UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

MORGANNY DUTRA A DE ALMEIDA

O AVANÇO DO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E O REFLEXO DA SUA IMPORTÂNCIA NA SOCIEDADE: UMA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

GOIÂNIA,
2021.

UFG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Morganny Dutra Alves de Almeida

Título do trabalho: O AVANÇO DO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E O REFLEXO DA SUA IMPORTÂNCIA NA SOCIEDADE: UMA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento
[x] SIM [ ] NÃO[1]

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.

Documento assinado eletronicamente por **Luis Antônio Dantas Silva**, **Professor do Magistério Superior**, em 03/11/2021, às 21:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **MORGANNY DUTRA ALVES DE ALMEIDA**, **Discente**, em 05/11/2021, às 15:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2397556** e o código CRC **72F7ADE5**.

MORGANNY DUTRA A DE ALMEIDA

O AVANÇO DO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E O REFLEXO DA SUA IMPORTÂNCIA NA SOCIEDADE: UMA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Farmácia, sob a orientação do Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

GOIÂNIA,

2021.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Almeida, Morganny Dutra Alves de

O AVANÇO DO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E O REFLEXO DA SUA IMPORTÂNCIA NA SOCIEDADE: UMA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA / Morganny Dutra Alves de Almeida. - 2021.
XL IX, 49 f.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2021.
Bibliografia.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de tabelas.

1. Vacinas. 2. Nanobiotecnologia. 3. Fake news. 4. Imunização. I. Silva, Luís Antônio Dantas, orient. II. Título.

CDU 578

UFG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao(s) vinte e nove dias do mês de outubro do ano de dois mil e vinte e um, às nove horas, iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado "O AVANÇO DO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E O REFLEXO DA SUA IMPORTÂNCIA NA SOCIEDADE: UMA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA", de autoria de Morganny Dutra Alves de Almeida, do curso de Farmácia, do(a) Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva – orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Profa. Dra. Marcelle Figueira Marques da Silva Sales (Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás) e Prof. Me. Henrique Pascoa (Centro Universitário Alfredo Nasser/UNIFAN). Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 7,5 (sete e meio) , tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Luís Antônio Dantas Silva**, **Professor do Magistério Superior**, em 29/10/2021, às 10:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Marcelle Figueira Marques Da Silva Sales**, **Professor do Magistério Superior**, em 03/11/2021, às 10:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Henrique Pascoa**, **Usuário Externo**, em 05/11/2021, às 10:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2397547** e o código CRC **7D1A1869**.

“Que a força do medo que tenho

não me impeça de ver o que anseio,

que a morte de tudo em que acredito

não me tape os ouvidos e a boca.” – Oswaldo Montenegro

Dedico este trabalho a todas, que à espera da vacina, foram vítimas da Covid-19. E ao meu pai, que não está mais comigo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luís Antônio Dantas, por ter aceitado ser meu orientador, pela paciência e por ter trilhado ao meu lado para o nascimento dessa pesquisa.

A minha família, em especial, minha mãe Telma Alves de Almeida e minha irmã Rebeka Alves de Almeida, por serem luz nas minhas horas mais sombrias.

Aos meus amigos que me apoiaram e caminharam comigo.

A Universidade Federal de Goiás e a Faculdade de Farmácia por me tornarem a profissional que me transformo, e em especial a Profa. Dra. Kênnia Rocha Rezende e o Prof. Dr. Pierre Alexandre dos Santos, que contribuíram bastante para esse feitio.

A minha fé, que não me abandonou.

E ao meu eu do passado, por não ter desistido.

RESUMO

Neste trabalho é apresentada uma revisão da literatura sobre a linha de pesquisa em conceito de vacinas e suas gerações, o início da prática de desenvolvimento das vacinas, as ferramentas de nanobiotecnologia utilizadas como estratégias para o desenvolvimento e o impacto socioeconômico. As vacinas são consideradas a principal estratégia para a prevenção de doenças e assim reduzindo a mortalidade e evitando a necessidade de tratamentos caros e a hospitalizações. Seu processo e desenvolvimento tornara mais complexos a cada ano, assegurando melhor qualidade e maior segurança. Junto com o avanço da tecnologia, vacinas ficaram mais efetivas, seguras, de menor custo com o menor tempo para produção e acesso à população. A nanobiotecnologia vem ajudado e aprimorado a produtividade, estabilidade e melhor acesso à população a qual atende. Visando demonstrar as etapas de desenvolvimento e inovação de vacinas e suas melhorias e como reflete na sociedade atual, através da análise literária publicadas em artigos e literatura cinzenta

Palavras-chaves: Vacinas, nanobioctenologia, imunização, fake news.

ABSTRACT

This paper presents a literature review on the line of research in the concept of vaccines and their generations, the beginning of vaccine development practice, the nanobiotechnology tools used as strategies for development and socioeconomic impact. Vaccines are considered the main strategy for preventing disease and thus reducing mortality and avoiding the need for expensive treatments and hospitalizations. Its process and development will become more complex every year, ensuring better quality and greater safety. Along with the advancement of technology, vaccines have become more effective, efficient, safe, lower cost with the shortest time for production and affordable to the population. Nanotechnology has been helped and improved productivity, stability and better access to the population it serves. In order to demonstrate the stages of development and innovation of vaccines and their improvements and how it reflects on today's society, through literary analysis published in articles and gray literature.

Keys words: Vaccines, nanobiotechnology, immunization, fake news

LISTA DE ABREVIAÇÕES E SIGLAS

ADE – *Antibody-Dependent Enhancement* (Potencialização Dependente De Anticorpos)

ANVISA – Agência Nacional De Vigilância Sanitária

BPF – Boas Práticas De Fabricação

BPL – Boas Práticas Laboratoriais

CEP – Comitês De Ética Em Pesquisa

CNS – Conselho Nacional De Saúde

CONEP – Comitê De Ética Nacional Em Pesquisa

CTL – Linfócitos T Citotóxico Ou Citolítico

DTAP – Difteria, Tétano E Coqueluche

ECA – Enzima Conversora Da Angiotensina

EPI – Equipamento de Proteção Individual

FDA – *Food And Drugs Administration*

HPV – Papilomavírus humano

MHC – Moléculas Do Complexo De Histocompatibilidade

MRNA – Rna Mensageiro

OMS – Organização Mundial Da Saúde

PDTIS – Programa De Desenvolvimento Tecnológico De Insumos Em Saúde

PNI – Programa Nacional De Imunização

POP – Procedimento Operacional Padrão

PRRS – Receptores De Reconhecimento De Padrões

SARS-COV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SUS – Sistema Único De Saúde

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

QUADRO 1 – CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO NACIONAL.....19

QUADRO 2 – EXEMPLOS DE ADJUVANTES.....33

QUADRO 3 – GRÁFICO DE EFICÁCIA DAS VACINAS DE COVID-19..... 40

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 12
2. OBJETIVOS 14
3. METODOLOGIA 14
4. REFERENCIAL TEÓRICO 15
4.1. Vacina 15
4.1.1. História da vacina no mundo 16
4.1.2. História da vacina no Brasil 17
4.1.2.1. Vacinação no Brasil atualmente 17
4.1.2.2. "Fake News" e o movimento antivacina 18
4.2. Desenvolvimento das vacinas 20
4.2.1. Gerações de vacina 21
4.2.1.1. Primeira Geração 21
4.2.1.2. Segunda Geração 22
4.2.1.3. Terceira Geração 22
4.3. Principais fundamentos da vacina 25
4.3.1. Vacinas atenuadas (vacinas vivas modificadas) 25
4.3.2. Vacinas inativas 26
4.3.3. Vacinas recombinantes 27
4.3.4. Vacinas Vetorizadas 28
4.3.4.1. Vacina vetor bacteriana 29
4.3.4.2. Vacina vetor viral 29
4.3.5. Vacina de subunidades 30
4.3.5.1. Adjuvantes 32
4.3.6. Vacinas toxoides 34
4.4. Nanocarreadores 34
4.5. O desenvolvimento tecnológico de vacina e suas etapas 36
4.6. Eficiência e Eficácia 39
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS 41
6. REFERÊNCIAS 42

1. INTRODUÇÃO

As vacinas são substâncias produzidas a partir de bactérias ou vírus patogênicos, capacitando o sistema imunológico a produzir seus elementos e produtos, como anticorpos, linfócitos auxiliares e citotóxicos, para combater determinado antígeno e, dessa forma, gerar uma resposta imune de memória protetora, suficientemente intensa e duradoura, para prevenir ou atenuar a virulência dos organismos patogênicos (ALBERTO, 2009; DIAS, 2016). A vacinação é uma forma de imunização ativa, pois o próprio organismo produz os anticorpos para sua defesa, desencadeando uma resposta imune específica mediada por linfócitos. A vacinação é um meio de se adquirir imunidade ativa minimizando a chance de contrair a infecção e, assim, possibilitando que a infecção seja mais branda. Portanto, a vacina é uma medida de proteção que, uma vez induzida no indivíduo, a resposta imunitária reage como se o organismo tivesse sido realmente infectado pelo microrganismo. As vacinas são, de fato, consideradas medicamentos, classificadas como medicamentos imunobiológicos, porém apresentam diferenças notáveis aos medicamentos alopáticos e/ou homeopáticos, já que a vacinação refere-se a prevenção, como uma estratégia coletiva e o medicamento ao tratamento, por muitas vezes individual (DIAS, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

A vacinação atribui-se como um dos maiores triunfos da ciência de intervenção da saúde pública mais bem sucedida, constituindo o meio mais eficaz, de baixo custo e seguro de proteção contra certas doenças. Além da proteção individual, a vacinação acarreta benefícios para toda a comunidade, pois quando a maior parte da população está vacinada menor a quantidade e velocidade de transmissão do microrganismo, salvando assim milhares de vidas (HOMMA et al., 2011) incluindo indivíduos, em que sua vacinação não é recomendada por condições médicas, através da imunidade de rebanho. A OMS (2021), apoia o alcance da ‘imunidade de rebanho’ por meio da vacinação.

A imunização em massa da população contra as doenças infecciosas, visa uma prevenção e assim melhorando consideravelmente a qualidade de vida de grande parcela da humanidade, sendo responsável em parte pelo aumento da expectativa de vida e a diminuição da mortalidade infantil. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a varíola foi erradicada desde a década de 80, após um amplo programa de vacinação; e a poliomielite, onde o tipo 2 foi declarado erradicado pela OMS em 2015, enquanto o tipo 3, em 2019, faltando apenas o tipo 1 (DE SOUZA VERANI; LAENDER, 2020). No Brasil o PNI – Programa Nacional de Imunizações, criado em 1973, gerenciado pelo Ministério da Saúde, tem como finalidade reduzir a morbimortalidade por doenças imunopreveníveis, fortalecendo a promoção,

prevenção e proteção da saúde da população brasileira pelo regime de vacinação. As consequências dessas imunizações são milhões de mortes prevenidas, crianças salvas da incapacitação permanente ou de problemas cognitivos, e o gasto de dinheiro público para o tratamento das doenças preveníveis com o uso de vacinas é bastante reduzido. Além da diminuição do número de hospitalizações e a necessidade de tratamentos médicos caros, aumento da produtividade, previnem os efeitos em longo prazo das doenças. Associado a isso, consideram-se os valores humanos e sociais benéficos em longo e médio prazo, ao se reduzir a letalidade, seja ela infantil, de jovens, adultos ou idosos, aumentando a possibilidade uma vida digna. Todos, portanto devem ser orientados a entender melhor a importância do uso de vacinas e valoriza-la, pois a saúde é o nosso bem mais precioso (ALBERTO, 2009; ALMEIDA, 2014; DIAS, 2016)

Em dezembro de 2019, surge uma emergência sanitária. Em Wuhan, na China, foi descoberto um vírus que resultou na doença coronavírus (COVID-19), cursor de uma pandemia que causou mais de 159 milhões de infecções e 4,31 milhões de mortes até agosto de 2021 (OMS, 2021). Após o isolamento e sequenciamento do material genético viral foi revelado que o patógeno zoonótico era um coronavírus relacionado ao SARS-CoV, portanto foi denominado SARS-CoV-2 (WALLS et al., 2020). Em 30 de Janeiro de 2020, a OMS declarou estado de calamidade pública, do mais alto nível, devido a Covid-19. A aceleração de vacinas, medidas terapêuticas e diagnósticos foram propostas recomendadas para que amenizasse e controlasse a infecção da Covid-19 em todo o globo. E assim, foi iniciada uma corrida pelo desenvolvimento de uma vacina. Em poucos meses após a confirmação dos primeiros casos da Covid-19, projetos de desenvolvimento foram registrados na OMS, entre alguns projetos conseguindo alcançar a fase 3 para a avaliação de eficácia, que é a última etapa antes da aprovação pelas agências reguladoras e posteriormente para a imunização da população. Em 1º de maio de 2021, mais de 153 milhões de casos confirmados de COVID-19 e 3,2 milhões de mortes relacionadas foram notificados à OMS. A Região das Américas e a Região Europeia foram as mais afetadas, juntas compreendendo mais de três quartos dos casos relatados globalmente, com respectivas taxas de casos por 100.000 habitantes de 6114 e 5562 e quase metade (48%) de todos os COVID-19 relatados - mortes associadas ocorrendo na Região das Américas e um terço (34%) na Região Europeia (OMS, 2021).

