

## **Peste pneumônica no século XXI: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento, preparação epidemiológica e lacunas no desenvolvimento de vacinas**

Pneumonic plague in the 21st century: pathophysiology, diagnosis, treatment, epidemiological preparedness and gaps in vaccine development

Michelle Aires da Silva<sup>1</sup>; Izabele Marques Cardoso; Maria Rosa Cardoso Rodrigues Hay Mussi; Maria Roberta Cardoso Rodrigues Oliveira; Daniel Teixeira de Farias; Claudio Francisco André Júnior; Rebeca Aparecida Fabro de Melo; Jean Carlos Casagrande; Isabela Ortiz Vilela; Renata Vasconcelos Xavier de Oliveira; Jucilene Quesia Costa Cerqueira; Jaelton Marcelino de Sousa; Jaime Vieira Crespo<sup>2</sup>

“Este artigo é uma versão ampliada do trabalho anteriormente publicado em <https://www.revistaft.com/ft/article/view/2565>, com inclusão de material complementar e análises adicionais.”

### **RESUMO**

A peste pneumônica é uma forma grave da infecção por *Yersinia pestis*, caracterizada por rápida evolução pulmonar, potencial de insuficiência respiratória, sepse e transmissão entre contatos próximos durante a fase sintomática. Este artigo integra fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento, quimioprofilaxia, prevenção, preparação epidemiológica e desenvolvimento de vacinas, com análise contextual de um evento investigado em Irkutsk, Rússia, em 2026. Realizou-se análise documental e atualização clínico-epidemiológica, com busca de literatura biomédica indexada no PubMed, documentos da Organização Mundial da Saúde e do Ministério da Saúde do Brasil, além de fontes jornalísticas utilizadas exclusivamente para reconstrução temporal do evento russo. Especial atenção foi dada às plataformas vacinais F1/LcrV, às vacinas vivas atenuadas e aos vetores adenovirais. Os dados recentes mostram resultados pré-clínicos robustos em modelos animais

---

<sup>1</sup> Universidad Sudamericana (UNISUD), Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, Sede Pedro Juan Caballero, Paraguay.

<sup>2</sup> Orientador

e, em 2026, avanço de uma candidata adenoviral F1-V para ensaio clínico de fase I; contudo, não existe vacina licenciada para uso rotineiro da população geral. A análise epidemiológica acrescenta mortalidade, letalidade, risco de transmissão e comparação histórica brasileira, mantendo a distinção entre óbito documentado, caso confirmado e evento suspeito. Conclui-se que a principal estratégia imediata permanece o reconhecimento precoce, isolamento, diagnóstico, tratamento antimicrobiano oportuno e investigação de contatos, enquanto a vacinação representa uma linha de pesquisa prioritária para prevenção futura. Como ampliação analítica, o manuscrito organiza as barreiras ao desenvolvimento de vacinas em perguntas de pesquisa: demonstração de eficácia em surtos raros e imprevisíveis; definição de correlatos de proteção e de evidências pré-clínicas; planejamento regulatório; sustentabilidade do financiamento; e avaliação do custo total e da biossegurança das plataformas de fabricação. A correspondência acadêmica utilizada para formular essas perguntas é tratada como motivação, não como evidência científica ou endosso do artigo. A análise dos substratos celulares e dos riscos biológicos é apresentada como uma linha complementar proposta pela autora, cuja relevância específica para candidatos contra *Yersinia pestis* requer avaliação documental comparativa.

**Palavras-chave:** *Yersinia pestis*; peste pneumônica; fisiopatologia; vigilância epidemiológica; vacinas; F1/LcrV; saúde pública; Ciências da Saúde.

## ABSTRACT

Pneumonic plague is a severe form of *Yersinia pestis* infection characterized by rapid pulmonary deterioration, potential respiratory failure, sepsis and transmission among close contacts during symptomatic disease. This article integrates pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, prevention, epidemiological preparedness and vaccine development, using the 2026 Irkutsk, Russia, event as temporal context. The study uses documentary and clinical-epidemiological analysis based on PubMed-indexed literature, WHO and Brazilian Ministry of Health documents, with news sources used only to reconstruct the public timeline. The revised analysis separates mortality, case fatality and transmission risk and adds historical Brazilian comparisons and vulnerable-group evidence. No vaccine is currently licensed for routine population use. Early recognition, isolation, laboratory diagnosis, timely antimicrobial treatment and contact investigation remain the immediate public-health priorities.

**Keywords:** Yersinia pestis; pneumonic plague; pathophysiology; epidemiological surveillance; vaccines; F1/LcrV; public health; Health Sciences.

**FIGURA — MAPA DAS LACUNAS E ESTRATÉGIAS DE PESQUISA**



Fonte: elaboração própria de Michelle Aires da Silva, com base na pesquisa bibliográfica e na síntese conceitual desenvolvida neste manuscrito. Infográfico didático original; não constitui material oficial da Universidade de Oxford nem reprodução literal de conteúdo institucional.

## 1 INTRODUÇÃO

A peste é uma zoonose bacteriana causada por *Yersinia pestis*, bacilo Gram-negativo associado a ciclos naturais envolvendo pequenos mamíferos e pulgas. A infecção humana pode ocorrer após picada de pulgas infectadas, contato com tecidos ou fluidos contaminados e, na forma pneumônica primária, por inalação de partículas respiratórias contendo o agente.

Entre as apresentações clínicas, a peste pneumônica assume especial importância por sua evolução potencialmente fulminante e pela possibilidade de transmissão entre pessoas em contatos próximos.

Apesar da associação histórica da peste com grandes pandemias, a doença permanece relevante em saúde pública porque focos naturais persistem e episódios ocupacionais ou comunitários podem exigir resposta rápida. O evento noticiado na região de Irkutsk, Rússia, em 2026, envolvendo uma trabalhadora de instituto antipeste que evoluiu com pneumonia grave e contatos colocados sob observação, reacendeu a necessidade de vigilância. Entretanto, informações públicas divergentes exigem cautela para que um evento investigado não seja apresentado como surto confirmado.

O objetivo deste artigo é integrar os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e epidemiológicos da peste pneumônica e discutir a preparação dos serviços de saúde diante de um caso suspeito, com apoio de material visual didático que permita relacionar mecanismos biológicos, sintomas e complicações.

## **2 METODOLOGIA**

Foi realizada busca documental multibase para reduzir a dependência de uma única fonte. Foram consultados literatura biomédica indexada no PubMed/MEDLINE, registros e literatura complementar disponíveis em SciELO, documentos técnicos da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/PAHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Ministério da Saúde do Brasil e materiais institucionais da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Foram utilizados termos combinados relacionados a “*Yersinia pestis*”, “pneumonic plague”, “plague vaccine”, “F1 LcrV”, “treatment of human plague”, “plague surveillance”, “pregnancy”, “children” e “elderly”. Foram priorizadas revisões sistemáticas, estudos clínicos, estudos observacionais, estudos pré-clínicos, documentos de vigilância e recomendações oficiais. A busca documental descrita no manuscrito foi atualizada em 7 de outubro de 2026, com atenção especial às evidências terapêuticas, vacinação, grupos vulneráveis, vigilância de focos naturais e ao evento investigado em Irkutsk. Para a ampliação sobre barreiras ao desenvolvimento vacinal, foi realizada uma síntese narrativa exploratória da literatura de revisão e de documentos regulatórios citados no manuscrito. A resposta por e-mail atribuída ao Professor Sir Andrew Pollard foi utilizada exclusivamente para delimitar perguntas de pesquisa e não foi considerada fonte de evidência

científica. A análise específica de custos e substratos celulares permanece exploratória: não se declara ter concluído uma revisão sistemática reproduzível nem uma estimativa de custo específica para vacinas contra a peste. Uma futura atualização deverá registrar bases, estratégias completas, datas de busca, critérios de inclusão/exclusão e fluxo de seleção.

**Critérios de inclusão.** Foram elegíveis: (1) artigos originais, revisões sistemáticas e revisões de escopo pertinentes à peste humana, com prioridade para peste pneumônica; (2) estudos clínicos e observacionais sobre diagnóstico, tratamento, quimioprofilaxia, transmissão, grupos vulneráveis e desfechos; (3) estudos pré-clínicos sobre vacinas e contramedidas terapêuticas, identificados explicitamente como evidência experimental; (4) documentos técnicos e dados epidemiológicos de organismos oficiais (OMS, OPAS, CDC, ECDC, Ministério da Saúde e Fiocruz); e (5) fontes jornalísticas identificáveis apenas para reconstruir a cronologia pública do evento de Irkutsk, sem utilizá-las para confirmar diagnóstico ou contagem de casos.

**Critérios de exclusão.** Foram excluídos da síntese de evidências clínicas os textos sem autoria ou origem verificável, duplicatas, notícias sem fonte rastreável, opiniões sem dados ou método explícito, estudos sem relação direta com os objetivos e afirmações sobre eficácia humana derivadas exclusivamente de experimentos animais. Notícias e comunicados não foram tratados como prova laboratorial. Quando uma referência apresentava metadados incompletos ou inconsistentes, ela não deveria sustentar isoladamente uma afirmação quantitativa ou clínica; a referência foi mantida para auditoria editorial, devendo ser corrigida ou substituída por fonte verificável antes da submissão.

**Seleção e síntese das evidências.** A seleção foi organizada em etapas conceituais: identificação por busca nas bases e fontes institucionais; triagem por título/resumo ou descrição do documento; leitura de texto completo quando disponível; avaliação de pertinência ao objetivo; e extração narrativa dos dados sobre população, desenho, desfechos, limitações e aplicabilidade. As evidências foram agrupadas em quatro domínios: clínica/terapêutica; diagnóstico e transmissão; epidemiologia/vigilância; e vacinas/contramedidas. Resultados pré-clínicos, dados históricos, recomendações oficiais e relatos jornalísticos foram mantidos em categorias distintas. Como o material de trabalho não continha planilha de triagem com contagens reproduzíveis de registros identificados, duplicatas, exclusões e textos completos, não são informados números de fluxo PRISMA nem se afirma que esta seja uma revisão sistemática com busca exaustiva.

**Avaliação crítica e limitações metodológicas.** A força da evidência foi interpretada qualitativamente segundo o desenho, a consistência, a proximidade com a pergunta clínica e a

aplicabilidade ao contexto humano. Ensaaios clínicos e revisões sistemáticas de dados humanos foram priorizados para recomendações terapêuticas; estudos animais foram utilizados somente para descrever desenvolvimento experimental; documentos oficiais fundamentaram recomendações de vigilância; e notícias foram usadas exclusivamente para cronologia. Não foi realizada metanálise. A ausência de protocolo prospectivo registrado, de dupla triagem independente e de contagens de seleção impede classificar o trabalho como revisão sistemática formal; por isso, o desenho é apresentado como análise documental e síntese crítica de evidências.

O desenho do estudo é de análise documental e atualização clínico-epidemiológica, com síntese crítica de evidências provenientes de literatura biomédica, documentos oficiais e registros epidemiológicos. A abordagem não utiliza revisão narrativa como desenho metodológico principal e não se apresenta como pesquisa experimental; trata-se de um estudo científico documental, com análise comparativa de evidências clínicas, terapêuticas, epidemiológicas e translacionais.

O evento russo de 2026 foi utilizado exclusivamente como contexto temporal e epidemiológico. Relatos jornalísticos foram considerados apenas para reconstrução do contexto público e não foram utilizados isoladamente para estabelecer diagnóstico, incidência, causalidade ou número de casos. O manuscrito não inventa dados clínicos ou laboratoriais do evento e mantém a distinção entre hipótese, relato e evidência confirmada.

As figuras apresentadas foram produzidas para este manuscrito com finalidade didática e foram mantidas em sequência, sem substituição das imagens científicas anteriormente incorporadas. A presente versão acrescenta um infográfico de síntese sobre peste pneumônica e mantém as figuras de fisiopatologia, vacinas, fluxo clínico, preparação do Brasil e fluxo pediátrico.

### **3 AGENTE ETIOLÓGICO E FORMAS CLÍNICAS**

*Yersinia pestis* é um cocobacilo Gram-negativo zoonótico. As principais apresentações humanas são bubônica, septicêmica e pneumônica. A forma bubônica caracteriza-se por febre aguda e linfadenite dolorosa, com formação de bubões. A forma septicêmica ocorre quando o agente se dissemina pela corrente sanguínea e pode produzir choque, alterações hemorrágicas e falência de órgãos. A forma pneumônica acomete o parênquima pulmonar e apresenta maior importância para transmissão respiratória entre contatos próximos.

A peste pneumônica pode ser primária, após inalação direta do agente, ou secundária, decorrente de disseminação de uma forma bubônica ou septicêmica. Em ambas, a evolução clínica pode ser rápida, tornando essencial a combinação entre reconhecimento sindrômico, contexto epidemiológico e início oportuno do tratamento.

#### **4 TRANSMISSÃO E FISIOPATOLOGIA**

Na forma pneumônica primária, partículas respiratórias contendo *Y. pestis* alcançam as vias aéreas distais e os alvéolos. A bactéria interage com componentes da imunidade inata, especialmente macrófagos alveolares, e utiliza fatores de virulência que favorecem sobrevivência e multiplicação. O antígeno capsular F1, o sistema de secreção do tipo III e proteínas efetoras Yop participam da interferência na fagocitose e na sinalização de células imunes.

A progressão da infecção desencadeia intensa resposta inflamatória, com recrutamento de neutrófilos e produção de mediadores pró-inflamatórios. O dano ao epitélio alveolar e ao endotélio vascular altera a barreira alvéolo-capilar, promovendo edema e formação de exsudato. O preenchimento dos espaços alveolares e a lesão da interface de troca gasosa reduzem a eficiência da oxigenação e podem produzir hipoxemia.

A evolução pode incluir consolidação pulmonar extensa, pneumonia necrosante e, em quadros graves, síndrome do desconforto respiratório agudo. A disseminação hematogênica permite bacteremia e sepse, podendo resultar em choque séptico, coagulopatia, lesão renal aguda, disfunção hepática, comprometimento neurológico e falência de múltiplos órgãos.

**1. Exposição.** Inalação de partículas respiratórias contendo *Yersinia pestis* em contato próximo com pessoa com peste pneumônica.

**2. Chegada ao pulmão.** Deposição nas vias aéreas distais e nos alvéolos. O agente entra em contato com células da imunidade inata.

**3. Sobrevivência bacteriana.** A bactéria consegue sobreviver e se multiplicar, favorecendo a progressão da infecção e a evasão de mecanismos imunes.

**4. Inflamação intensa.** Ativação da resposta inflamatória pulmonar, com recrutamento celular e dano tecidual.

**5. Lesão alvéolo-capilar.** Inflamação e edema comprometem a barreira alvéolo-capilar. Há redução da troca gasosa e da oxigenação, podendo ocorrer hipoxemia.

**6. Comprometimento respiratório.** Tosse, dispneia e dor torácica; nos casos graves, hipoxemia e insuficiência respiratória aguda.

**7. Disseminação sistêmica.** A infecção pode evoluir para bacteremia, sepse, choque e falência de múltiplos órgãos.

**Síntese clínica:** a incubação geralmente é curta. Podem surgir febre e sintomas sistêmicos, seguidos de tosse e dispneia, com deterioração rápida nos casos graves. O reconhecimento imediato e o tratamento precoce são fundamentais.

## 5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O período de incubação é geralmente curto. A apresentação inicial pode ser inespecífica, com febre alta, calafrios, cefaleia, mialgia, astenia, náuseas e vômitos. Na forma pneumônica predominam tosse, dispneia, dor torácica e expectoração, que pode ser hemoptoica. Em descrições clínicas clássicas, a expectoração pode evoluir de aspecto inicialmente claro para material intensamente avermelhado e espumoso, descrito em fontes clínicas e de divulgação científica como semelhante a “xarope de framboesa”; essa característica deve ser entendida como sinal de gravidade e possível hemorragia pulmonar, e não como achado obrigatório. A deterioração respiratória pode ocorrer rapidamente, com hipoxemia e necessidade de suporte ventilatório nos casos graves. A OMS destaca que a peste pneumônica não tratada pode evoluir para óbito em 18–24 horas, enquanto o diagnóstico e o tratamento precoces aumentam substancialmente a possibilidade de recuperação. [1, 2]

A suspeita clínica deve aumentar diante da associação entre pneumonia de evolução rápida e contexto epidemiológico compatível. Exposição ocupacional a *Y. pestis*, contato próximo com caso suspeito ou confirmado, exposição a animais ou vetores em áreas de risco e presença de outros sinais de peste devem ser considerados na avaliação.

Nos casos avançados, a doença pode apresentar bacteremia, sepse, choque, coagulopatia, disfunção renal, comprometimento hepático e falência de múltiplos órgãos. A rapidez da progressão reduz a margem de segurança para atrasos no diagnóstico e na primeira dose de antimicrobiano.

## 6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico combina avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial. Amostras de sangue, escarro e material de bubão, quando presente, podem ser encaminhadas para investigação. Cultura bacteriana permanece importante para confirmação, enquanto PCR e

métodos de detecção de antígeno podem contribuir para identificação rápida em contextos apropriados.

A confirmação laboratorial é fundamental para a vigilância, mas não deve ser utilizada como justificativa para retardar o tratamento de um paciente com suspeita clínica e epidemiológica relevante. A coleta deve obedecer às normas de biossegurança e ser realizada em articulação com laboratório de referência.

## **7 TRATAMENTO ANTIMICROBIANO**

A peste pneumônica exige tratamento antimicrobiano imediato quando a suspeita clínica e epidemiológica é relevante. A confirmação laboratorial é importante para vigilância, mas não deve atrasar a terapêutica. O Ministério da Saúde orienta início precoce, idealmente nas primeiras horas, devido à rápida progressão da doença.

Entre as opções recomendadas encontram-se aminoglicosídeos, como gentamicina e estreptomicina, além de fluoroquinolonas e, em situações selecionadas, tetraciclina como doxiciclina, conforme recomendações sanitárias atualizadas e características clínicas do paciente. A OMS passou a incluir ciprofloxacino, levofloxacino e moxifloxacino entre opções de primeira linha para peste pneumônica ou septicêmica, com baixa certeza de evidência. A peste pneumônica apresenta elevada gravidade clínica e o risco de desfecho desfavorável aumenta quando o tratamento é retardado, razão pela qual a suspeita clínica e epidemiológica deve desencadear resposta precoce.

É importante corrigir uma possível confusão terapêutica: amoxicilina não é um tratamento recomendado de rotina para peste pneumônica. A amoxicilina pertence ao grupo das penicilinas, e o próprio material do Ministério da Saúde informa que penicilina não deve ser utilizada. Gentamicina, por sua vez, é um aminoglicosídeo e é administrada por via parenteral; não corresponde a uma combinação “amoxicilina + gentamicina” indicada para peste.

A duração deve seguir o protocolo vigente e a resposta clínica. A quimioprofilaxia pós-exposição é uma intervenção distinta do tratamento de doença estabelecida.

### **7.1 EVIDÊNCIAS TERAPÊUTICAS INDEXADAS NO PUBMED**

Nelson et al. revisaram 762 casos humanos publicados entre 1937 e 2019 e observaram letalidade global de 20%, com diferentes classes antimicrobianas associadas a

desfechos favoráveis, embora a evidência seja heterogênea. Em ensaio clínico randomizado realizado na Tanzânia, gentamicina e doxiciclina apresentaram respostas favoráveis entre sobreviventes, com perfil renal que favoreceu cautela no uso de aminoglicosídeos. Esses dados reforçam que a seleção deve ser individualizada e que o tempo até o início do tratamento é determinante.

## **7.2 TRATAMENTO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA**

Na população pediátrica, a peste pneumônica deve ser tratada como uma emergência infecciosa de rápida progressão. A conduta não deve aguardar a confirmação laboratorial quando a suspeita clínica e epidemiológica for relevante. As recomendações devem ser individualizadas segundo idade, peso, gravidade, função renal, alergias e disponibilidade dos antimicrobianos. O CDC inclui fluoroquinolonas e aminoglicosídeos entre as opções de primeira linha para peste pneumônica ou septicêmica em crianças. [3]

Em doença pneumônica ou septicêmica grave, recomendações internacionais consideram terapia inicial com dois antimicrobianos de classes distintas, com posterior redução da terapia após melhora clínica. Gentamicina ou estreptomicina podem integrar esse tratamento. Doxiciclina possui papel específico em determinadas formas de peste e situações clínicas; seu uso pediátrico deve seguir protocolo especializado. [4]

É importante distinguir tratamento dirigido da cobertura empírica de pneumonia. A associação vancomicina + gentamicina não deve ser apresentada como esquema específico de primeira linha para *Yersinia pestis*. A vancomicina pode ser considerada na cobertura empírica de pneumonia grave quando houver indicação clínica para cobertura de agentes Gram-positivos resistentes, enquanto o tratamento da peste deve conter antimicrobiano com atividade comprovada contra *Y. pestis*. [4]

A terapia pediátrica também deve contemplar suporte respiratório, avaliação hemodinâmica, monitorização de função renal e identificação precoce de sepse ou choque. Em qualquer cenário de suspeita, a coleta de amostras deve ser realizada quando possível sem atrasar o início do tratamento. [3]

## **8 TRATAMENTO, CURA ATUAL E TERAPIAS EM INVESTIGAÇÃO**

A pesquisa translacional busca terapias dirigidas a fatores de virulência de *Y. pestis*, incluindo anticorpos monoclonais contra antígenos como F1 e LcrV. Esses produtos podem

neutralizar estruturas ou mecanismos necessários à virulência bacteriana e representam uma linha promissora de investigação para futuras contramedidas.

A peste não é uma doença sem cura: quando reconhecida e tratada precocemente com antimicrobianos apropriados, pode ser curada. O ponto científico atual não é a descoberta de uma 'cura' inexistente, mas a ampliação da segurança terapêutica, a redução da mortalidade em apresentações pneumônicas graves e a criação de alternativas para eventuais cepas resistentes. Não há, até 5 de outubro de 2026, uma terapia experimental aprovada que substitua a antibioticoterapia como tratamento padrão.

A perspectiva de desenvolvimento de terapias complementares é particularmente relevante diante da possibilidade de resistência antimicrobiana. Em 2026, estudos pré-clínicos publicados no PubMed descreveram anticorpos monoclonais capazes de proteger camundongos contra cepas virulentas e resistentes, enquanto estudos anteriores demonstraram atividade pós-exposição de coquetéis de bacteriófagos e de inibidores de LpxC. Essas estratégias são promissoras, mas continuam experimentais e não constituem tratamento de rotina em seres humanos. [5–7]

Estudos indexados no PubMed também descrevem anticorpos monoclonais dirigidos a antígenos de *Y. pestis*. Anticorpos contra o antígeno F1 demonstraram proteção em modelos murinos de peste pneumônica, enquanto trabalhos com anticorpos contra o antígeno V/LcrV mostram potencial como contramedidas imunológicas. Esses resultados são promissores, porém permanecem pré-clínicos e não autorizam sua apresentação como tratamento curativo de rotina em seres humanos. PMIDs: 38954719 e 35919741.

Síntese clínica atual: a peste pneumônica já possui tratamento curativo baseado em antimicrobianos quando instituído precocemente; o principal desafio permanece reduzir o atraso diagnóstico e ampliar opções para resistência antimicrobiana. A vacinação e as terapias imunológicas representam estratégias de prevenção e complementação futuras, não substitutos atuais do tratamento. [3, 1, 5]

## **9 QUIMIOPROFILAXIA E CONTATOS**

Contatos de alto risco de um caso de peste pneumônica podem necessitar de quimioprofilaxia pós-exposição conforme avaliação das autoridades sanitárias. A indicação depende do tipo, intensidade e duração da exposição. O acompanhamento deve incluir orientação sobre sinais de doença, vigilância durante o período recomendado e acesso imediato à avaliação clínica se surgirem sintomas.

A profilaxia não deve ser confundida com o tratamento de doença estabelecida. A seleção do antimicrobiano, dose e duração deve respeitar protocolo atualizado, características individuais e orientação da vigilância epidemiológica.

## **10 PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFEÇÃO**

A prevenção envolve controle de reservatórios e vetores em áreas de risco, redução da exposição a pulgas, cuidado na manipulação de animais e carcaças potencialmente infectados e educação sanitária. Para peste pneumônica, o controle da transmissão requer identificação precoce, isolamento apropriado, proteção dos profissionais, higiene das mãos, coleta segura de amostras, notificação e rastreamento de contatos.

Em áreas de fronteira ou com fluxo internacional, a articulação entre vigilância, assistência, laboratório, regulação e autoridades sanitárias é fundamental. A comunicação de risco deve evitar alarmismo e, ao mesmo tempo, transmitir de forma clara a necessidade de avaliação imediata diante de sinais compatíveis.

## **11 VACINAS CONTRA YERSINIA PESTIS: EVOLUÇÃO, MECANISMOS E ESTADO ATUAL**

Não há vacina contra peste recomendada para vacinação populacional de rotina. A OMS reserva a vacinação para grupos de alto risco em circunstâncias específicas, como determinados profissionais de laboratório com exposição ocupacional contínua. Historicamente, foram utilizadas formulações de células inteiras inativadas e vacinas vivas atenuadas; limitações de reatogenicidade, segurança e proteção contra a forma pneumônica estimularam o desenvolvimento de plataformas mais definidas. A vacinação não substitui biossegurança, controle de exposição, vigilância, diagnóstico precoce ou tratamento antimicrobiano. [1].

A pesquisa contemporânea concentra-se especialmente nos antígenos F1 e LcrV. F1 é um componente capsular associado à evasão imune, enquanto LcrV participa do sistema de secreção tipo III e da interação da bactéria com células hospedeiras. Candidatas baseadas nesses antígenos buscam induzir anticorpos neutralizantes e, para a peste pneumônica, também respostas celulares capazes de contribuir para a proteção pulmonar.

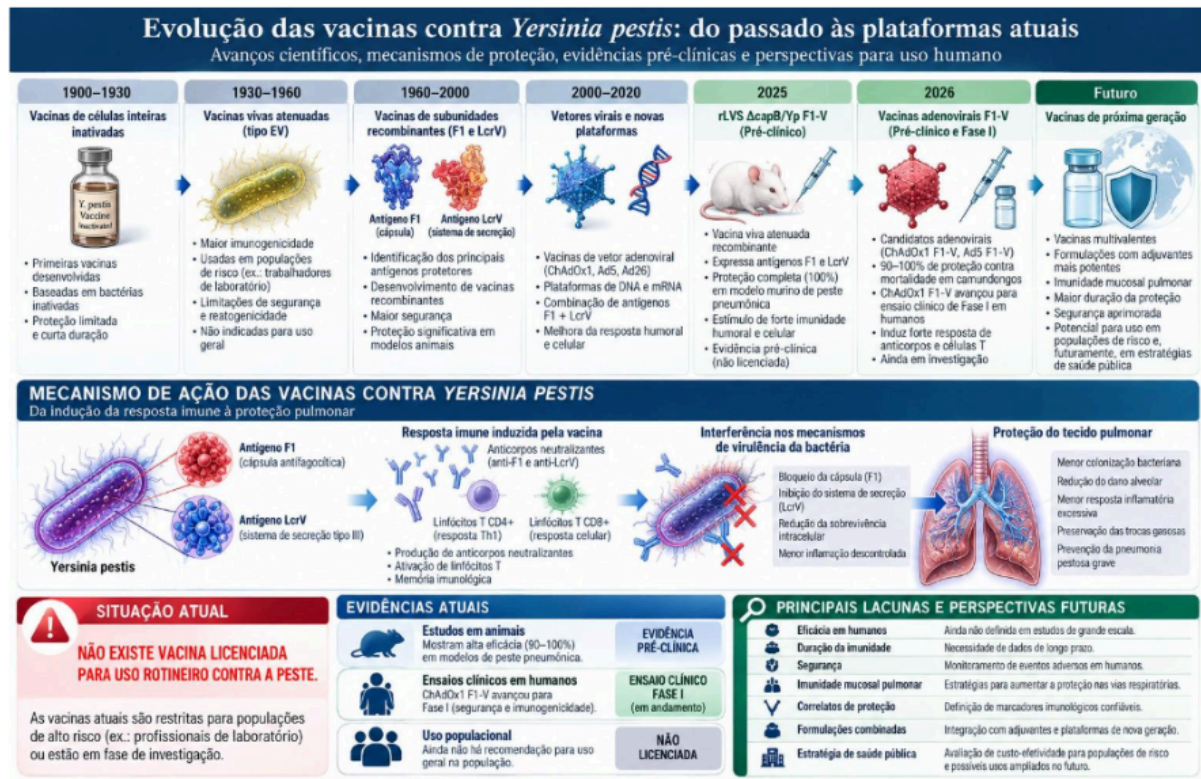
Em 2025, a candidata viva atenuada recombinante rLVS  $\Delta$ capB/Yp F1-V, que expressa uma fusão F1-LcrV, produziu proteção contra desafio respiratório letal em camundongos no

modelo experimental publicado. O resultado é pré-clínico: não demonstra eficácia clínica em seres humanos nem disponibilidade de vacina para uso assistencial. [8].

