

Associação Propagadora Esdeva
Centro Universitário Academia – UniAcademia
Curso de Ciências Biológicas

VACINA E SUAS TECNOLOGIAS

ALIAGA, Laura Isabel Torres¹; SOUZA, Patrícia Rodrigues Rezende de ²
Centro Universitário Academia, Juiz de Fora, MG

RESUMO

Desde o início das civilizações, muitas pessoas morriam sem saber o motivo. No entanto, estamos tratando de séculos passados, onde, ainda era muito primária as informações sobre doenças e, principalmente, a forma de como evitá-las. Dessa forma, a descoberta da vacina foi uma conquista nobre para a humanidade, pois representou a redução da taxa de mortalidade e melhoria na qualidade de vida, já que permitiu o controle e a erradicação de doenças. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo sobre a vacina e as principais vantagens e desvantagens dos diversos tipos encontrados atualmente. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica com pesquisas nos bancos de dados eletrônicos CAPES, SciELO, BVS-Bireme e PUBMED, bem como em sites especializados, onde foram selecionados trabalhos atuais da literatura, sendo possível concluir que a vacina é uma forma segura e eficaz de proteção às infecções.

Palavras-chave: Doenças. Saúde. Imunização. Imunobiológicos.

1 INTRODUÇÃO

As imunizações, segundo o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), órgão máximo da saúde pública dos Estados Unidos, podem ser consideradas

¹ Discentes do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Academia – UniAcademia.

² Docente do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Academia – UniAcademia. E-mail: patriciarezende@uniacademia.edu.br

uma das maiores conquistas mundiais (CDC, 1999).

De fato, conforme relata Levi (2013), ao lado das melhorias sanitárias, nada trouxe tantos avanços em benefícios à saúde quanto as vacinas. Provavelmente, são responsáveis nos últimos dois séculos por um aumento de, aproximadamente, 30 anos em nossa expectativa de vida.

Grandes avanços ocorreram desde o desenvolvimento da primeira vacina em 1796 pelo médico britânico Edward Jenner (LEVI, 2013) até os dias atuais.

Uma vacina, segundo Tortora, Funke e Case (2017), é uma suspensão de organismos ou frações de organismos, utilizadas para induzir a imunidade, sendo sua efetividade o método mais desejável para o controle da doença.

Geralmente, o processo de desenvolvimento de uma vacina dura, em média, 10 anos e ainda há riscos de que o imunizante não tenha sua eficácia comprovada (STEVANIM, 2020). Entretanto, o impacto humanitário e econômico causado pela pandemia de COVID-19 levou à utilização de novas plataformas de tecnologia de produção de imunobiológicos para acelerar todo o processo de desenvolvimento, e a primeira candidata a uma vacina entrou em testes clínicos em humanos em março de 2020 com uma rapidez nunca vista anteriormente na história (LURIE *et al.*, 2020).

Para que essa e outras vacinas pudessem ser desenvolvidas em um prazo que envolveu 12 a 18 meses, aproximadamente, várias tecnologias foram e estão sendo avaliadas, incluindo a utilização de ácido nucleico (DNA e RNA), VLP (partícula semelhante ao vírus), vetores virais e as vacinas de tecnologia tradicional, como as de proteína recombinante, vírus inativados e vírus vivo atenuado (MUKHERJEE, 2020). Algumas dessas plataformas até então, nunca haviam sido utilizadas nas vacinas atualmente licenciadas, surgindo novas oportunidades de produção, com uma velocidade maior de fabricação (THANH LE *et al.*, 2020).

Assim, para entender melhor o que é uma vacina, quais já estão licenciadas e as tecnologias envolvidas em sua fabricação, o presente trabalho foi proposto com o objetivo de realizar um estudo sobre vacina e as principais vantagens e desvantagens dos diversos tipos encontrados atualmente.

2 METODOLOGIA

Para a revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados eletrônicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS-Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde) e PUBMED (National Library of Medicine and The National Institute of Health), bem como em sites especializados. Os descritores utilizados foram “Vacinas”, “Imunização”, “Imunobiológicos”, “Doenças virais”, “Doenças bacterianas”, “Tipos de vacinas”, “COVID-19” e as pesquisas foram executadas no período de abril a dezembro de 2021.