O motivo para essa corrida ter alcançado etapas finalistas de modo rápido dá-se pelo extraordinário investimento feito pelos governos dos países desenvolvidos, das empresas farmacêuticas, assim como instituições não governamentais na busca de vacinas seguras e eficazes. Além dos principais fundamentos usualmente conhecidos, como as vacinas de vírus

atenuados, inativados, subunitárias, recombinantes e vetores virais, novas tecnologias de ácidos nucleicos, DNA e mRNA, estão sendo cada vez mais utilizadas (OMS, 2021).

Logo no início da pandemia, o ex-presidente dos Estados Unidos, Donald Trump, e o primeiro-ministro britânico, Boris Johnson, propuseram ao mundo a imunidade de rebanho, através da infecção direta com o vírus selvagem, como alternativa ao problema da Covid-19. Semelhante ao darwinismo social do século XIX, a imunidade de rebanho, dá-se pela lógica que quanto maior for o número de infectados pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), maior o número de pessoas será resistente a ele. Esse raciocínio é falho, visto que o coronavírus é um agente infeccioso novo, e não havia conhecimento de quantos seriam infectados caso medidas de contenção não fossem tomadas pelos gestores e órgãos públicos. A crise da Covid-19, além de biológica, também é política, visto seus efeitos colapsaram o sistema de saúde pública e a economia de países, sendo maior parte a população negra e mais pobre afetada, com os maiores índices de mortalidade (SOUSA, 2020).

Dessa forma, esse trabalho teve como o objetivo de descrever e discutir sobre o atual estado dos conhecimentos sobre a vacina e as tecnologias utilizadas na sua produção e seus efeitos biológicos e econômicos na sociedade; o avanço da nanobioctenologia como ferramenta e suas inovações.

2. OBJETIVOS

Descrever e pontuar a importância da vacinação como intervenção e profilaxia da saúde pública. Uma amostragem do estado de conhecimentos sobre as vacinas e as tecnologias utilizadas para a produção e seus efeitos biológicos e como eles são afetados na sociedade.

Mostrar as etapas do desenvolvimento da vacina, suas gerações e como a tecnologia tem aumentado a inovação nesse ramo, aumentando a segurança, eficácia e eficiência.

3. METODOLOGIA

O trabalho desenvolvido seguiu o preceito de estudo exploratório, através da pesquisa bibliográfica, onde foram consultadas várias literaturas relativas ao assunto em estudo, artigos publicados em revistas cientificas, monografias, dissertações e teses que possibilitaram que este trabalho tomasse forma para ser fundamentado.

Para isso, as buscas foram realizadas em quatros bases de dados bibliográficas – Google Scholar, PubMed, Scielo, Elsevier. Os seguintes descritores foram aplicados: Vacinas,

nanobioctenologia, vacinas recombinantes, imunização, movimento antivacina. Em inglês: *vaccines, nanobiotechnology, recombinant vaccines, immunization, antivax*.

Para a seleção das fontes, foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordassem a nanobioctenologia como uma importante ferramenta para o desenvolvimento de vacinas e inovações, publicados entre o período de 2003 a 2021, que fossem escritos em português ou inglês, e excluídos textos sem resumos ou que estejam fora da proposta do tema.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. Vacina

A vacina é a principal estratégia de saúde pública para prevenir, controlar e erradicar doenças infectocontagiosas devido à sua relação custo-benefício. São formulações de administração geralmente simples, de fácil utilização em clínica, que induzem uma resposta do sistema imunológico com efeito preventivo ou terapêutico de doenças, infeciosas na sua maioria. As vacinas podem ser concebidas de formas diversas. Em geral, contêm um ou mais antígenos (ou a matriz para fazer o componente ativo), alvos específicos da resposta imunológica que se pretende induzir, que podem ser administrados conjuntamente com substâncias ou sistemas que maximizam essa resposta, os chamados adjuvantes. O principal objetivo da vacina é prevenir que infecção seja transmitida e se que desenvolvam doenças, evitando enfermidades irreversíveis, como a poliomielite, e até mesmo o óbito (VILANOVA, 2020).

Vacinas são substâncias biológicas que contêm partes enfraquecidas ou inativas de um determinado organismo seja por agentes semelhantes, por toxinas e componentes ou pelo próprio agente agressor, introduzidas no organismo com o intuído de proteger desencadeando uma resposta imunitária (OMS, 2020). Essas partes são suficientes para que estimule o sistema imunológico humano, aprenda a produzir os anticorpos específicos, para que, quando o corpo encontrar o real antígeno, tenha uma resposta imune mais rápida, evitando assim o desenvolvimento da doença, através das células de memória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo e tem como função principal controlar as infecções antes que a imunidade adquirida se desenvolva. Ela não possui memória, portanto, quando se refere a uma imunidade mais aprimorada e evoluída, a imunidade adquirida consegue suprir essas necessidades. Ela é marcada por especificidade e memória;

mediada por linfócitos B, os anticorpos, e linfócitos T, as citocinas. Estas células, ao entrarem em contato com um antígeno específico, produzem uma resposta específica ao agente indutor. O contato repetitivo com o mesmo antígeno induz uma resposta cada vez mais resistente, com o nível elevado de anticorpos e aumento da velocidade da resposta e da produção de anticorpos. A vacina gera resposta imune através dessa memória protetora, ou seja, o organismo desenvolve as células específicas, os linfócitos, capazes de reconhecer esse agente infeccioso. Então o organismo, ao entrar em contato com um antígeno, inicia a produção de anticorpos (ALBERTO, 2009; CHAGAS et al., 2019; SILVA, 2020).

As vacinas podem causar efeitos colaterais como qualquer outro medicamento, porém, normalmente, os efeitos colaterais mais comuns são leves. Todavia, muitas doenças são evitáveis por vacinas, sendo elas causadoras de limitações de capacidades ou até mortais. Mesmo com os avanços na área da saúde, e melhoras em opções de tratamentos, as doenças que as vacinas previnem ainda podem ser muito graves - e a vacinação é a melhor forma de controlá-las e, em alguns casos, erradicá-las (CDC, 2018).

4.1.1. História da vacina no mundo

Em 1796, na Inglaterra, Edward Jenner descobriu a primeira vacina, capaz de combater a varíola. Ele observara que trabalhadores rurais não contraiam varíola pois já haviam tido contato com a varíola bovina. Com isso, Jenner inoculou uma amostra contendo o vírus responsável por causar a varíola bovina em Jammes Phipps, um menino de 8 anos, e percebeu que de fato existia uma base científica. A varíola foi a primeira doença infecciosa erradicada por um meio de uma vacina. O último caso de contágio natural foi diagnosticado em outubro de 1977 e, em 1980, a Organização Mundial de Saúde (OMS) confirmou a erradicação em todo o planeta (HOMMA et al., 2003).

Em 1881, o cientista francês Louis Pasteur começou a desenvolver a segunda geração de vacinas, voltadas para o combate à cólera aviária, o chamou de vacina, em homenagem a Jenner. A palavra vacina deriva justamente de *Variolae vaccinae*, nome científico dado à varíola bovina (FIOCRUZ, 2016). A partir de então, as vacinas começaram a ser produzidas em larga escala e se tornaram um dos principais intervenientes para a profilaxia e o enfrentamento a doenças infecciosas no mundo.

4.1.2. História da vacina no Brasil

Em 1804, trazida pelo Marquês de Barbacena, a vacina da varíola chegou ao Brasil. Em 1837, ela torna-se obrigatória para crianças, e, em 1846, para os adultos com o objetivo de combater a varíola. Porém só em 1884 começa a produção em grande escala de vacinas no Brasil, principalmente no Rio de Janeiro (FERNANDES, 1999).

Com a falta de saneamento básico, com as ruas cheias de lixo e tratamento de água incompetente com esgoto a céu aberto, desencadeou-se epidemias pelo Brasil. O número de internações devido à varíola aumentava consideravelmente, portanto o nomeado sanitarista pelo prefeito da época, Pereira Passos, Oswaldo Cruz insistiu para que o governo enviasse ao Congresso um projeto de lei para reinstaurar a obrigatoriedade da vacinação em todo o território nacional. Em 1904, Oswaldo Cruz sugeria a obrigatoriedade de vacinação. A sugestão então não foi bem recebida pela população, dando-se origem a revolta da vacina, conhecida também como Quebra-lampiões, eclodida no Rio de Janeiro. Além disso, Oswaldo Cruz lidava com a febre amarela, propondo exterminar seus vetores, como o mosquito; e a peste bubônica, propondo intensificação da limpeza pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, FIO CRUZ, 2005).

O projeto de lei constituía em que apenas os indivíduos que comprovassem estar vacinados conseguiriam matrículas em escolas, certidões de casamento, autorização para viajar, contratação de trabalho. Em 5 de novembro, a Liga Contra a Vacinação Obrigatória foi criada, no dia 10 começou a revolta popular. No dia 16 de novembro foi decretado o estado de sítio e revogada a obrigatoriedade da vacinação. Houve alguns mortos e centenas de presos, que foram enviados para a ilha das Cobras. Muitos foram deportados para o Norte do país, mas a maior parte não passou por processos formais (FERNANDES, 1999).

4.1.2.1. Vacinação no Brasil atualmente

Atualmente, o país possui um Programa Nacional de Imunizações (PNI) com um calendário voltado a grupos específicos. Como para crianças, respeitando as datas de aplicação; vacinas aplicadas na adolescência, como a vacina contra o HPV; idosos contra a gripe, pneumonia e tétano; gestantes, também, contra a gripe, incluindo contra tétano. Além disso, existem outras vacinas aplicadas em situações específicas, como em casos de viagens a determinadas regiões (BRASIL, 2014).

A política definida pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) atua diretamente na redução, eliminação e erradicação de doenças por meio das vacinas e da vigilância. Através das

salas de vacinas é viabilizada a missão maior de administrar a vacina promovendo, prevenindo e protegendo a saúde dos brasileiros por meio do processo de imunização, sempre de forma segura na atenção básica/assistência e, também, no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie). O PNI é o norteador do processo de definir as políticas de imunizações nas esferas estadual e municipal. O PNI tem entregado resultados positivos à população (SAÚDE, 2017).

No Sistema Único de Saúde (SUS), são disponibilizadas vacinas para mais de 20 doenças, gratuitamente. Qualquer pessoa pode vacinar-se nas Unidades Básicas de Saúde, apresentando o cartão da vacinação, que serve para comprovar a situação vacinal do indivíduo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). No Quadro 1 é apresentado um exemplo do Plano Nacional de Imunização, fornecido pelo SUS.

4.1.2.2. "Fake News" e o movimento antivacina

Desde o movimento da Revolta da Vacina de 1904, o movimento ideológico antivacina permanece até os dias de hoje, mais especificamente no que se refere a uma vacina contra a Sars-CoV-2. No Brasil, muito em função dos bons serviços prestados pelo PNI-SUS, os movimentos antivacinas não progrediram como na América do Norte e na Europa, porém enraizou-se no país. Desde 2019 vem ocorrendo um surto de casos de sarampo, com cerca de 15 mil casos e cujo epicentro é a cidade de São Paulo e seu entorno (BRASIL, 2019). A diminuição da cobertura vacinal, a falta de financiamento do SUS, possivelmente, a absorção implícita ou explícita de ideias do movimento mundial antivacina são alguns fatores que parecem estar contribuindo para o ressurgimento de uma doença que foi considerada erradicada no país pela OPAS (Organização Pan Americana de Saúde) em todo o território nacional em 2016 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016), quando o país completou 12 meses sem registrar casos do vírus (GUIMARÃES, 2020; JOHNSON et al., 2020).

Os grupos antivacinas se fortaleceram e ganharam mais adeptos principalmente depois da publicação de um artigo fraudatório na revista britânica *Lancet* em 1998, pelo médico Andrew Wakefield, que relacionava a síndrome de espectro do autismo com a vacina tríplice viral contra o sarampo, caxumba e rubéola. Descartada pela comunidade científica após novos estudos, o dano do artigo já havia sido causado; o boato de que a vacina tríplice viral causa autismo mantém-se até hoje e é um dos discursos que circulam nos grupos antivacina (SHIMIZU, 2018).

Quadro 1 – Calendário Nacional de Vacinação 2021.

CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO

Grupo-Alvo	Idade	BCG	Hepatite B	Penta	VIP/VOP	Pneumocócica 10V	Rotavírus Humano	Meningocócica C	Febre Amarela	Hepatite A	Tríplice Viral	Tetra Viral	HPV	Dupla Adulto	dTpa
Crianças	Ao nascer	Dose única	Dose ao nascer												
	2 meses			1ª dose	1ª dose (com VIP)	1ª dose	1ª dose								
	3 meses							1ª dose							
	4 meses			2ª dose	2ª dose (com VIP)	2ª dose	2ª dose								
	5 meses							2ª dose							
	6 meses			3ª dose	3ª dose (com VOP)	3ª dose									
	9 meses								Dose inicial						
	12 meses					Reforço				Uma dose	1ª dose				
	15 meses			1º reforço (com DTP)	Reforço (com VOP)			Reforço				1 dose			
	4 anos			2º reforço (com DTP)	Reforço (com VOP)										
Adolescente	10 a 19 anos		3 doses (a depender da situação vacinal anterior)						Dose a cada 10 anos		2 doses		3 doses (11 a 13 anos)	Reforço a cada 10 anos	
Adulto	20 a 59 anos		3 doses (a depender da situação vacinal anterior)						Dose a cada 10 anos		1 dose (até 49 anos)			Reforço a cada 10 anos	
Idoso	60 anos ou mais		3 doses (a depender da situação vacinal anterior)						Dose a cada 10 anos					Reforço a cada 10 anos	
Gestante			3 doses (a depender da situação vacinal anterior)											3 doses	Uma dose a partir da 27ª semana de gestação

Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-de-vacinacao. Acesso em: 08 de nov de 2021, adaptado Ministério da Saúde.