Estudos pré-clínicos com vetores adenovirais que expressam F1 e LcrV relataram proteção contra desafio respiratório em modelos animais. Esses resultados justificam pesquisa translacional, mas não devem ser descritos como eficácia comprovada em seres humanos. Qualquer referência a ensaio clínico deve ser vinculada ao registro e à publicação primária correspondente, distinguindo claramente avaliação de segurança/imunogenicidade de demonstração de eficácia clínica. [9, 10].

Ainda permanecem lacunas importantes: eficácia clínica contra peste pneumônica em humanos, duração da proteção, correlatos imunológicos confiáveis, segurança, proteção de mucosa respiratória e possibilidade de uso estratégico em populações de alto risco. Portanto, os resultados atuais devem ser descritos como evidência pré-clínica promissora e início de avaliação clínica, e não como vacina comprovadamente eficaz para uso populacional.

**Figura 1. Evolução das plataformas vacinais contra *Yersinia pestis*, mecanismos imunológicos propostos e estado das evidências até 2026. A figura diferencia plataformas históricas, candidatas pré-clínicas e a candidata adenoviral F1-V em investigação clínica.**



Fonte: elaboração de Michelle Aires da Silva com base em literatura indexada e fontes institucionais.

**Tabela 1. Evolução das principais estratégias vacinais contra peste.**

| Período/estratégia | Plataforma                           | Principal mecanismo                                      | Situação                                                                  |
|--------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Histórica          | Células inteiras inativadas          | Resposta predominantemente humoral; múltiplas doses      | Limitações para peste pneumônica; não licenciada para uso rotineiro atual |
| Século XX          | Vivas atenuadas, incluindo EV        | Imunidade humoral e celular                              | Uso histórico em populações de risco; preocupações de segurança           |
| 2000–2020          | Subunidades F1/LcrV e vetores virais | Anticorpos contra F1/LcrV + resposta celular             | Pré-clínica                                                               |
| 2025               | rLVS ΔcapB/Yp F1-V                   | F1/LcrV; resposta humoral e celular                      | Proteção completa em modelo murino; pré-clínica                           |
| 2026               | Adenoviral F1-V / ChAdOx1 F1-V       | Expressão de F1-V e indução de imunidade humoral/celular | ChAdOx1 F1-V avançou para fase I; investigação clínica                    |

## **12 PLATAFORMAS VACINAIS E A EXPERIÊNCIA DAS VACINAS RESPIRATÓRIAS**

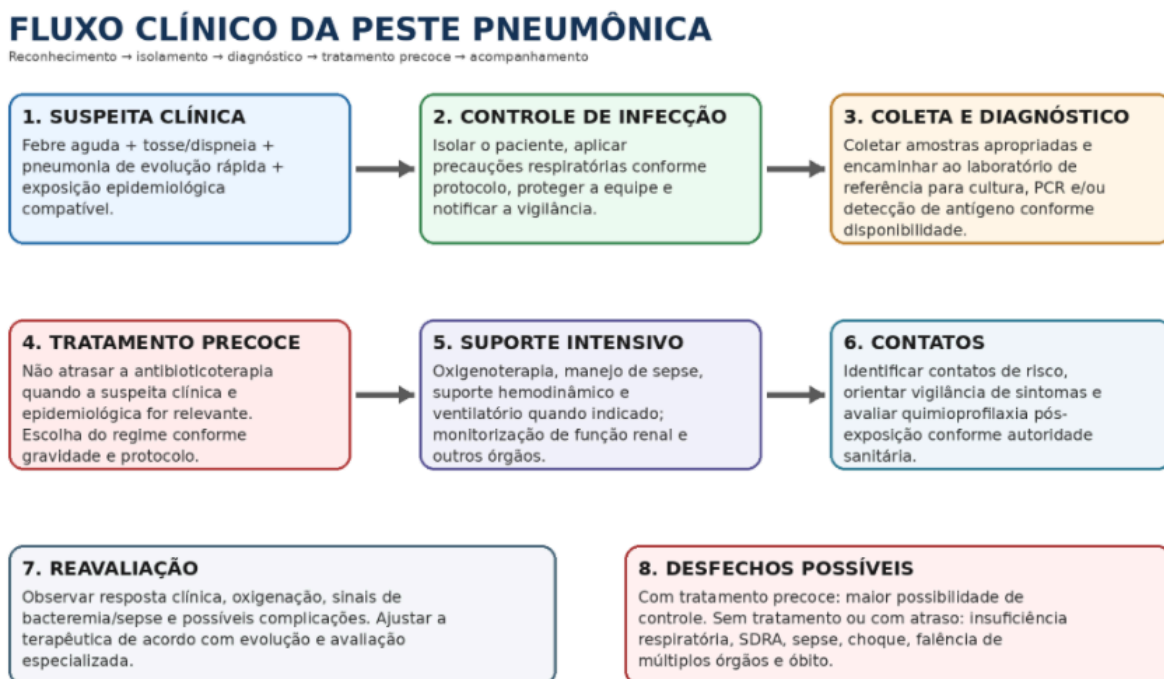
A experiência acumulada com plataformas virais durante a pandemia de COVID-19 aumentou a capacidade tecnológica para desenvolver vacinas contra patógenos respiratórios, mas não significa que uma vacina contra SARS-CoV-2 proteja contra *Y. pestis*. São agentes etiológicos distintos, com antígenos e mecanismos de patogenicidade diferentes. O valor da experiência da COVID-19 está principalmente na plataforma tecnológica, na velocidade de desenvolvimento e na infraestrutura de ensaios clínicos.

Para a peste pneumônica, uma candidata ideal deverá combinar segurança, imunogenicidade sistêmica e proteção relevante nas vias respiratórias. A indução de imunidade mucosal e celular é uma das principais áreas de investigação.

## **13 FLUXO CLÍNICO E RESPOSTA DIANTE DE CASO SUSPEITO**

A resposta deve integrar reconhecimento sindrômico, proteção da equipe, isolamento, notificação, coleta de amostras, tratamento precoce, investigação epidemiológica, rastreamento de contatos e quimioprofilaxia quando indicada.

**Figura 2. Fluxo clínico, diagnóstico, tratamento, suporte e acompanhamento de contatos diante de suspeita de peste pneumônica.**



Fonte: elaboração de Michelle Aires da Silva.

## 14 EVENTO DE IRKUTSK, RÚSSIA, EM 2026

No início de outubro de 2026, a morte de uma trabalhadora de 28 anos do Instituto de Pesquisa Antipeste de Irkutsk, na Sibéria, Federação Russa, após hospitalização por pneumonia grave em 29 de setembro, motivou investigação sanitária, epidemiológica e laboratorial. A trabalhadora morreu em 2 de outubro. Em informe publicado em 10 de outubro, a Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou que a causa permanecia sem diagnóstico etiológico confirmado. Segundo informações transmitidas pelas autoridades russas, não havia registro recente de peste na região de Irkutsk; os testes realizados na trabalhadora e nos contatos não identificaram peste nem outros patógenos de alto risco pesquisados. As autoridades informaram que mais de 5.500 testes foram realizados e que o acompanhamento dos contatos foi concluído após sete dias, sem identificação de transmissão em curso. Portanto, o episódio deve ser descrito como um óbito após pneumonia de etiologia indeterminada, e não como morte confirmada por peste pneumônica. [11, 12].

A resposta inicial incluiu a constituição de uma comissão sanitária e epidemiológica, identificação e avaliação dos contatos, testagem laboratorial e medidas preventivas. A OMS

confirmou que o hospital onde a paciente foi atendida adotou quarentena; os contatos identificados foram acompanhados em serviços de saúde ou em domicílio e permaneceram assintomáticos durante o período de observação. As autoridades russas informaram que duas investigações independentes não encontraram evidências de incidente de biossegurança ou bioproteção no instituto e que não foram identificados outros casos de pneumonia grave associados ao episódio. A OMS, contudo, ressaltou que a ausência de diagnóstico etiológico confirmado limita a avaliação independente do risco e que não recebeu informação suficiente para identificar o agente responsável pela morte. Assim, a investigação deve ser relatada sem afirmar que houve exposição ocupacional comprovada, vazamento ou acidente laboratorial. [11, 13].

#### **14.1 COOPERAÇÃO INTERNACIONAL E ALEGAÇÃO DE FECHAMENTO DA FRONTEIRA CHINESA**

A repercussão internacional incluiu uma declaração do Ministério das Relações Exteriores da China, em 6 de outubro de 2026, de que China e Rússia mantinham comunicação e cooperação para prevenir e controlar doenças infecciosas, incluindo a peste. Essa declaração não confirma fechamento da fronteira chinesa. Nas fontes oficiais consultadas, não foi encontrada confirmação de fechamento geral da fronteira entre a China continental e a Rússia, nem de proibição geral de passagem de pessoas devido a esse episódio. A OMS declarou que não recomenda restrições de viagem ou comércio relacionadas ao evento. A manchete viral de que a China teria “fechado o cerco” deve, portanto, ser tratada como não comprovada, e não como fato estabelecido. [14, 11, 15].

É importante distinguir a China continental de Hong Kong, Região Administrativa Especial da República Popular da China. Em 12 de outubro de 2026, o Centro de Proteção da Saúde de Hong Kong anunciou medidas preventivas para viajantes em voos relevantes procedentes da Rússia, incluindo vigilância sanitária no aeroporto, verificação de temperatura e avaliação de passageiros sintomáticos, além de orientações para declarar viagem recente à região de Irkutsk. A autoridade de Hong Kong informou, ao mesmo tempo, que não havia evidência de transmissão em curso e avaliou como baixo o impacto imediato à saúde pública local. Essas medidas representam vigilância e triagem sanitária em Hong Kong, não evidência de que a China continental tenha fechado sua fronteira com a Rússia. A resposta epidemiológica proporcional envolve comunicação internacional, avaliação clínica, diagnóstico laboratorial e vigilância de viajantes conforme o risco, sem inferir transmissão

internacional a partir de uma única morte de etiologia indeterminada. [16, 11].

#### **14.2 ALERTA DA EMBAIXADA DOS ESTADOS UNIDOS E INTERPRETAÇÃO DO RISCO**

Em 6 de outubro de 2026, a Embaixada dos Estados Unidos na Rússia publicou um alerta de saúde informando que acompanhava relatos da imprensa sobre a morte de uma trabalhadora de um instituto antipeste em Irkutsk, a suspeita de peste pneumônica e medidas de quarentena. A embaixada orientou cidadãos que estivessem na área a seguir as autoridades sanitárias locais, evitar instalações afetadas e procurar atendimento médico diante de febre ou sintomas respiratórios. Também recomendou monitorar a saúde por 14 dias após viagem a uma área afetada e preparar-se para mudanças nas condições locais. [17, 18].

A comunicação diplomática precisa ser interpretada com precisão: o alerta de saúde sobre Irkutsk foi emitido em resposta às notícias do episódio, enquanto a recomendação geral de nível 4 (“Do Not Travel”) para a Rússia já estava em vigor por razões de segurança, incluindo risco de detenção arbitrária e limitações à assistência consular. A orientação para que cidadãos norte-americanos deixassem a Rússia não deve, portanto, ser descrita como uma ordem de evacuação exclusivamente motivada por uma epidemia confirmada de peste. [17, 19].

A existência do alerta norte-americano demonstra precaução diplomática e preocupação com a incerteza inicial, mas não confirma a etiologia da pneumonia nem transmissão internacional. Na atualização da OMS disponível em 14 de outubro de 2026, a morte permanecia classificada como pneumonia de etiologia indeterminada; as autoridades russas informaram resultados negativos para os patógenos de alto risco pesquisados, ausência de casos secundários relacionados e inexistência de incidente de biossegurança identificado em duas investigações. A OMS não identificou evidência de transmissão em andamento e não recomendou restrições de viagem ou comércio relacionadas ao evento. [11].

Implicação para o Modelo MICHELLE: alertas diplomáticos, comunicados sanitários e decisões de controle de fronteiras devem ser tratados como indicadores distintos. A resposta recomendada é verificar a fonte primária, classificar o nível de evidência, intensificar vigilância e triagem clínica quando houver justificativa epidemiológica e rever periodicamente as medidas. Restrições amplas de viagem ou fechamento de fronteiras não devem ser propostos como consequência automática de um alerta ou de um óbito sem diagnóstico; devem depender de avaliação de risco, evidências de transmissão e análise de

proporcionalidade, conforme o Regulamento Sanitário Internacional.

### **14.3 PERMAFROST E VÍRUS ANTIGOS: UM ALERTA PARA VIGILÂNCIA DE AMEAÇAS BIOLÓGICAS**

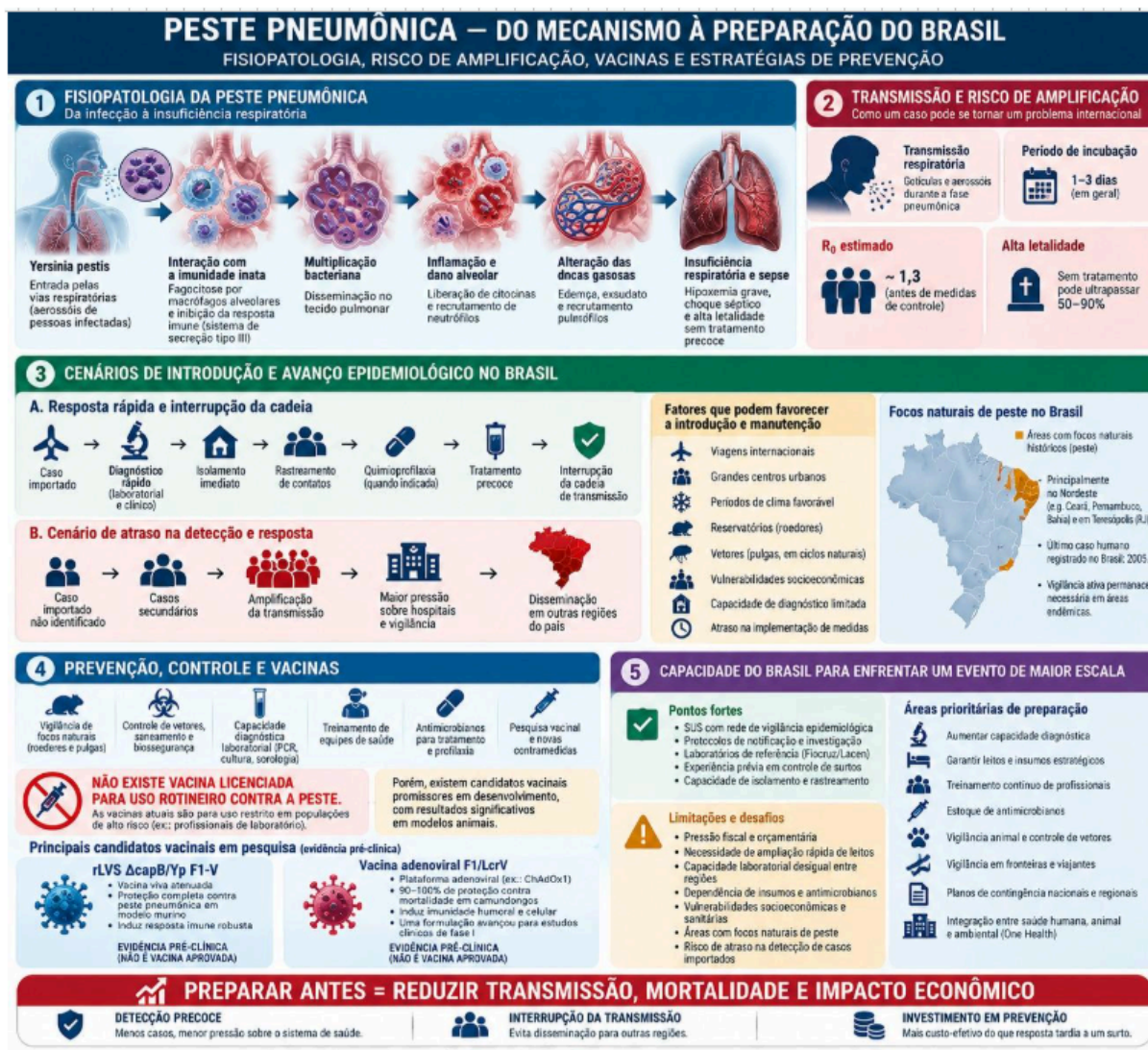
A discussão contemporânea sobre ameaças biológicas emergentes também precisa considerar a preservação de agentes infecciosos em ambientes criogênicos. Estudos conduzidos por pesquisadores franceses, russos e alemães demonstraram que vírus gigantes podem permanecer viáveis em amostras de permafrost siberiano por dezenas de milhares de anos. Em estudo publicado em 2023, foram caracterizados 13 vírus isolados de sete amostras antigas de permafrost, além de amostras do rio Lena e de criossolo de Kamchatka; os isolados pertenciam a diferentes grupos de vírus gigantes e foram capazes de infectar e se replicar em *Acanthamoeba* spp. em condições laboratoriais. Uma das amostras apresentava idade estimada de até 48.500 anos. [20]

O achado é relevante para a biossegurança e para a vigilância ambiental, mas deve ser interpretado sem extrapolações. Os vírus recuperados nesse estudo foram selecionados e estudados em um sistema experimental baseado em amebas, e não há evidência de que esses vírus antigos causem doença em seres humanos. Por isso, a expressão jornalística “vírus zumbi” não constitui uma categoria científica nem demonstra a existência de uma ameaça pandêmica iminente. Revisão publicada em 2025 concluiu que, com as evidências disponíveis, não há demonstração de risco aumentado de emergência de vírus humanos a partir do permafrost em comparação com outras fontes ambientais, embora a vigilância continue sendo justificável diante das mudanças ambientais e climáticas. [21]

A relação com a peste pneumônica é indireta, porém epidemiologicamente importante. *Yersinia pestis* é uma bactéria, e os vírus recuperados do permafrost não representam evidência de reativação ou reemergência da peste. Entretanto, o fenômeno reforça um princípio central da Saúde Única: alterações ambientais podem modificar a exposição humana a agentes biológicos, reservatórios, vetores e ecossistemas anteriormente pouco acessíveis. No contexto siberiano, onde existem focos naturais de peste e onde atividades ambientais, mudanças climáticas e deslocamentos populacionais podem alterar interfaces entre humanos, animais e ambiente, a vigilância integrada deve considerar simultaneamente doenças conhecidas e sinais de agentes infecciosos emergentes. Assim, a principal contribuição dessa evidência para o presente artigo não é afirmar que um “vírus zumbi” causará peste ou outra pandemia, mas demonstrar a necessidade de incorporar vigilância ambiental, biossegurança,

caracterização laboratorial e avaliação de risco em estratégias modernas de preparação para ameaças infecciosas.

**Figura 3. Peste pneumônica: da fisiopatologia à preparação do Brasil. Integração entre transmissão, cenários de amplificação, focos naturais brasileiros, prevenção, capacidade de resposta e situação das vacinas.**



Fonte: elaboração de Michelle Aires da Silva

## 15 ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E PREPARAÇÃO PARA O BRASIL

O Brasil não deve ser tratado como um sistema sem capacidade de resposta, mas também não deve pressupor que a infraestrutura disponível seria automaticamente suficiente para um evento pneumônico de grande escala. O Ministério da Saúde mantém vigilância específica, reconhece focos naturais e dispõe de manual atualizado de vigilância e controle da peste. O país, contudo, precisaria mobilizar rapidamente diagnóstico laboratorial, vigilância,

assistência, isolamento, investigação de contatos, disponibilidade de antimicrobianos e comunicação de risco.

O Ministério da Saúde informa que o Brasil possui focos naturais no Nordeste e em Teresópolis, com extensões históricas em Minas Gerais, e que o último caso humano registrado ocorreu em 2005, em Pedra Branca, Ceará. A ausência de casos humanos por longo período não elimina a necessidade de vigilância dos ciclos naturais.

### **15.1 COMO UM CASO IMPORTADO PODERIA EVOLUIR**

Um cenário hipotético poderia seguir: entrada de caso infectado → reconhecimento clínico → diagnóstico → isolamento → investigação de contatos → tratamento → eventual identificação de casos secundários. A detecção precoce cria pontos de interrupção; atrasos aumentam o número de pessoas potencialmente expostas e a pressão sobre serviços.

### **15.2 VULNERABILIDADES, CAPACIDADE E IMPACTO**

É inadequado afirmar antecipadamente que a peste pneumônica “quebraria” o Brasil. O impacto econômico e assistencial dependeria da escala, duração, localização, número de casos, necessidade de internação, velocidade da resposta e capacidade de mobilização de recursos. O risco relevante é a pressão concentrada e rápida sobre vigilância, laboratórios, hospitais, profissionais, insumos e comunicação.

### **15.3 PREVENÇÃO COMO ESTRATÉGIA DE REDUÇÃO DE IMPACTO**

A prevenção inclui vigilância de reservatórios e vetores em áreas de risco, biossegurança laboratorial, preparação hospitalar, estoques estratégicos, protocolos de isolamento, treinamento de equipes, rastreamento de contatos e planejamento de comunicação. A vacinação, caso uma candidata alcance segurança e eficácia suficientes, poderia futuramente complementar essas estratégias em populações de risco; atualmente, entretanto, não substitui vigilância nem tratamento precoce.

### **15.4 MODELO DE AVANÇO EPIDEMIOLÓGICO**

O modelo apresentado nesta seção constitui uma proposta conceitual e operacional elaborada pela autora para organizar a discussão sobre preparação, vigilância e resposta diante

de uma eventual ocorrência de peste pneumônica. Não corresponde a uma classificação oficial da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou do Ministério da Saúde do Brasil, nem foi submetido, até o momento, a validação científica, avaliação experimental ou aprovação institucional. Sua finalidade é exploratória: sistematizar questões que possam ser examinadas criticamente por pesquisadores e contribuir para a formulação de hipóteses e prioridades de investigação futura.

Na vigilância de rotina, a preparação deve contemplar capacidade laboratorial, biossegurança, treinamento das equipes, disponibilidade de insumos e fluxos de comunicação. Diante de pessoa com quadro clínico compatível e contexto epidemiológico relevante, deve-se investigar a possibilidade de caso suspeito, com notificação e precauções indicadas, coleta de amostras e avaliação clínica, sem atrasar medidas urgentes enquanto se aguarda a confirmação. A classificação como caso confirmado deve seguir os critérios oficiais aplicáveis. Por sua vez, “importado” descreve a provável origem geográfica da infecção, enquanto “secundário” descreve uma relação epidemiológica com caso anterior; esses termos não representam níveis equivalentes de uma escala única. As definições oficiais e as medidas de vigilância devem seguir as orientações sanitárias vigentes do Ministério da Saúde e as recomendações pertinentes da OMS.

A proposta foi aprofundada a partir de uma iniciativa independente de contato científico e da leitura de fontes bibliográficas e institucionais sobre o desenvolvimento de vacinas contra a peste. Esse percurso motivou novas perguntas sobre os obstáculos à demonstração de eficácia clínica, a definição de correlatos de proteção, os requisitos regulatórios, a capacidade de fabricação e os custos de desenvolvimento. A literatura especializada descreve essas barreiras como desafios relevantes para a pesquisa vacinal, mas a presente proposta não demonstra, por si só, eficácia, segurança ou redução de custos [22–26].

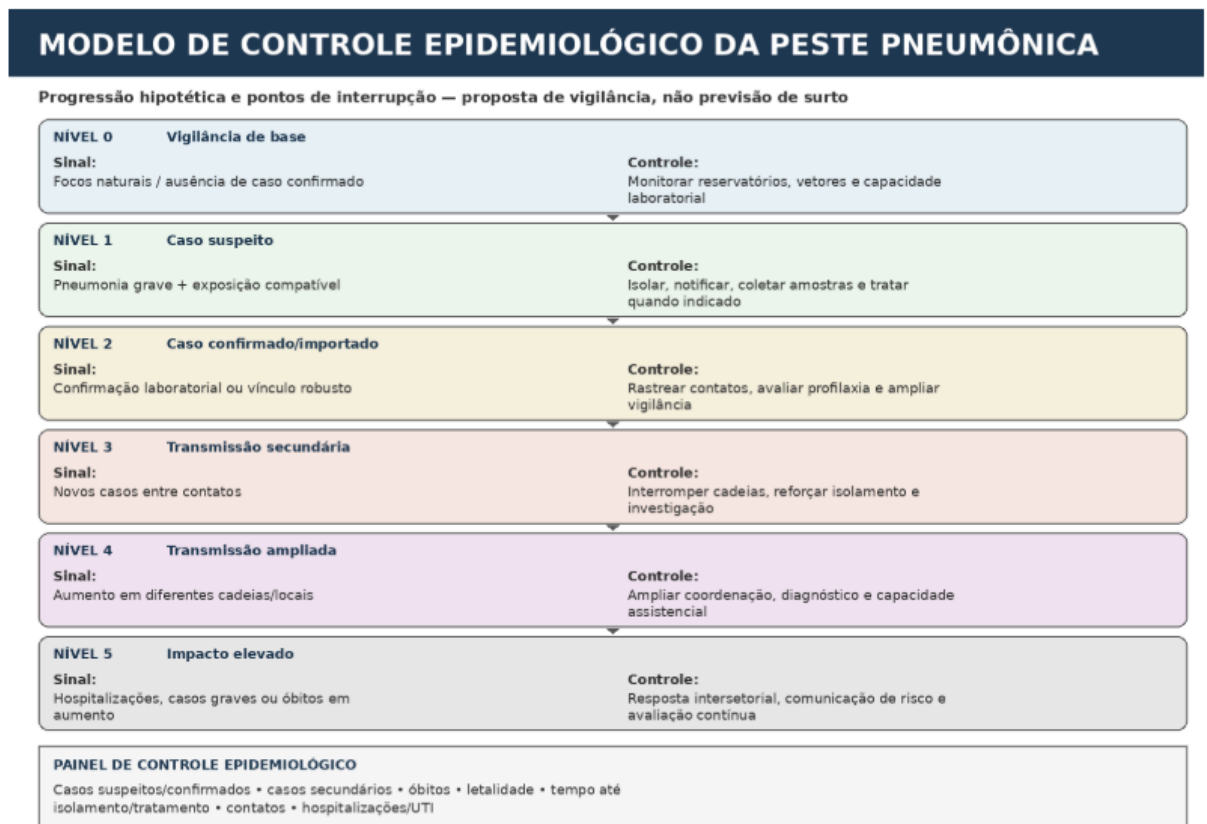
Natureza e limites da proposta. A correspondência científica incluída no manuscrito é apresentada exclusivamente como registro documental de uma iniciativa da autora para buscar informação e aprofundar o estudo. A resposta recebida não constitui aprovação do modelo, validação dos resultados, orientação acadêmica formal ou parceria institucional. A proposta deve ser entendida como ponto de partida para discussão e investigação, cuja consistência e aplicabilidade precisam ser avaliadas por estudos independentes.