Anos após, com o surgimento de redes sociais, o movimento ganhou força, junto com a disparada de compartilhamento de falsas informações, que perpetuam dúvidas, medos e mentiras, em notícias chamadas de "*fake News"* (BELTRÃO et al., 2020; JOHNSON et al., 2020).

Com o discurso ideológico do Movimento Antivacina têm provocado a resistência das pessoas que defendem a liberdade de escolha e o direito ao próprio corpo, desconfiam do governo e da indústria farmacêutica, temendo os efeitos colaterais, a cobertura vacinal não atinge o esperado pelo PNI. Contudo, é emblemático falar em autonomia nesse contexto quando se diz respeito a uma ação de saúde coletiva contra uma doença infectocontagiosa (SHIMIZU, 2018).

No contexto ainda da pandemia da Covid-19, a falta de políticas públicas ficou mais evidente. A OMS (2020) orientou que, para evitar a propagação do vírus, o distanciamento social, o uso de máscara e álcool gel deveriam ser adotados. Porém a falta de orientação e suporte financeiro e EPI's adequados por parte do governo federal acabou interferindo diretamente na alta transmissão do vírus. O medo constante de serem infectados pelo vírus enquanto parte da população seguia em uma má conduta em relação aos procedimentos sanitários, assim como a falta de medidas tomadas para a flexibilidade de horários e salas de vacinação, ocasionou uma diminuição na imunização nacional, até mesmo de vacinas já existentes. Vinte e três milhões de crianças não receberam as vacinas básicas por meio dos serviços de vacinação de rotina em 2020, onde a maioria dessas crianças vive em locais remotos mal servidos de profissionais da saúde ou em ambientes informais, em comunidades afetadas por conflitos onde enfrentam várias privações, incluindo acesso limitado a serviços básicos de saúde e sociais, onde sem uma rede de apoio, o acesso também é dificultado. Esse cenário traz com ele o risco de descontinuidade da vacinação rotineira (SBIM, 2020; VALADÃO, 2021).

4.2. Desenvolvimento das vacinas

Por muitos anos, o desenvolvimento da vacina baseava-se em antígenos vacinais inativos, proteínas, polissacarídeos e agentes microbianos atenuados. Em meados de 1960, com o desenvolvimento da tecnologia de cultura de células *in vitro*, vacinas virais foram desenvolvidas, e com o avanço das tecnologias, a área das vacinas foi positivamente afetada. A introdução da biotecnologia moderna, o desenvolvimento de vacinas derivadas de tecnologia DNA recombinantes e as formulações das vacinas também foram aperfeiçoadas com formas combinadas, como a tríplice bacteriana (tétano, coqueluche, difteria); tríplice viral (sarampo,

caxumba, rubéola); pentavalente (difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e contra a bactéria *Haemophillus influenzae*, tipo b) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÃO, 2020).

Organização Mundial da Saúde (OMS) e o *National Institute of Health* (NIH), que é a principal instituição de pesquisa e desenvolvimento de vacinas do mundo, participam ativamente das atividades de inovação tecnológica de vacina, junto com a Fundação Oswaldo Cruz, quando em 2002 criou o Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos em Saúde (PDTIS). O PDTIS favoreceu inicialmente projetos de vacinas de tecnologia recombinante, como vacinas contra dengue, leptospirose, anti-helmíntica bivalente, e assim expandiu o apoio para outras tecnologias e atividades relacionadas ao desenvolvimento de novas vacinas (HOMMA et al., 2011).

4.2.1. Gerações de vacina

Desde as contribuições de Jenner e Pasteur para o desenvolvimento de vacinas, as técnicas de imunização foram pautas de avanços tecnológicos, nos aspectos científicos, epidemiológicos, clínicos ou de mercado. É comum classificarmos as vacinas em três grandes grupos, ou gerações, em razão das estratégias ou dos conceitos utilizados na preparação do princípio ativo, os antígenos vacinais.

4.2.1.1. Primeira Geração

A primeira geração de vacinas é produzida com microrganismos vivos e atenuados, como a vacina BCG contra a tuberculose, ou mortos inativados, como a vacina contra a hepatite A. Os agentes infecciosos podem ser inativados pelo calor, por agentes químicos, ou pela radiação, tornando-se incapazes de se multiplicar. Contudo sua estrutura e seus componentes se apresentam preservados com a capacidade de estimular o sistema imunológico. As vacinas antipertussis, contra peste bubônica e a contra febre tifoide são produzidas dessa maneira (BRAZ et al., 2014; DE OLIVEIRA DINIZ; DE SOUZA FERREIRA, 2010). As vacinas antipólio injetável e a anti-hepatite A, por exemplos, são apontadas como de alta eficácia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Além da inativação também podem ser utilizados microrganismos atenuados como nos casos das vacinas contra a febre amarela, a varíola e a influenza. Essas vacinas são consideradas as melhores vacinas por simularem o curso natural da infecção. Patógenos atenuados,

empregados nas vacinas de primeira geração, podem reverter ao estado nativo virulento, em determinadas situações, como em pessoas imunodeprimidas (BRAZ et al., 2014).

4.2.1.2. Segunda Geração

A segunda geração de vacinas emprega antígenos purificados que podem ser provenientes de fontes naturais, sintéticas ou mesmo derivados da tecnologia do DNA recombinante (BRAZ et al., 2014). Nela foi investigado que alguns patógenos, a proteção vacinal pode ser obtida após a indução de anticorpos voltados para um único alvo, como uma toxina, responsável pelos sintomas da doença, que permitem ao sistema imune do hospedeiro produzi anticorpos para neutralizar e eliminar bactérias que se propagariam rapidamente antes das nossas principais linhas de defesa imunológicas sejam ativadas. Uma vantagem é a possibilidade de produção de peptídeos sintéticos e proteínas recombinantes. Nesse grupo, destacam-se vacinas acelulares que empregam toxinas purificadas e inativadas por tratamento químico, proteínas e polissacarídeos de superfície purificados, como as vacinas antitetânica, antidiftérica, hepatite B e as vacinas voltadas para o controle da meningite meningocócica e da pneumonia (DE OLIVEIRA DINIZ; DE SOUZA FERREIRA, 2010).

4.2.1.3. Terceira Geração

Recentemente, surgiram as vacinas gênicas -ou de terceira geração-, onde o DNA complementar (cDNA) codifica antígenos potencialmente imunizantes, em vetores virais ou em DNA plasmidial. Consiste-se na informação genética do patógeno responsável pela codificação de proteínas que representem antígenos protetores. Essas vacinas são preferidas para a utilização em campanhas de vacinação, pois há maior facilidade no controle de qualidade, e a estabilidade à temperatura ambiente (BRAZ et al., 2014; DE OLIVEIRA DINIZ; DE SOUZA FERREIRA, 2010).

Os avanços na tecnologia de desenvolvimento de vacinas, nos últimos anos, têm gerado novas estratégias para a obtenção e produção de antígenos, vetores, adjuvantes; junto com novas maneiras de administrar e novas apresentação desses antígenos para as células do sistema imune. Outro aspecto importante foi a indução de ambas as respostas, humoral e celular, pela detecção de linfócitos T citotóxicos e anticorpos específicos para o antígeno (BRAZ et al., 2014; SCHATZMAYR, 2003). Segundo Kano (2007), a eficácia da vacina de DNA varia com vários fatores, como vetor, adsorção às partículas e o patógeno, que podem influenciar nas vias de

administração. Portanto, há uma busca no desenvolvimento nas estratégias para melhorar as respostas imunes induzidas por vacinas gênicas. Estas estratégias abriram caminho para inovações, particularmente no contexto do desenvolvimento de vacinas mais seguras e eficazes.

Vacinas de DNA são definidas, pelo FDA (Food and Drug Administration), como "formação de plasmídeos purificados contendo uma ou mais sequências de DNA capazes de induzir e/ou promover uma resposta imune contra o patógeno" (FDA, 2007), ou seja, vacinas de DNA são caracterizadas pela introdução de genes inteiros ou de fragmentos codificadores de proteínas próprias do agente agressor, em uma molécula de DNA autorreplicativa, sem risco infeccioso, portanto, o paciente começará a produzir de maneira perdurável a proteína exógena, estimulando seu próprio sistema imune, induzindo respostas celular e humoral (ANDERHOLM; BIERLE; SCHLEISS, 2016; CAETANO, 2011). O mecanismo de ação dessas vacinas possibilita que seja entregue ao sistema imunológico do paciente o antígeno de interesse, de uma maneira similar a exposição natural. Os plasmídeos devem entrar no citoplasma das células em direção ao núcleo, através da membrana plasmática, onde irão usar o mecanismo de produção de proteínas das células do hospedeiro, uma vez injetados no organismo do paciente (GOERSCH, 2017).

As vacinas de DNA de plasmídeo também podem ter propriedades de estabilidade benéficas e devem ser capazes de suportar o transporte em todo o mundo em larga extensão, em comparação com as vacinas tradicionais (HOMMA et al., 2011). O DNA de plasmídeo também pode ser facilmente manipulado usando técnicas de laboratório padrão, permitindo a criação de um plasmídeo que pode incorporar um potencial número ilimitado de genes diferentes. Os plasmídeos resultantes podem ser facilmente aumentados para produzir grandes quantidades de reservas de vacinas (DE OLIVEIRA DINIZ; DE SOUZA FERREIRA, 2010).

As vacinas de DNA induzem tanto resposta imune celular (células T citotóxicas e T auxiliares) quanto humoral (BRAZ et al., 2014; HOMMA et al., 2011). Suas vantagens são destacadas pela segurança, pois os plasmídeos que são usados não se replicam em células eucarióticas; a rápida adaptação a variantes antigênicas; a facilidade de manipulação; o baixo custo do sistema de produção, amplificação e purificação; fácil escalonamento; a possibilidade de vacinas combinatórias, ao misturar diferentes moléculas de DNA; a possibilidade de serem produzidas em ambientes mais quentes devido à alta estabilidade do DNA em temperaturas mais elevadas, ou seja, são termoestáveis; a possível estimulação de respostas imunes celular e humoral, devido a apresentação do antígeno ao MHC de classe I e II (GOERSCH, 2017). Contudo, essas vacinas trazem uma baixa expressão, então o DNA pode incorporar-se ao DNA genômico do hospedeiro; e o aparecimento de anticorpos anti-DNA.

Diversas estratégias têm sido realizadas para melhorar a eficácia da vacina de DNA, como incluir o uso de promotores mais eficientes e otimização de códons, adição de adjuvantes, administração intradérmica, melhoramento do vetor, métodos para integrar o DNA nas células do hospedeiro, como por exemplo a eletroporação, e o uso de micropartículas; a coadministração de diferentes genes que modificam o microambiente do local da vacinação (GOERSCH, 2017; SAADE F, PETROVSKY, 2012). Algumas vacinas experimentais, como contra a esquistossomose, a cólera e a tuberculose estão sendo desenvolvidas permitindo assim a imunização contra doenças que atingem milhões de pessoas causando graves prejuízos humanos, psicológicos e financeiros (ALEXANDRA A. C. NASCIMENTO et al., 2003; BRAZ et al., 2014).

Já as vacinas de mRNA são uma nova tecnologia sintética, que não precisa do vírus. Segundo a Pfizer, as vacinas de RNA carregam o código genético do vírus que contém as instruções para que as células do corpo produzam proteínas especificas. As vacinas de mRNA são um tipo de vacina que não contém microrganismos, fragmentos ou antígenos do mesmo. A vacina estimula as células do organismo a produzir uma proteína igual ao do microrganismo, produzindo anticorpos contra esse antígeno, estimulado pelo sistema imunológico. As vacinas de mRNA apresentam um perfil de segurança superior às vacinas de DNA, uma vez que as sequências de mRNA não entram no núcleo, não integram com o genoma humano e, após a tradução no citoplasma, são eliminadas do organismo (SILVA, 2020).

Para a produção de vacinas RNA, em síntese do vetor RNA, é necessária apenas informações sobre a sequência de ácido nucleico. São produzidas por um alto processo padronizado, com adaptações relativamente pequenas que são responsáveis por variações no comprimento ou composição da sequência. O RNA representa uma substância relativamente estável, pois a exposição prolongada à RNase é evitada (ALVES et al., 2020). A vacina de RNA utiliza uma fita de RNA mensageiro, então a vacina carrega o código genético do vírus capaz de instruir as células do corpo a produzir determinadas proteínas específicas daquela doença; quando o mRNA é inserido no organismo, as células usam da informação genética para produzir esse antígeno; o antígeno, então, se espalha pela superfície das células e é reconhecido pelo sistema imunológico, que entende que aquela proteína não faz parte do organismo e passa a produzir anticorpos para combater aquela doença. A vacina de RNA mensageiro simula o processo que ocorre no corpo de uma pessoa que realmente contraiu aquela doença, mas sem possibilitar a infecção de quem está sendo vacinado (MENDONÇA et al., 2021).

O uso de vacinas de RNA aparenta mais viável devido ao fato de não necessitar de perfazer vários locais dentro da célula para exercer um efeito biológico. Basta ativar o *trigger*

apropriado para estimular uma resposta em reação em cadeia, o que levará à obtenção de uma resposta efetiva. Para a funcionalidade eficiente de uma vacina de RNA há a necessidade de possuir duas características essenciais, cujo vão expressar localmente os antígenos, facilitando-se assim a apresentação por parte das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e através dos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) identificar os padrões moleculares associados ao patógeno, de tal modo que obtém uma estimulação da imunidade inata, alcançando-se assim uma potenciação das respostas imunes específicas do antígeno (REGO, 2015).

As vantagens desse tipo de vacina dão-se pelo baixo custo e maior agilidade para a sua produção. As vacinas de mRNA são fabricadas rapidamente de forma sintética, usando apenas o código genético do patógeno – diferente das vacinas convencionais, onde levam meses, e até anos, para se desenvolver; a possibilidade de ser administrada em ambulatório e abranger um grupo maior de pacientes; sua flexibilidade, pois são fabricadas usando a informação do código genético do vírus, permitindo que a sequência de RNA presente na vacina possa rapidamente ocorrer modificações para agir contra variantes, que eventualmente, não foram atingidas pela vacina em uso; e há a possibilidade de realizar um procedimento minimamente invasivo, a via intradérmica. Contudo, o seu tempo de meia vida *in vivo* é baixo; e a imunização intralinfática (direto nos gânglios linfáticos) é mais eficiente usando um procedimento invasivo (DE OLIVEIRA DINIZ; DE SOUZA FERREIRA, 2010; REGO, 2015).

4.3. Principais fundamentos da vacina

4.3.1. Vacinas atenuadas (vacinas vivas modificadas)

Esse método é um dos mais tradicionais, onde se utiliza o próprio microrganismo atenuado. O processo de redução, de forma segura, da patogenicidade do agente infeccioso, em que há uma resposta imunológica sem causar a doença, chama atenuação de vacinas. Esse processo baseia-se no enfraquecimento do agente patogênico utilizando da passagem dos microrganismos através da promoção de infecções sequenciais dos mesmos em culturas celulares *in vitro*, ou em ovos embrionados, em diferentes condições e temperaturas, levando a seleção de mutantes menos virulentos. O que se obtém após a série de passagens são cepas virais ou bacterianas menos virulentas (atenuadas), as quais sofreram mutações genéticas pontuais que comprometem o funcionamento dos fatores necessários à patogenicidade, sem, no entanto, gerar prejuízos à capacidade “replicativa”, quando então atingem quantidade suficiente

para serem detectados pelo organismo (BRAZ et al., 2014; CHAGAS et al., 2019). Assim quando inoculado num indivíduo, multiplica e assim estimula o sistema imunológico. Outra forma de se conseguir a atenuação em laboratório é a manipulação genética controlada do microrganismo, pela remoção de genes responsáveis pela virulência (GASPAR; SANTOS, 2014).

São vacinas, geralmente, eficazes com uma dose, de massa antigênica baixa e raramente induzem reações no local de aplicação da vacina. Existem as vacinas virais como febre amarela, sarampo, caxumba, pólio, rubéola e varicela zoster (catapora). E a BCG (tuberculose), como vacina bacteriana. E ainda assim existe uma possibilidade, mesmo que mínima, de o agente atenuado reverter na forma infectocontagiosa. Além dos riscos da reversão de cepas avirulentas para virulentas, as vacinas virais atenuadas causam infecções graves em crianças e adultos portadoras de imunodeficiências (ALBERTO, 2009).

As vacinas atenuadas são escolhidas pela sua proteção rápida, imunidade prolongada, não são necessários adjuvantes (substâncias, como, por exemplo, hidróxido de alumínio – favorito de reconhecimento pelo sistema imunológico), baixo custo de produção, induzem uma resposta satisfatória mediada por células, induzem potencialmente respostas com IgA, e podem estimular a produção de interferon. Suas desvantagens estão relacionadas à reversão potencial da virulência do microrganismo que se pretende evitar, e por isso não deve ser dada a indivíduos imunocomprometidos; conservação mais difícil e efeitos colaterais, que podem ser leves como as reações inflamatórias e, consequentemente, seus sinais clássicos no local da injeção: dor, inchaço e vermelhidão; e as reações manifestadas podem ser também sistêmicas, com sinais como febre, letargia, mialgia e anorexia (CAETANO, 2011; CHAGAS et al., 2019); são frágeis e podem ser danificadas ou destruídas pelo calor e pela luz (CDC, 2020); risco de infecção do feto, em caso de vacinação em grávidas; e um maior risco de alergias. Segundo Chagas (2019), as causas dessas reações inespecíficas podem ser pela exposição às endotoxinas do antígeno vacinal e a replicação do microrganismo, em casos específicos, de vacinas vivas atenuadas.

4.3.2. Vacinas inativas

Em vacinas inativas, o agente infeccioso é inativado e modificado, e é incapaz de multiplicar-se, porém preservando sua estrutura e seus componentes. Antes de ser inativado, o vírus/a bactéria é cultivado(a) para se multiplicar, após o aumento de quantidade, as partículas do patógeno são destruídas, são inativados por fatores físicos ou químicos (como calor e formaldeído, respectivamente) porém os patógenos mantêm parte de sua integridade para serem

reconhecidos pelo sistema imunológico e evocar uma resposta imune adaptativa. Assim a vacina não é infecciosa. Exemplos desse tipo de vacina são a da raiva, influenza tipo B e hepatite A, para vacinas virais, e coqueluche, febre tifoide, antraz, cólera, meningite e pneumonia para vacinas bacterianas (ALBERTO, 2009). As vacinas inativadas incluem vírus mortos, bactérias mortas e vacinas de subunidades, são obtidas de forma semelhante às atenuadas, contudo os agentes são desnaturados sem destruir as proteínas responsáveis pela ativação do sistema imune, relacionadas com a imunogenicidade (CAETANO, 2011), ou seja, sem perder a capacidade de provocar uma resposta imune no corpo de um ser humano ou de outro animal (IMUNOGENICIDADE, 2021).

As vantagens desse tipo de vacina são por não sofrerem mutação ou reversão, a utilização de antígenos na sua conformação nativa, e pode ser utilizada em pacientes imunocomprometidos. Suas desvantagens dão-se por ser somente imunidade humoral, repetidas doses pois o patógeno não se multiplica, de custo mais elevado (GASPAR; SANTOS, 2014; WOLICKI, 2019).

4.3.3. Vacinas recombinantes

As vacinas recombinantes são produzidas em decorrência de manipulação genética e são capazes de centralizar a resposta do sistema imune em antígenos específicos que estão relacionados com a proteção imunológica contra a doença. As vacinas recombinantes chegaram para preencher a lacuna que as vacinas convencionais atenuadas e inativadas trazem, como a possibilidade de desenvolver a doença e uma curta duração, respectivamente. Buscando solucionar tais problemas, a engenharia genética e a biologia molecular tem possibilitado obter estratégias para o desenvolvimento de vacinas através da recombinação genética como, por exemplo, a vacina da hepatite B (CAETANO, 2011; HOMMA et al., 2011).

O desenvolvimento destas vacinas depende do antígeno em questão e do tipo de resposta imune que se busca contra ele. Dentre os tipos de vacinas recombinantes existentes podemos citar: vacinas de DNA, vacinas vetorizadas e vacinas de subunidade (DE OLIVEIRA DINIZ; DE SOUZA FERREIRA, 2010). A estrutura das vacinas de DNA baseia-se na inserção do sequencial de material genético, seja a clonagem ou fragmentos de genes relacionados à virulência ou patogenicidade, do agente infeccioso codificantes de antígenos imunodominantes. Estas sequências são inseridas em vetores, seja plasmídeos ou vetores virais (BARBALHO; IMUNOLOGIA; JOSÉ, [s.d.]).

A administração deste tipo de vacina pode ser através da via intramuscular, sendo a mais comum, mas também há relato na literatura de sua administração de forma intranasal, como aerossóis, e intradérmica, através do bombardeamento de material genético em partículas de ouro, por exemplo (RODRIGUES JÚNIOR et al., 2004).

Estas vacinas têm como vantagem em termos técnico e econômicos, em logísticas, pois apresentam um controle de qualidade mais acessível por não necessitar de refrigeração para seu transporte, por exemplo, por serem estáveis em temperatura ambiente, causando uma grande capacidade de produção; também possuem baixo custo de produção e manutenção pois podem carrear no mesmo plasmídeo diversos genes, codificando proteínas diferentes e sem oferecer risco infeccioso. Outra vantagem dessas vacinas é estimularem a produção de linfócitos T, responsáveis por identificar e matar as células infectadas (BARBALHO; IMUNOLOGIA; JOSÉ, [s.d.]; GASPAR; SANTOS, 2014). Contudo, apresentam também desvantagens semelhantes às das vacinas inativadas, como, por exemplo, a necessidade de repetidas doses e de adjuvantes; como possibilidade de recombinação do DNA e a indução da tolerância em neonatos, dificuldade em reconhecer, selecionar e correlacionar todas as partes do DNA do agente que se quer combater; possibilidade da indução de uma doença autoimune; integração do DNA no cromossomo do hospedeiro, causando mutações que poderiam levar ao aparecimento de um câncer; e indução de tolerância do hospedeiro às substâncias estimuladas pelo DNA. Além disso, vacinas recombinantes contêm poucas proteínas, podendo ocorrer uma proteção parcial e inadequada. Para que este tipo de vacina opere, são necessárias muitas pesquisas, pois é preciso obter, para cada patógeno a(s) proteína(s) de superfície que terão melhor potencial para gerar imunidade protetora (DETTMANN, 2020; GASPAR; SANTOS, 2014)

4.3.4. Vacinas Vetorizadas

Nas vacinas vetorizadas, bacterianas ou virais, são carregadas de genes de patógenos, que serão expressos dentro do organismo a ser imunizado (DE OLIVEIRA DINIZ; DE SOUZA FERREIRA, 2010). As vacinas vetorizadas têm como base os microrganismos vivos, portanto têm suas limitações, como por exemplo, sua proliferação.

Um vetor ideal deve estimular uma resposta imune eficiente e de longa duração, capaz de proteger contra a infecção selecionada; ser capaz de suportar a introdução de sequências externas ao seu genoma; submeter-se aos insertos em definitivo a sequência introduzida; e não causar a doença na população. A utilização de vírus ou bactérias de cepas vacinais já liberadas

para uso humano (como o BCG) seria vantajosa, no intuito de se desenvolver uma vacina polivalente capaz de imunizar contra agentes patogênicos bem distintos (DE LUCA, 2014).

4.3.4.1.Vacina vetor bacteriana

Nas vacinas vetorizadas bacterianas, o material genético inserido provoca a exibição de antígenos de outros microrganismos na superfície bacteriana, induzindo resposta imune. Porém, vários ensaios são necessários com estes organismos para garantir a segurança na sua administração em humanos, pois o principal problema das vacinas vetorizadas é a imunidade contra o vetor. Os vetores bacterianos apresentam um custo relativamente baixo, de fácil manuseio e seguros. Dessa forma, esse tipo de vetor permite que a vacina seja administrada oralmente, pois o tropismo de bactérias entéricas favorece o desenvolvimento de imunidade da mucosa (CAETANO, 2011).

A BCG é uma vacina viva segura, de baixo custo e relativamente termoestável, normalmente aplicada logo após o nascimento. É uma cepa atenuada derivada do *Mycobacterium bovis*, após 250 passagens em meio de cultura. É um forte imunoestimulante, conferindo proteção de longa duração contra tuberculose severa, vem sendo utilizada como adjuvante em diversos protocolos de imunização. Sendo assim, tendo sido sugerido também que a utilização de BCG recombinantes expressando antígenos heterólogos de outros patógenos poderia induzir resposta imune protetora contra a tuberculose e contra o patógeno em questão, e que uma única aplicação seria suficiente para induzir imunidade celular de longa duração. Os poucos efeitos colaterais severos apresentados por ela, faz com o que seja mais um ponto positivo a favor de sua utilização no programa de imunização (DE LUCA, 2014).

4.3.4.2. Vacina vetor viral

Para a realização da vacina, a determinação da escolha do vetor viral é influenciada pelo qual grupo de hospedeiros do vetor, da replicação no alvo, a expressão de antígenos, duração de imunidade, custo da produção, indução da imunidade protetora, estabilidade do vírus e sua segurança (DE OLIVEIRA DINIZ; DE SOUZA FERREIRA, 2010).

As vacinas de vetor viral também não contêm o agente patogênico e nem o antígeno. Assim como as vacinas de mRNA, elas instruem as células do nosso organismo a produzir o antígeno para o qual se pretende criar a resposta imunológica. A diferença entre as duas está no mecanismo através do qual isso é feito (DE LUCA, 2014).

A vacina de vetor viral utiliza um vírus modificado, da qual chamamos de vetor, para esse efeito. Os vírus utilizados, como os adenovírus, foram modificados geneticamente para transportar somente as informações necessárias para a produção do antígeno, de modo que são incapazes de provocar doenças. Essa é a diferença entre o vírus vacinal e qualquer outro vírus (FIOCRUZ, 2019).