Financiamento e colaboração científica. O avanço de pesquisas sobre vacinas contra a peste pode exigir colaboração entre instituições acadêmicas, laboratórios, autoridades de saúde, financiadores públicos e privados e organizações de pesquisa. O financiamento é um

dos fatores que podem viabilizar estudos pré-clínicos, avaliação de segurança, desenvolvimento de métodos laboratoriais, ensaios clínicos quando viáveis, produção em escala e avaliação regulatória; contudo, a disponibilidade de recursos não garante, por si só, que uma candidata vacinal seja eficaz ou segura. A finalidade desta proposta é estimular a discussão transparente dessas necessidades e convidar investigadores e potenciais financiadores a avaliar prioridades de pesquisa com base em evidências, critérios éticos, viabilidade técnica e metas verificáveis [22, 23].

Perspectiva para pesquisas futuras. Recomenda-se que eventuais desenvolvimentos do modelo sejam submetidos à revisão crítica por especialistas em epidemiologia, infectologia, microbiologia, imunologia, desenvolvimento vacinal, bioestatística, regulação e economia da saúde. Somente após definição metodológica, análise de riscos, validação independente e cumprimento dos requisitos éticos e regulatórios seria possível avaliar sua utilidade prática. O objetivo não é afirmar que o modelo já oferece uma solução para a cura da peste, mas contribuir para identificar lacunas e apoiar a construção coletiva de evidências que possam aprimorar prevenção, diagnóstico e tratamento.

**Figura 4. Modelo de controle epidemiológico e progressão hipotética da peste pneumônica, com pontos de interrupção e indicadores de impacto.**



Fonte: elaboração de Michelle Aires da Silva com base em OMS, OPAS, CDC, Ministério da Saúde, ECDC e literatura epidemiológica.

**Tabela 2. Modelo integrado de prevenção da peste pneumônica.**

| Eixo preventivo                       | Medida principal                                                                                                                                  | Indicador de acompanhamento                                                                              | Resposta quando houver sinal de risco                                                                                |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vigilância epidemiológica             | Notificação imediata de suspeitas; investigação epidemiológica; busca ativa de contatos e integração entre vigilância, laboratório e assistência. | Tempo entre suspeita, notificação, isolamento e coleta; número de contatos identificados e acompanhados. | Ativar investigação em campo, rastreamento de contatos e comunicação entre níveis de atenção.                        |
| Reservatórios e vetores               | Monitorar roedores, pulgas e focos naturais; reduzir condições que favoreçam contato entre reservatórios, vetores e população.                    | Deteção de epizootias, aumento de infestação por pulgas ou ocorrência de roedores mortos/doentes.        | Intensificar controle ambiental, vigilância animal e orientação à população exposta.                                 |
| Biossegurança laboratorial            | Avaliação de risco, treinamento, contenção apropriada, uso de EPI e protocolos para acidentes e exposições ocupacionais.                          | Incidentes laboratoriais, falhas de contenção, exposição ocupacional ou quebra de protocolo.             | Isolar a área conforme o plano institucional, avaliar expostos e acionar saúde ocupacional e vigilância.             |
| Prevenção da transmissão respiratória | Reconhecimento precoce, isolamento do caso suspeito, precauções respiratórias adequadas e controle de exposição de contatos próximos.             | Tempo até isolamento; número de contatos sintomáticos; aparecimento de casos secundários.                | Isolar, investigar, testar e tratar precocemente; acompanhar contatos e indicar quimioprofilaxia quando recomendada. |
| Preparação dos serviços de saúde      | Protocolos clínicos, treinamento de equipes, capacidade diagnóstica, estoque de antimicrobianos e fluxos para transferência segura.               | Tempo diagnóstico/tratamento; disponibilidade de insumos; adesão aos protocolos.                         | Expandir capacidade assistencial, revisar estoques e reforçar treinamento e comunicação de risco.                    |
| Comunicação e Saúde Única             | Comunicação de risco baseada em evidências e integração dos componentes humano, animal e ambiental.                                               | Rumores, desinformação, mudanças de comportamento de risco e sinais epidemiológicos em animais.          | Atualizar mensagens oficiais, corrigir desinformação e integrar dados para decisão coordenada.                       |

*Fonte: elaboração dos autores, com base em recomendações da OMS, Ministério da Saúde do Brasil e literatura de vigilância e controle da peste.*

As definições oficiais de caso utilizadas na vigilância, notificação e investigação epidemiológica devem ser distinguidas da proposta operacional apresentada neste artigo. Em termos gerais, caso suspeito é aquele que atende à definição clínica e epidemiológica aplicável para iniciar investigação; essa classificação não equivale a diagnóstico confirmado. Caso confirmado é aquele que satisfaz os critérios oficiais de confirmação, incluindo os métodos laboratoriais e, quando expressamente previsto nas normas pertinentes, critérios clínico-epidemiológicos. “Importado” descreve a provável origem da infecção, enquanto “secundário” indica vínculo epidemiológico com outro caso e exige investigação específica. São categorias que respondem a perguntas distintas — suspeição, confirmação, origem e vínculo epidemiológico — e não devem ser organizadas como níveis equivalentes de uma única escala. Para fins de vigilância real, prevalecem as definições e os procedimentos oficiais do Ministério da Saúde e as orientações pertinentes da OMS. A sequência operacional

apresentada no tópico 15.4 é uma ferramenta conceitual proposta pela autora, ainda não validada, e não substitui essas normas.

## **15.5 INDICADORES PARA ACOMPANHAMENTO**

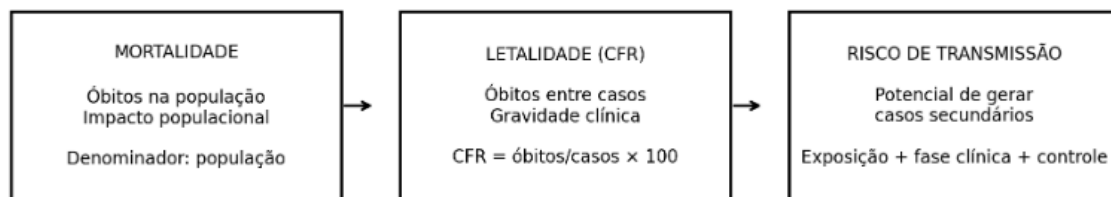
Devem ser acompanhados casos suspeitos e confirmados; tempo entre início dos sintomas e isolamento; tempo até tratamento; contatos identificados e acompanhados; casos secundários; capacidade diagnóstica; disponibilidade de antimicrobianos; ocupação hospitalar; sinais de circulação em focos naturais; e desempenho das ações de vigilância. Óbitos e letalidade devem ser interpretados junto com o número de casos, atraso diagnóstico, tempo até tratamento e qualidade da investigação.

O acompanhamento deve reunir: casos suspeitos e confirmados por período e local; casos secundários; óbitos e letalidade; intervalo entre início dos sintomas e isolamento; tempo até a primeira dose indicada; e proporção de contatos identificados e acompanhados. São sinais de alerta o aumento inesperado de casos, o surgimento de cadeias relacionadas, o crescimento de óbitos ou letalidade e o aumento dos atrasos de isolamento e tratamento. A interpretação deve considerar a qualidade da investigação e os denominadores disponíveis.

### **15.5.1 MORTALIDADE, LETALIDADE E RISCO DE TRANSMISSÃO**

Atualização documental (OMS, 9 de outubro de 2026): foi confirmada a morte de uma trabalhadora de laboratório após pneumonia grave, mas a causa etiológica não foi confirmada como peste. As informações disponíveis também não confirmam uma segunda morte nem transmissão entre os contatos. Por isso, o evento deve ser descrito como investigação epidemiológica, sem classificar casos suspeitos como confirmados na ausência de confirmação oficial.

Para interpretar o evento, é necessário distinguir três conceitos. Mortalidade corresponde ao número de óbitos em uma população definida e depende do tamanho e do período dessa população. Letalidade (case-fatality ratio, CFR) é a proporção de óbitos entre os casos incluídos no denominador, geralmente expressa em porcentagem. Risco de transmissão é a possibilidade de surgirem casos secundários, considerando o tipo de exposição, a fase clínica e as medidas de controle. Um óbito isolado, portanto, não permite calcular a letalidade da peste nem comprova transmissão comunitária.



Análise correta: não confundir um óbito individual com alta letalidade, nem letalidade com transmissibilidade.

Síntese conceitual: mortalidade descreve óbitos na população; letalidade descreve óbitos entre os casos contabilizados; risco de transmissão descreve a possibilidade de novos casos. Esses indicadores têm denominadores e interpretações diferentes.

**Tabela 3. Indicadores documentados do evento epidemiológico de Irkutsk.**

| Indicador do evento de Irkutsk                           | Quantidade/valor documentado | Interpretação / confirmação                                                                                             |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Óbito documentado no evento                              | 1                            | Sim. Pneumonia grave; causa etiológica não estabelecida publicamente                                                    |
| Casos de peste confirmados entre contatos                | 0                            | Sim. Nenhum caso confirmado relatado entre os contatos monitorados                                                      |
| Contatos inicialmente colocados em quarentena/observação | ≈200                         | Sim. Medida preventiva e investigativa                                                                                  |
| Segundo funcionário com pneumonia                        | Não confirmado               | Não. OMS solicitou verificação; relato permanece não confirmado                                                         |
| Letalidade da peste em Irkutsk                           | Não calculável               | Não. Não há denominador de casos confirmados de peste; o óbito não foi classificado publicamente como peste confirmada. |

Fonte: elaboração de Michelle Aires da Silva com base nas informações atribuídas à OMS, em 7 de outubro de 2026. Segundo o manuscrito, a OMS ainda não dispunha de um quadro completo que permitisse avaliar integralmente o risco.



Resumo da vigilância global reportada à OMS entre 2019 e 2025: os valores anuais devem ser interpretados conforme a classificação e a disponibilidade dos dados de cada país. O evento de Irkutsk, em 2026, é apresentado separadamente, pois não há confirmação de peste nem série anual comparável.

Entre 2019 e 2025, o manuscrito informa 3.860 casos suspeitos de peste humana, 2.646 casos reportados como confirmados e 423 óbitos nos seis países que reportaram casos confirmados. A CFR indicada no texto é de 11,0% entre os casos suspeitos desses países. O Brasil reportou oito casos suspeitos e oito óbitos no período, sem caso confirmado; esses óbitos foram excluídos do cálculo da CFR. Esses números devem ser lidos com atenção ao denominador utilizado e à diferença entre notificações suspeitas e casos confirmados.

### **15.5.2 GRUPOS VULNERÁVEIS: FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE E AOS DESFECHOS**

Crianças, gestantes e pessoas idosas exigem análise específica, mas as estimativas quantitativas de letalidade por peste pneumônica são limitadas e desiguais entre grupos. A interpretação deve considerar a gravidade clínica, o tempo até o diagnóstico e o tratamento, as comorbidades e as limitações dos estudos disponíveis; não se deve extrapolar uma estimativa de uma população para outra sem evidência adequada.

Para crianças e pessoas idosas, o manuscrito não identifica estimativas robustas que permitam uma comparação numérica direta da letalidade específica por peste pneumônica. Na

gestação, a revisão de 160 casos citada no texto descreve mortalidade materna e fetal relevante, mas os resultados devem ser interpretados à luz do período histórico, da heterogeneidade dos relatos e das diferenças de tratamento e assistência. Assim, a prioridade clínica é reconhecer precocemente a suspeita, iniciar a conduta indicada sem atraso e individualizar o manejo com apoio especializado.

Síntese: os dados sobre grupos vulneráveis devem ser apresentados com suas limitações explícitas. A ausência de estimativas comparáveis não significa ausência de risco; significa que não há base suficiente para atribuir uma taxa precisa a cada grupo.

## **15.6 MODELO DE PREVENÇÃO E RESPOSTA PARA CRIANÇAS**

A preparação brasileira deve incluir um componente pediátrico específico, pois crianças podem apresentar dificuldade de caracterização inicial dos sintomas, necessidade de ajuste de antimicrobianos por peso e maior dependência de familiares e cuidadores durante isolamento e acompanhamento. O objetivo é reduzir o intervalo entre suspeita, isolamento, diagnóstico, tratamento e investigação dos contatos. A prevenção não depende de vacinação rotineira contra peste, uma vez que a OMS não recomenda vacinação populacional, mas de vigilância, controle de exposição, diagnóstico rápido e medidas de controle de infecção. [1]

Para uma criança com suspeita de peste pneumônica, o fluxo proposto é: reconhecimento clínico e epidemiológico → isolamento respiratório e proteção da equipe → coleta de amostras sem atrasar o tratamento → notificação e investigação → tratamento antimicrobiano conforme idade, peso e gravidade → avaliação dos contatos domiciliares e escolares → quimioprofilaxia dos contatos de risco quando indicada → vigilância clínica. O CDC recomenda profilaxia pós-exposição para pessoas com exposição conhecida, inclusive crianças, com seleção do antimicrobiano conforme idade e peso. [3]

Para crianças, o plano proposto combina prevenção da exposição a roedores, pulgas e materiais potencialmente contaminados; reconhecimento precoce de febre e sintomas respiratórios; avaliação clínica ajustada ao peso e à idade; isolamento respiratório quando houver suspeita; investigação e acompanhamento dos contatos; e tratamento indicado conforme avaliação clínica e protocolos sanitários. A vacinação populacional rotineira contra peste não é recomendada pela OMS.

## **15.7 MODELO DE PREVENÇÃO E RESPOSTA PARA PESSOAS IDOSAS**

A população idosa deve ser contemplada separadamente no planejamento de resposta porque a presença de comorbidades, polifarmácia e possível redução da função renal pode modificar a avaliação clínica e a segurança do tratamento. As recomendações antimicrobianas para idosos não são, em princípio, diferentes das utilizadas em adultos; entretanto, o CDC destaca a necessidade de considerar redução da filtração glomerular, interações medicamentosas e condições clínicas subjacentes. [4]

O modelo preventivo deve priorizar reconhecimento precoce de febre, tosse e dispnéia em idosos expostos, investigação ativa de contatos, avaliação de comorbidades, revisão de medicamentos concomitantes, monitorização de função renal quando pertinente, isolamento respiratório diante de suspeita de peste pneumônica e acompanhamento próximo da evolução clínica. Em instituições de longa permanência, a vigilância deve incluir identificação rápida de sintomas respiratórios e investigação epidemiológica de possíveis exposições.

Assim como nas crianças, a prevenção em idosos não deve ser baseada em vacinação populacional contra peste. A OMS atualmente restringe a vacinação a grupos de alto risco em circunstâncias específicas. O foco para idosos deve permanecer na prevenção de exposição, controle de infecção, diagnóstico precoce, tratamento imediato e investigação dos contatos. [1]

Para pessoas idosas, a resposta deve priorizar redução da exposição, reconhecimento precoce de sintomas, investigação de contatos e controle de infecção em domicílios e instituições de longa permanência. A avaliação clínica deve considerar comorbidades, polifarmácia, função renal e possíveis interações medicamentosas, com ajuste terapêutico quando indicado. A vacinação populacional rotineira contra peste não substitui prevenção da exposição, diagnóstico precoce e tratamento oportuno.

## **15.8 MODELO DE PREVENÇÃO E RESPOSTA PARA GESTANTES**

Na gestação, a suspeita de peste pneumônica requer avaliação clínica imediata e coordenação entre assistência obstétrica, infectologia e vigilância epidemiológica. A investigação e o tratamento indicado não devem ser atrasados; a conduta deve considerar a gravidade clínica, a idade gestacional e os protocolos sanitários vigentes.

Em caso de exposição sem doença, a profilaxia pós-exposição deve ser avaliada por equipe assistencial e autoridade de saúde. O CDC inclui recomendações específicas para gestantes e ressalta que a escolha deve considerar a situação clínica e epidemiológica. [3]

O plano brasileiro deve combinar avaliação obstétrica e infectológica, isolamento respiratório quando houver suspeita de peste pneumônica, coleta de amostras sem retardar a terapêutica, notificação imediata, avaliação fetal conforme idade gestacional e condição materna e investigação dos contatos. Para gestantes com peste suspeita ou confirmada, as diretrizes do CDC recomendam tratamento antimicrobiano imediato; a opção preferencial descrita é gentamicina associada a ciprofloxacino ou levofloxacino, com ajuste clínico e duração recomendada de 10–14 dias. A escolha deve ser conduzida por equipe especializada, considerando gravidade, idade gestacional, função renal, alergias e disponibilidade. A preocupação com segurança fetal não deve atrasar tratamento de uma infecção potencialmente fatal. A hospitalização deve ser considerada, especialmente na peste pneumônica e no segundo ou terceiro trimestre, para tratamento parenteral inicial e monitoramento obstétrico. [4, 3]

A gestação deve ser considerada uma condição de manejo prioritário diante de suspeita de peste, porque a infecção materna pode evoluir rapidamente e a literatura descreve risco elevado de perda gestacional e possibilidade de transmissão materno-fetal. Uma revisão sistemática de 160 casos publicados encontrou maior mortalidade materna e fetal nos casos não tratados e concluiu que tratamento ou profilaxia eficaz não devem ser adiados quando houver suspeita relevante. [27]

## **15.9 PLANO INTEGRADO BRASILEIRO PARA GRUPOS VULNERÁVEIS**

**Crianças.** Principais vulnerabilidades: necessidade de ajuste por peso e idade, dependência de cuidadores e apresentação inicial inespecífica. Prevenção e vigilância: educação dos cuidadores, investigação de contatos domiciliares e escolares e controle da exposição. Resposta diante de suspeita: isolamento respiratório, coleta de amostras sem atrasar o tratamento, antimicrobiano conforme idade, peso e gravidade e vigilância dos contatos.

**Gestantes.** Principais vulnerabilidades: risco materno-fetal, necessidade de avaliação obstétrica e seleção individualizada do antimicrobiano. Prevenção e vigilância: orientação para evitar exposição a roedores, pulgas e materiais suspeitos, além de plano de referência obstétrica. Resposta diante de suspeita: tratamento precoce, avaliação obstétrica, decisão

terapêutica baseada na relação risco-benefício, investigação de contatos e profilaxia quando indicada.

**Pessoas idosas.** Principais vulnerabilidades: comorbidades, polifarmácia, possível redução da função renal e maior risco de descompensação. Prevenção e vigilância: vigilância ativa em domicílios e instituições de longa permanência e revisão dos medicamentos. Resposta diante de suspeita: isolamento, avaliação da função renal e de interações medicamentosas, suporte clínico precoce e tratamento conforme protocolo e gravidade.

O controle epidemiológico deve incorporar, desde o primeiro caso, um painel de casos, contatos, hospitalizações e óbitos. A contagem de mortes não deve ser utilizada isoladamente para estimar a dimensão do evento: deve ser analisada juntamente com número de casos, letalidade, atraso diagnóstico, tempo até tratamento, localização dos casos e qualidade da investigação. Em cenário de expansão, esses indicadores permitem identificar precocemente aumento de gravidade e necessidade de ampliar a resposta.

### **15.9.1 EVIDÊNCIAS INDEXADAS NO PUBMED: PREVENÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E VACINAS**

Prevenção e resposta. A prevenção da peste pneumônica depende principalmente do reconhecimento precoce, do início rápido do tratamento antimicrobiano quando clinicamente indicado, das precauções respiratórias apropriadas, da notificação às autoridades sanitárias e da identificação e avaliação dos contatos expostos. A profilaxia antimicrobiana deve ser orientada pela natureza da exposição e pelas autoridades de saúde; não se recomenda presumir indicação para toda a população. As medidas devem ser articuladas com a vigilância de focos zoonóticos e com a comunicação de risco (Nelson et al., 2020; CDC, 2021).

Dados epidemiológicos e interpretação. A revisão de Nelson et al. reuniu 762 casos humanos publicados que receberam tratamento entre 1937 e 2019 e relatou letalidade global de 20% nessa série publicada, com diferenças entre formas clínicas. Esses valores não devem ser interpretados como incidência atual, risco populacional ou estimativa específica para São Paulo, pois a base é composta por casos publicados e pode sofrer viés de seleção, diferenças de época, acesso ao tratamento e gravidade. Para vigilância contemporânea, devem ser priorizados dados oficiais com período, definição de caso, numerador e denominador claramente informados.

Vacinas: estado da evidência. A revisão sistemática de Hartley et al. (2023) identificou apenas dois ensaios clínicos randomizados, ambos com vacinas de subunidades e amostras pequenas; os autores concluíram que os dados disponíveis não permitem quantificar com

segurança a eficácia preventiva nem estabelecer a segurança e a imunogenicidade de longo prazo. Assim, resultados promissores em modelos animais ou imunogenicidade em estudos iniciais não equivalem a eficácia clínica comprovada. O artigo deve descrever as vacinas contra *Y. pestis* como área de pesquisa em desenvolvimento e não recomendar vacinação populacional de rotina sem orientação oficial específica.

Aplicação à estratégia de São Paulo. A proposta deste manuscrito é de preparação epidemiológica hipotética, não de declaração de pandemia. O estado poderia utilizar exercícios simulados, fluxos de notificação, protocolos hospitalares, articulação com laboratórios de referência e indicadores de tempo até isolamento, notificação e tratamento. Qualquer ativação real deve ser baseada em investigação epidemiológica e laboratorial, sob coordenação das autoridades sanitárias.

#### **15.10 MODELO ESTRATÉGICO DE PREPARAÇÃO E RESPOSTA PARA O ESTADO DE SÃO PAULO**

A proposta para o estado de São Paulo deve ser apresentada como preparação para uma emergência epidemiológica hipotética, e não como resposta a uma pandemia em curso. Até a data de atualização deste manuscrito, não há evidência apresentada neste artigo de transmissão sustentada de peste pneumônica em São Paulo. O cenário serve para testar a prontidão do sistema de saúde, reduzir atrasos diagnósticos e estabelecer fluxos claros entre assistência, vigilância epidemiológica e laboratório. Essa abordagem é coerente com os eixos de preparação, vigilância e resposta a emergências adotados pelo Ministério da Saúde e com as orientações nacionais para vigilância e controle da peste (BRASIL, 2026a; BRASIL, 2026b).

Na fase de preparação, a Secretaria de Estado da Saúde, em articulação com as vigilâncias municipais e a rede hospitalar, poderia definir pontos focais, canal de notificação imediata, critérios clínico-epidemiológicos para investigação e um fluxo de comunicação prévia com o laboratório de referência. Em caso de suspeita clinicamente relevante, devem ser adotadas precauções respiratórias por gotículas e padrão, avaliação imediata por infectologia e saúde pública, coleta e transporte seguros de amostras conforme orientação laboratorial e início oportuno de antimicrobianos sem aguardar confirmação, conforme avaliação clínica e protocolos vigentes (CDC, 2021; CDC, 2024).

A resposta deve ser graduada conforme a evidência: (i) alerta de vigilância diante de suspeita isolada; (ii) investigação coordenada após identificação de caso provável; (iii) resposta ampliada se houver confirmação laboratorial ou transmissão secundária; e (iv)

ativação de estrutura de emergência somente quando critérios epidemiológicos e sanitários forem atingidos. O rastreamento e a eventual quimioprofilaxia devem se concentrar em pessoas com exposição compatível, sob orientação das autoridades de saúde, evitando medidas indiscriminadas. Gestantes, crianças, idosos e pessoas com comorbidades devem ter avaliação clínica individualizada, sem presumir que exista indicação de vacinação populacional contra peste.

O painel proposto abaixo é uma ferramenta de planejamento dos autores, não um protocolo oficial da Secretaria de Estado da Saúde. Os limiares operacionais devem ser pactuados com as autoridades competentes e validados em exercícios simulados antes de eventual utilização.

**Tabela 4. Matriz de preparação e resposta no estado de São Paulo.**

| Componente               | Ação de preparação/resposta em São Paulo                                                                                                         | Indicador de monitoramento                                                                  | Gatilho para escalonamento                                                                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Governança e notificação | Definir ponto focal estadual e municipal, plantão e fluxo de notificação imediata para suspeita relevante.                                       | Proporção de unidades de referência com fluxo e contatos atualizados.                       | Suspeita clínica com vínculo epidemiológico plausível ou alerta laboratorial.               |
| Reconhecimento clínico   | Capacitar pronto atendimento, UTI e infectologia para identificar pneumonia grave de evolução rápida e contexto compatível.                      | Tempo entre triagem, suspeita documentada e comunicação à vigilância.                       | Caso provável identificado ou agrupamento incomum de pneumonias graves com exposição comum. |
| Controle de infecção     | Aplicar precauções padrão e por gotículas; avaliar necessidade de medidas adicionais segundo avaliação de risco e protocolo local.               | Tempo até início das precauções; disponibilidade de EPI e espaço apropriado.                | Caso provável/confirmado ou suspeita clínica de alta relevância.                            |
| Laboratório e transporte | Contatar previamente laboratório de referência; seguir instruções de biossegurança, embalagem e transporte de amostras.                          | Proporção de amostras encaminhadas conforme fluxo validado; tempo até resultado.            | Suspeita relevante que demande investigação laboratorial especializada.                     |
| Tratamento e assistência | Avaliação clínica imediata; iniciar antimicrobianos indicados sem aguardar confirmação quando a suspeita justificar; preparar suporte intensivo. | Tempo entre suspeita e primeira dose; disponibilidade de antimicrobianos e leitos críticos. | Caso provável ou confirmado, com avaliação de gravidade e resposta assistencial.            |
| Contatos e profilaxia    | Identificar contatos conforme tipo, proximidade e duração da exposição; avaliar monitoramento e profilaxia com autoridade sanitária.             | Proporção de contatos identificados e avaliados no prazo definido localmente.               | Confirmação ou forte suspeita de peste pneumônica com exposição de contatos.                |
| Comunicação de risco     | Publicar informações coordenadas, transparentes e atualizadas, distinguindo suspeita, caso provável e confirmação.                               | Tempo até primeira comunicação; correções necessárias por informação imprecisa.             | Evento sob investigação com potencial de gerar preocupação pública.                         |

|                     |                                                                                                            |                                                                    |                                                                        |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Exercício e revisão | Realizar simulado de mesa com hospitais, vigilância, laboratório e comunicação; revisar lições aprendidas. | Número de instituições participantes; ações corretivas concluídas. | Revisão periódica, mudança de risco ou identificação de falha crítica. |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|

Fonte: elaboração dos autores, com base no Ministério da Saúde, na OMS e nas recomendações do CDC. A matriz é conceitual e não constitui protocolo oficial estadual.