In natura, os vírus são organismos que não conseguem se replicar sozinhos, por isso dependem do mecanismo celular do hospedeiro para multiplicarem seu material genético. Uma vez produzido, o antígeno ativa o sistema imunológico e promove a produção de anticorpos. A principal vantagem deste tipo de vacina é a capacidade de gerar uma resposta imunológica forte. Porém há uma sensibilidade a temperatura, causando uma instabilidade na preparação; além de ser suscetível a mutação à reversão da virulência e não deve ser dada a indivíduos imunocomprometidos. Vetores virais são constituídos por vírus não patogênicos, altamente atenuados, capazes de produzir antígenos de outros patógenos quando inoculados em indivíduos vacinados. Vários vetores virais já foram desenvolvidos nos últimos anos, tais como Adenovírus, Poxvírus e Influenza. Por serem vetores vivos, indivíduos imunizados com estes vetores desenvolvem ampla janela de respostas imunológicas, incluindo respostas citotóxicas células T-CD8 dependentes e a produção de anticorpos (MENDONÇA, 2021). A eficácia da vacina pode ser reduzida em pessoas que foram expostas previamente ao vetor viral apresentando anticorpos contra ele, pois é preciso que o vetor viral seja capaz de infectar as células para produzir imunidade. Vacina contra Ebola e Vacina contra COVID-19 (Janssen e AstraZeneca) são exemplos das vacinas de vetor viral (DE LUCA, 2014; LIMA; ALMEIDA; ÁVILA, 2021).

4.3.5. Vacina de subunidades

Segundo a OMS (2021), as vacinas de subunidades são constituídas de fragmentos de proteínas ou invólucros de proteínas de um vírus ou bactéria que imitam a estrutura deles, cujo sistema imunológico precisa reconhecer. Ou seja, contêm fragmentos de proteína ou polissacarídeo do patógeno, onde são cuidadosamente estudados para detectar quais combinações dessas moléculas são capazes de produzir uma resposta imune forte e eficaz. As subunidades podem ser proteínas ou açúcares. A maioria das vacinas do calendário infantil são vacinas de subunidade, protegendo as pessoas de doenças como coqueluche, tétano, difteria e meningite meningocócica (OMS, 2021).

Portanto, as vacinas de subunidade, que são vacinas que possuem apenas os melhores antígenos estimulantes do sistema imune, recebem grande parte dos investimentos atuais. As vacinas de subunidade contêm apenas os antígenos essenciais para estimular uma resposta efetiva contra o microrganismo, assim, as chances de reação adversa, como a inflamação relacionada com a imunidade inata, são muito menores. Estas vacinas estimulam epítopos muito específicos que reconhecem e se ligam a anticorpos. Contudo, o desenvolvimento de novas vacinas que sejam simultaneamente seguras e efetivas, é um processo bastante complexo mesmo atualmente, quando considerada a utilização de antígenos altamente purificados obtidos a partir de tecnologia recombinante e da utilização de peptídeos sintéticos (FERRAZ et all, 2021).

A vantagem desta vacina é que são seguras, pois não causam o desenvolvimento de sintomas da doença, por ao se utilizar fragmentos dos componentes da proteína de um patógeno, reduzem-se os riscos associados ao processamento de patógenos vivos durante a produção de vacinas e é mais potente. Porém são necessárias 3 a 5 doses de reforços para induzir uma resposta imunológica adequada, pois a falta de características de um patógeno original, como por exemplo, a habilidade de replicação, de produção de altos níveis de antígenos e, de componentes imunoestimulatórios, devido à presença de diferentes e numerosos epítopos, resultam na baixa imunogenicidade dessas formulações (FERRAZ, 2021). Uma desvantagem das vacinas de subunidades é a dificuldade na capacidade de produção global, pois a tecnologia envolvida na produção é sofisticada e exige uma plataforma com parâmetros não disponíveis facilmente (DE LUCA, 2014).

Essas vacinas geralmente funcionam estimulando as respostas imunes humorais, assim como a memória imunológica. Em certos casos, especialmente quando administrados com certos adjuvantes e sistemas de entrega, vacinas não vivas podem estimular a imunidade CTL (Linfócitos T Citotóxico ou Citolítico). Um exemplo de vacina de subunidade é a vacina contra hepatite B humana, utilizada há vários anos (CAETANO, 2011; ELLIS, 2001; SCHATZMAYR, 2003).

Vacinas de subunidades são produzidas através da purificação de antígenos que melhor estimulam o sistema imunológico a montar uma resposta ao vírus, removendo outros componentes necessários para a sobrevivência do vírus ou que possam causar reações adversas (ALVES et al., 2020). Essa tecnologia envolve a implantação do código genético do antígeno em células de levedura, cujo são capazes de sintetizar quantidades razoáveis de proteínas. A levedura é cultivada em grandes tanques de fermentação e assim, subsequentemente, o antígeno é coletado e purificado. A proteína purificada é, então, concebida com outros componentes da

vacina, como adjuvantes para aumentar a resposta imunológica e conservantes para mantê-la estável. Assim que as proteínas são purificadas, elas são quimicamente ligadas ao polissacarídeo e, em seguida, os demais componentes da vacina são adicionados na formulação. No caso da tecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas para prevenir a COVID-19, pode se utilizar proteína, fragmentos proteicos ou invólucros proteicos da SARS-CoV-2. A seleção do componente desses se dá, principalmente, com foco na proteína *spike*, já desempenhada no papel chave no processo de entrada do vírus na célula hospedeira, ou na proteína M, que faz a ligação ao receptor ECA (FERRAZ, 2021).

Os antígenos empregados precisam ter determinados padrões moleculares capazes de provocar a resposta imune, ou seja, há a necessidade de confirmar a integridade dos antígenos, que são essenciais para a eficiência da vacina. A ausência destas estruturas pode resultar em uma resposta imunológica insuficiente, pois elas são reconhecidas como sinais de perigo pelas células imunológicas próprias responsáveis pela indução da imunidade. Além disso, como os antígenos não infectam as células do hospedeiro, as vacinas de subunidades despertam principalmente respostas imunes mediadas por anticorpos. Isso implica que a resposta imune produzida por estas vacinas podem ser mais fraca do que aquelas induzidas por outros tipos de vacinas. Entretanto, a imunogenicidade da vacina pode ser potencializada com o emprego de adjuvantes. Dessa forma, a vacina consegue desencadear uma resposta protetora através da indução de imunidade humoral e também mediada por células (FERRAZ, 2021; DE LUCA, 2014; JU et al., 2020).

4.3.5.1. Adjuvantes

Um adjuvante é definido como qualquer componente adicionado a uma formulação vacinal que potencialize a imunogenicidade. São substâncias capazes de aumentar a resposta imune específica e auxiliar o antígeno a desencadear uma resposta imune precoce, elevada e duradoura (DIAS, 2016), por isso são também denominados imunopotencializadores.

Adjuvantes podem aumentar a imunogenicidade de antígenos, reduzir o esquema vacinal em crianças e idosos, e pode atuar como um sistema de entrega de antígenos em mucosas (DIAS, 2016). De acordo com Del Giudice, Rappuoli e Didierlaurent (2018), os adjuvantes podem ser desenvolvidos por diferentes componentes, tais quais como sais de alumínio, emulsões, agonistas de receptores *Toll-like* ou imunopotencializadores combinados. Os sais de alumínio são os adjuvantes mais utilizados na formulação de vacinas, já que sua estabilidade, eficácia e segurança são reconhecidas há anos. Sabe-se, atualmente, que

adjuvantes de alumínios são estimuladores de células Th2, exceto quando os esquemas vacinais são preparados com IL-12 e IL-18 exógeno, levando a um perfil Th1. Porém ainda, a busca constante por novas tecnologias em vacinas pretende encontrar alternativas cada vez melhores ao já conhecido, o que potencializa a importância do estudo sobre novos adjuvantes e veículos protetores (JU et al., 2020).

Os adjuvantes mostram benefício em relação a quantidade de antígeno necessária para instigar a resposta imune, tornando o custo de produção da vacina mais viável, e aumenta a imunidade e a resposta imune aos antígenos administrados. Assim é possível realizar melhor formulação atendendo as necessidades específicas ao escolher os adjuvantes melhores adaptados (DEL GIUDICE; RAPPUOLI; DIDIERLAURENT, 2018). O Quadro 2 apresenta exemplos de tipos de adjuvantes utilizados para a fabricação de vacinas.

Quadro 2 – Exemplos de adjuvantes

Micropartículas PLG	Partículas de Poloxamer
Partículas Virus-like	Fosfato de Calcio
Lipossomos	Emulsões
SAF, MF59	Virossomos
Iscoms	Cocleatos
Iscoms	Cocleatos
Hidróxido de Alumínio	Fosfato de Alumínio
Saponinas	Citocinas
GM-CSF	Derivados MDP
DNA bacteriano (CpG oligos)	LPS
DNA bacteriano (CpG oligos)	LPS
MPL e derivados sintéticos	Lipopeptídeos
Heat labile enterotoxin (LT)	Cholera toxin (CT)
Mutant toxins	Coleatos

Singh and O'Hagan, Pharmaceutical Research, Vol. 19, No. 6, June 2002

4.3.6. Vacinas toxoides

A anatoxina, mais conhecida como toxoide, é uma toxina bacteriana ou viral inativa, a qual a sua ação tóxica é destruída, química ou fisicamente modificada, mantendo suas propriedades imunogênicas específicas, estimulando a formação de anticorpos. Um tipo muito importante e difundido de vacina de subunidade é o toxóide (ABBAS et al., 2012). Muitas doenças bacterianas não são causadas pela bactéria em si, mas sim por suas toxinas. Após tratamento laboratorial específico estas toxinas podem se tornar inócuas e continuarem estimulando a produção de anticorpos. Uma aplicação dos toxoides é o seu uso como vacinas.

As vacinas toxoides contém um microrganismo que carrega consigo um fragmento de DNA específico do mesmo, elas previnem doenças causadas por bactérias que produzem toxinas no corpo. No processo de fabricação dessas vacinas, as toxinas são enfraquecidas e não podem causar doenças. Essas toxinas enfraquecidas são chamadas de toxoides (CDC, 2018). Portanto, quando o sistema imunológico recebe uma vacina contendo um toxoide, ele compreende como combater contra a toxina natural. Os toxoides também costuma gerar uma imunização fraca, necessitando de reforço após alguns anos (ZOU et al., 2012).

As vacinas toxoides possuem maior imunogenicidade e normalmente são administrados com adjuvantes. Suas vantagens são por apresentar uma composição conhecida; produção em larga escala; e sem risco de patogenicidade. Porém suas desvantagens dão-se por induzir apenas resposta humoral; múltiplas doses; e a necessidade de adjuvantes. Exemplos desta aplicação são as vacinas antitetânica e antidiftérica (PINHEIRO, 2021).

A principal vantagem dos toxóides é que eles são seguros, porém, como não se trata de uma vacina viva, a imunidade mediada por este tipo de vacina não é tão eficiente. Exemplo de vacinas toxóides é a vacina DTPa, que contém toxóides diftérico e tetânico (GASPAR; SANTOS, 2014; CDC, 2018).

4.4. Nanocarreadores

Nanocarreadores são sistemas transportadores, aplicada na fabricação e manipulação de matéria, normalmente com diâmetros na ordem de 100-500nm, podendo conter agentes diagnósticos, terapêuticos ou ambos, compostas por uma matriz coloidal ou involucro, podendo ser utilizadas como carreadores de fármacos convencionais e outras substâncias como peptídeos, proteínas recombinantes, nucleotídeos e vacinas (SILVA, 2016).

O seu uso em vacinologia aumentou rapidamente durante os últimos anos, levando ao nascimento da “nanovacinologia”, oferecendo oportunidades para o desenvolvimento de materiais, incluindo aqueles para aplicações médicas, onde as técnicas convencionais podem atingir seus limites. As nanopartículas podem operar oferecendo um sistema de entrega para melhorar o processamento do antígeno e também como um adjuvante imunoestimulador, com a função de induzir e aumentar a imunidade protetora (FACCIOLÀ et al., 2019).

O tamanho de partícula de pelo menos 10 µm ou menor é absorvido por macrófagos e células dendríticas. Esta propriedade fomenta o aumento da absorção e, portanto, o aumento da eficiência do reconhecimento do antígeno e apresentação. A composição do material de nanopartículas também tem um importante papel no transporte e propriedades farmacocinéticas de nanopartículas, na taxa de liberação, na biodegradabilidade e biocompatibilidade, e há um aumento da eficácia também se o material genético for encapsulado por microesferas biodegradáveis que o protegem e liberam de forma gradual nas células do organismo vacinado (SILVA, 2016).

O uso de nanocarreadores em vacinas oferece duas vantagens principais. Primeiramente, elas atuam como adjuvantes e aumentam a antigenicidade de conjugados e podem atuar como antígenos próprios. Desta forma, eles podem imitar características dos patógenos. E em segundo, as nanopartículas podem induzir uma resposta imune adaptativa e respostas inatas. Além disso, elas são utilizadas como antígenos transportadores para melhorar o processamento e apresentação de antígenos, devido à sua alta área de superfície específica e funcionalidade. Nanopartículas têm recursos de liberação controlada de antígenos e extensão a meia-vida da maioria das vacinas, essas qualidades resultam no direcionamento eficiente de células e no controle na liberação de antígenos (NETO, 2018).

Exemplos de vacina que utilizam nanocarreadores, cita-se a vacina contra a Covid-19, das farmacêuticas Moderna e a Pfizer. A Moderna é uma vacina de encapsulada em nanopartículas lipídicas, que expressa o pico de glicoproteína estabilizada por pré-fusão, e foi desenvolvida pela Moderna e Centro de Pesquisa de Vacinas (*Vaccine Research Center*) do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) (REGALA, 2020).

A vacina da Pfizer, assim como a da Moderna, usa nanopartículas de lipídeos que permitem a entrega do RNA em células hospedeiras para permitir a expressão do antígeno SARS-CoV-2. O lipídio ALC-0315 é o ingrediente principal da formulação. É ionizável – causa atração com o RNA de carga negativa por ter uma carga negativa e também é um componente que pode causar efeitos colaterais ou reações alérgicas. Os outros lipídios, um dos quais é a conhecida molécula de colesterol, são complementos que dão integridade estrutural às

nanopartículas ou as impedem de se aglomerar. Durante a fabricação, o RNA e os lipídios são misturados em uma mistura para formar, o que o FDA descreve como, um líquido congelado "branco a esbranquiçado". Os anticorpos são específicos para o Vírus SARS-CoV-2, para proteger contra uma infecção futura (MEO et al., 2021).

4.5. O desenvolvimento tecnológico de vacina e suas etapas

O processo de desenvolvimento de vacinas começara no séc. XVIII, após Edward Jenner observar que ordenhadores de leite não contraíam a varíola, e o aumento de produção após a Segunda Guerra Mundial, com a propagação de vírus em cultivo de células "*in vitro*" (LEAL, 2004). A complexidade, os requisitos técnicos aumentaram para que o uso de vacinas seja utilizado. Normas, regulamentos, protocolos e procedimentos foram criados para melhor garantia de qualidade, evitando riscos aos pacientes; demandando maior quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos e dados laboratoriais. As normas de Boas Práticas – de fabricação (BPF), de laboratório (BPL), clínicas (BPC) – são instrumentos básicos e essenciais para inovação tecnológica e produção de biológicos, portanto, as agências reguladoras da área de saúde, de padrão contínuo e permanente, têm aumentado as exigências, os requerimentos e as normas, tornando as atividades de desenvolvimento tecnológico e de produção muito complexas e detalhadas. Preconizando a existência de organização e instalação laboratorial, como equipamentos e instrumentos de trabalho validados e calibrados, utilização de sais, reagentes, meios de cultura, animais de laboratório de sanidade reconhecida e cumprimento das normas de biossegurança (HOMMA et al., 2011).

O primeiro passo de um longo processo de desenvolvimento tecnológico de uma vacina é a reunião de dados científicos após a descoberta de um antígeno com o potencial para se transformar em produto candidato para desenvolver novos medicamentos e – vacinas. É a fase onde são identificados componentes que interferem no mecanismo da doença, são feitas pesquisas em laboratórios para avaliar as possibilidades de composição da vacina, sua caracterização e demonstração da estabilidade genética. Para o licenciamento, para o uso geral da vacina, o produtor tem que comprovar a qualidade, a segurança e a eficácia de prevenção da doença para qual foi desenvolvida (HOMMA et al., 2003).

Após o complemento da base de dados, há uma padronização da metodologia de produção para que, posteriormente, o processo possa ser repetido, respeitando a repetibilidade e reprodutibilidade. É preciso dados da caracterização físico-química e biológica do antígeno para comparar o antígeno obtido nas etapas seguintes. Para saber qual abordagem tecnológica

utilizar, é necessário ter conhecimento dos dados específicos como estabelecer limites de passagens para a produção da vacina; possibilidade de eliminação no meio ambiente; ação sobre os contatos, em casos de antígenos virais ou bacterianos vivos atenuados. Testes de estabilidade, se forem vetorizados. Se o antígeno for vivo, são necessários os dados de meios de cultura a se utilizar, o estudo de metabolismo do microrganismo, e sua estabilidade genética. Se o antígeno for clonado, os dados da estabilidade da construção, da análise da sequência de aminoácidos, estabilidade térmica, da análise bioquímica, físico-química, química; análise imunológica, imunoquímica, imunoenzimática e cromatográfica e de estudos iniciais de imunogenicidade em animais de experimentação. Em casos de liofilizados, estudos de ciclos e suportes de liofilização. O armazenamento e manutenção desses protocolos são necessários para a revisão dos dados e atualizações sobre os estudos realizados (LEAL, 2004; WHO, 2020).

Os estudos pré-clínicos, ou "não-clínicos", tem o propósito primário de verificar a segurança. Estudos de toxicologia e segurança farmacológica, farmacocinética e biodisponibilidade, realizados para comprovar se a vacina pode ser aplicada em humanos, são executados em animais de laboratório em laboratórios especializados em atividades de desenvolvimento tecnológico. Esta etapa é realizada, com pessoal especializado e instalações específicas para essa finalidade, com o objetivo de responder às questões relacionadas com toxicidade geral e específica do antígeno. Também há a necessidade de realizar os estudos pré-clínicos quando houver alteração importante no processo produtivo – por exemplo, mudança de um insumo básico, ou quando se introduzir um novo adjuvante (HOMMA, 2003; WHO, 2020).

Se os resultados de estudos pré-clínicos forem satisfatórios, a etapa seguinte é produzir lotes de vacinas experimentais para estudos clínicos. A vacina destinada aos estudos clínicos deve ser produzida em instalações que satisfaçam aos procedimentos e normas de BPF, as chamadas plantas pilotos. Essas normas padronizam as instalações envolvidas na atividade, o controle e a validação de todas as operações, a utilização de insumos com certificado de qualidade, a validação dos equipamentos e instalações, a calibração de instrumentos de medição, os Procedimentos Operacionais Padronizados (POPs). O objetivo do final dessa etapa é ter ao final do processo um produto de alta qualidade (OMS 2020; LEAL, 2004).

Os estudos clínicos tem o propósito de avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia. Estudos Clínicos são estudos controlados de produtos farmacêuticos em seres humanos, sejam pacientes ou voluntários, para verificar que são seguros e eficazes para a população alvo. Os estudos clínicos são divididos em fases (Fases I-IV), previamente aprovadas pela Autoridade Regulatória, ANVISA, e o protocolo submetido e aprovado por Comitês de Ética em Pesquisa

(CEP) institucional, e se for um novo produto, deve também ser examinado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (HOMMA et al., 2003).

A primeira fase de estudos clínicos tem, como objetivo primário, o estudo da segurança e como objetivo secundário, a resposta imunológica. A vacina é inoculada num pequeno grupo de voluntários, para avaliar a sua segurança, e confirmar se ela gera uma resposta esperada do sistema imunitário e determinar assim a dosagem certa. Geralmente, nesta fase, as vacinas são testadas em voluntários jovens e adultos saudáveis (OMS, 2020). Um protocolo de estudo de Fase I é de alto teor complicado, devendo cumprir os requisitos, como a descrição detalhada do objetivo do estudo, com dados epidemiológicos, o impacto da doença selecionada e a população a ser estudada, taxas de morbidade/mortalidade, as formas de transmissão, e outros relevantes que justificam a introdução de uma nova vacina, como custo do tratamento a curto, médio e longo prazo; a especificação da vacina, com os métodos de produção, controle de qualidade, e outras características do produto (LEAL, 2004).

Nos estudos clínicos de fase II, a vacina é depois administrada a várias centenas de pessoas para continuar a avaliar a sua segurança e capacidade de gerar uma resposta do sistema imunitário. Os participantes nesta fase têm a mesma idade e sexo que as pessoas a quem a vacina se destina. Nesta fase, normalmente, são realizados vários ensaios para avaliar diversos grupos etários e diferentes formulações da vacina. Um grupo que não tenha recebido a vacina é, normalmente, incluído nesta fase como grupo de comparação, para determinar se as alterações no grupo vacinado são atribuíveis à vacina ou ocorreram por acaso. O objetivo desta etapa é a busca de dados de imunogenicidade do novo produto e seus efeitos adversos. O estudo deve ser desenhado como duplo-cego – que inclui a codificação das vacinas e placebo, operação de vacinação, seguimento para monitoração e coleta de dados de eventos adversos e os exames laboratoriais, randomizado, com utilização de placebo e o número de voluntários deve possibilitar a aplicação de testes de significância, havendo a necessidade da participação de estatístico e epidemiologista. A existência no mercado de um produto similar inclui-se no estudo como referência. O tempo de duração do estudo também é mais longo, tanto pelo aumento da amostragem como pela complexidade que pode envolver esta fase, quando alguns novos parâmetros são estudados, tais como: diferentes dosagens do agente imunizante, as vias de administração, regime de aplicação, e outros aspectos relevantes para melhor conhecimento do novo produto (OMS, 2020; LEAL, 2004).

Nos estudos clínicos de Fase III a vacina é administrada a milhares de voluntários – e comparada com um grupo que receberam placebo, um produto de comparação – para

determinar se a vacina é eficaz contra a doença selecionada e para estudar a sua segurança num grupo maior de pessoas. Pois uma vacina deve comprovar que é segura e eficaz numa ampla população, antes de ser aprovada e introduzida em programas nacionais de vacinação. O propósito é mostrar que a vacina funciona com segurança na prevenção da doença para a qual foi desenvolvida, com o mínimo de efeitos colaterais, através do teste de reatogenicidade (SBIM, 2020). Nos estudos de Fase III também é aplicada o teste de imunogenicidade, cujo objetivo é determinar a capacidade que uma vacina tem de estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos. Se todas as pessoas vacinadas desenvolvem esses anticorpos, então a imunogenicidade dessa vacina é de 100%. Se o percentual for de 50%, a imunogenicidade é de 50%. Esse conceito é diferente de eficácia e eficiência (SBIM, 2020). O estudo da eficácia da vacina é desenhado como duplo-cego, utilizando placebo e randomizado. Os documentos e procedimentos pré-estabelecidos para esta fase devem ser adicionados os resultados dos estudos obtidos na fase anterior de imunogenicidade e reatogenicidade com a definição da melhor formulação da vacina, a via e regime de aplicação, e outros aspectos relevantes (LEAL, 2004; WHO, 2020). Após então todas essas etapas, o registro da vacina deve ser realizado para, enfim, entrar em comercialização. A documentação é preparada de acordo com a RDC N° 55 de 16 de Dezembro de 2010 da ANVISA para registro da vacina (ANVISA, 2010). Essa documentação deve trazer informação sobre a termoestabilidade da vacina; o prazo de validade da vacina; a bula da vacina com todas as informações pertinentes; o responsável técnico pela vacina; e outras informações pertinentes. Esses dados são usados para ajustar as políticas sobre o uso das vacinas, a fim de otimizar o seu impacto, permitindo também que a vacina seja acompanhada com segurança durante o seu uso. A monitorização continua permanentemente depois de a vacina ser introduzida, e isso permite os cientistas acompanharem o impacto da vacina e a sua segurança durante um longo período de tempo (WHO, 2020).

4.6. Eficiência e Eficácia

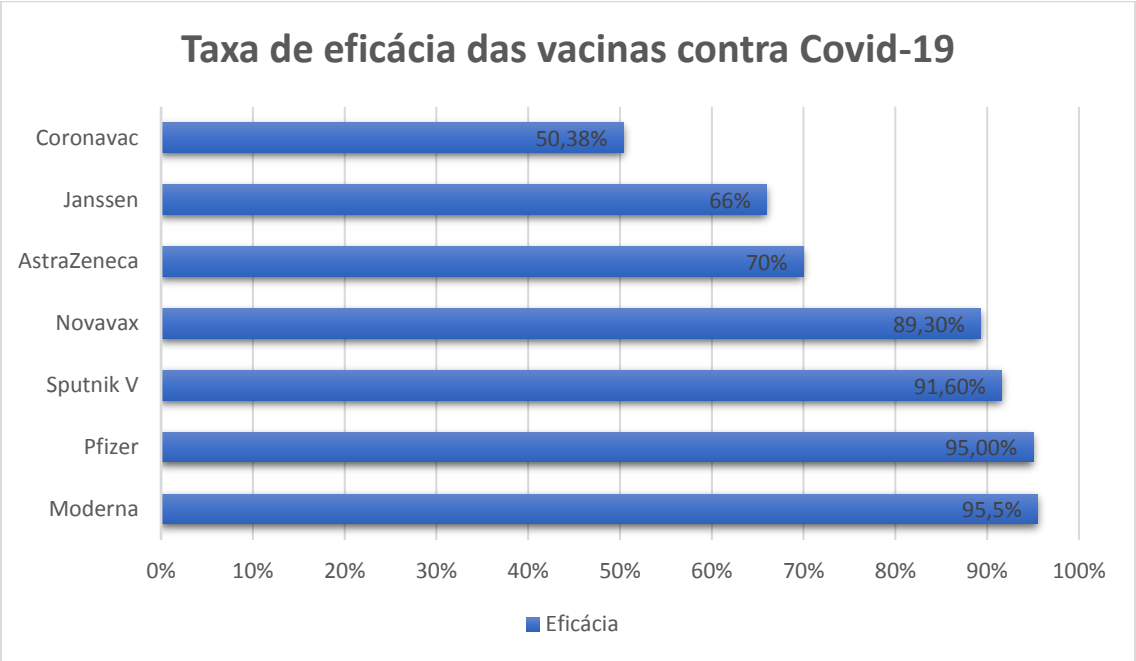
Existem pontos importantes que a vacina deve cumprir para preencher os requisitos da sua competência em meio a emergência sanitária. Eficácia e efetividade são conceitos distintos no universo da vacinação. Segundo Almeida (2021): “A eficácia é analisada num grupo controlado de voluntários, dentro de uma pesquisa. A efetividade é a capacidade de o imunizante mudar o mundo real, diminuindo a quantidade de indivíduos internados”.