### 15.11 AVANÇO EPIDEMIOLÓGICO E PLANO GLOBAL DE PREVENÇÃO

A prevenção da peste deve ser estruturada em escala global sob a abordagem de Saúde Única (One Health), integrando vigilância humana, animal e ambiental. A Organização Mundial da Saúde mantém a vigilância de focos naturais, a investigação de epizootias, o diagnóstico rápido, o tratamento precoce, o isolamento de casos pneumônicos e o acompanhamento de contatos como componentes centrais do controle. Entre 2019 e 2025, dez países comunicaram casos humanos suspeitos à OMS e seis registraram casos confirmados, com predominância de eventos na República Democrática do Congo e em Madagascar; esses dados reforçam que a peste permanece uma doença de importância internacional, embora sua ocorrência seja geograficamente concentrada. A vigilância deve, portanto, permanecer ativa mesmo em países sem transmissão humana recente.

Para o planejamento internacional, este artigo propõe uma sequência operacional descritiva, sem atribuir números fixos a categorias oficiais. A vigilância de base integra dados humanos, animais e ambientais e mantém a capacidade laboratorial e assistencial. Sinais zoonóticos — como mortalidade anormal de roedores ou evidências de circulação em vetores e reservatórios — devem desencadear investigação de campo e intensificação da vigilância. Quando surge uma pessoa com quadro compatível e exposição relevante, a suspeita deve ser avaliada conforme as definições nacionais e as orientações da OMS, com notificação, coleta diagnóstica e manejo clínico oportunos. A confirmação deve obedecer aos critérios laboratoriais ou clínico-epidemiológicos oficialmente reconhecidos. A identificação de casos relacionados ou de transmissão secundária exige investigação de contatos e reforço das medidas de prevenção; conglomerados ou disseminação entre localidades demandam coordenação entre autoridades sanitárias e, quando pertinente, comunicação internacional. A intensidade da resposta deve acompanhar a evidência disponível, a gravidade clínica e o risco de disseminação, e não uma numeração apresentada como norma internacional. A OMS descreve definições de caso suspeito, provável e confirmado para uso em contextos de vigilância e surtos; o Ministério da Saúde brasileiro estabelece as definições e os

procedimentos aplicáveis no território nacional. O modelo de progressão aqui descrito é uma síntese autoral para planejamento, não uma classificação oficial da OMS (Brasil, Ministério da Saúde; WHO, 2024; WHO, Plague Outbreak Toolbox, 2024).

**Vigilância zoonótica.** Ação preventiva prioritária: monitorar roedores, pulgas, animais sentinela e mortalidade anormal em focos conhecidos. Indicador de alerta: aumento da mortalidade animal ou positividade em vetores/reservatórios. Resposta esperada: investigação de campo e intensificação do controle ambiental.

**Vigilância humana.** Ação preventiva prioritária: reconhecer rapidamente síndromes compatíveis e investigar viagens ou exposições. Indicador de alerta: casos suspeitos ou conglomerados de pneumonia compatível. Resposta esperada: notificação, coleta diagnóstica e tratamento precoce.

**Controle da transmissão.** Ação preventiva prioritária: isolar casos pneumônicos e acompanhar contatos próximos. Indicador de alerta: contato respiratório próximo ou transmissão secundária. Resposta esperada: precauções respiratórias, rastreamento e quimioprofilaxia quando indicada.

**Biossegurança.** Ação preventiva prioritária: treinar laboratórios e equipes e garantir equipamentos e protocolos adequados. Indicador de alerta: exposição ocupacional ou falha de contenção. Resposta esperada: avaliação imediata da exposição, vigilância e resposta institucional.

**Resposta internacional.** Ação preventiva prioritária: compartilhar dados epidemiológicos e acionar mecanismos de comunicação internacional quando aplicável. Indicador de alerta: eventos com potencial de disseminação além das fronteiras. Resposta esperada: coordenação entre países, avaliação de risco e resposta baseada em evidências.

## 15.12 MODELO INTEGRADO PROPOSTO E AGENDA DE INOVAÇÃO

Propõe-se, neste estudo, um modelo integrado brasileiro que conecta três níveis que frequentemente são analisados separadamente: (1) prevenção e vigilância na interface humano–animal–ambiente; (2) resposta clínica e epidemiológica rápida diante de sinais de risco; e (3) pesquisa translacional orientada pelos indicadores produzidos pelo próprio sistema de vigilância. A proposta não pretende substituir protocolos oficiais. Trata-se de um framework conceitual elaborado pelos autores para organizar prioridades, indicadores e pontos de retroalimentação que possam ser posteriormente avaliados por especialistas e serviços de saúde.

A originalidade proposta, portanto, não está em afirmar a criação de um novo protocolo de peste, mas em organizar, em uma mesma arquitetura, vigilância One Health, resposta clínica, indicadores de desempenho e agenda de inovação vacinal. A OMS reconhece que a peste exige uma abordagem integrada de Saúde Única e que os sistemas de vigilância precisam conectar diferentes fontes e setores. O modelo apresentado procura traduzir esses princípios para um cenário brasileiro, mantendo como objetivo central reduzir o intervalo entre detecção, isolamento, tratamento e controle da transmissão. [28, 29]

A segunda dimensão do modelo é a inovação translacional. Os dados produzidos pela vigilância — incluindo distribuição temporal e espacial dos casos, tempo até isolamento, tempo até tratamento, letalidade e características dos contatos — podem ser utilizados para definir prioridades de pesquisa. Nesse eixo, a pesquisa vacinal é apresentada como componente de preparação de médio e longo prazo, sem substituir as medidas de controle já estabelecidas. Estudos recentes demonstram a continuidade do desenvolvimento de candidatos F1/LcrV e de plataformas adenovirais; em 2026, uma candidata ChAdOx1 F1-V foi descrita com proteção contra desafio por aerossol em modelo animal e progressão para avaliação clínica de fase I. Esses resultados são promissores, mas ainda não equivalem a eficácia clínica ou licenciamento para uso populacional. [9, 28]

### **Figura 5. Modelo integrado brasileiro de prevenção e resposta à peste pneumônica.**

**Proposta conceitual dos autores, estruturada a partir de Saúde Única, vigilância colaborativa, preparação do sistema de saúde e resposta graduada.**

#### **Modelo integrado brasileiro de prevenção e resposta à peste pneumônica**

Proposta conceitual dos autores, baseada em Saúde Única, vigilância colaborativa e recomendações técnicas da OMS/CDC/Ministério da Saúde.



*Ciclo de retroalimentação: indicadores → avaliação → ajuste das ações → nova vigilância*

A proposta integrada articula quatro componentes: (1) vigilância epidemiológica e zoonótica, com indicadores e investigação de casos e contatos; (2) preparação assistencial e

biossegurança, incluindo capacitação, fluxos laboratoriais e disponibilidade de recursos; (3) comunicação e coordenação entre autoridades e setores; e (4) pesquisa translacional, com avaliação independente de evidências, segurança e viabilidade. Os indicadores devem ser definidos antes da implementação e revistos conforme os resultados. Trata-se de uma proposta conceitual dos autores, não de protocolo oficial.

**Figura 6. Ponte conceitual entre prevenção imediata, pesquisa translacional e inovação vacinal. O esquema não constitui protocolo oficial nem pressupõe eficácia clínica de candidatos vacinais; representa uma agenda de integração proposta pelos autores.**

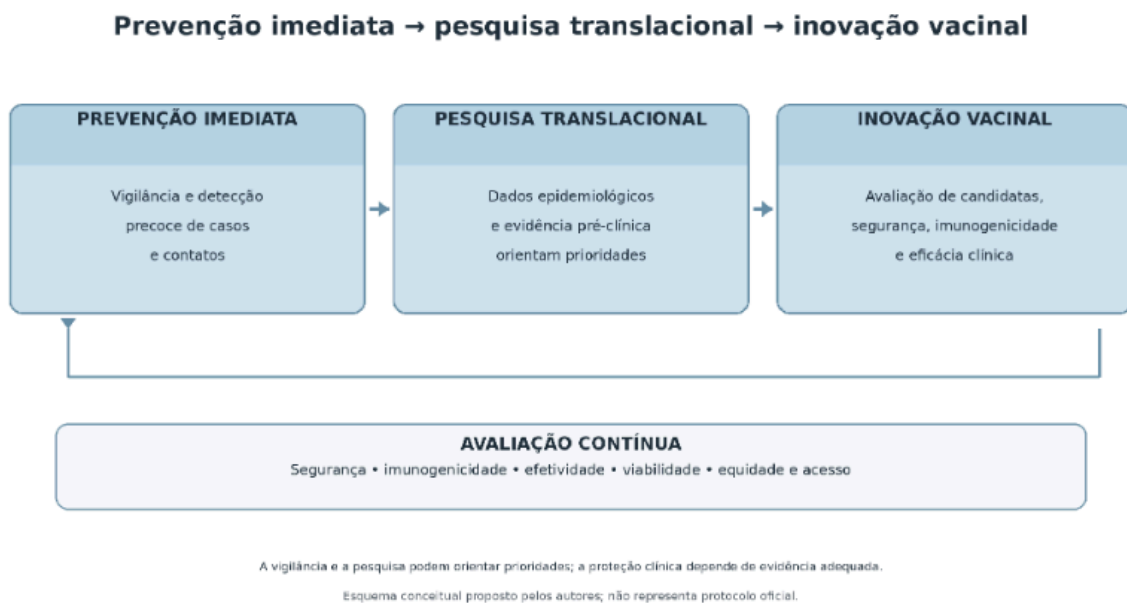


**Figura 7 — Correspondência recebida pela autora sobre os desafios científicos, regulatórios e financeiros do desenvolvimento de vacinas contra a peste.**



Fonte: arquivo fornecido pela autora (2026). A imagem é apresentada como registro documental de uma consulta científica e não como evidência de aprovação, validação, apoio, endosso ou parceria institucional.

Síntese traduzida da mensagem: o professor menciona que existem candidatas vacinais investigadas em diferentes plataformas, mas que demonstrar eficácia para licenciamento é difícil devido à imprevisibilidade dos surtos e ao número reduzido de casos disponíveis para ensaios clínicos randomizados. Também destaca desafios técnicos e a necessidade de atrair financiadores para avançar o desenvolvimento. Trata-se de síntese em tradução livre, não de transcrição integral.

Nota da autora: o contato motivou o aprofundamento independente da pesquisa bibliográfica sobre as lacunas científicas e os obstáculos ao desenvolvimento de vacinas contra a peste. A proposta apresentada no artigo é exploratória e não foi validada; espera-se que a discussão possa despertar o interesse de outros investigadores para novas análises e estudos, sem atribuir ao destinatário da mensagem qualquer apoio ou compromisso com a proposta.

## **16 DISCUSSÃO**

A fisiopatologia explica por que a peste pneumônica exige resposta rápida: a infecção pulmonar pode progredir para inflamação intensa, dano alvéolo-capilar, hipoxemia, sepse e choque. Essa evolução é biologicamente compatível com necessidade de diagnóstico e tratamento precoces.

A terapêutica atual é baseada em antimicrobianos, e não em vacina. A associação entre amoxicilina e gentamicina não deve ser apresentada como esquema padrão para peste pneumônica. A literatura e as recomendações sanitárias apontam aminoglicosídeos e fluoroquinolonas como opções importantes, enquanto a seleção depende do quadro clínico e do protocolo vigente.

A principal novidade científica está na transição do desenvolvimento vacinal de plataformas experimentais para avaliação clínica. Os candidatos F1/LcrV demonstram racional imunológico consistente; os vetores adenovirais ampliaram a possibilidade de induzir respostas humorais e celulares; e a progressão de ChAdOx1 F1-V para fase I em 2026 constitui um marco translacional. Ainda assim, proteção em camundongos não equivale a eficácia em humanos. A correspondência científica apresentada na Figura 7 é incluída apenas como registro de diálogo sobre esses desafios; não representa aprovação do manuscrito, validação dos resultados ou endosso institucional.

No contexto brasileiro, a preparação deve combinar vigilância dos focos naturais com capacidade de resposta a casos importados. O objetivo não é prever uma pandemia, mas diminuir o intervalo entre detecção e controle. Essa abordagem permite avaliar racionalmente onde estão as lacunas e quais investimentos seriam mais eficientes antes de uma emergência. A experiência recente com microrganismos preservados em permafrost demonstra, de forma independente da peste, que a vigilância de ameaças biológicas precisa acompanhar mudanças ambientais e incluir avaliação de risco de agentes não previamente associados à doença humana.

## **17 PERSPECTIVA AUTURAL: MODELO MICHELLE DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA**

Esta seção apresenta o Modelo MICHELLE, proposta conceitual concebida e desenvolvida por Michelle Aires da Silva, autora responsável por sua elaboração e estruturação. A proposta integra princípios de vigilância epidemiológica, diagnóstico oportuno, investigação de contatos, biossegurança, comunicação de risco e cooperação internacional, com fundamentação em literatura científica e diretrizes de organismos de saúde,

incluindo a Organização Mundial da Saúde (OMS). A utilização dessas diretrizes como fundamentação não significa que a OMS tenha criado, aprovado ou seja autora do Modelo MICHELLE. Os demais coautores são coautores do manuscrito em razão de suas contribuições efetivas ao artigo; essa coautoria não transfere automaticamente a autoria conceitual do modelo. A proposta requer validação e não constitui protocolo oficial nem demonstração de nova cura.

### **17.1 POSICIONAMENTO E JUSTIFICATIVA DA AUTORA**

Na perspectiva da autora, a redução de mortes por peste pneumônica exige combinar reconhecimento precoce, notificação, precauções respiratórias, tratamento oportuno e investigação de contatos. A proposta organiza essas etapas para ajudar a identificar atrasos e orientar melhorias. A aplicação a São Paulo é um cenário de preparação epidemiológica, não uma afirmação de pandemia em curso.

### **17.2 MODELO MICHELLE: INDICADORES PROPOSTOS**

O modelo integra cinco domínios: (1) detecção — intervalo entre início dos sintomas, atendimento e suspeita; (2) resposta — tempo até notificação, precauções e primeira dose de tratamento indicado; (3) controle da transmissão — contatos elegíveis avaliados e casos secundários; (4) desfechos — casos, óbitos e letalidade, sempre com período e definição de caso explícitos; e (5) pesquisa vacinal — eventos adversos, imunogenicidade, duração da resposta imune e eficácia clínica quando estudos adequados permitirem estimá-las.

Fonte: proposta conceitual da autora, elaborada a partir da síntese crítica das referências citadas.

### **17.3 INTERPRETAÇÃO DA EVIDÊNCIA TERAPÊUTICA E VACINAL**

A revisão de Nelson et al. reuniu 762 casos humanos tratados publicados entre 1937 e 2019. Essa série serve como referência histórica, não como estimativa direta do risco contemporâneo. Comparações entre antimicrobianos exigem cautela devido à heterogeneidade dos períodos, gravidade, critérios diagnósticos e seleção dos casos publicados. As recomendações terapêuticas atuais devem seguir diretrizes vigentes e avaliação clínica profissional.

Quanto às vacinas, a proposta é mapear lacunas sobre segurança, imunogenicidade, duração da proteção e eficácia clínica. Eventos adversos e resposta imune são desfechos distintos; nenhum deles, isoladamente, comprova proteção clínica. A eficácia deve ser estimada somente com desenho comparativo adequado, definição de desfecho, amostra suficiente e intervalos de confiança. A autora não afirma ter descoberto uma vacina ou cura.

#### **17.4 PLANO DE VALIDAÇÃO FUTURA**

A validação futura deverá incluir revisão por especialistas, simulação com vigilância, hospitais e laboratórios, definição prévia dos indicadores e limiares, e avaliação com dados retrospectivos autorizados e anonimizados quando disponíveis. O uso operacional dependerá de validação e aprovação das autoridades competentes.

#### **17.5 HIPÓTESE AUTORAL PARA INVESTIGAÇÃO TRANSLACIONAL EM VACINAS**

Registro de formulação da hipótese: Michelle Aires da Silva, 9 de outubro de 2026. Esta data documenta a versão escrita desta proposta neste manuscrito; não constitui registro legal de propriedade intelectual, comprovação de prioridade mundial ou garantia de originalidade absoluta.

Pergunta de pesquisa. As plataformas vacinais desenvolvidas ou aperfeiçoadas durante a pandemia de COVID-19 — incluindo vetores adenovirais e outras plataformas tecnológicas — podem contribuir para o desenvolvimento de uma vacina específica contra *Yersinia pestis*, com proteção relevante contra a forma pneumônica, quando comparadas às estratégias vacinais já em investigação?

Fundamentação e delimitação. A literatura já descreve candidatas específicas contra *Y. pestis* baseadas em antígenos como F1 e LcrV e em diferentes plataformas de entrega, incluindo vetores virais; portanto, a proposta não reivindica a invenção dessas plataformas nem afirma que a vacina contra COVID-19 ou influenza proteja contra a peste. A contribuição aqui proposta é organizar uma pergunta comparativa e translacional sobre o que pode ser aprendido de plataformas vacinais respiratórias, identificando quais evidências são diretamente aplicáveis, quais são apenas analogias tecnológicas e quais exigem validação independente (AFTALION et al., 2023; JIA et al., 2025; Progress on the research and development of plague vaccines, 2024).

Hipótese de trabalho. Plataformas vacinais previamente utilizadas ou aperfeiçoadas para outros patógenos poderão oferecer ferramentas tecnológicas úteis para apresentar antígenos específicos de *Y. pestis*; contudo, a proteção contra peste pneumônica dependerá da seleção dos antígenos, da resposta imune induzida, da segurança e da demonstração de eficácia em modelos apropriados e, quando viável, em ensaios clínicos. Não se presume proteção cruzada contra *Y. pestis* por vacinas contra SARS-CoV-2 ou influenza.

Objetivo proposto. Mapear e comparar criticamente as plataformas vacinais específicas contra *Y. pestis*, os antígenos empregados, o estágio de desenvolvimento, os dados de segurança e imunogenicidade, a duração da resposta e a evidência de proteção respiratória; identificar lacunas que justifiquem futuras pesquisas colaborativas em vacinologia, microbiologia, infectologia e epidemiologia.

Desfechos que merecem avaliação por equipes especializadas. (1) segurança e reatogenicidade; (2) imunogenicidade humoral e celular; (3) duração da resposta imune; (4) proteção contra doença pneumônica em modelos pré-clínicos validados; (5) correlação entre marcadores imunes e proteção; (6) viabilidade de avanço clínico. Esses desfechos devem ser analisados separadamente. A hipótese não propõe experimento laboratorial específico, combinação de produtos, esquema de administração ou alteração de tratamento clínico.

Limitações e salvaguardas. A literatura disponível inclui resultados pré-clínicos e candidatas em diferentes estágios; proteção em animais não equivale a eficácia humana. A hipótese deve ser considerada exploratória, submetida a revisão por especialistas e atualizada conforme registros de ensaios clínicos e novas publicações. A prevenção vacinal, caso futuramente comprovada, seria distinta do tratamento da infecção estabelecida, que requer diagnóstico e antimicrobianos recomendados por profissionais e autoridades sanitárias.

Contribuição pretendida. A autora propõe que esta pergunta seja debatida por grupos com experiência em desenvolvimento de vacinas contra a peste, plataformas adenovirais, imunologia de mucosas e doenças infecciosas. O objetivo é estimular avaliação crítica e colaboração científica; não se afirma ter descoberto uma vacina, uma cura ou um mecanismo terapêutico novo. A prioridade científica e o reconhecimento de contribuições futuras dependerão de documentação, análise de anterioridade, discussão com pesquisadores e das regras de autoria aplicáveis a qualquer trabalho subsequente.

## **17.6 MODELO MICHELLE DE PREVENÇÃO GRADUADA E MEDIDAS TEMPORÁRIAS EM FRONTEIRAS**

Autoria da proposta. Esta subseção integra o Modelo MICHELLE, concebido e desenvolvido por Michelle Aires da Silva. Trata-se de uma proposta conceitual de preparação epidemiológica, que deverá ser avaliada por especialistas e pelas autoridades sanitárias competentes antes de qualquer aplicação operacional. Não constitui protocolo oficial da OMS nem recomendação de fechamento de fronteiras no episódio de Irkutsk.

Princípio central. A resposta deve ser proporcional à evidência e graduada conforme o risco. No episódio de Irkutsk descrito pela OMS em 10 de outubro de 2026, a causa da morte permaneceu indeterminada, os testes relatados para os patógenos de alto risco pesquisados foram negativos, os contatos monitorados permaneceram assintomáticos e não foi identificada evidência de transmissão em curso. Portanto, os dados disponíveis não sustentam recomendar, com base nesse caso isolado, o fechamento geral de fronteiras. A incerteza justifica vigilância e transparência, mas não deve ser apresentada como confirmação de peste pneumônica. [11].

Etapas 1 — vigilância reforçada sem restrição geral. Diante de um evento suspeito ainda não confirmado, recomenda-se fortalecer a notificação entre países, a investigação epidemiológica, a avaliação de contatos, a capacidade laboratorial, a comunicação pública e a preparação dos serviços de saúde. Nos pontos de entrada, as medidas devem ser definidas pelas autoridades conforme o risco concreto e podem incluir informação aos viajantes, protocolos para identificar pessoas sintomáticas e encaminhamento clínico adequado, sem presumir que a triagem isolada impeça a transmissão.

Etapas 2 — medidas direcionadas e temporárias. Se houver confirmação de um agente transmissível com potencial de disseminação internacional, casos epidemiologicamente relacionados, exposição identificável ou evidência de transmissão, as autoridades podem considerar medidas adicionais baseadas em avaliação de risco, como investigação de itinerários e contatos, monitoramento clínico, testagem quando indicada, isolamento de casos suspeitos ou confirmados e quarentena de contatos quando clinicamente e legalmente justificadas. Tais medidas devem ter critérios de início e encerramento explícitos, revisão periódica, proteção de dados, comunicação transparente e respeito aos direitos das pessoas.

Etapas 3 — restrições de viagem ou fechamento parcial como último recurso. A suspensão temporária de rotas específicas ou o fechamento limitado de determinados pontos de passagem somente deveria ser considerado pelas autoridades competentes quando dados robustos indicarem risco relevante de propagação internacional e quando medidas menos

restritivas forem insuficientes ou inviáveis. A decisão deve ser legalmente fundamentada, coordenada internacionalmente, proporcional, geograficamente delimitada, limitada no tempo e reavaliada frequentemente. Sempre que possível, devem existir exceções para assistência médica, ajuda humanitária e transporte essencial, acompanhadas de protocolos de segurança. Um fechamento geral não deve ser automático nem baseado apenas em rumores ou na ocorrência de uma morte sem etiologia confirmada. [30].

Critérios propostos para intensificar ou retirar medidas. A decisão deve considerar: (1) confirmação laboratorial e qualidade da amostra; (2) existência e número de casos relacionados; (3) evidência de transmissão entre pessoas; (4) gravidade clínica e período de transmissibilidade; (5) identificação de contatos e capacidade de acompanhamento; (6) capacidade de diagnóstico e resposta do sistema de saúde; (7) avaliação atualizada do risco internacional; e (8) efeitos sanitários, sociais e econômicos das restrições. As medidas devem ser reduzidas ou suspensas quando os indicadores e a investigação demonstrarem que deixaram de ser necessárias.

Aplicação ao caso de Irkutsk. Com base nas informações oficiais disponíveis para esta atualização, a proposta adequada é manter vigilância internacional coordenada, comunicação entre autoridades, investigação transparente e preparação dos serviços de saúde. Não há fundamento suficiente para afirmar que a China fechou a fronteira com a Rússia ou para recomendar que o Brasil determine um fechamento preventivo geral em razão deste episódio. Caso surjam novas evidências — por exemplo, confirmação de peste pneumônica ou transmissão sustentada —, as autoridades nacionais deverão reavaliar rapidamente o risco e adotar as medidas proporcionais necessárias.

Indicadores de avaliação do Modelo MICHELLE. Para avaliar a proposta, podem ser monitorados: tempo entre alerta e verificação oficial; tempo entre suspeita e diagnóstico; proporção de contatos elegíveis acompanhados; número de casos secundários confirmados; tempo entre confirmação e resposta sanitária; proporção de medidas revistas no prazo definido; e registro público da justificativa para intensificar ou retirar restrições. Esses indicadores são propostas da autora e precisam de definição operacional, validação técnica e adaptação às normas nacionais.

## **18 BARREIRAS CIENTÍFICAS, REGULATÓRIAS, ECONÔMICAS E TECNOLÓGICAS AO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA A PESTE**

Esta seção amplia a discussão vacinal já apresentada neste manuscrito, sem substituir as seções anteriores. O foco é a lacuna entre candidatos experimentais e uma vacina autorizada para uso rotineiro, considerando a dificuldade de demonstrar eficácia clínica quando os casos são raros e imprevisíveis, a necessidade de critérios regulatórios claros, a sustentabilidade financeira e a capacidade de fabricar um produto consistente e seguro.

### **18.1 PROBLEMA DE PESQUISA E OBJETIVOS COMPLEMENTARES**

Pergunta de pesquisa: quais mecanismos científicos, regulatórios, tecnológicos e econômicos poderiam reduzir as barreiras ao desenvolvimento de vacinas contra *Yersinia pestis*, mantendo os requisitos de segurança, qualidade e eficácia em um contexto de surtos imprevisíveis e dificuldade para realizar ensaios clínicos convencionais?

Objetivo complementar: analisar as barreiras ao desenvolvimento e à disponibilidade de vacinas contra a peste e organizar propostas verificáveis de pesquisa, regulação, fabricação, financiamento e cooperação internacional. Os objetivos específicos são: (a) descrever evidências clínicas e pré-clínicas sem equiparar proteção animal à eficácia humana; (b) examinar dificuldades de mensuração da eficácia clínica; (c) avaliar correlatos de proteção e imunoponte; (d) analisar custo total, biossegurança, escalabilidade e risco comercial; (e) discutir financiamento público por etapas, consórcios e compras condicionadas; e (f) propor avaliação econômica por cenários epidemiológicos.

### **18.2 EVIDÊNCIA CLÍNICA, EFICÁCIA E CORRELATOS DE PROTEÇÃO**

Hartley, Harold e Hawe (2023), em revisão sistemática, identificaram apenas dois ensaios clínicos randomizados de fases iniciais entre 75 artigos examinados. Os ensaios incluídos avaliaram vacinas de subunidades e forneceram dados limitados de segurança e imunogenicidade; nenhum apresentou resultados de eficácia clínica. A revisão concluiu que a evidência disponível não permitia quantificar a eficácia preventiva nem estabelecer conclusões robustas sobre segurança e imunogenicidade de longo prazo. Esses achados devem ser interpretados segundo a data e o escopo da revisão, sem ignorar estudos publicados posteriormente.

Williamson e colaboradores (2024) revisaram o progresso dos candidatos e as dificuldades de translação para ensaios clínicos e fabricação em escala. Entre as estratégias discutidas estão modelos animais relevantes, dados humanos de imunogenicidade e imunoponte. Um correlato de proteção é um marcador imunológico que ajuda a prever proteção clínica; sua utilidade depende de validação, reprodutibilidade e pertinência para o produto e a população. A detecção de anticorpos, isoladamente, não deve ser apresentada como prova suficiente de eficácia.

### **18.3 INCERTEZA REGULATÓRIA E AVALIAÇÃO BASEADA EM MODELOS ANIMAIS**

A raridade e a imprevisibilidade dos surtos tornam difícil realizar ensaios convencionais com desfechos clínicos suficientes. A via regulatória conhecida como FDA Animal Rule pode ser relevante em circunstâncias restritas nas quais ensaios de eficácia em humanos não sejam éticos ou viáveis. Ela não representa aprovação automática, não dispensa dados humanos de segurança e imunogenicidade nem substitui a demonstração de qualidade e consistência de fabricação. A aplicabilidade deve ser confirmada produto a produto, conforme os requisitos regulatórios vigentes.