Uma boa vacina deve fornecer uma memória imunológica longa, protegendo por décadas e se possível ao longo de toda uma vida. Não deve apresentar manifestações do

chamado ADE (antibody-dependent enhancement), o que significa provocar, ou até mesmo agravar, a doença qual deveria impedir ou atenuar nos vacinados. Ainda, uma vacina deve atingir ampla cobertura nas populações-alvo mediante campanha de vacinação adequada suprindo os requisitos de logística; a rede de frio, onde é todo o processo desde a concepção, armazenamento, até ao transporte da vacina, preservando todas as condições de refrigeração e garantindo a sua conservação (SAÚDE, 2017). Nesse aspecto, o Brasil tem uma vantagem pela existência do Programa Nacional de Imunizações do SUS (PNI/SUS), 48 anos realizando a dispensação de vacinas pelo país. Para abastecer toda nossa dimensão geográfica, existem mais de 36 mil salas de vacinação habitualmente mobilizadas em campanhas nacionais (DOMINGUES et al., 2020; GUIMARÃES, 2020).

O estudo de eficácia são propriamente ditos ensaios clínicos de fase 3, onde avaliam se um imunizante tem a capacidade ou não de proteger o organismo de uma doença. Neles, uma vacina é aplicada em dois grupos de voluntários: um dos grupos recebe o imunizante e o outro recebe placebo. A eficácia é avaliada ao comparar casos leves, moderados, graves e possíveis óbitos de voluntários que contraíram a doença, fazendo a diferenciação entre quem recebeu a vacina e quem recebeu placebo. Com as informações coletadas, é possível demonstrar o quão eficaz a vacina demonstra ser em um ambiente controlado, monitorados por cientistas participantes do estudo (BUTANTAN, 2021). O Quadro 3 representa um exemplo das taxas de eficiência das vacinas contra a Covid-19, após os estudos clínicos.

Quadro 3 - Gráfico taxa de eficácia das vacinas contra COVID-19



. *Dados em: 15 de jul. de 2021, adaptado da VEJA.*

O conceito de eficiência baseia-se em torno de aspectos econômico-financeiros e do impacto no mundo real. As vacinas devem obter um balanço positivo nos termos da equação custo/benefício, para serem eficientes. A eficiência mostra se a vacina foi capaz de imunizar grande número de pessoas e quantas dosagens são necessárias, analisando os dados de infecção e morte em decorrência da doença. No que diz respeito ao ambiente de estudo é menos controlado, com a possibilidade de haver adversidades. Através desses dados sobre eficiência que afirmar se é possível controlar uma doença, qual a porcentagem de pessoas imunizadas ou se as pessoas não vacinadas também se beneficiam com o efeito indireto da vacinação, a conhecida imunidade de rebanho. Um exemplo de estudo de eficiência é o Projeto S, do Butantan, que vacinou a população adulta da cidade de Serrana contra Covid-19, onde a imunização reduziu em 80% o número de casos sintomáticos, em 86% as internações de casos graves e os óbitos em 95%. A pesquisa clínica também mostrou que a vacinação da população leva à proteção inclusive de quem não tomou a vacina. Segundo os resultados do Projeto S, é possível controlar a pandemia com 75% da população imunizada (GUIMARÃES, 2020; BUTANTAN, 2021).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após séculos em discórdia, a ciência foi cada vez mais aceita e priorizada para resolver questões de saúde pública. O charlatanismo, curandeirismo, boticários e xamãs abriram as portas para um vasto caminho, que com o avanço e ajuda da tecnologia, de controle, e até erradicação, de doenças, incluindo as fatais. A tecnologia, em prol da melhoria da qualidade de vida e o aumento da sua expectativa, proporcionou uma quebra na espera de número de mortos e do tempo esperado da apresentação de soluções ao mundo.

O acolhimento de dados, pesquisas e acesso a nanobiotecnologia, o desenvolvimento – apesar de maior complexidade – trouxe maior segurança, maior facilidade; e junto a diminuição da necessidade de longos períodos de espera. Diminuindo, também, os efeitos adversos e indesejáveis com menores números de reações e complicações, ocasionando maior aderência ao público alvo. A importância do investimento financeiro e social para aumento de conhecimento pesquisas, a luta para a desmoralização das “Fakes News”, evitando que, ao evitar o processo de imunização populacional, ressurja novos surtos de doenças já erradicadas.

A nanobiotecnologia favoreceu o aumento de larga produção industrial, estabilizando, tanto a produção quanto o armazenamento, das vacinas. Melhoria importante para garantir imunização dos mais necessitados cujo há uma dificuldade ao acesso desses medicamentos.

Com isso possibilitou que, em meio inesperado do surgimento de uma doença nova, ocorresse um rápido desenvolvimento, respeitando as normas de segurança, sem prejudicar a população saudável. Juntamente com as medidas sanitárias, como o isolamento, o avanço da vacinação permitiu um decrescimento na transmissão da Covid-19 e, assim o decaimento no número de mortos. Uma grande preocupação era a facilidade do cruzamento de pessoas ao redor do mundo – como grandes exportações em navios, o acesso à aviação. Pois diferente da Peste Bubônica, onde na época o mundo encontrara mais isoladamente, o novo mundo industrializado apresentava o cenário favorecido para um vírus contagioso.

A aplicação correta de políticas públicas apresentou necessária para melhor imunização populacional, se fazendo presente, principalmente, em classes carentes e com maior dificuldade ao acesso as vacinas. A vacinação então foi e continua sendo o caminho de melhor custo-benefício nos aspectos sociais e financeiros no controle e erradicação de doenças infectocontagiosas.

6. REFERÊNCIAS

ALBERTO, Charles Crepe. **Introduzindo a imunologia: vacinas.** Apuracana p. 25, 2009. Disponível em: <http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/pde/arquivos/1816-6.pdf>. Acesso em: 24 de ago de 2021.

ALEXANDRA A. C. NASCIMENTO; ESPREAFICO, Enilza Maria; LARSON, Maria Luisa Paçó et al. **Tecnologia do DNA recombinante.** São Paulo. p. 1–51, 2003. Disponível em: <http://biocelfmrp.com.br/sites/default/files/apostilatd_2005.pdf>. Acesso em: 18 de jun de 2021.

ALMEIDA, Bethânia Araujo. **A dinâmica de inovação no setor de vacinas e o desenvolvimento de candidatas à vacina contra dengue**. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Instituo de Saúde Coletivo, Universidade Federal da Bahia. Salvador, p 108. 2014. Dispoivel em: < https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/17396>. Acesso em: 28 de maio de 2021.

ALMEIDA, Luiz. **Covid-19: o que é a eficácia global de uma vacina e quais os outros tipos?.** Veja, 2021. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/covid-19-o-que-e-a-eficacia-global-de-uma-vacina-e-quais-os-outros-tipos/>. Acesso em: 24 de ago de 2021.

ALVES, P. S.; ONO, L. G. S. F.; FREITAS, N. L.; SILVA, G. V.; SOARES, C. P. VACINAS: história, tecnologia e desafios para terapia contra o SARS-CoV-2. **ULAKES Journal of Medicine**, [S. l.], v. 1, p. 125–141, 2020.

ANDERHOLM, K. M.; BIERLE, C. J.; SCHLEISS, M. R. Cytomegalovirus Vaccines: Current Status and Future Prospects. **Springer International Publishing.** Switzerland, Minneapolis. v. 76, n. 17, p. 1625–1645, 2016. Disponivel em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882457/> Acesso em: 02 de ago de 2021. DOI: 10.1007/s40265-016-0653-5.

BARBALHO, Franklin; SANTOS, Wagner. **Biotecnologia aplicada às vacinas de DNA: Técnica e Avanços.** [S. l.], [s.d.]. Disponível em: < https://asces-unita.edu.br/wp-content/uploads/2021/02/BIOTECNOLOGIA.pdf>. Acesso em 24 de ago de 2021.

BELTRÃO, Renata Paula Lima; MOUTA, Alba Angélica Nunes; SILVA, Nickolas Souza et al. Perigo do movimento antivacina: análise epidemio-literária do movimento antivacinação no Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, Parnaíba, PI, v. 12, n. 6, p. e3088, 2020. Disponivel em: < https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/3088/1894>.DOI: 10.25248/reas. e3088.2020. Acesso em: 20 de set de 2021.

BRASIL. Boletim Epidemiológico-39. Ministério da Saúde. **Secretaria da Vigilância em Saúde**, Brasília, DF, v. 50, n. 39, p. 31–39, 2019. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/PDF/2019/dezembro/27/Boletim-epidemiologico-SVS-39-FINAL.PDF>. Acesso em: 14 de ago de 2021.

BRASIL. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf>. Acesso em: 12 de ago de 2021.

BRAZ, Luana Camilla Cordeiro; GUIMARÃES, Darlyson Tavares; VAZ, Michelle Rossana Ferreira et al. Contribuições da Biotecnologia no Desenvolvimento e Produção de Vacinas de Primeira, Segunda e Terceira Gerações. **Revista Saúde e Ciência**, Campina Grande, v. 3, n. 3, p. 189–206, 2014. Disponível em: <http://www.ufcg.edu.br/revistasaudeeciencia/index.php/RSC-UFCG/article/view/184/121>. Acesso em: 30 de maio de 2021.

CAETANO, Maria da Graça Uarth. **Novas Tecnologias em Vacinas de Animais de Companhia**. Tese (Monografia Especialista em Análises Clínicas Veterinária) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 41, 2011. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2013/05/graça_caetano.pdf. Acesso em: 24 de jun de 2021.

CHAGAS, Sarah Rodrigues; DALL'AGNOL, Mariana; PESSOA, Andréia Vanessa Cândida et al. Vacinas e suas reações adversas: revisão. **Pubvet**, Goiânia, v. 13, n. 8, p. 1–14, 2019. Disponível em: < http://www.pubvet.com.br/artigo/6318/vacinas-e-suas-reaccedilotildees-adversas-revisatildeo>. DOI: 10.31533/pubvet. v13n8a398.1-14. Acesso em: 03 de ago de 2021.

DE LUCA, Paulla Mello; CONCEIÇÃO-SILVA, F., ALVES, C. R. Vacinas nas Leishmanioses. **Leishmanioses do continente americano [online]**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, pp. 465-489. ISBN 978-85-7541-568-9. https://doi.org/10.7476/9788575415689.0026. Disponível em: < https://www.jstor.org/stable/10.7476/9788575415689.28?seq=1#metadata_info_tab_contents >. Acesso em: 28 de set de 2021.

DE OLIVEIRA DINIZ, Mariana; DE SOUZA FERREIRA, Luís Carlos. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos Avancados**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 19–30, 2010. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/ea/a/zkfCDkm6tCH3cCzKghrRsCG/?lang=pt&format=pdf> Acesso em: 28 de set de 2021. DOI: 10.1590/S0103-40142010000300003.

DE SOUZA VERANI, José Fernando; LAENDER, Fernando. A erradicação da poliomielite em quatro tempos. **Cadernos de Saude Publica, Rio de Janeiro**, v. 36, p. 1–10, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00145720. Disponível em: <

https://www.scielo.br/j/csp/a/CbHP9RRS78SKHchcYKJ6sxf/?lang=pt> Acesso em: 11 de ago de 2021.

DEL GIUDICE, Giuseppe; RAPPUOLI, Rino; DIDIERLAURENT, Arnaud M. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. **Seminars in Immunology**, 2018. DOI: 10.1016/j.smim.2018.05.001. Disponivel em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801750/> Acesso em: 01 de set de 2021.

DETTMANN, Viktor Fonseca Barbosa. **Efeito da sílica nanoestruturada SBA-15 como veículo protetor em imunizações com Toxoide Tetânico**. Tese (Especialização em Biotecnologia para Saúde: Vacinas e Biofármacos) Instituto Butantan, unidade do Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP "Dr. Antônio Guilherme de Souza" São Paulo, p 31. 2020. Disponível em: <https://repositorio.butantan.gov.br/handle/butantan/3711>. Acesso em: 28 de set de 2021.

DIAS, Patrícia Conceição Gonzalez. Avaliação da resposta imune induzida por diferentes adjuvantes e sua aplicação no desenvolvimento de uma vacina de subunidade contra Leptospirosee. **Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro. p. 87, 2016.

DOMINGUES, Carla Magda Allan Santos; MARANHÃO, Ana Goretti K.; TEIXEIRA, Antonia Maria et al. 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. **Cadernos de Saude Publica**, Brasília, DF, v. 36, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00222919. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/csp/a/XxZCT7tKQjP3V6pCyywtXMx/?lang=pt>. Acesso em 13 de set de 2021.