Uma agenda de pesquisa deve definir precocemente, em diálogo com autoridades regulatórias, quais dados pré-clínicos, imunológicos, clínicos e de fabricação serão necessários; quais incertezas impedem o avanço; e quais critérios mensuráveis permitirão decidir se um candidato deve prosseguir, ser reformulado ou interrompido.

### **18.4 CUSTOS, MERCADO E VALOR SOCIAL DA PREPARAÇÃO**

O custo total abrange pesquisa, estudos pré-clínicos, ensaios clínicos, controle de qualidade, escalonamento, armazenamento, cadeia de frio, validação e cumprimento regulatório. Para doenças de baixa incidência e surtos imprevisíveis, a receita comercial esperada pode não compensar o risco de investimento. Entretanto, não há base suficiente neste manuscrito para atribuir um custo total específico ao desenvolvimento de uma vacina contra a peste; estimativas gerais de outras vacinas não devem ser apresentadas como se fossem específicas para *Y. pestis*.

Rentabilidade privada e valor social não são equivalentes. Uma vacina pode contribuir para a preparação sanitária e reduzir potencialmente doença grave, mas a conveniência

econômica deve ser testada em cenários explícitos, incorporando probabilidade e tamanho do surto, população-alvo, eficácia e duração estimadas da proteção, custo de aquisição, armazenamento, validade, desperdício e custos de assistência e resposta.

### **18.5 SUBSTRATOS CELULARES, BIOSSEGURANÇA E CUSTO TOTAL DE FABRICAÇÃO**

A escolha do substrato de produção é uma decisão científica, regulatória e econômica. As opções incluem culturas primárias, linhagens diploides ou contínuas, ovos embrionados, leveduras, células de inseto, sistemas vegetais e outras plataformas recombinantes. Cada substrato tem características e riscos próprios; portanto, não é correto presumir que uma plataforma animal de menor custo inicial seja necessariamente menos segura ou mais econômica no custo total.

Os riscos que devem ser avaliados incluem agentes adventícios, como vírus e micoplasmas; identidade e variabilidade do substrato; estabilidade genética e fenotípica durante a manutenção; e presença residual de proteínas do hospedeiro ou DNA celular no produto final. Esses riscos não significam que a contaminação seja inevitável: sua relevância depende da origem do material, das características da linhagem, do processo de fabricação e dos controles validados. Bancos celulares bem caracterizados, limites de passagem, testes de identidade e estabilidade e ensaios adequados para agentes adventícios são componentes essenciais da estratégia de controle.

A história da produção de vacinas contra a poliomielite com células renais de macaco, nas quais foi detectado SV40 em vacinas fabricadas durante parte das décadas de 1950 e 1960, ilustra a importância da caracterização do substrato e da vigilância de agentes adventícios. Esse exemplo histórico não deve ser usado para sugerir que vacinas atuais produzidas em células animais estejam contaminadas; ele fundamenta a necessidade de controles rigorosos.

Proteínas residuais do hospedeiro são impurezas que precisam ser controladas por especificações e processos apropriados, mas não é cientificamente correto afirmar que qualquer traço proteico cause, de forma geral, anafilaxia ou autoimunidade. Em vacinas produzidas em ovos, a quantidade residual de proteína depende do produto e do processo, e a relevância clínica deve ser avaliada conforme a orientação aplicável à vacina específica. Da mesma forma, mudanças genéticas em linhagens contínuas são um risco a caracterizar e controlar, não uma prova automática de que o produto final seja inseguro.

A purificação, a remoção ou inativação validada de agentes adventícios e os testes de proteínas e DNA residuais podem aumentar tempo e custo. Contudo, não se deve afirmar sem dados comparativos que esses gastos sempre anulam a economia inicial. A avaliação econômica precisa incluir meios de cultura, rendimento, escalabilidade, purificação, controle de qualidade por lote, validação, cadeia de frio, estabilidade e consistência de fabricação.

Plataformas recombinantes em leveduras ou células de inseto, sistemas vegetais, abordagens sintéticas e sistemas livres de células podem modificar ou reduzir riscos específicos, mas não eliminam automaticamente todos os contaminantes nem as exigências de validação. A plataforma ideal para uma vacina contra *Y. pestis* deve ser escolhida com base em dados comparativos de segurança, rendimento, escalabilidade, estabilidade, custo total e maturidade regulatória, e não apenas por ser nova ou não animal.

## 18.6 PERGUNTAS QUE ORIENTAM A INVESTIGAÇÃO FUTURA

As lacunas descritas devem ser convertidas em perguntas verificáveis, sem presumir que já tenham resposta definitiva:

A matriz abaixo separa os obstáculos expressamente mencionados na correspondência acadêmica daqueles acrescentados pela autora como hipótese complementar. A mensagem do professor destaca a dificuldade de medir eficácia em surtos imprevisíveis, a indefinição da estrutura dos estudos com animais e a necessidade de atrair financiadores; ela não identifica substratos celulares baratos como causa do problema nem afirma que a plataforma seja o principal fator limitante.

**Tabela 5. Matriz de lacunas, perguntas de pesquisa e critérios de avaliação.**

| Lacuna / dificuldade                                                                       | Pergunta de pesquisa                                                                                                            | Proposta a investigar                                                                                                                                                                                               | Evidência necessária / critério de avaliação                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Eficácia clínica em surtos raros e imprevisíveis (explicitamente indicada na resposta). | Como avaliar benefício preventivo quando não é viável recrutar casos suficientes para um ensaio clínico convencional?           | Mapear desenhos de evidência aceitos para doenças raras e ameaças infecciosas; analisar a combinação possível de dados clínicos, imunológicos e pré-clínicos sem presumir que um substitua automaticamente o outro. | Revisões sistemáticas, orientações regulatórias, qualidade dos desfechos, validade externa, incerteza estatística e transparência das limitações.               |
| 2. Modelos animais e correlatos de proteção (explicitamente indicados na resposta).        | Quais critérios permitem interpretar dados animais e marcadores imunológicos sem extrapolar indevidamente para eficácia humana? | Comparar criticamente os modelos publicados e os correlatos propostos; recomendar que critérios de avanço e incertezas sejam definidos cedo com especialistas e reguladores.                                        | Reprodutibilidade, pertinência do modelo, ligação entre marcador e proteção, consistência entre estudos e reconhecimento explícito dos limites de extrapolação. |

|                                                                                                                                         |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. Obstáculos técnicos, demanda de mercado e financiamento (explicitamente indicados na resposta).                                      | Como manter candidatos promissores em desenvolvimento quando o retorno comercial é incerto e a demanda pode ser episódica? | Avaliar financiamento público por marcos, consórcios internacionais, capacidade produtiva preparada e compras antecipadas condicionadas à autorização e a critérios de qualidade.          | Modelos econômicos por cenários, custos transparentes, condições de acesso, regras de compra, risco de desperdício e incentivos ligados a metas verificáveis.                                                                     |
| 4. Proteção respiratória, imunogenicidade, segurança e duração da resposta (pergunta original da autora).                               | Quais lacunas permanecem nesses quatro domínios e quais são prioritárias para futuras pesquisas?                           | Mapear separadamente os desfechos; não tratar resposta de anticorpos, ausência de eventos adversos ou proteção em animais como prova isolada de eficácia clínica.                          | Dados publicados por candidato, duração do seguimento, tipo de resposta imune, perfil de segurança, proteção respiratória avaliada e estágio de desenvolvimento.                                                                  |
| 5. Substratos celulares, impurezas e custo total de fabricação (extensão proposta pela autora; não consta como afirmação do professor). | Em que condições a escolha do substrato altera o custo total e o perfil de biossegurança do produto?                       | Comparar substratos e plataformas com base em caracterização, agentes adventícios, proteínas/DNA residuais, estabilidade, rendimento, purificação, controle de qualidade e escalabilidade. | Dados comparativos específicos do produto/processo, requisitos de qualidade, custo por lote e por dose, validação, estabilidade e evidência regulatória. Não presumir que plataforma animal barata seja necessariamente insegura. |

Interpretação da matriz: os itens 1 a 3 refletem diretamente os problemas descritos na resposta por e-mail; o item 4 deriva da pergunta inicial enviada pela autora; o item 5 é uma extensão independente proposta neste artigo. Essa distinção evita atribuir ao professor afirmações que não aparecem na mensagem.

### Quadro complementar 1. Domínios de investigação e resultados necessários.

**Tabela 6. Domínios e resultados necessários para a investigação.**

| Domínio                   | Pergunta de investigação                                                                  | Resultado necessário                                                            |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Eficácia                  | Quais desfechos e desenhos de estudo permitem inferir proteção quando os casos são raros? | Crêterios transparentes e limites de inferência definidos.                      |
| Correlatos de proteção    | Quais marcadores imunológicos são reproduzíveis e preditivos?                             | Validação independente e definição do grau de evidência.                        |
| Regulação                 | Quais dados são exigidos para cada candidato e plataforma?                                | Roteiro regulatório precoce e específico ao produto.                            |
| Substrato e biossegurança | Como comparar riscos de agentes adventícios, impurezas e estabilidade?                    | Matriz padronizada de testes, especificações e controles.                       |
| Custo de fabricação       | Qual é o custo total por lote e por dose utilizável?                                      | Modelo que inclua rendimento, purificação, testes, armazenamento e desperdício. |
| Financiamento             | Quais mecanismos reduzem o risco sem enfraquecer critérios de qualidade?                  | Avaliação de financiamento por marcos e compras condicionadas.                  |
| Preparação pública        | Que nível de estoque é justificável em diferentes cenários?                               | Modelo de cenários com incerteza explícita e critérios de revisão.              |

### Quadro complementar 2. Indicadores epidemiológicos e assistenciais propostos.

**Tabela 7. Indicadores propostos para vigilância e prevenção.**

| Domínio           | Indicador e fórmula proposta                                                             | Finalidade                                  | Cuidado de interpretação                                                     |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Deteção           | Mediana de horas entre início dos sintomas, primeiro atendimento e suspeita documentada. | Avaliar reconhecimento clínico.             | Requer horários completos; não mede sozinho a qualidade assistencial.        |
| Notificação       | Casos elegíveis notificados no prazo pactuado ÷ total de casos elegíveis × 100.          | Avaliar cumprimento do fluxo.               | O prazo deve ser definido pela autoridade sanitária.                         |
| Precauções        | Tempo entre suspeita e início de precauções respiratórias.                               | Avaliar rapidez da prevenção de exposição.  | Documentar critérios de início e transferências.                             |
| Tratamento        | Tempo entre suspeita relevante e primeira dose do antimicrobiano indicado.               | Avaliar atraso terapêutico.                 | Não atrasar tratamento quando a suspeita clínica justificar.                 |
| Contatos          | Contatos elegíveis avaliados ÷ total de contatos elegíveis identificados × 100.          | Avaliar completude do rastreamento.         | Definir exposição e janela temporal com a vigilância.                        |
| Letalidade        | Óbitos entre casos confirmados ÷ total de casos confirmados × 100.                       | Monitorar desfechos clínicos.               | Informar período, definição de caso e incerteza, sobretudo com poucos casos. |
| Incidência        | Novos casos no período ÷ população sob risco × multiplicador apropriado.                 | Comparar ocorrência entre locais/periodos.  | Não calcular sem numerador, denominador e definição confiáveis.              |
| Segurança vacinal | Eventos adversos por tipo/gravidade por dose ou participante, com janela explícita.      | Descrever segurança em estudos autorizados. | Não confundir eventos adversos com eficácia.                                 |
| Eficácia vacinal  | $VE = (1 - \text{risco no grupo vacinado} \div \text{risco no comparador}) \times 100$ . | Quantificar redução relativa do desfecho.   | Só estimar com desenho comparativo válido e intervalo de confiança.          |

## 18.7 PROPOSTAS PRELIMINARES DE SOLUÇÃO

Roteiro científico-regulatório: acordar precocemente com reguladores e centros de pesquisa as evidências requeridas, os critérios de avanço e as incertezas críticas, preservando a especificidade de cada candidato.

Pesquisa de correlatos e acompanhamento: priorizar estudos comparáveis de imunogenicidade e seguimento, relacionando marcadores com desfechos de proteção em modelos pertinentes e evitando tratar resposta imune isolada como eficácia comprovada.

Financiamento público por marcos: liberar recursos conforme metas verificáveis de qualidade, segurança, evidência e capacidade produtiva. A efetividade desse mecanismo deve ser comparada a alternativas de financiamento.

Compromissos de compra condicionados: estudar compras antecipadas ou reservas estratégicas que só sejam ativadas após autorização e cumprimento de critérios de qualidade e eficácia, com preços, volumes, acesso e condições de entrega transparentes.

Consórcio internacional e capacidade produtiva preparada: coordenar centros qualificados, harmonizar métodos, compartilhar resultados de forma segura e reduzir duplicações. Biossegurança e controle de qualidade são requisitos essenciais e não devem ser reduzidos para baixar custos.

Modelo econômico por cenários: comparar baixa incidência, surto regional e emergência de maior escala, apresentando intervalos e incerteza em vez de uma cifra única sem suporte.

Matriz de plataformas: comparar identidade e estabilidade do substrato, suscetibilidade a agentes adventícios, proteínas e DNA residuais, capacidade validada de remoção/inativação, rendimento, escalabilidade, cadeia de frio, custo de controle por lote e maturidade regulatória.

#### **18.7.1 ROTEIRO DE TRABALHO PARA TRANSFORMAR AS LACUNAS EM PERGUNTAS VERIFICÁVEIS**

Etapa 1 — Revisão de escopo reproduzível: definir bases, descritores, período, critérios de elegibilidade e processo de seleção para candidatos vacinais, correlatos de proteção, regulação e fabricação. Registrar resultados e exclusões; não preencher números antes de executar a busca.

Etapa 2 — Matriz de evidência por candidato: registrar plataforma, antígenos, estágio de desenvolvimento, segurança, imunogenicidade, duração de seguimento, evidência de proteção, limitações e fontes regulatórias. Distinguir estudos em animais, estudos em humanos e autorização de uso.

Etapa 3 — Mapa regulatório: comparar orientações oficiais aplicáveis, incluindo condições e limites de eventuais caminhos baseados em evidência animal. A via regulatória deve ser confirmada para cada produto e jurisdição; não é aprovação automática.

Etapa 4 — Avaliação econômica por cenários: comparar incidência baixa, surto regional e emergência de maior escala, incluindo pesquisa, ensaios, fabricação, controle de qualidade, armazenamento, validade, desperdício e acesso. Não apresentar custo específico da vacina contra peste sem dados verificáveis.

Etapa 5 — Comparação de plataformas e biossegurança: usar dados publicados e requisitos regulatórios para avaliar substratos, agentes adventícios, impurezas residuais, estabilidade, rendimento, purificação e consistência. A comparação não pressupõe manipulação experimental de *Y. pestis* nem reduz os requisitos de biossegurança.

Etapa 6 — Revisão independente: submeter a matriz a especialistas em vacinologia, imunologia, epidemiologia, fabricação e regulação; revisar conclusões à luz das críticas e documentar quais propostas têm suporte suficiente e quais permanecem hipóteses.

#### **18.7.2 ESTRATÉGIA INTEGRADA PARA IDENTIFICAR E REDUZIR RISCOS BIOLÓGICOS AO LONGO DO DESENVOLVIMENTO VACINAL**

A segurança de uma vacina não pode ser estabelecida por um único teste, nem deve ser investigada pela primeira vez em voluntários humanos. O controle é construído em camadas ao longo do ciclo de vida do produto: caracterização da plataforma e dos materiais de partida; estudos não clínicos; validação dos processos de fabricação e dos ensaios de qualidade; ensaios clínicos humanos em etapas; e vigilância após autorização. A intensidade e a combinação dos controles dependem da plataforma, dos componentes, do processo de fabricação e do perfil de risco de cada candidato. [31, 32].

É importante distinguir dois problemas que não são equivalentes. A dificuldade de testar eficácia contra a peste em humanos decorre principalmente da raridade e imprevisibilidade dos casos, que tornam difícil recrutar uma amostra suficiente para demonstrar proteção clínica em ensaio convencional. Já os riscos biológicos de fabricação — por exemplo, agentes adventícios ou impurezas residuais — devem ser prevenidos e caracterizados antes da administração clínica, por meio de controle de materiais, processo validado e testes apropriados. Ensaios humanos avaliam segurança clínica, reatogenicidade e resposta imune, mas não substituem testes de qualidade do produto nem demonstram, isoladamente, eficácia contra a doença. [32, 33].

**Tabela 8. Matriz de riscos biológicos e controles ao longo do ciclo de vida da vacina.**

| Fase / domínio                                     | Risco ou incerteza a avaliar                                                                                                       | Estratégia de prevenção/detecção                                                                                                                                                                     | Papel dos estudos em humanos e limite                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Seleção do substrato e materiais de partida        | Identidade incorreta, variabilidade, contaminantes adventícios virais ou microbianos, componentes de origem animal                 | Qualificação de fornecedores e bancos de células; caracterização da identidade e estabilidade; testes microbiológicos e moleculares validados, conforme a plataforma; avaliação de risco documentada | Não é apropriado usar voluntários como método de detecção de contaminantes de fabricação; esses riscos devem ser controlados antes da exposição humana.                                                            |
| Fabricação e purificação                           | Proteínas e DNA residuais do hospedeiro, resíduos de reagentes, endotoxinas/pirógenos, contaminação cruzada e variação entre lotes | Processo validado; especificações de pureza; testes de esterilidade e agentes adventícios apropriados; quantificação de impurezas residuais; rastreabilidade e liberação de lote                     | Ensaio clínico não substitui os testes de liberação e controle de qualidade de cada lote.                                                                                                                          |
| Estabilidade e armazenamento                       | Perda de potência, alterações físico-químicas, falha da cadeia de frio ou aumento de impurezas durante o prazo de validade         | Estudos de estabilidade, condições de transporte validadas, monitoramento da cadeia de frio e critérios de validade definidos                                                                        | Acompanhamento de participantes pode revelar eventos clínicos, mas não substitui estudos laboratoriais de estabilidade e potência.                                                                                 |
| Estudos não clínicos                               | Toxicidade, reatogenicidade, efeitos de componentes e limitações de extrapolação dos modelos animais                               | Avaliação proporcional ao risco, ensaios in vitro e métodos alternativos validados quando apropriados, além de modelos não clínicos cientificamente justificados                                     | Dados animais ajudam a caracterizar riscos, mas não predizem perfeitamente a resposta humana; os limites devem ser explicitados.                                                                                   |
| Fase I em humanos                                  | Eventos adversos frequentes, tolerabilidade inicial e resposta imune em pequena amostra                                            | Revisão ética e regulatória, consentimento informado, critérios de interrupção, monitoramento clínico e laboratorial e acompanhamento de eventos adversos                                            | Avalia principalmente segurança inicial e imunogenicidade; uma amostra pequena não detecta eventos muito raros nem prova eficácia clínica.                                                                         |
| Fases II/III ou desenhos alternativos justificados | Eventos menos comuns, dose/regime, consistência da resposta imune e, quando possível, proteção clínica                             | Estudos progressivos e controlados, protocolos pré-especificados, monitoramento independente e análise estatística adequada; desenhos alternativos apenas com justificativa científica e regulatória | Para peste, baixa incidência pode inviabilizar estimativas convencionais de eficácia; correlatos de proteção e evidência animal podem ser considerados conforme a regulação, sem garantia automática de aprovação. |
| Pós-autorização e vigilância                       | Eventos adversos raros, efetividade em condições reais, sinais inesperados e variação por população                                | Farmacovigilância, estudos observacionais, sistemas de notificação, rastreabilidade de lotes e investigação de sinais de segurança                                                                   | A vigilância humana detecta sinais que não apareceram antes, mas não deve ser usada para compensar controles de fabricação insuficientes.                                                                          |

A proposta metodológica deste artigo é uma revisão comparativa e regulatória, não a realização imediata de testes em pessoas. O estudo deverá mapear, para diferentes classes de vacinas (vírus vivos atenuados, inativadas, subunidades/proteínas recombinantes, vetores virais, ácidos nucleicos e partículas semelhantes a vírus), quais ensaios de qualidade,

controles de fabricação, dados não clínicos e avaliações clínicas são recomendados por autoridades regulatórias. A comparação deve reconhecer que os riscos são específicos da plataforma e do produto: não existe um painel universal que elimine todos os riscos biológicos em todas as vacinas. [31–33].

A sequência de avaliação em humanos deve seguir etapas éticas e regulatórias: somente após avaliação pré-clínica e de qualidade suficiente, estudos iniciais avaliam sobretudo segurança e imunogenicidade; estudos posteriores ampliam a avaliação e, quando viável, estimam eficácia clínica. Para doenças raras ou de surtos imprevisíveis, a alternativa não é expor voluntários ao agente patogênico para demonstrar proteção. A possibilidade de usar evidências pré-clínicas e correlatos imunológicos precisa ser discutida antecipadamente com reguladores e depende da qualidade, pertinência e robustez dos dados. Nos Estados Unidos, a chamada Animal Rule é uma via restrita a circunstâncias específicas; mesmo quando aplicável, não dispensa demonstração de segurança humana. [34].

A literatura recente também descreve discussões especializadas sobre a viabilidade de modelos de desafio humano para peste, mas esse tema envolve questões éticas, clínicas, regulatórias e de biossegurança complexas e não constitui uma via estabelecida ou automaticamente aceitável. Este artigo não propõe exposição humana a *Y. pestis*. A prioridade aqui é identificar métodos analíticos e de qualidade validados, desenho clínico ético e caminhos regulatórios compatíveis com o risco, além de reconhecer onde a evidência continua insuficiente. [35].

### **18.7.3 CORRESPONDÊNCIA ACADÊMICA COMO MOTIVAÇÃO, NÃO COMO EVIDÊNCIA**

A correspondência acadêmica compartilhada pela autora é apresentada apenas como motivação para formular perguntas de pesquisa. A resposta atribuída ao Professor Sir Andrew Pollard indica, em síntese, que já foram investigados diversos candidatos contra *Y. pestis*, incluindo abordagens de subunidades, atenuadas e vetores adenovirais; que a demonstração de eficácia em humanos é difícil diante da raridade e imprevisibilidade dos surtos; e que modelos animais, desfechos substitutos bem definidos e vias regulatórias adequadas continuam sendo questões importantes. Essa correspondência não constitui, por si só, evidência científica independente, revisão do manuscrito, endosso da hipótese ou colaboração formal. As afirmações científicas deste artigo devem ser sustentadas por publicações e documentos verificáveis.

#### **18.7.4 HIPÓTESE TRANSLACIONAL AUTORAL E LIMITES DE ORIGINALIDADE**

A hipótese de investigação proposta por Michelle Aires da Silva é avaliar se plataformas vacinais desenvolvidas ou aperfeiçoadas para outros patógenos — incluindo vetores adenovirais e outras tecnologias de entrega de antígenos — podem contribuir para o desenvolvimento de uma vacina específica contra *Y. pestis* com proteção relevante contra a forma pneumônica. Trata-se de uma hipótese exploratória, não de uma vacina criada ou de eficácia demonstrada. Vacinas contra SARS-CoV-2 ou influenza não devem ser consideradas protetoras contra a peste; o interesse é a possível reutilização ou adaptação de uma plataforma tecnológica, com antígenos específicos, segurança e proteção avaliadas em estudos adequados.

O uso de vetores adenovirais contra a peste já foi investigado, incluindo a candidata ChAdOx1 Plague, que expressa antígenos F1 e V e iniciou avaliação clínica de fase I em 2021. Portanto, não se reivindica aqui a invenção dessa estratégia. A contribuição proposta é integrar a evidência sobre plataformas, proteção respiratória, duração da resposta, correlatos de proteção, biossegurança, regulação e sustentabilidade econômica, identificando lacunas para investigação comparativa.

#### **18.7.5 LIMITAÇÕES DESTA AMPLIAÇÃO**

Esta seção é uma ampliação conceitual do manuscrito e não substitui uma revisão integrativa executada de forma reproduzível. A estratégia bibliográfica específica para barreiras econômicas, regulatórias e de fabricação ainda precisa ser executada e documentada, incluindo datas de busca, bases, critérios de seleção e motivos de exclusão. Não são apresentados números de registros ou custos específicos sem documentação. Propostas de financiamento e compra antecipada são hipóteses de política pública que requerem avaliação contextual. A versão final deve conferir a correspondência entre citações e referências e validar os requisitos regulatórios vigentes.

#### **18.7.6 MATRIZ DE LACUNAS ESTRATÉGICAS DERIVADAS DA CORRESPONDÊNCIA ACADÊMICA**

Esta seção organiza separadamente os problemas descritos na resposta recebida e as perguntas que o presente artigo propõe investigar. A correspondência é utilizada como

motivação para delimitar o problema, não como prova científica nem como indicação de colaboração formal. As estratégias abaixo são propostas de revisão e análise documental; não representam soluções já validadas.