EFICÁCIA e eficiência: entenda as diferenças entre os conceitos e como um complementa o outro. **Butantan**, 2021. Disponível em: < https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/eficacia-e-eficiencia-entenda-as-diferencas-entre-os-conceitos-e-como-um-complementa-o-outro>. Acesso em: 24 de ago de 2021.

ELLIS, Ronald W. New Vaccine Technologies. **Medical Intelligence Unit**. Northborough, Massachusetts, 2001. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Anthony-Fooks/publication/50228734_Live_Viral_Vectors_Construction_of_a_Replication-_Deficient_Recombinant_Adenovirus/links/0a85e537c7e3eafa0e000000/Live-Viral-Vectors-Construction-of-a-Replication-Deficient-Recombinant-Adenovirus.pdf>. Acesso em 28 de set de 2021.

ESTIMATIVAS Globais de Saúde, 2019. Expectativa de vida e principais causas de morte e invalidez, por sexo, por país e por região, 2000-2019. Genebra, **Organização Mundial da Saúde**; 2020.

FACCIOLÀ, A.; VISALLI, G.; LAGANÀ, P. et al. The new era of vaccines: the "nanovaccinology". **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. Messina, Itália, p. 7163–7182, 2019. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486519/>. Acesso em: 14 de ago de 2021.

FDA, Cber. Guidance for industry: Considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications. **Biotechnology Law Report**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 641–648, 2007. DOI: 10.1089/blr.2007.9905.

FERNANDES, Tania. Vacina antivariólica: seu primeiro século no Brasil (da vacina jenneriana à animal). **História, Ciências, Saúde-Manguinhos [online].** 1999, v. 6, n. 1 pp. 29-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-59701999000200002>. Acesso em: 28 set 2021.

FERRAZ, Leticia Galeazzi Winkler. VACINAS À BASE DE SUBUNIDADE PROTEICA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes Ministério Da Economia. **Instituto Nacional Da Propriedade Industrial**. [S. l.], 2021.

GASPAR, Emanuelle Baldo; SANTOS, Lenita Ramires Dos. Vacinação de Bovinos: Esclarecendo Algumas Dúvidas. [S. l.], p. 39, 2014.

GOERSCH, Camila da Silva. Biotecnologia **Aplicada Às Vacinas De Dna**. Tese (Monografia em bacharel Biomedicina) - Faculdade De Ciências Da Educação E Saúde – FACES, Centro Universitário De Brasília – UniCEUB. Brasília, DF, p. 13–14, 2017. Disponível em: < https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11699/1/21461899.pdf>. Acesso em: 28 de set de 2021.

GUIMARÃES, Reinaldo. Vacinas Anticovid: um Olhar da Saúde Coletiva. **Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: < https://scielosp.org/article/csc/2020.v25n9/3579-3585/>. Acesso em: 03 de jun de 2021. DOI: 10.1590/1413-81232020259.24542020.

HOMMA, Akira; MARTINS, Reinaldo de Menezes; LEAL, Maria da Luz Fernandes et al. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Ciência e Saúde Coletiva**, 2011. DOI: 10.1590/S1413-81232011000200008. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/csc/a/b73nrTDDntFsBPvcRqHPfxR/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 27 de jul de 2021.

HOMMA, Akira; MARTINS, Reinaldo Menezes; JESSOUROUM, Ellen; OLIVA, Otavio. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**. Rio de Janeiro, v. 10, n. suppl 2, p. 671–696, 2003. DOI: 10.1590/s0104-59702003000500011. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/hcsm/a/QdG3LKNqsg4mMFrpVVLxPYH/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 29 de maio de 2021.

IMUNOGENICIDADE. In: DICIO, **Dicionário Online de Português**. Porto: 7Graus. 2021. Disponível em: <https://www.dicio.com.br/imunogenicidade/>. Acesso em 07 de junho de 2021.

JOHNSON NF, Velásquez N, Restrepo NJ et al. The online competition between pro- and anti-vaccination views. **Nature**. 2020. Doi: 10.1038/s41586-020-2281-1.

JOHNSON, Neil F. et al. The online competition between pro- and anti-vaccination views. **Nature**, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2281-1. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2281-1>. Acesso em 31 de ago de 2021.

KANO, Satiko; VIDOTTO, Flora; VIDOTTO, Odilon *et al.* Vacina de DNA: aspectos gerais e sua aplicação na medicina humana e veterinária. **Ciências Agrárias**. Londrina, v 28 (4), p 709-726. 2007. ISSN: 1676-546X. Disponível em: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=445744086025. Acesso em: 12 set de 2021.

LEAL, Maria da Luz Fernandes. Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas em Bio-Manguinhos/ FIOCRUZ: Uma Proposta de Gestão. [S. l.], p. 148 p., 2004. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/4840/2/685.pdf.

LIMA, Eduardo Jorge da Fonseca; ALMEIDA, Amalia Mapurunga; ÁVILA, Renato De. Vacinas para COVID-19 - o estado da arte. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**, Recife. v. 21, n. 1, p. 21–27, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9304202100S100002>. Acesso em 20 de ago de 2021.

MENDONÇA, Samir; LORINCZ, R; BOUCHER, P et al. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. **npj Vaccines**, v. 6, n. 1, 2021. Disponível em: DOI: 10.1038/s41541-021-00356-x. Acesso em: 24 de ago de 2021.

MEO, S. A.; BUKHARI, I. A.; AKRAM, J. et al. COVID-19 vaccines: Comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of pfizer/BioNTech and moderna vaccines. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Arábia Saudita, v. 25, n. 3, p. 1663–1679, 2021. DOI: 10.26355/eurrev_202102_24877. Disponível em: < https://europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1663-1669.pdf>. Acesso em: 04 de ago de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Normas de Vacinação. Ministério da Saúde. **Fundação Nacional de Saúde**. Brasília, DF, v. 1, p. 72, 2001. Disponível em: < https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_normas_vac.pdf>. Acesso em: 15 de ago de 2021.

NETO, LÁZARO MOREIRA MARQUES. **Uso de Nanopartículas Metálicas na Vacinologia: Implicações para o Desenvolvimento de Vacinas contra Doenças Infecciosas**. Tese (Doutorado em Biotecnologia e Biodiversidade. Área de concentração: Desenvolvimento de Produtos, Processos e Serviços Biotecnológicos) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás, p 109. 2018.

OMS. **Como são as vacinas desenvolvidas**? 08 de dezembro, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed?gclid=Cj0KCQjwg7KJBhDyARIsAHrAXaFZQW7ZjXCQ821qhuOsOymi3XNU7w8nsfv2fyUPEE3j59D8-NkBrCEaAmDYEALw_wcB>. Acesso em: 3 set. 2021.

PINHEIRO, Pedro. Vacinas: tipos, como funcionam e calendário 2021. **MD. SAUDE**, 2021. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/vacinas/#Toxoides>. Acesso em: 24 de ago de 2021.

REGALA, Antonio. Quais são os ingredientes da vacina covid-19 da Pfizer? **MIT Technology Review**, 2020. Disponível em: <https://newslab.com.br/quais-sao-os-ingredientes-da-vacina-covid-19-da-pfizer/>. Acesso em 13 set 2021.

REGO, J. M. N. Vacinas de mRNA: o que são e perspectivas de utilização contra o cancro. **Coimbra**, p. 1–27, 2015.

RODRIGUES JÚNIOR, José Maciel; LIMA, Karla de Melo; CASTELO, Arlete Aparecida Martins Coelho et al. É Possível Uma Vacina Gênica Auxiliar No Controle Da Tuberculose? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Ribeirão Preto, v. 30, n. 4, p. 378–387, 2004. Disponivel em: <https://www.scielo.br/. É Possível Uma Vacina Gênica Auxiliar No Controle Da Tuberculose>. Acesso em: 20 de ago de 2021. DOI: 10.1590/s1806-37132004000400013.

SAADE F, Petrovsky N. Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines. **Expert Rev Vaccines**, 2012. doi: 10.1586/erv.11.188. PMID: 22309668; PMCID: PMC3293989.

SANTOS, Vanessa Sardinha dos. "História da vacina"; **Brasil Escola**. Disponível em: <https://brasilescola.uol.com.br/biologia/a-historia-vacina.htm>. Acesso em 17 de maio de 2021.

SARMIENTO, María; LÓPEZ, Matilde; CAMPILLO, Nuria. As doenças infecciosas derrotadas graças às vacinas. **BBC News**, 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-55354546>. Acesso em: 23 de ago. de 2021.

SAÚDE, Ministério da. **Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações**. Brasilia, 2017. Disponível em: < https://portalarquivos2.saude.gov.br/rede_de_frio> Acesso em: 05 de jun de 2021.

SAÚDE.GOV. **A história das vacinas: uma técnica milenar**. Disponível em: < http://www.ccms.saude.gov.br/revolta/pdf/M7.pdf >. Acesso em: 24 de ago de 2021.

SCHATZMAYR, Hermann G. Novas perspectivas em vacinas virais. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**. Rio de Janeiro, v. 10, n. Suppl 2, p. 655–669, 2003. DOI: 10.1590/s0104-59702003000500010. Disponível em: https://www.scielo.br/j/hcsm/a/VjJzQVWWZtVxSqMmMM4R3WB/abstract/?lang=pt. Acesso em: 25 de set de 2021.

SHIMIZU, Natiely Rallo. Movimento Antivacina: A memória funcionando no/pelo (per)curso dos sentidos e dos sujeitos na sociedade e-urbana. **Revista do EDICC** - ISSN 2317-3815, Campinas, v. 5, n. 5, p. 87–97, 2018. Disponível em: https://revistas.iel.unicamp.br/index.php/edicc/article/view/5963. Acesso em: 13 de ago de 2021.

SILVA, André Miguel Rodrigues da. **Vacinas de DNA e mRNA para Alergias**. Coimbra, 2020. 68 p. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2020. Disponível em: < https://eg.uc.pt/bitstream/10316/92983/1/Documento%20U%CC%81nico%20-%20Final.pdf >. Acesso em: 24 de ago de 2021.

SILVA, Natalia Ingrid Oliveira Da. Análise Do Efeito Adjuvante De Nanopartículas De Albumina Sérica Bovina Na Imunização De Camundongos Utilizando A Proteína Não Estrutural 1 Do *Dengue Vírus*. Alfenas, MG, v. 66, p. 37–39, 2016. Disponível em: < https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/1102>. Acesso em: 23 de ago de 2021.

SOUSA, Reginaldo Cerqueira. Vulnerabilidade, vida precária e luto: os impactos da pandemia da Covid-19 no Brasil. **Composites Part A: Applied Science and Manufacturing**, Marabá, Pará, v. 68, n. 1, p. 1–12, 2020. Disponível em: <https://acoescovid19.unifesspa.edu.br/2-uncategorised/107-vulnerabilidade,-vida-prec%C3%A1ria-e-luto-os-impactos-da-pandemia-da-covid-19-no-brasil.html>. Acesso em: 30 de ago de 2021.

THE different types of COVID-19 vaccines. **WHO**, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>. Acesso em: 24 de ago de 2021.

VACINA tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) – **SCR. Sociedade brasileira de imunização**, 2020. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-triplice-viral-sarampo-caxumba-e-rubeola-scr>. Acesso em 24 de ago de 2021.

Vacinação de rotina durante a pandemia de COVID-19. **Sociedade Brasileira de Imunizações.** São Paulo, 2020. Disponível em: https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnica-sbim-vacinacao-rotina-pandemia.pdf Acesso em 05 de nov de 2021.

Vacinação: quais são as vacinas, para que servem, por que vacinar, mitos. **Ministério da Saúde,** ©2021. Disponível em: < https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/vacine-se>. Acesso em: 04 de nov de 2021.

VALADÃO, Maely Passos Boerí. Vacinação Covid-19: Reflexos Sobre As Políticas Públicas De Saúde**. Direito Net,** 2021. Disponível em:

https://www.direitonet.com.br/artigos/exibir/12095/Vacinacao-Covid-19-reflexos-sobre-as-politicas-publicas-de-saude Acesso em: 05 de nov de 2021.

VILANOVA, M. Vacinas e imunidade, **Rev. Ciência Elem**., 2020. Disponível em: DOI http://doi.org/10.24927/rce2020.021. Acesso em: 24 de ago de 2021.

WALLS, A; FIALA, B; SCHÄFER, B et al. Elicitation of Potent Neutralizing Antibody Responses by Designed Protein Nanoparticle Vaccines for SARS-CoV-2. **Cell** 183, 1367–1382, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.043. Acesso em: 15 de ago de 2021.

WOLICKI, JoEllen. Principles of Vaccination. **Centers for Disease Control and Prevention**, [S. l.], p. 263–278, 2019. Disponível em: DOI: 10.1002/9781119086512.ch28. Acesso em: 8 de jun de 2021.

WORLD Health Statistics 2021: A visual summary. **WHO**, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/data/stories/world-health-statistics-2021-a-visual-summary>. Acesso em: 19 de ago de 2021.

ZOU, Fang et al. Application of a novel highly sensitive activity-based probe for detection of cathepsin G. **Analytical Biochemistry**, Alemanha, v. 421, n. 2, p. 667–672, 2012. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178917/>. Acesso em: 28 set 2021. DOI: 10.1016/j.ab.2011.11.016.