**Tabela 9. Matriz de lacunas e estratégias de investigação.**

| Pergunta de pesquisa                                                                      | Lacuna identificada                                                                                                                                                         | Estratégia de investigação                                                                                                                                                                                                                                                      | Evidência a consultar                                                                                                                                               | Produto esperado                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Como avaliar eficácia quando surtos são raros e imprevisíveis?                         | Ensaio clínico randomizado tradicional pode não acumular casos suficientes para estimar eficácia contra a doença.                                                           | Revisar desenhos de evidência combinada: imunogenicidade, dados clínicos de segurança, estudos epidemiológicos disponíveis e evidência pré-clínica; definir antecipadamente quais inferências cada fonte permite.                                                               | Revisões sistemáticas de vacinas contra a peste; orientação regulatória oficial; estudos clínicos publicados.                                                       | Mapa de evidências e proposta de estrutura de evidência, sem alegar que imunogenicidade isolada prova proteção.                                               |
| 2. Que modelos animais e critérios de estudo podem sustentar uma avaliação regulatória?   | A resposta recebida aponta que tamanho e estrutura dos estudos ainda não estão definidos; a extrapolação entre espécies e humanos tem limites.                              | Comparar requisitos regulatórios e princípios de qualificação de modelos; identificar critérios de relevância para a doença humana, reprodutibilidade, desfechos clinicamente relevantes e justificativa da extrapolação.                                                       | FDA Animal Rule e programa de qualificação de modelos; diretrizes da OMS; revisões sobre vacinas contra peste.                                                      | Quadro de requisitos e incertezas a discutir com especialistas e autoridades regulatórias. Não propor protocolos experimentais operacionais.                  |
| 3. Quais correlatos de proteção podem apoiar a interpretação de resposta imune?           | Um marcador imunológico não é automaticamente um correlato validado de proteção humana; evidência em animais pode não prever a resposta humana.                             | Revisar os correlatos descritos na literatura por plataforma e modelo, separando marcador associado, correlato mecanístico e correlato validado para decisão regulatória.                                                                                                       | Revisão de King, Groves e Weller (2024); revisão de Williamson et al. (2024); estudos primários citados nessas revisões.                                            | Tabela que classifique cada marcador por tipo de evidência, população/modelo e limitações; não declarar um marcador universal.                                |
| 4. Como reduzir a lacuna entre pesquisa promissora e investimento?                        | A resposta destaca a necessidade de financiadores e demanda de mercado para avançar os candidatos.                                                                          | Comparar financiamento de etapas iniciais (push), compromissos de compra antecipada (pull), garantias de volume, compras agrupadas, parcerias público-privadas e financiamento de preparação para emergências.                                                                  | Revisão sistemática de market shaping (Mao et al., 2025); literatura sobre mecanismos de financiamento de vacinas e doenças negligenciadas.                         | Matriz de mecanismos, incentivos, riscos de implementação e condições de prestação de contas.                                                                 |
| 5. Como a biossegurança e o custo total da fabricação influenciam a viabilidade?          | A correspondência não atribui o problema central à plataforma nem menciona diretamente substratos celulares baratos; este eixo é uma hipótese complementar da autora.       | Avaliar, em nível de revisão, substrato celular, agentes adventícios, impurezas residuais, consistência de lotes, validação de remoção/inativação, testes de liberação e custos do ciclo de vida. Comparar plataformas sem pressupor que uma seja sempre mais segura ou barata. | Orientações da OMS sobre substratos celulares, avaliação não clínica, agentes adventícios e controle de qualidade; dados publicados específicos de cada plataforma. | Matriz de risco e custo total; identificar lacunas específicas para candidatos contra Y. pestis e separar evidência direta de extrapolação de outras vacinas. |
| 6. Quais métodos não animais podem reduzir testes em animais sem comprometer a segurança? | Métodos in vitro, ensaios analíticos e abordagens alternativas precisam ser validados para o produto e aceitos pelo regulador; não existe teste único para todos os riscos. | Mapear métodos alternativos por finalidade (identidade, potência, endotoxina/pirógenos, agentes adventícios, impurezas e consistência entre lotes), indicando limites de uso e necessidade de validação específica.                                                             | Orientação da OMS de 2025 sobre substituição/remoção de testes animais no controle de qualidade; orientações específicas por classe de vacina.                      | Proposta de matriz de decisão por ensaio e finalidade, não uma promessa de eliminar toda a avaliação animal ou clínica.                                       |

### 18.7.7 PLANO DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA E CRITÉRIOS DE SÍNTESE

Para tornar a revisão reproduzível, recomenda-se pesquisar PubMed/MEDLINE e complementar com documentos oficiais da FDA e da OMS. A janela principal será 2021–2026; documentos regulatórios anteriores serão incluídos quando continuarem vigentes ou forem a fonte primária da regra. A data da busca, os termos exatos, os filtros e o número de registros devem ser preenchidos somente após a busca efetiva, sem estimar resultados.

**Tabela 10. Estratégia de busca e avaliação das fontes.**

| Eixo                                  | Estratégia de busca inicial                                                                                              | Como avaliar os resultados                                                                                                                |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FDA Animal Rule / licenciamento       | ("Animal Rule" OR "animal efficacy rule" OR "regulatory pathway") AND (vaccine OR biologic OR plague)                    | Revisões e documentos oficiais; priorizar critérios de aplicação, segurança humana, modelos e compromissos pós-autorização.               |
| Correlatos de proteção                | ("correlates of protection" OR immunobridging OR "immune markers") AND vaccine AND (animal OR human)                     | Distinguir correlato associado, mecanístico e validado; registrar espécie, desfecho e limites de extrapolação.                            |
| Vacinas contra peste                  | ("Yersinia pestis" OR plague) AND vaccine AND (efficacy OR immunogenicity OR safety OR review)                           | Separar dados em humanos de resultados em animais; registrar número e fase dos estudos quando informado pela fonte.                       |
| Financiamento e market pull           | (vaccine OR vaccines) AND (financing OR "market shaping" OR "advance market commitment" OR "public-private partnership") | Identificar mecanismo, doença/mercado de referência, resultados e limites de transferibilidade para peste.                                |
| Substratos e riscos biológicos        | (vaccine OR biologicals) AND ("cell substrate" OR "adventitious agents" OR residual DNA OR impurities OR biosafety)      | Tratar como literatura de qualidade/fabricação transversal; só atribuir um risco a candidato contra peste se houver evidência específica. |
| Métodos alternativos a testes animais | (vaccine quality control) AND (non-animal OR in vitro OR replacement OR reduction)                                       | Mapear o uso aceito e o estágio de validação; verificar orientação oficial atualizada.                                                    |

Nota metodológica: os artigos de 2023–2025 acima foram identificados em bases bibliográficas ou fontes institucionais. A inclusão definitiva na lista de referências exige leitura integral e conferência dos metadados. A Animal Rule é uma via regulatória limitada a situações em que estudos de eficácia em humanos não são éticos ou viáveis; não é uma autorização automática para substituir ensaios clínicos por dados animais. A segurança em humanos continua sendo necessária.

### 18.7.8 ROTEIRO INTEGRADO DE INVESTIGAÇÃO

**Etapa 1 — Eficácia clínica:** mapear por que a baixa incidência e a imprevisibilidade dos surtos limitam ensaios tradicionais; distinguir eficácia clínica, imunogenicidade e evidência pré-clínica.

**Etapa 2 — Modelos animais e regulação:** resumir critérios oficiais da FDA Animal Rule e orientações da OMS, identificando o que é requisito formal e o que continua sem consenso específico para peste.

**Etapa 3 — Correlatos de proteção:** classificar marcadores como associados, mecanísticos ou validados; registrar espécie, plataforma, desfecho e limites de extrapolação para humanos.

**Etapa 4 — Financiamento e demanda:** comparar financiamento inicial, parcerias público-privadas, compromissos de compra antecipada e aquisição para estoques estratégicos, incluindo riscos de incentivos mal desenhados.

**Etapa 5 — Biossegurança e custo total:** revisar substratos, agentes adventícios, impurezas residuais, estabilidade, purificação, testes de liberação e custos; não presumir que substratos baratos são necessariamente inseguros ou que alternativas são automaticamente mais seguras.

**Etapa 6 — Métodos alternativos:** mapear métodos in vitro validados para controle de qualidade e redução/substituição de testes animais, distinguindo controle de lotes de avaliação pré-clínica e estudos clínicos.

**Etapa 7 — Síntese:** produzir uma matriz final de evidência, incerteza, proposta, viabilidade e requisito de validação; registrar lacunas sem inventar resultados nem declarar uma solução universal.

### 19 MATRIZ INTEGRADA DE EVIDÊNCIAS, LACUNAS E CONTRIBUIÇÃO AUTORAL

Finalidade. Esta seção operacionaliza as questões levantadas na correspondência recebida de Sir Andrew Pollard. A correspondência é utilizada apenas como motivação para delimitar o problema; não representa supervisão, endosso, colaboração ou aprovação do manuscrito pelo professor. A matriz separa evidência publicada, limitações relatadas, interpretação crítica e proposta autoral.

Nota de transparência metodológica. A matriz abaixo é uma síntese inicial de fontes identificáveis, não uma revisão sistemática concluída. Antes de submissão, a estratégia de busca deverá ser executada e registrada com data, expressões completas, números recuperados, duplicatas, motivos de exclusão e avaliação formal de risco de viés. Quando uma limitação não foi confirmada como declaração literal dos autores, ela é identificada como limitação analítica desta síntese.

### **19.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E FONTES**

Bases bibliográficas: PubMed/MEDLINE e SciELO. Fontes complementares: ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), OMS, FDA e referências bibliográficas dos artigos selecionados. Termos em inglês e português a combinar: “plague vaccine”, “Yersinia pestis”, “pneumonic plague”, “vaccine efficacy”, “immunogenicity”, “correlates of protection”, “Animal Rule”, “vaccine quality”, “clinical trial” e “animal model”; em português: “vacina contra peste”, “peste pneumônica”, “imunogenicidade”, “eficácia vacinal”, “ensaios clínicos” e “biossegurança”. A busca deve incluir estudos pré-clínicos animais, estudos humanos, revisões e documentos regulatórios.

Critérios de inclusão: estudos e documentos com origem verificável, pertinentes à eficácia, segurança, imunogenicidade, modelos animais, qualidade de produto, regulação ou financiamento de vacinas contra peste; e diretrizes gerais aplicáveis à avaliação de vacinas. Exclusão da síntese de resultados: notícias sem confirmação independente, materiais sem autoria/origem rastreável e afirmações sem fonte. Registros sem resultados publicados serão classificados como “registro de estudo”, não como evidência de eficácia.

### **19.2 MATRIZ BIBLIOGRÁFICA DE CINCO COLUNAS**

**Tabela 11. Matriz de extração e avaliação crítica das evidências.**

| 1. Identificação do estudo/fonte                                                                                                                                                                 | 2. Evidência documentada (humanos/animais/regulação/economia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3. Limitações reconhecidas ou analíticas                                                                                                                                                                                               | 4. Lacuna que permanece                                                                                                                                                                                | 5. Proposta de investigação autoral                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hartley, Harold & Hawe (2023). Revisão sistemática; PMID 37954941; DOI 10.1016/j.crimmu.2023.100072. População: estudos clínicos humanos.                                                        | Dos 75 artigos identificados, apenas 2 ensaios randomizados atenderam aos critérios; ambos avaliaram vacinas de subunidade. Um estudo incluiu 240 participantes com seguimento de 3 meses; outro, 60 participantes com seguimento de 13 meses. Os dois produtos foram imunogênicos de modo dependente da dose e apresentaram eventos adversos descritos como leves a moderados. | Os autores concluem que os dados são insuficientes para quantificar eficácia contra peste e para caracterizar segurança e imunogenicidade de longo prazo. O pequeno número de ensaios e o seguimento limitado restringem a inferência. | Não há base clínica suficiente para estimar eficácia contra peste pneumônica, correlato de proteção validado ou duração da proteção. Resposta imunológica não equivale, por si só, a proteção clínica. | Usar a matriz para mapear desfechos disponíveis, duração do seguimento, população, plataforma e incertezas. Priorizar estudos de imunogenicidade e segurança com desfechos e seguimento pré-especificados, sem alegar que a eficácia já foi demonstrada. |
| Williamson et al. (2024). Revisão de desenvolvimento e prioridades; npj Vaccines 9:162; DOI 10.1038/s41541-024-00958-1; PMID 39242587. Síntese de literatura pré-clínica, clínica e regulatória. | A revisão discute plataformas vacinais, evidências pré-clínicas, desafios de translação para humanos, imunobridging/correlatos, caminhos regulatórios e necessidade de ação coordenada para desenvolvimento.                                                                                                                                                                    | Como revisão, sua força depende da qualidade e heterogeneidade dos estudos subjacentes; não substitui ensaios comparativos nem válida por si só um correlato de proteção.                                                              | Persistem incertezas na tradução dos resultados animais para humanos, no critério de eficácia e no caminho regulatório apropriado para uma doença rara e imprevisível.                                 | Organizar as evidências por plataforma e nível de evidência, assinalando quais resultados são animais, humanos ou inferências. Usar a matriz para priorizar perguntas, não para declarar uma plataforma vencedora.                                       |
| OMS. Non-clinical evaluation of vaccines. Diretriz institucional.                                                                                                                                | A avaliação não clínica inclui caracterização do produto, prova de conceito/imunogenicidade e avaliação de segurança antes de estudos humanos. Modelos animais podem auxiliar a seleção de dose e a identificação de preocupações de segurança.                                                                                                                                 | A OMS reconhece que susceptibilidade e respostas imunes variam entre espécies; doses e respostas observadas em animais podem não prever os resultados humanos.                                                                         | Não é possível inferir segurança ou eficácia humana exclusivamente a partir de um modelo animal; é necessário justificar a relevância do modelo e a extrapolação.                                      | Incluir, na matriz, espécie/modelo, justificativa translacional, desfechos e limitações de extrapolação. A proposta não elimina a avaliação pré-clínica necessária nem substitui a revisão regulatória.                                                  |
| OMS. Clinical evaluation of vaccines. Diretriz institucional.                                                                                                                                    | A avaliação clínica humana é uma etapa crítica. Quando desfechos de proteção exigem amostras muito grandes ou não são viáveis, respostas imunes podem ser consideradas em circunstâncias justificadas, desde que os pressupostos científicos e a confirmação posterior sejam tratados adequadamente.                                                                            | A OMS reconhece desafios de desenho, dimensão amostral e ética em ensaios de vacinas; resposta imune não é automaticamente um substituto validado de eficácia.                                                                         | Para a peste, a raridade e imprevisibilidade dos casos tornam difícil demonstrar eficácia clínica diretamente. É necessário justificar o desfecho e o plano de acompanhamento.                         | Comparar opções de desfecho e requisitos de evidência em nível conceitual, consultar reguladores e evitar propor desafio humano com Y. pestis. A decisão sobre desfechos não pode ser tomada pela matriz isoladamente.                                   |
| FDA. Product Development Under the Animal Rule. Diretriz regulatória dos EUA.                                                                                                                    | A via regulatória pode, em circunstâncias específicas, admitir dados adequados de eficácia animal quando ensaios de eficácia em humanos não são éticos ou viáveis.                                                                                                                                                                                                              | É uma via específica dos EUA, dependente de requisitos regulatórios e de dados apropriados; não é aprovação automática nem dispensa dados de segurança humana e controles de qualidade.                                                | Incerteza sobre desenho, relevância do modelo, extrapolação para humanos e expectativas regulatórias pode elevar custos e atrasar desenvolvimento.                                                     | Criar uma coluna de “requisito regulatório / evidência disponível / questão a consultar”. Tratar a Animal Rule como cenário regulatório a analisar, não como garantia de licenciamento.                                                                  |

| 1. Identificação do estudo/fonte                                                                                                                 | 2. Evidência documentada (humanos/animais/regulação/economia)                                                                                                                                             | 3. Limitações reconhecidas ou analíticas                                                                                                                                                                                    | 4. Lacuna que permanece                                                                                                                                                                | 5. Proposta de investigação autoral                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OMS (2025). Guidelines on the replacement or removal of animal tests for quality control of biological products.                                 | A orientação incentiva substituir ou remover testes animais de controle de qualidade quando houver justificativa científica, métodos alternativos validados e consulta/aprovação regulatória.             | A orientação trata de testes de controle de qualidade de produtos biológicos; não elimina automaticamente estudos animais de eficácia ou de desenvolvimento não clínico.                                                    | Confundir controle de qualidade de lotes com estudos de eficácia pré-clínica pode gerar conclusões indevidas. Métodos alternativos precisam ser validados para o uso específico.       | Avaliar separadamente cada teste de QC, método alternativo, validação e requisito regulatório. Potencial de reduzir custo e variabilidade deve ser demonstrado, não presumido.                                  |
| King, Groves & Weller (2024). Correlates of protection and barriers to vaccine development. npj Vaccines 9:78; PMID 38615121.                    | Discute o papel dos correlatos de proteção para interpretar respostas imunes e apoiar demonstração de eficácia no desenvolvimento vacinal.                                                                | A existência de um marcador imunológico não significa que ele seja correlato validado para qualquer vacina, população ou doença; a validade depende de evidência específica.                                                | A ausência de correlato validado limita a interpretação de imunogenicidade e a possibilidade de inferir proteção a partir de desfechos laboratoriais.                                  | Mapear marcadores usados, população, plataforma, relação com proteção e nível de validação. Classificar evidência como exploratória, associativa ou validada, quando os dados permitirem.                       |
| Berndt et al. (2007) e Mao et al. (2025). Literatura sobre mecanismos de mercado e financiamento de vacinas para doenças negligenciadas.         | A literatura de mecanismos de mercado discute compromissos antecipados de compra, incentivos e instrumentos para reduzir incerteza comercial em vacinas para mercados pequenos ou de baixa rentabilidade. | Estudos econômicos gerais não demonstram automaticamente que um mecanismo específico será adequado à peste; custos e impacto dependem do cenário, governança, demanda e financiamento.                                      | Baixa demanda previsível, surtos raros, custo de desenvolvimento e ausência de comprador garantido podem reduzir o incentivo privado mesmo quando existe necessidade de saúde pública. | Construir análise econômica transparente com custos por etapa, cenários de demanda, financiamento público/filantrópico, compra antecipada e parcerias. Não afirmar economia sem estimativa de custo comparável. |
| Estudos pré-clínicos animais sintetizados por Williamson et al. (2024) e pela literatura citada na revisão sistemática de Hartley et al. (2023). | A literatura pré-clínica descreve candidatas e plataformas diferentes avaliadas em modelos animais; os resultados são heterogêneos e não equivalem a eficácia clínica humana.                             | A matriz de revisão não substitui a extração individual de cada estudo animal primário. Espécie, modelo, desafio, desfecho e critérios de exclusão precisam ser extraídos diretamente do texto integral antes da submissão. | Comparabilidade limitada entre espécies, modelos, vias de administração, desfechos e protocolos; possibilidade de viés de publicação e insuficiente correspondência com doença humana. | Na etapa de extração integral, registrar cada estudo animal individualmente, seus resultados e limitações textuais. Não agrupar percentuais nem atribuir eficácia sem conferir os estudos primários.            |
| ClinicalTrials.gov e WHO ICTRP. Registros de ensaios clínicos a consultar na busca executada.                                                    | Os registros podem identificar estudos, status, desenho, participantes previstos, desfechos e, quando disponibilizados, resultados.                                                                       | Registro de ensaio não comprova que o estudo foi concluído, publicado ou que demonstrou benefício. A atualização e a completude dos registros variam.                                                                       | Resultados não publicados, registro incompleto ou discrepâncias entre protocolo e publicação podem limitar a síntese.                                                                  | Documentar data de consulta, identificador, status e ligação com publicação. Não declarar “nenhum ensaio existe” sem busca registrada e reproduzível.                                                           |

### 19.3 RESPOSTAS ESTRUTURADAS ÀS QUESTÕES DA CORRESPONDÊNCIA

**Dificuldade de demonstrar eficácia em humanos.** A literatura permite afirmar que a doença é rara e os surtos são imprevisíveis, o que dificulta reunir número suficiente de casos para estimativas robustas em ensaios convencionais. Contribuição da matriz: A matriz pode comparar desfechos clínicos, imunológicos e abordagens regulatórias, identificando pressupostos e lacunas. Não pode declarar eficácia sem evidência adequada.

**Evidência em animais e extrapolação.** A literatura permite afirmar que modelos animais podem apoiar prova de conceito e avaliação pré-clínica, mas a resposta não é necessariamente preditiva da resposta humana. Contribuição da matriz: Extrair individualmente espécie, modelo, desfecho, seguimento e limitações; avaliar coerência entre estudos e relevância translacional.

**Incerteza regulatória.** A literatura permite afirmar que a via Animal Rule é específica da FDA e depende de condições e evidência adequadas; outras jurisdições têm seus próprios requisitos. Contribuição da matriz: Preparar mapa comparativo de requisitos e questões para consulta regulatória; não presumir aceitação dos dados nem aprovação.

**Resposta imunológica e proteção.** A literatura permite afirmar que imunogenicidade é uma medida relevante, mas não prova automaticamente proteção clínica; correlatos exigem validação. Contribuição da matriz: Separar anticorpos/respostas celulares, associação com proteção e correlato validado, quando existir evidência.

**Risco biológico e qualidade de fabricação.** A literatura permite afirmar que riscos variam conforme plataforma, componentes, processo, instalações e controles. Vacinas sem agente vivo replicativo evitam o risco de infecção por replicação do agente no produto, mas não têm risco zero. Contribuição da matriz: Avaliar qualitativamente perigos específicos, impurezas, agentes adventícios, estabilidade, potência, consistência entre lotes e controles validados; deixar avaliações laboratoriais específicas para instituições autorizadas.

**Ensaio clínico em humanos.** A literatura permite afirmar que desfechos, amostra, acompanhamento, consentimento, revisão ética e monitoramento de segurança devem ser definidos conforme a evidência e as normas. Contribuição da matriz: Não propor exposição deliberada de voluntários a *Y. pestis*. A matriz serve para avaliar literatura e desenho conceitual, não para substituir protocolo clínico, comitê de ética ou regulador.

**Custo, mercado e financiamento.** A literatura permite afirmar que mercado pequeno e demanda incerta podem reduzir incentivo comercial, enquanto desenvolvimento, controle de qualidade e estudos regulatórios têm custos relevantes. Contribuição da matriz: Construir

modelo de custo por etapa e cenários de financiamento, incluindo parcerias públicas, filantrópicas e mecanismos de compra, sem alegar redução antes de estimar.

**Plataformas de produção de menor custo.** A literatura permite afirmar que plataformas ou processos mais simples podem ser hipóteses de eficiência, mas precisam ser avaliados por qualidade, escalabilidade, estabilidade, consistência e custo total. Contribuição da matriz: Comparar opções apenas quando houver dados publicados comparáveis; custo baixo isolado não comprova segurança, eficácia ou viabilidade.

#### 19.4 TABELA INDEPENDENTE DE RISCOS, ÉTICA E VIABILIDADE

**Biossegurança da plataforma.** Avaliação: Agente replicativo ou não; natureza do antígeno e dos componentes; perigos plausíveis da plataforma. Requisitos: Caracterização documentada e avaliação por especialistas/instituição habilitada; medidas de contenção e controle proporcionais ao risco. Sinais de inviabilidade: Risco não caracterizado; alegação de risco zero; ausência de supervisão institucional. Critério complementar: Viável apenas se os riscos forem identificados e controláveis; a matriz não autoriza trabalho experimental.

**Qualidade e fabricação.** Avaliação: Identidade, pureza, potência, estabilidade, impurezas, agentes adventícios, consistência de lotes e rastreabilidade. Requisitos: Métodos adequados e validados; especificações predefinidas; sistema de qualidade e conformidade regulatória. Sinais de inviabilidade: Métodos não validados, variabilidade entre lotes, dados insuficientes de estabilidade ou contaminação relevante. Critério complementar: Viável quando requisitos de qualidade são mensuráveis, controláveis e compatíveis com fabricação consistente.

**Uso de animais.** Avaliação: Justificativa científica do modelo, relevância translacional, bem-estar, número de animais e alternativas. Requisitos: Aprovação ética institucional; princípios 3Rs; desenho estatístico justificado; refinamento e endpoints humanitários. Sinais de inviabilidade: Modelo sem justificativa, sofrimento evitável, desenho incapaz de responder à pergunta ou duplicação desnecessária. Critério complementar: Viável se a pergunta exigir o modelo e não houver alternativa validada adequada; controle de qualidade e eficácia devem ser distinguidos.

**Estudos em humanos.** Avaliação: Base pré-clínica, dose e produto caracterizados, segurança, consentimento, critérios de inclusão/exclusão, acompanhamento. Requisitos: Aprovação ética e regulatória; consentimento informado; monitoramento independente e plano de eventos adversos. Sinais de inviabilidade: Incerteza pré-clínica crítica, risco

desproporcional, consentimento inadequado ou benefício/risco não justificável. Critério complementar: Viável somente após avaliação ética e regulatória formal; não pressupor ausência de risco.

**Desfecho e eficácia.** Avaliação: Desfecho clínico, marcador imunológico, duração do seguimento e validade do correlato. Requisitos: Desfecho cientificamente justificável, pré-especificado e aceito pelas autoridades competentes. Sinais de inviabilidade: Usar anticorpos como substituto de proteção sem validação; amostra incapaz de responder à pergunta. Critério complementar: Viável se a inferência pretendida estiver alinhada ao desfecho e às limitações do desenho.

**Regulação.** Avaliação: Requisitos da jurisdição, qualidade, dados não clínicos e clínicos, eventual aplicabilidade de via especial. Requisitos: Consulta precoce às autoridades; plano regulatório escrito; documentação de lacunas e requisitos. Sinais de inviabilidade: Supor que Animal Rule se aplica fora dos EUA ou que dados animais automaticamente autorizam produto. Critério complementar: Viável quando existe rota regulatória plausível e as incertezas críticas são explicitadas.

**Custo e financiamento.** Avaliação: Custo de desenvolvimento, fabricação, controle de qualidade, estudos, cadeia logística e demanda provável. Requisitos: Modelo transparente com fontes, premissas, análise de sensibilidade e possíveis financiadores/compradores. Sinais de inviabilidade: Estimativa incompleta; confundir menor custo unitário com menor custo total; ausência de financiamento sustentável. Critério complementar: Viável se o custo total e o plano de financiamento forem plausíveis em cenários realistas.

**Governança e integridade científica.** Avaliação: Conflitos de interesse, autoria, dados, reprodutibilidade e independência de avaliação. Requisitos: Declarações de contribuição, transparência de método, revisão independente e rastreabilidade de dados. Sinais de inviabilidade: Atribuir endosso a especialista sem autorização; autoria sem contribuição substancial; dados não rastreáveis. Critério complementar: Viável se a contribuição autoral for real, documentada e compatível com as regras da revista.

## **19.5 Hipótese e contribuição autoral proposta**

Hipótese: a organização sistemática das evidências pré-clínicas, clínicas, regulatórias, de qualidade e econômicas em uma matriz integrada de lacunas, riscos e critérios de viabilidade poderá identificar prioridades de investigação, reduzir duplicação de esforços e apoiar a alocação mais eficiente de recursos no desenvolvimento de vacinas contra a peste

pneumônica. Essa utilidade deverá ser testada por transparência, reprodutibilidade, concordância entre revisores e capacidade de mapear lacunas documentadas; não se presume previamente redução de custos ou eficácia clínica.

Contribuição proposta de Michelle Aires da Silva: concepção e estruturação de uma matriz multidimensional que vincula cada pergunta de desenvolvimento a evidências rastreáveis, limitações declaradas, lacuna residual, riscos éticos/regulatórios e critérios de decisão. A contribuição é metodológica e organizacional; não equivale à invenção de uma plataforma vacinal, à validação de correlato de proteção, à demonstração de segurança experimental ou à comprovação de eficácia.

## **19.6 PLANO DE VALIDAÇÃO DA PROPOSTA**

Etapa 1 — Executar as buscas e registrar data, estratégia completa, resultados recuperados e duplicatas em PubMed/MEDLINE, SciELO, ClinicalTrials.gov e WHO ICTRP.

Etapa 2 — Triar títulos/resumos e textos integrais com critérios predefinidos; registrar motivo de exclusão e separar estudo animal, humano, revisão, registro e documento regulatório.

Etapa 3 — Extrair dados em duplicata para uma amostra ou, idealmente, para todos os estudos incluídos; registrar literalmente as limitações dos autores e distingui-las das limitações analíticas da revisão.

Etapa 4 — Avaliar qualidade/risco de viés com ferramentas apropriadas ao desenho; não combinar resultados heterogêneos sem justificativa.

Etapa 5 — Submeter a matriz a revisão independente de especialistas em vacinologia, epidemiologia, qualidade e regulação; documentar concordâncias, discordâncias e alterações.

Etapa 6 — Avaliar utilidade da matriz por completude, rastreabilidade das afirmações, reprodutibilidade da busca, concordância entre revisores e capacidade de priorizar lacunas. Qualquer estimativa de economia exigirá análise econômica separada.

## **19.7 CONTEXTO DE BIOSSEGURANÇA: EPISÓDIO NOTICIADO NA RÚSSIA**

O episódio russo mencionado no manuscrito deve ser descrito com cautela e com citação direta da atualização oficial consultada. A morte de uma pessoa com pneumonia grave não deve ser apresentada como morte confirmada por peste pneumônica, como falha de vacina ou como vazamento confirmado de *Yersinia pestis* sem confirmação oficial específica.

A ocorrência pode ser contextualizada como exemplo da importância da vigilância e da comunicação de risco, distinguindo fatos confirmados, hipóteses iniciais e resultados laboratoriais. O evento não constitui evidência sobre eficácia ou falha de qualquer candidata vacinal.

## **19.8 CONCLUSÃO DESTA MATRIZ**

A lacuna central é simultaneamente científica, clínica, regulatória e econômica: a literatura pré-clínica não substitui a demonstração de benefício em humanos; a raridade dos casos dificulta estimar eficácia por desfechos clínicos; os correlatos imunológicos precisam de validação; os modelos animais têm limites de extrapolação; e o desenvolvimento exige qualidade de fabricação, caminho regulatório e financiamento sustentável. A contribuição autoral aqui proposta é uma ferramenta de organização e priorização da evidência, cuja utilidade precisa ser avaliada, não uma solução já comprovada para todos esses obstáculos.

## **19.9 AMPLIAÇÃO DA MATRIZ COM ESTUDOS PRIMÁRIOS, REQUISITOS REGULATÓRIOS E VIABILIDADE ECONÔMICA**

Esta ampliação é um adendo ao manuscrito integral e não substitui nem elimina suas seções, tabelas, figuras ou referências anteriores. A atualização acrescenta estudos primários identificados, separa resultados publicados de limitações relatadas e de crítica metodológica, e organiza a investigação regulatória e econômica. A busca realizada para esta atualização é exploratória e documentada por fontes acessadas em 11 de outubro de 2026; não deve ser descrita como revisão sistemática concluída, pois ainda requer execução formal das estratégias completas em cada base, exportação dos resultados e triagem independente.

## **19.10 ESTUDOS CLÍNICOS HUMANOS IDENTIFICADOS E LIMITAÇÕES VERIFICÁVEIS**

A revisão sistemática de Hartley, Harold e Hawe (2023) informa que, entre 75 registros/publicações rastreados, cinco publicações correspondiam a dois ensaios randomizados elegíveis: Chu et al. (2016), fase 2a, registro NCT02596308, com 240 adultos saudáveis e seguimento de três meses; e Frey et al. (2017), fase 1, registro NCT01381744, com 60 adultos saudáveis e seguimento de 13 meses. Os desfechos relatados foram segurança

e imunogenicidade; não foram identificados desfechos de eficácia clínica. Esses dados são extraídos da revisão publicada e devem ser conferidos nos artigos primários e nos registros antes da submissão final (Hartley; Harold; Hawe, 2023).

**Tabela 12. Síntese dos estudos clínicos e registros identificados.**

| Estudo/registo                                           | Desenho, população e acompanhamento                                                                                                                                                                                                                                            | Resultados publicados identificados na revisão                                                                                                                                                     | Limitações reconhecidas na revisão ou crítica metodológica                                                                                                                                                                                                                             | Lacuna e próxima verificação                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chu et al. (2016); publicação adicional Hu et al. (2018) | NCT02596308; fase 2a; China; n=240 adultos saudáveis; 15 µg vs. 30 µg de vacina de subunidade F1/rV; duas doses com 28 dias de intervalo; seguimento reportado na revisão: 3 meses para o ensaio principal; publicação posterior relata dados de imunogenicidade até 12 meses. | Segurança e imunogenicidade; respostas de anticorpos anti-F1 e anti-rV; revisão relata tolerabilidade e principalmente eventos adversos leves a moderados; não houve desfecho de eficácia clínica. | A revisão aponta ausência de desfecho de eficácia; duração/tempo de observação diferente entre publicações; risco de viés de detecção incerto por descrição insuficiente do cegamento do avaliador. Não atribuir aos autores primários limitações não conferidas nos textos completos. | Confirmar publicação primária e secundária, datas exatas de acompanhamento, protocolo e resultados no registro; separar dados do ensaio principal dos dados publicados posteriormente; não inferir proteção humana a partir da resposta de anticorpos. |
| Frey et al. (2017)                                       | NCT01381744; fase 1; Estados Unidos; n=60 adultos saudáveis; vacina de subunidade Flagellin/F1/V em quatro grupos de dose e placebo; seguimento de 13 meses.                                                                                                                   | Segurança e imunogenicidade; resposta de anticorpos dose-dependente descrita na revisão; a revisão relata predominantemente eventos leves e nenhum evento adverso grave relacionado à vacina.      | A revisão classifica como incerto o risco de viés de seleção e detecção por relato insuficiente de geração da sequência aleatória, ocultação da alocação e cegamento da avaliação; amostra pequena para detectar eventos raros; não houve desfecho de eficácia.                        | Conferir artigo completo e registro; distinguir eventos adversos solicitados/não solicitados e gravidade; declarar que ausência de eventos graves relacionados em amostra pequena não exclui eventos raros nem prova segurança a longo prazo.          |

Nota de interpretação: os dois ensaios são estudos de fases iniciais. As respostas de anticorpos são evidência de imunogenicidade, não prova de eficácia clínica. A revisão informa que os ensaios diferiram nos momentos de avaliação dos eventos adversos e que não permitiram quantificar a eficácia, nem estabelecer segurança e imunogenicidade de longo prazo. A crítica metodológica desta matriz é explicitamente separada das limitações que precisam ser confirmadas como declarações dos autores primários.

## 19.11 ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS ANIMAIS IDENTIFICADOS

A tabela seguinte registra exemplos de estudos primários identificados em PubMed. Os resultados abaixo são sínteses dos resumos indexados, não uma avaliação sistemática completa de todos os estudos animais. As limitações metodológicas específicas dos artigos precisam ser verificadas nos textos integrais; quando não foi possível confirmá-las no resumo, isso é indicado expressamente, em vez de inventar uma limitação.

**Tabela 13. Matriz de estudos primários e limitações metodológicas.**

| Estudo/identificador                                                  | Modelo e plataforma (nível de descrição publicado)                                                                          | Resultado relatado na fonte consultada                                                                                                                        | Limitações: autores vs. análise crítica                                                                                                                                                      | Ação necessária antes da síntese final                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anderson et al. (1996), PMID 8890210                                  | Camundongos; antígeno recombinante V; modelo de peste pneumônica e bubônica.                                                | O resumo informa proteção em modelos murinos contra peste pneumônica e bubônica, incluindo cepas F1-positivas e F1-negativas.                                 | Limitações específicas dos autores não extraídas do resumo consultado; modelo murino não permite inferir eficácia clínica humana.                                                            | Ler texto integral; extrair n, grupos, desfechos, duração, eventos adversos, viés e limitações declaradas.                                        |
| Williamson et al. (2011), PMID 21570437                               | Macacos cynomolgus; vacina recombinante rF1+rV; estudo pré-clínico de proteção contra peste pneumônica.                     | O resumo relata proteção completa no grupo de 80 µg após duas doses e exposição no ponto temporal descrito; respostas de IgG anti-F1 e anti-rV foram medidas. | O resumo consultado não fornece todas as limitações do estudo; resultados em primatas não demonstram eficácia clínica em humanos e o número de animais deve ser extraído do artigo completo. | Conferir texto integral para tamanho amostral por dose, critérios de desfecho, duração e limitações declaradas; avaliar relevância translacional. |
| Smiley et al. / estudo de vacina Flagellin-F1-V (2009), PMID 18987167 | Camundongos e duas espécies de primatas não humanos; proteína de fusão Flagellin-F1-V.                                      | O resumo descreve resposta humoral e proteção em modelos animais após exposição respiratória; relata produção/purificação da proteína de fusão.               | Limitações específicas não verificadas no resumo; resultados dependem dos modelos e do protocolo e não estabelecem correlato de proteção humano.                                             | Extrair métodos, tamanho amostral, controles, desfechos e limitações do texto integral; separar proteção animal de imunogenicidade.               |
| Rosenzweig et al. / vacina rV10, rV10-2 ou F1-V (2011), PMID 21763383 | Camundongos, ratos, cobaias e primatas não humanos; comparação pré-clínica de candidatos subunitários de qualidade clínica. | O resumo relata proteção em vários modelos e descreve desenvolvimento de protocolos cGMP para candidatos.                                                     | O resumo não permite avaliar integralmente vieses, poder estatístico ou limitações; diferenças entre espécies e modelos impedem extrapolação direta.                                         | Ler texto integral; extrair comparadores, resultados por espécie, consistência entre modelos e limitações reconhecidas.                           |
| Leary et al. (1998), PMID 9660466                                     | Camundongos; vacinas subunitárias F1+V ou fusão F1-V; seguimento de até um ano descrito no resumo.                          | O resumo relata proteção de camundongos por até um ano para formulações subunitárias em modelo experimental.                                                  | Não é evidência de duração equivalente em humanos; limitações completas devem ser conferidas no artigo.                                                                                      | Extrair números por grupo, método de avaliação, duração e limitações; registrar como evidência pré-clínica histórica.                             |

Importante: por se tratar de uma doença de alto risco biológico, a inclusão destes estudos serve à síntese da literatura publicada. Este manuscrito não propõe nem descreve protocolos operacionais de cultivo, produção de patógenos, desafio experimental ou exposição de participantes. Qualquer trabalho experimental dependeria de instituições autorizadas, especialistas competentes, revisão ética e supervisão regulatória.

## 19.12 MATRIZ DE REQUISITOS REGULATÓRIOS E PERGUNTAS PARA AUTORIDADES

**Tabela 14. Matriz de fontes normativas e limites de interpretação.**

| Fonte/autoridade                                                                               | Base normativa ou fonte                                                                                         | O que a fonte permite sustentar                                                                                                                                                                                                                              | Limites e incertezas                                                                                                                                                             | O que falta confirmar                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FDA — Animal Rule                                                                              | 21 CFR 314.600–650 e 21 CFR 601.90–95; orientação FDA sobre Product Development Under the Animal Rule.          | Via regulatória dos EUA que pode permitir dados adequados de eficácia animal em condições específicas quando estudos de eficácia em humanos não são éticos ou viáveis; requer justificação do modelo e relação com benefício humano, entre outros critérios. | Não é aprovação automática nem fase clínica; não elimina segurança humana, qualidade ou demais exigências; aplicabilidade a uma candidata específica deve ser discutida com FDA. | A orientação geral é aplicável como referência regulatória; não foi identificada nesta busca uma decisão pública específica que aprove uma vacina contra peste pneumônica sob a Animal Rule. Confirmar com busca regulatória aprofundada e consulta à FDA. |
| OMS — avaliação não clínica e clínica de vacinas                                               | Diretrizes da OMS para avaliação não clínica e clínica; normas de qualidade e avaliação de produtos biológicos. | Base internacional de referência para avaliação pré-clínica, clínica e qualidade; requisitos dependem do produto e do contexto.                                                                                                                              | Diretrizes gerais não equivalem a um dossiê específico para peste nem substituem a autoridade nacional.                                                                          | Mapear versões vigentes e anexos; identificar recomendações específicas sobre correlatos, modelos animais, lot release e qualidade.                                                                                                                        |
| Autoridades nacionais (por exemplo, Anvisa e autoridade competente no país de desenvolvimento) | Normas nacionais de ensaios clínicos, boas práticas clínicas, fabricação e registro de produtos biológicos.     | A autorização e o licenciamento dependem da jurisdição, da fase e do produto.                                                                                                                                                                                | Não se pode presumir que a regra da FDA seja automaticamente aceita por outras autoridades.                                                                                      | Realizar busca regulatória específica por país e, se o desenvolvimento avançar, solicitar aconselhamento científico formal à autoridade pertinente.                                                                                                        |
| Registros de ensaios — ClinicalTrials.gov e WHO ICTRP                                          | Registros identificados na revisão de Hartley et al. e buscas atualizadas a executar.                           | A revisão de 2023 identificou nove ensaios registrados em diferentes registros, mas somente dois com resultados disponíveis no conjunto elegível analisado.                                                                                                  | Status de registro pode mudar; registro sem resultados não comprova benefício; status atual não foi revalidado registro a registro nesta atualização.                            | Abrir cada identificador, guardar histórico/status, datas, braços, desfechos, resultados, publicações associadas e discrepâncias entre registro e artigo.                                                                                                  |

Resultado regulatório preliminar: a literatura e as normas gerais permitem mapear os requisitos e formular perguntas específicas, mas não permitem afirmar, sem pesquisa adicional e consulta às autoridades, que já exista um caminho regulatório previamente definido e suficiente para licenciar uma vacina contra peste pneumônica em qualquer jurisdição. Essa incerteza deve permanecer explicitamente registrada.

### 19.13 QUALIDADE, BIOSSEGURANÇA E RISCOS PARA PARTICIPANTES

**Qualidade e contaminação.** Avaliar identidade, pureza, potência, estabilidade, consistência entre lotes, agentes adventícios, impurezas e rastreabilidade. Os métodos de controle devem ser adequados ao produto e ao processo, validados e compatíveis com os requisitos regulatórios; os riscos não devem ser generalizados entre plataformas.

**Reações em participantes.** Descrever reações locais e sistêmicas, eventos adversos graves, hipersensibilidade e outros riscos plausíveis com base nos dados de cada estudo, incluindo frequência, gravidade, temporalidade e causalidade. Os ensaios disponíveis são

pequenos e não permitem excluir eventos raros nem definir segurança de longo prazo; não se deve prometer risco zero.

**Processo de fabricação.** Considerar desvios, variabilidade entre lotes, resíduos, estabilidade, ensaios de liberação e auditoria de qualidade. Quando custos ou parâmetros de fabricação não forem públicos, registrar essa limitação em vez de estimá-los sem base.

**Ética e uso de animais.** Justificar a necessidade e a validade translacional de cada modelo, respeitar aprovação ética e os princípios dos 3Rs — substituição, redução e refinamento. Métodos alternativos de controle de qualidade não substituem automaticamente estudos de eficácia; cada uso deve ser avaliado separadamente.

**Estudos em humanos.** Qualquer estudo deve contar com avaliação ética e regulatória, consentimento informado, monitoramento e critérios de interrupção. A análise deve reconhecer que não existe estudo sem risco; este trabalho não propõe exposição deliberada de voluntários a *Yersinia pestis*.

Riscos clínicos devem ser descritos com linguagem proporcional à evidência. A revisão de Hartley et al. relata sobretudo eventos leves a moderados nos dois ensaios iniciais, mas o número de participantes e o acompanhamento são insuficientes para excluir eventos raros ou definir segurança de longo prazo. A descrição de eventos como febre, cefaleia, fadiga, mialgia, dor local, eritema ou edema deve ser atribuída ao estudo em que foi observada, sem generalizar a todas as candidatas. Riscos como hipersensibilidade ou eventos imunomediados devem ser apresentados como riscos a monitorar conforme composição e dados pré-clínicos, não como efeitos comprovados de todas as vacinas contra peste.

#### **19.14 ANÁLISE ECONÔMICA POR ETAPA, CENÁRIOS E MECANISMOS DE FINANCIAMENTO**

A análise econômica abaixo não inventa valores monetários para o desenvolvimento de uma vacina contra a peste pneumônica, pois não foi identificado nesta busca um conjunto público, comparável e específico que permita estimar custos completos por etapa para uma candidata concreta. A tabela separa as categorias de custo, as premissas a levantar e os mecanismos que poderiam ser comparados. O estudo de Berndt et al. (2007) oferece uma análise de compromissos antecipados de mercado para vacinas contra doenças negligenciadas, mas os resultados para HIV, malária e tuberculose não podem ser transferidos numericamente para peste sem novo modelo.

**Custos por etapa.** A avaliação econômica deve considerar os custos da pesquisa básica e seleção de candidatos; dos estudos não clínicos; do desenvolvimento e da fabricação; dos ensaios clínicos; da avaliação regulatória; e da produção, reserva, armazenamento e distribuição. Entre os dados necessários estão custos diretos, rendimento e rejeição de lotes, controle de qualidade, cadeia de frio, capacidade produtiva e manutenção da preparação para uma eventual demanda.

**Financiamento.** As alternativas a comparar incluem financiamento público liberado por marcos científicos e de segurança, parcerias público-privadas ou consórcios, compromissos antecipados de compra e contratos de reserva de capacidade. Esses mecanismos podem melhorar a previsibilidade e repartir riscos, mas envolvem limitações de continuidade orçamentária, governança, propriedade intelectual, definição de preço e volume, capacidade ociosa e critérios de alocação.

**Hipóteses de eficiência.** Métodos alternativos in vitro para controle de qualidade, plataformas produtivas escaláveis e compartilhamento de infraestrutura e dados podem ser avaliados como oportunidades de eficiência. Seus benefícios dependem de validação, rendimento, consistência, estabilidade, requisitos de qualidade e custos específicos. A literatura econômica de HIV, malária ou tuberculose pode informar mecanismos de financiamento, mas seus resultados numéricos não devem ser transferidos para a peste sem um modelo próprio.

Conclusão econômica provisória: a literatura permite propor mecanismos e formular hipóteses de eficiência, mas não autoriza afirmar que o modelo autoral já reduziu custos. A alegação correta, nesta fase, é que a matriz permite identificar custos por etapa, premissas, fontes de financiamento e critérios para comparar cenários; a redução real precisa ser demonstrada por dados de custos e análise de sensibilidade.

## **19.15 ESTRATÉGIA DE BUSCA REPRODUZÍVEL E AVALIAÇÃO DE QUALIDADE**

**Tabela 15. Matriz de síntese das fontes e estratégias de busca.**

| Fonte                       | Estratégia inicial reproduzível                                                                                                                | Situação/data da busca                                                                                                                  | Tipo de dado                                                                              | Controle de completude                                                                                    |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PubMed/MEDLINE              | (plague OR "pneumonic plague" OR "Yersinia pestis") AND (vaccin* OR immunogenicity OR efficacy OR safety)                                      | Busca exploratória em 11/10/2026; executar a estratégia na interface/API, exportar resultados e guardar histórico.                      | Registros bibliográficos; estudos clínicos e animais; revisão sistemática.                | Não declarar busca exaustiva até salvar a estratégia final, número de registros, duplicatas e fluxograma. |
| SciELO                      | (peste OR "peste pneumônica" OR "Yersinia pestis") AND (vacina OR vacinas OR imunogenicidade OR segurança)                                     | Busca exploratória em 11/10/2026; executar em português, espanhol e inglês quando a interface permitir.                                 | Literatura regional e publicações potencialmente não indexadas em MEDLINE.                | Registrar resultados nulos também; ausência de resultados na busca não significa ausência de literatura.  |
| ClinicalTrials.gov          | plague AND vaccine; Yersinia pestis AND vaccine                                                                                                | Revisão secundária identificou NCT02596308 e NCT01381744; abrir os registros e revalidar status/data e resultados na atualização final. | Identificador, estado, datas, braços, desfechos, resultados e links de publicação.        | Status atual não foi confirmado individualmente para todos os registros nesta versão.                     |
| WHO ICTRP                   | plague vaccine; Yersinia pestis vaccine                                                                                                        | Executar busca e registrar data, estratégia, resultados e registros duplicados com outros portais.                                      | Registros globais de ensaios e ligações entre registros.                                  | Evitar contar o mesmo ensaio mais de uma vez quando registrado em múltiplas plataformas.                  |
| Fontes regulatórias OMS/FDA | Animal Rule; nonclinical evaluation of vaccines; clinical evaluation of vaccines; vaccine quality control; replacement/removal of animal tests | Verificação de páginas institucionais acessadas em 11/10/2026; identificar documento, versão e data em cada referência.                 | Normas e orientações aplicáveis à avaliação não clínica, clínica e controle de qualidade. | Confirmar aplicabilidade por jurisdição e consultar autoridade competente quando necessário.              |

Esta tabela registra estratégias iniciais, não substitui o registro final das buscas executadas. A data de 11/10/2026 indica a data de elaboração/verificação exploratória deste adendo; antes da submissão, a autora deverá executar cada estratégia, salvar os resultados e atualizar o número real de registros. Não se deve inserir números de resultados sem executar a busca.

## 19.16 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE E SEPARAÇÃO DAS LIMITAÇÕES

**Tabela 16. Matriz de avaliação da evidência e cuidados de interpretação.**

| <b>Tipo de evidência</b>       | <b>Método/domínios de qualidade</b>                                                                                                               | <b>Resultado/estado da avaliação</b>                                                                                                                                                   | <b>Cuidado de interpretação</b>                                                                                              |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ensaaios clínicos randomizados | Cochrane Risk of Bias 2, conforme aplicabilidade; randomização, desvios da intervenção, dados ausentes, mensuração e relato seletivo.             | Dois ensaios identificados pela revisão tinham risco incerto em pelo menos um domínio; no estudo de Frey houve relato insuficiente de randomização/ocultação e cegamento de avaliação. | Reavaliar a partir do texto integral; não confundir avaliação dos revisores da revisão com declaração dos autores primários. |
| Estudos animais                | Ferramenta adequada ao desenho (por exemplo, SYRCLE, quando aplicável); randomização, cegamento, exclusões, tamanho amostral, desfechos e relato. | A avaliação individual dos estudos animais ainda precisa ser executada; não atribuir uma classificação global sem extração.                                                            | Registrar limitações declaradas pelos autores em coluna própria e críticas metodológicas em coluna separada.                 |
| Registros de ensaios           | Completeness do registro, atualizações, resultados publicados, mudanças de desfecho e consistência com artigo.                                    | A revisão de Hartley et al. encontrou mais registros do que ensaios com resultados disponíveis; a situação atual precisa ser revalidada.                                               | Registro sem resultados não comprova segurança ou eficácia.                                                                  |
| Estudos econômicos             | Transparência de perspectiva, horizonte temporal, custos incluídos, comparador, desconto, incerteza e análise de sensibilidade.                   | Estudos sobre AMC de outras doenças fornecem método e hipóteses, não custos específicos para peste.                                                                                    | Não transportar valores de outras doenças sem adaptação e justificativa.                                                     |

Para cada estudo, o formulário de extração deverá conter campos separados: (1) limitações explicitamente reconhecidas pelos autores, com página/trecho; (2) limitações metodológicas identificadas pelos revisores deste manuscrito, com justificativa; (3) resultado principal; (4) precisão/incerteza do resultado; (5) aplicabilidade; e (6) lacuna residual. A concordância entre dois revisores deverá ser registrada, com resolução de divergências por consenso ou terceiro revisor.

## 19.17 INDICADORES PARA TESTAR A UTILIDADE DA CONTRIBUIÇÃO AUTURAL

**TABELA 17. DIMENSÕES E INDICADORES PROPOSTOS PARA AVALIAÇÃO.**

| Dimensão                     | Indicador proposto                                                                             | Como demonstrar                                                                                             |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rastreabilidade              | Proporção de afirmações centrais ligadas a fonte verificável e localização no texto.           | Meta operacional a definir antes da avaliação; relatar numerador, denominador e exceções.                   |
| Reprodutibilidade da busca   | Outro revisor consegue repetir a busca e recuperar conjunto comparável de registros.           | Guardar strings completas, data, plataforma, filtros, exportações e regras de deduplicação.                 |
| Concordância entre revisores | Acordo na seleção de estudos, classificação de limitações e nível de evidência.                | Relatar concordância bruta e, quando apropriado, estatística ajustada; não declarar concordância sem medir. |
| Utilidade para priorização   | A matriz identifica lacunas que especialistas consideram relevantes e acionáveis.              | Avaliação independente por especialistas e registro das alterações após revisão.                            |
| Comparação econômica         | Cada hipótese de economia possui custo-base, comparador, premissas e análise de sensibilidade. | Não declarar redução real até obter dados comparáveis e estimativa com incerteza.                           |

Contribuição autoral delimitada: o modelo não é apresentado como nova vacina nem como solução experimental já validada. A originalidade proposta reside na organização integrada e auditável de evidência, lacunas, risco, regulação, custo e prioridades. A validação depende de aplicação independente e de resultados transparentes.

## 19.18 EPISÓDIO DA RÚSSIA — ATUALIZAÇÃO OFICIAL E LIMITES DA INFERÊNCIA

A atualização da OMS de 10 de outubro de 2026 descreve a morte de uma funcionária de instituto antiplague após pneumonia grave de etiologia indeterminada. Segundo a informação transmitida pelas autoridades nacionais à OMS, os testes dos contatos não identificaram peste nem outros patógenos de alto risco pesquisados, não foram identificados casos adicionais associados e não houve evidência de transmissão em curso. A OMS registra como incerteza central a ausência de diagnóstico etiológico confirmado e informa que não recebeu evidência de incidente de biossegurança, segundo as autoridades nacionais. Portanto, o episódio pode contextualizar a importância da vigilância, transparência e biossegurança, mas não prova vazamento de *Y. pestis*, falha vacinal ou relação causal com uma vacina (OMS, 2026).

## 20 SÍNTESE DO QUE ESTÁ RESPONDIDO E DO QUE PERMANECE ABERTO

**Eficácia em humanos.** A revisão e os ensaios identificados explicam a limitação da evidência clínica; ainda é necessário atualizar a busca e documentar estudos e registros posteriores ao período coberto.

**Evidência animal.** Há estudos pré-clínicos identificados, mas falta concluir a extração dos textos integrais e avaliar a qualidade e as limitações de cada estudo.

**Animal Rule e licenciamento.** Os princípios gerais e limites regulatórios estão descritos; é necessário conferir documentos atuais por jurisdição e não inferir precedentes específicos para peste sem confirmação.

**Qualidade e desafios técnicos.** A matriz de riscos e as referências normativas foram ampliadas; a avaliação final deve relacionar riscos a cada plataforma e método de controle, sem generalizações.

**Custos e financiamento.** As categorias de custo e alternativas de financiamento foram organizadas; faltam dados específicos comparáveis e análise de sensibilidade para estimar economia.

**Contribuição autoral.** A hipótese e os indicadores de avaliação estão definidos; a utilidade da matriz ainda precisa ser testada com um conjunto completo de estudos e avaliação independente.

**Atualização sobre a Rússia.** Manter apenas informações oficiais verificáveis e atualizar o texto se surgirem novos dados; não inferir uma causa que não tenha sido confirmada.

### 20.1 REVISÃO CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS E CONFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Esta seção complementa o manuscrito com uma verificação focalizada de fontes científicas e normativas acessíveis publicamente. A conferência foi realizada em PubMed/PMC, no periódico npj Vaccines, em páginas normativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), da U.S. Food and Drug Administration (FDA) e na SciELO. Trata-se de uma atualização narrativa focalizada, e não de uma revisão sistemática nova: não foram executadas triagem duplicada por revisores independentes, extração completa de todos os estudos primários nem avaliação formal de risco de viés de cada estudo pré-clínico.

Síntese crítica das fontes: revisões sistemáticas ajudam a caracterizar a evidência clínica humana; estudos primários descrevem resultados pré-clínicos e clínicos; documentos da OMS

e da FDA esclarecem requisitos de avaliação e regulação. As referências completas permanecem na seção final; esta síntese não substitui a conferência individual de cada fonte.

### 20.1.1 MATRIZ DE AFIRMAÇÕES QUE EXIGEM CAUTELA OU REVISÃO

**Tabela 18. Matriz de precisão terminológica e formulações recomendadas.**

| Formulação a evitar                                                   | Formulação cientificamente mais defensável                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| “A proposta resolve a falta de vacina contra a peste pneumônica.”     | “A proposta organiza lacunas e hipóteses que exigem avaliação científica adicional; não demonstra que uma solução vacinal já foi encontrada.”                    |
| “A resposta do professor valida a pesquisa.”                          | “A resposta do professor ajudou a delimitar questões de pesquisa; não constitui parecer, supervisão ou endosso do manuscrito.”                                   |
| “O laboratório validou o artigo” antes de receber parecer formal.     | Somente descrever o escopo exato de uma avaliação que tenha ocorrido e que possa ser documentada; comentários informais não equivalem a validação institucional. |
| “A vacina é segura porque não contém bactéria viva” ou “risco zero”.  | Descrever a plataforma e avaliar riscos específicos de produto, processo, impurezas, reatogenicidade, estabilidade e controle de qualidade com fontes adequadas. |
| “A FDA Animal Rule permite aprovação automática por estudos animais.” | A Animal Rule é uma via regulatória norte-americana condicionada; não elimina requisitos de segurança nem implica aprovação automática.                          |
| “Anticorpos demonstram proteção contra peste pneumônica.”             | A imunogenicidade pode ser um indicador relevante, mas um correlato de proteção precisa de validação específica e fundamentação regulatória.                     |

### 20.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E LIMITAÇÕES DESTA CONFERÊNCIA

Bases e fontes consultadas nesta atualização focalizada: PubMed/PMC, páginas oficiais da OMS e da FDA, npj Vaccines e SciELO. As buscas exploratórias incluíram termos relacionados a vacinas contra peste, *Yersinia pestis*, imunogenicidade, eficácia, segurança, Animal Rule, correlatos de proteção, biossegurança e financiamento.

Hartley et al. (2023) é a fonte mais diretamente pertinente à evidência clínica humana por ser uma revisão sistemática; Williamson et al. (2024) oferece panorama de desenvolvimento, mas não substitui estudos primários nem demonstra, por si só, eficácia clínica.

As fontes SciELO localizadas contribuem para o contexto histórico, epidemiológico e diagnóstico da peste no Brasil; nesta busca focalizada, não foi localizada uma revisão brasileira recente que substitua a evidência internacional sobre eficácia clínica de vacinas.

Limitação: esta atualização não equivale a uma revisão sistemática completa e não confirma que todas as referências do manuscrito original estejam corretas. Para declarar

revisão sistemática, ainda seria necessário registrar datas exatas de busca, estratégias completas por base, critérios de elegibilidade, fluxo de seleção, extração padronizada, avaliação de risco de viés e verificação dos textos completos por pelo menos dois revisores, conforme o protocolo adotado.

### **20.3 SÍNTESE E CONCLUSÃO DA CONFERÊNCIA**

As fontes verificadas sustentam a relevância de investigar as barreiras ao desenvolvimento de vacinas contra a peste e confirmam que a evidência clínica humana permanece limitada. Também sustentam a necessidade de distinguir imunogenicidade de eficácia, reconhecer limitações de modelos animais e descrever a Animal Rule como mecanismo regulatório específico e condicionado. Elas não demonstram, por si mesmas, que o modelo proposto neste manuscrito solucionará tais barreiras. A contribuição defensável do trabalho, neste estágio, é a síntese crítica e a organização explícita das lacunas e das hipóteses para investigação futura. A validade final depende da conferência integral das referências, da metodologia e da avaliação editorial independente.

### **NOTA DE CONTINUIDADE DA INVESTIGAÇÃO**

Relação com a publicação anterior: esta versão amplia o conteúdo do trabalho previamente publicado e inclui material complementar. Para consulta do registro anterior, utilizar o link bibliográfico apresentado ao final do artigo.

**A proposta complementar foi desenvolvida após uma resposta por e-mail do Professor Sir Andrew Pollard, utilizada exclusivamente como ponto de partida para delimitar questões de pesquisa.** A correspondência não representa orientação, coautoria, endosso, validação ou aprovação do manuscrito pelo professor. A nova etapa procura aprofundar, por revisão documental e análise crítica, as barreiras técnicas, regulatórias, clínicas e econômicas ao desenvolvimento de vacinas contra a peste.

Nota de escopo: esta versão ampliada inclui análise documental e material complementar. Não deve ser apresentada como revisão sistemática concluída, pois a busca e a conferência integral das referências ainda precisam ser finalizadas e documentadas conforme os requisitos metodológicos desse tipo de revisão.

## **21 MARCADORES IMUNOLÓGICOS E LIMITES DA VALIDAÇÃO DE PROTEÇÃO**

Objetivo: organizar os marcadores descritos na literatura de vacinas contra *Yersinia pestis* e separar medidas de imunogenicidade de correlatos/surrogates de proteção. Esta tabela é uma síntese narrativa focalizada, não uma recomendação de protocolo experimental nem validação clínica de um candidato vacinal.

**Tabela 19. Matriz de marcadores imunológicos e limites da evidência.**

| Marcador/medida                                                              | O que mede                                                                                 | Evidência encontrada                                                                                                                                  | Limitação para interpretação                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IgG anti-F1 (antígeno capsular F1)                                           | Magnitude da resposta humoral contra F1; geralmente medida por ELISA ou ensaio correlato.  | Resposta frequentemente associada à proteção em alguns modelos animais; também medida em estudos humanos de imunogenicidade.                          | Não é um correlato universal validado para proteção humana contra peste pneumônica. Existem modelos em que títulos não predizem completamente o desfecho.  |
| IgG anti-LcrV/V antigen                                                      | Resposta humoral contra o antígeno de virulência LcrV/V.                                   | Títulos foram associados à proteção em diferentes modelos animais e candidatos F1/V.                                                                  | A relação varia conforme modelo, plataforma, ensaio e contexto; título alto isolado não garante proteção.                                                  |
| GMT (geometric mean titre) de anticorpos                                     | Resumo estatístico dos títulos de anticorpos num grupo.                                    | Usado nos ensaios clínicos de vacinas de subunidades F1/rV para quantificar imunogenicidade.                                                          | É medida de resposta imune, não desfecho clínico de eficácia.                                                                                              |
| Seroconversão e GMFI (geometric mean fold increase)                          | Proporção com aumento definido de anticorpos e magnitude média da elevação após vacinação. | Reportados em estudos humanos de imunogenicidade F1/rV.                                                                                               | Definições e limiares dependem do antígeno e do ensaio; não demonstram, sozinhos, prevenção da doença.                                                     |
| Persistência dos títulos ao longo do tempo                                   | Manutenção da resposta humoral em seguimento longitudinal.                                 | Alguns estudos reportaram medidas até 12 meses; a revisão sistemática concluiu que a evidência clínica de longo prazo é limitada.                     | Duração do título não equivale automaticamente à duração da proteção clínica.                                                                              |
| Função de anticorpos (por exemplo, atividade funcional em ensaios validados) | Avalia atividade biológica para além da quantidade de anticorpos.                          | A literatura de desenvolvimento de vacinas destaca a necessidade de métodos comparáveis e informativos para imunobridging.                            | Métodos precisam de validação analítica e correlação com desfechos; não assumir que um ensaio funcional específico é validado para uso regulatório humano. |
| Resposta celular: IFN- $\gamma$ e TNF- $\alpha$ ; perfil Th1/Th2             | Sinais de resposta celular e equilíbrio funcional da resposta imune.                       | Estudos pré-clínicos sugerem participação de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ e respostas celulares na proteção em modelos animais.                      | Não são marcadores substitutos validados isoladamente para eficácia humana; a interpretação depende do modelo e do método.                                 |
| Resposta de células T / imunidade celular (CMI)                              | Caracteriza componentes celulares da resposta induzida pela vacina.                        | Revisões recentes apontam a importância potencial da imunidade celular e da resposta Th1/Th2 equilibrada, especialmente em estudos pré-clínicos.      | A magnitude, o fenótipo e a função relevantes para proteção humana ainda precisam ser estabelecidos.                                                       |
| Desfechos clínicos e de segurança                                            | Casos de peste, doença grave, eventos adversos e seguimento.                               | Esses desfechos são necessários para avaliar eficácia e segurança; os ensaios humanos identificados não permitiram quantificar eficácia contra peste. | A imunogenicidade não substitui automaticamente desfechos clínicos; a seleção de endpoints depende do desenho e das regras regulatórias aplicáveis.        |

**Interpretação crítica.** A literatura apoia investigar marcadores humorais e celulares como parte da caracterização da resposta imune e, em contextos específicos, como possíveis correlatos de proteção. Não apoia afirmar que qualquer marcador, título de anticorpos ou resposta imunológica isolada “comprova” proteção clínica humana contra peste pneumônica. A OMS descreve métodos gerais para avaliar correlatos de proteção, mas isso não significa que tenha validado um marcador específico para esta doença.

**Implicação para o modelo proposto.** A contribuição defensável deste manuscrito é propor uma matriz crítica de evidências que compare antígeno, classe de marcador, ensaio, espécie/modelo, desfecho de proteção, duração do seguimento e limitações. A validação exigiria dados comparáveis e uma relação robusta entre marcador e desfecho relevante; isso não pode ser inferido apenas de títulos imunológicos.

## **DECLARAÇÃO DE AUTORIA E CONTRIBUIÇÃO**

Michelle Aires da Silva é a autora responsável pela concepção e desenvolvimento do Modelo MICHELLE de vigilância, prevenção e avaliação epidemiológica apresentado na Seção 17. O modelo é uma proposta autoral fundamentada criticamente em literatura científica e diretrizes públicas, inclusive da Organização Mundial da Saúde (OMS), sem atribuição de autoria ou aprovação institucional à Organização. Os demais autores são coautores do manuscrito e suas contribuições correspondem à participação efetivamente realizada na preparação, análise, redação e revisão do artigo. Jaime Vieira Crespo é identificado separadamente como orientador, não como coautor.

## **22 CONCLUSÃO**

A peste pneumônica permanece uma infecção de alta relevância clínica e epidemiológica pela rapidez de evolução e pelo potencial de transmissão respiratória durante a doença sintomática. O diagnóstico e o tratamento precoces continuam sendo as principais ferramentas imediatas de redução de letalidade.

A análise das vacinas mostra uma evolução de formulações históricas de células inteiras para plataformas definidas, subunidades F1/LcrV, vetores virais e candidatas de nova geração. Em 2025, uma candidata rLVS  $\Delta$ capB/Yp F1-V demonstrou proteção completa em modelo murino; em 2026, a plataforma adenoviral F1-V avançou para fase I. Apesar desses avanços, ainda não existe vacina licenciada para uso rotineiro contra peste.

Para o Brasil, a estratégia mais racional é integrar vigilância dos focos naturais, biossegurança, diagnóstico, tratamento antimicrobiano precoce, investigação de contatos, preparação hospitalar e pesquisa vacinal. A contribuição científica deste artigo está em aproximar fisiopatologia, epidemiologia, preparação de sistemas de saúde e inovação vacinal em uma única análise. A discussão sobre permafrost acrescenta uma dimensão ambiental à preparação, sem estabelecer relação causal entre vírus antigos e peste. A ampliação sobre desenvolvimento vacinal organiza em perguntas verificáveis os desafios de eficácia clínica,

modelos animais e correlatos de proteção, regulação e financiamento apontados na correspondência acadêmica. Como extensão autoral, propõe investigar a relação entre substratos, biossegurança e custo total de fabricação; essa relação não é apresentada como causa já demonstrada, mas como hipótese a ser testada por comparação documental e econômica.

## REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Plague. Geneva: WHO, 2026. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/plague>. Acesso em: 7 out. 2026.
2. METRÓPOLES. Peste pneumônica é fatal e causa catarro comparado a xarope de framboesa. 7 out. 2026. Fonte jornalística complementar para contextualização clínica; não utilizada como evidência de confirmação do evento russo.
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Clinical Care of Plague. Atlanta: CDC, 15 May 2024. Atualizado/consultado em 2026.
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Antimicrobial Treatment and Prophylaxis of Plague: Recommendations for Naturally Acquired Infections and Bioterrorism Response. MMWR, 2021.
5. PENG, W. et al. Protective outcomes of high-affinity monoclonal antibodies against drug-resistant plague strains. *Frontiers in Immunology*, 2026. PMID: 42416072.
6. EADS, D. A. et al. Exploring and Mitigating Plague for One Health Purposes. *Current Tropical Medicine Reports*, v. 9, n. 4, p. 169–184, 2022. DOI: 10.1007/s40475-022-00265-6. PMID: 39210935.
7. LEMAITRE, N. et al. Assessing the threat of *Yersinia pestis* harboring a multi-resistant IncC plasmid and the efficacy of an antibiotic targeting LpxC. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2025. PMID: 39882860.
8. JIA, Q. et al. rLVS  $\Delta$ capB/Yp F1-V single vector platform vaccine expressing *Yersinia pestis* F1 and LcrV antigens provides complete protection against lethal respiratory challenge with virulent plague bacilli. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2025. PMID: 40417828.
9. DOLD, C. et al. An adenoviral-vectored vaccine protects mice against aerosol challenge with *Yersinia pestis*. *Molecular Therapy*, v. 34, n. 6, p. 3518–3534, 2026. DOI: 10.1016/j.ymthe.2026.02.036.

10. THE UNIVERSITY OF OXFORD. Phase I trial begins of new vaccine against the Plague. Oxford, 26 Jul. 2021.
11. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Pneumonia of undetermined etiology — the Russian Federation. Disease Outbreak News, 10 Oct. 2026. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2026-DON620>. Acesso em: 14 out. 2026. [10].
12. REUTERS. Dozens quarantined in Siberia after plague institute lab worker dies. 5 Oct. 2026. Fonte jornalística para contextualização do evento russo.
13. DEUTSCHE WELLE (DW). Russia: Claims about lab worker's death spark plague fears. 6 Oct. 2026. Disponível em: <https://amp.dw.com/en/russia-lab-worker-death-fact-check/a-79560752>. Acesso em: 13 out. 2026. [DW, 2026].
14. THE STRAITS TIMES. China says it's talking to Russia on suspected plague case. 6 Oct. 2026. Disponível em: <https://www.straitstimes.com/asia/east-asia/china-says-its-talking-to-russia-on-suspected-plague-case>. Acesso em: 13 out. 2026. [The Straits Times, 2026].
15. KESQ/CNN. Checklists, masks and mystery: What we know about the plague scare in Russia. 7 Oct. 2026. Disponível em: <https://kesq.com/news/national-world/cnn-world/2026/10/07/checklists-masks-and-mystery-what-we-know-about-the-plague-scare-in-russia/>. Acesso em: 13 out. 2026. [KESQ/CNN, 2026].
16. HONG KONG. CENTRE FOR HEALTH PROTECTION, DEPARTMENT OF HEALTH. CHP closely monitors case of pneumonia of undetermined etiology that resulted in death in Russia. 12 Oct. 2026. Disponível em: <https://www.info.gov.hk/gia/general/202610/12/P2026101200466p.htm>. Acesso em: 14 out. 2026. [Hong Kong CHP, 2026].
17. U.S. EMBASSY IN RUSSIA. Health Alert for U.S. citizens in Russia. 6 Oct. 2026. Publicação no canal oficial da Embaixada dos Estados Unidos na Rússia. Disponível em: <https://telegram.me/s/USEmbRussia>. Acesso em: 14 out. 2026. [U.S. Embassy in Russia, 2026].
18. NATURE. Plague scare: what scientists know, and what Russia won't say. Nature, Oct. 2026. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-026-03215-8>. Acesso em: 13 out. 2026. [Nature, 2026].

19. CNN BRASIL. Embaixada dos EUA na Rússia emite alerta após suspeita de morte por peste. 6 out. 2026. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/internacional/embaixada-dos-eua-na-russia-emite-alerta-apo-s-suspeita-de-morte-por-pestes/>. Acesso em: 14 out. 2026. [CNN Brasil, 2026].
20. ALEMPIC, J.-M. et al. An Update on Eukaryotic Viruses Revived from Ancient Permafrost. *Viruses*, v. 15, n. 2, 564, 2023. DOI: 10.3390/v15020564. PMID: 36851778.
21. MACKELPRANG, R. et al. Cooling perspectives on the risk of pathogenic viruses from thawing permafrost. *mSystems*, v. 10, n. 2, e00042-24, 2025. DOI: 10.1128/msystems.00042-24. PMID: 39772968.
22. Williamson ED, Kilgore PB, Hendrix EK, et al. Progress on the research and development of plague vaccines with a call to action. *npj Vaccines*. 2024;9:162. doi:10.1038/s41541-024-00958-1. PMID: 39242587.
23. King DF, Groves H, Weller C. The role of correlates of protection in overcoming barriers to vaccine development and demonstrating efficacy. *npj Vaccines*. 2024;9:78. doi:10.1038/s41541-024-00873-5.
24. U.S. Food and Drug Administration. Product Development Under the Animal Rule: Guidance for Industry. 2015. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/product-development-under-animal-rule>
25. U.S. Food and Drug Administration. Animal Rule Information. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/preparedness-research/animal-rule-information>
26. World Health Organization. Non-clinical evaluation of vaccines. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/vaccine-standardization/non-clinical-evaluation-of-vaccines>
27. FLECK-DERDERIAN, S. et al. Plague During Pregnancy: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. PMID: 32435806.
28. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Manual for plague surveillance, diagnosis, prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2024. ISBN 978-92-4-009042-2.
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Defining collaborative surveillance: a core concept for strengthening the global architecture for health emergency preparedness, response and resilience. Geneva: WHO, 2023.

30. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Health Regulations (2005), as amended. Geneva: WHO. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/international-health-regulations/>. Acesso em: 14 out. 2026. [87].
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cell substrates. Norms and standards for biological products. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/cell-substrates>. Acesso em: 11 out. 2026. [WHO, 2026b].
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Animal testing for quality control of biological products: guidelines for replacement or removal of animal tests. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/vaccine-standardization/animal-testing-for-quality-control-of-biological-products>. Acesso em: 11 out. 2026.
33. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Investigating Viruses in Cells Used to Make Vaccines; and Evaluating the Potential Threat Posed by Transmission of Viruses to Humans. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/science-research-biologics/investigating-viruses-cells-used-make-vaccines-and-evaluating-potential-threat-posed-transmission>. Acesso em: 11 out. 2026. [FDA, 2026].
34. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Animal Rule Information. Atualizado em 2026. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/preparedness-research/animal-rule-information>. Acesso em: 11 out. 2026. [79].
35. RYDLOVA, A. et al. Development of a live-attenuated vaccine challenge model of *Yersinia pestis* in humans: Expert consultation on clinical trial considerations, January 2025. Vaccine, 2025. PMID: 40652682.
36. FREY, S. E. et al. Clinical trial of a recombinant plague vaccine (Flagellin/F1/V) in healthy adults. 2017. Registro associado: NCT01381744.
37. CHU, K. et al. Estudo clínico de fase 2a de vacina recombinante de subunidade contra peste F1/rV em adultos saudáveis. 2016. Registro associado: NCT02596308.
38. ALMEIDA, A. M. P. et al. Plague surveillance in Brazil: 1983–1992. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 1995.
39. ARAGÃO, A. I. et al. Tendência secular da peste no Estado do Ceará, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, 2007.

40. KOOL, J. L. Risk of person-to-person transmission of pneumonic plague. *Clinical Infectious Diseases*.
41. MELLO, D. A. Estudo retrospectivo da peste humana no Nordeste oriental do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Estudo epidemiológico de 1935–1967.
42. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Vectors: integrated management and public health entomology — Plague. Washington, DC: PAHO/WHO, 2026.
43. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing, 7 October 2026. 7 Oct. 2026. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---7-october-2026>. Acesso em: 13 out. 2026. [WHO, 2026b].
44. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). ECDC closely monitoring situation following case of pneumonia of unknown origin in Russia. 6 Oct. 2026. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-closely-monitoring-situation-following-case-pneumonia-unknown-origin-russia>. Acesso em: 13 out. 2026. [ECDC, 2026].
45. U.S. DEPARTMENT OF STATE. Russia International Travel Information. Travel Advisory: Level 4 — Do Not Travel. Atualização consultada em 14 out. 2026. Disponível em: <https://travel.state.gov/content/travel/en/international-travel/International-Travel-Country-Information-Pages/RussianFederation.print.html>. [U.S. Department of State, 2025].
46. Hartley L, Harold S, Hawe E. The efficacy, safety, and immunogenicity of plague vaccines: A systematic literature review. *Current Research in Immunology*. 2023;4:100072. doi:10.1016/j.crimmu.2023.100072. PMID: 37954941.
47. World Health Organization. Cell substrates. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/cell-substrates>
48. World Health Organization. Animal testing for quality control of biological products. Guidance on replacement or removal of animal tests, adopted in 2025. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/vaccine-standardization/animal-testing-for-quality-control-of-biological-products>
49. Mao W, Olson K, Urli Hodges E, Udayakumar K. Progress, impacts and lessons from market shaping in the past decade: a systematic review. *Frontiers in Public Health*. 2025;13:1614471. doi:10.3389/fpubh.2025.1614471. PMID: 40917430.

50. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Clinical evaluation of vaccines. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/vaccine-standardization/clinical-evaluation-of-vaccines>. Acesso em: 11 out. 2026.
51. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines on the replacement or removal of animal tests for the quality control of biological products. 21 nov. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/guidelines-on-replacement-of-animal-tests-for-quality-control>. Acesso em: 11 out. 2026.
52. BERNDT, Ernst R. et al. Advance market commitments for vaccines against neglected diseases: estimating costs and effectiveness. *Health Economics*, v. 16, n. 5, p. 491–511, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/hec.1176>.
53. ANDERSON, G. W. Jr. et al. Recombinant V antigen protects mice against pneumonic and bubonic plague caused by F1-capsule-positive and -negative strains of *Yersinia pestis*. *Infection and Immunity*, 1996. PMID: 8890210. DOI: 10.1128/iai.64.11.4580-4585.1996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8890210/>.
54. LEARY, S. E. et al. Active immunization with recombinant V antigen from *Yersinia pestis* protects mice against plague. *Infection and Immunity*, v. 63, n. 8, p. 2854–2858, 1995. DOI: 10.1128/iai.63.8.2854-2858.1995. PMID: 7622205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7622205/>.
55. SMILEY, S. T. et al. Flagellin-F1-V fusion protein is an effective plague vaccine in mice and two species of nonhuman primates. 2009. PMID: 18987167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18987167/>.
56. WILLIAMSON, E. D. et al. Recombinant (F1 + V) vaccine protects cynomolgus macaques against pneumonic plague. *Vaccine*, v. 29, n. 29–30, p. 4771–4777, 2011. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.084. PMID: 21570437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21570437/>.
57. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines on the replacement or removal of animal tests for the quality control of biological products. 21 Nov. 2025. <https://www.who.int/publications/m/item/guidelines-on-replacement-of-animal-tests-for-quality-control>.
58. AFTALION, M. et al. Rapid induction of protective immunity against pneumonic plague by *Yersinia pestis* polymeric F1 and LcrV antigens. *Vaccines*, v. 11, n. 3, 581, 2023. DOI: 10.3390/vaccines11030581. PMID: 36992165.

59. ASSOCIATED PRESS. Russia reports a worker at a Siberian plague institute got pneumonia from an unknown cause and died. 5 Oct. 2026. Fonte jornalística para contextualização do evento contemporâneo.
60. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da peste. Atualizado em 10 jul. 2026.
61. BRASIL. Ministério da Saúde. Peste. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/peste>. Acesso em: 7 out. 2026.
62. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Preventing Plague. Atlanta: CDC, 5 Mar. 2025. Consultado em 2026.
63. COURA, J. R. et al. Focos inveterados de peste no Brasil. A propósito de um pequeno surto da doença ocorrido recentemente no município de Nova Friburgo, Estado do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1967;1(6):293–310. DOI: 10.1590/S0037-86821967000600002.
64. DERBISE, A. et al. Contribution of the type 3 secretion system to adaptive and innate immunity induced by a live *Yersinia pseudotuberculosis* plague vaccine. *Vaccine*, 2025. PMID: 39978224.
65. DUBYANSKIY, V. M.; YESZHANOV, A. B. Ecology of *Yersinia pestis* and the Epidemiology of Plague. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016. PMID: 27722862.
66. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Disease information about plague. Stockholm: ECDC.
67. FEODOROVA, V. A.; MOTIN, V. L. Plague vaccines: current developments and future perspectives. *Emerging Microbes & Infections*. PMID: 26038406.
68. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Serviço de Referência Nacional em Peste: diagnóstico, vigilância e controle. Instituto Aggeu Magalhães, 2026.
69. HINCKLEY, A. F. et al. Transmission dynamics of primary pneumonic plague in the USA. *Epidemiology and Infection*. PMID: 21733272.
70. MORAND, S. et al. *Yersinia pestis*: the Natural History of Plague. *Trends in Microbiology*, 2020. PMID: 33298527.
71. MWENGEE, W. et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized clinical trial in Tanzania. *Clinical Infectious Diseases*. PMID: 16447105.

72. NELSON, C. A. et al. Antimicrobial Treatment of Human Plague: A Systematic Review of the Literature on Individual Cases, 1937–2019. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. PMID: 32435802.
73. QUENEE, L. E.; SCHNEEWIND, O. Plague vaccines and the molecular basis of immunity against *Yersinia pestis*. *Human Vaccines*, 2009. PMID: 19786842.
74. REUTERS. Russia tells WHO it properly informed WHO after plague institute worker's death. 7 Oct. 2026. Fonte jornalística para contextualização do evento contemporâneo.
75. REUTERS. WHO seeks details on Russian media reports of a second lab worker with pneumonia. 7 Oct. 2026. Relato inicial posteriormente complementado por atualização da OMS e declarações russas; não constitui confirmação de segunda morte ou de peste.
76. ROSENZWEIG, J. A.; HENDRIX, E. K.; CHOPRA, A. K. Plague vaccines: new developments in an ongoing search. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2021. PMID: 34142207.
77. SUN, W. Plague Vaccines: Status and Future. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016. PMID: 27722869.
78. VENUGOPAL, G.; PECHOUS, R. D. *Yersinia pestis* and pneumonic plague: insight into how a lethal pathogen interfaces with innate immune populations in the lung to cause severe disease. *Cellular Immunology*, 2024. PMID: 39002222.
79. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human plague, 2019 to 2025. *Weekly Epidemiological Record*, 25 Sept. 2026, Vol. 101, Issue 38. Disponível em: <https://www.who.int/publications/journals/weekly-epidemiological-record/wer101-38>. Acesso em: 7 out. 2026.
80. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Plague Outbreak Toolbox*. Geneva: WHO, atualização abr. 2024.
81. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines for plague management: revised recommendations for the use of rapid diagnostic tests, fluoroquinolones for case management and personal protective equipment for prevention of post-mortem transmission. Geneva: World Health Organization, 2021. ISBN 978-92-4-001557-9. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015579>. Acesso em: 7 out. 2026.
82. MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ. *Memories of Memórias: shaping a century of plague research and public health policy in Brazil*. SciELO. Disponível em: <https://scielo.br/j/mioc/a/tTrCYVKkTm8hmYypy6qMFDH/>. Acesso em: 11 out. 2026.

83. AVALIAÇÃO da PCR e hibridização com sondas moleculares como ferramentas para o diagnóstico e caracterização de *Yersinia pestis*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1999. DOI: 10.1590/S0037-86821999000400018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/WQVyTrFzPnqwCY4SZBVcBqz/?lang=pt>. Acesso em: 11 out. 2026.
84. INFECÇÃO por *Yersinia pestis*, no Estado da Bahia: controle efetivo ou silêncio epidemiológico? Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. SciELO. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/bgYjvyrRf3rDXhnLGgjHNdx/?lang=pt>. Acesso em: 11 out. 2026.
85. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Correlates of vaccine-induced protection: methods and implications. WHO/IVB/13.01, 2013. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-13.01>
86. HUMORAL AND cellular immune correlates of protection against bubonic plague by a live *Yersinia pseudotuberculosis* vaccine. PubMed PMID: 30467064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467064/>
87. TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  contribute to F1/LcrV-targeted immune defense in mouse models of fully virulent pneumonic plague. Vaccine, 2011. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X10012879>
88. CURRENT challenges in the development of vaccines for pneumonic plague. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2365752/>