3 VACINA

Vacina é uma forma de imunização ativa e baseia-se na introdução do agente causador da doença (atenuado ou inativado) ou de componentes desses agentes no organismo de um indivíduo de modo a estimular a produção de anticorpos e células de memória pelo sistema imune, ou seja, estimula a resposta imune adaptativa. Por causa dessa resposta, a vacina garante que, quando o agente causador da doença infecta o indivíduo, seu organismo já esteja preparado para responder de maneira rápida e eficiente, antes mesmo do surgimento dos sintomas da doença sendo, portanto, uma forma de prevenção (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2017).

4 HISTÓRIA DA VACINA

No século XVIII a varíola ainda era um grave problema de saúde pública que assolava o mundo. A doença causava sintomas iniciais como febre, dor de cabeça, mal estar, dores musculares e progredia para formação de bolhas na pele que evoluíam para crostas, podendo causar cegueira e cicatrizes na pele (LEVI; KALLAS, 2002; NASCIMENTO, 2021).

Em 1789, o médico britânico, Edward Jenner observou em suas pesquisas que as

vacas que contraíam a varíola bovina (Cowpox) apresentavam feridas nas tetas muito semelhantes às provocadas pela varíola humana e que as ordenhadeiras que haviam sido infectadas pela varíola bovina, de menor impacto no corpo humano, não estavam sendo contaminadas pela varíola humana. De posse destas informações, ele conduziu sua primeira experiência em 1796 com uma criança de oito anos chamada James Phipps (FIOCRUZ, 2020) (FIGURA 1).

FIGURA 1: Edward Jenner contaminando o menino.



Fonte: Disponível em: <https://falauniversidades.com.br/vacinas-conheca-a-historia-dos-imunizantes-e-como-sao-produzidos/>. Acesso em: 15 jun. 2021.

O médico inoculou o menino com o pus retirado da pústula formada sobre a pele das mãos de Sarah Nelmes, uma ordenhadeira que havia contraído a varíola bovina por meio do contato com o animal doente. O menino teve um pouco de febre e algumas lesões, mas não desenvolveu a infecção da varíola completa, tendo uma recuperação rápida. A partir daí, Jenner extraiu o líquido da ferida de outro paciente, agora com varíola humana e, novamente, expôs o menino ao material. Semanas depois, James Phipps não havia desenvolvido a doença. A partir daí, estava descoberta a propriedade de imunização, que recebeu o nome de **vacina** (do latim *vacca*) ou, simplesmente, de

Variolae vaccinae, nome científico dado à varíola bovina (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

A segunda geração de vacinas foi introduzida em 1878 por Louis Pasteur, cientista francês, que desenvolveu vacinas contra a coléra aviária, o carbúnculo e a raiva. Pasteur estava focado em tratar uma doença, que naquela época estava prejudicando economicamente a sociedade, chamada Cólera Aviária, causada pela bactéria *Pasteurella multocida*. Essa infecção estava causando prejuízos aos fazendeiros por estar exterminando as galinhas (VAZ; GARCIA, 2017). Sendo assim, Pasteur fez uma amostragem das culturas da bactéria e guardou em seu laboratório. Acidentalmente deixou que uma cultura envelhecesse na bancada do laboratório. Quando seu assistente infectou galinhas com essa cultura, as aves permaneceram saudáveis. Com pouco recurso, Pasteur manteve esses animais para um segundo experimento onde os mesmos foram inoculados com uma cultura nova de *P. multocida*. Mas, para sua surpresa, esses animais sobreviveram e se tornaram resistentes à bactéria. Pasteur reconheceu que esta resposta era semelhante a encontrada por Jenner no estudo da varíola. Assim, ele denominou essa técnica de vacinação em homenagem a Edward Jenner (REZENDE *et al.*, 2002). Tendo desenvolvido o princípio geral da vacinação, Pasteur o aplicou no desenvolvimento de mais duas vacinas, contra o carbúnculo hemático e contra a raiva. Após a descoberta de Pasteur com o uso de microrganismos vivos avirulentos em seus experimentos, Salmon demonstrou que organismos mortos também poderiam ser utilizados como vacinas. Ele demonstrou que uma cultura morta pelo calor de *Salmonella Choleraesuis*, bactéria causadora da cólera suína, poderia imunizar pombos contra a doença causada por esse microrganismo. Logo depois, Von Behring e Kitasato descobriram que as toxinas também poderiam ser utilizadas para imunizar animais (TIZARD, 2019).

Assim, segundo Vaz e Garcia (2017), na segunda metade do século XIX, ocorreram várias descobertas microbiológicas, tais como a vacina da lepra (Hansen, 1871), Vibrião séptico do edema maligno (Pasteur, 1878), Gonococo (Neisser, 1879), Bacilo tífico (Eberth; Gaffky, 1880), Estafilococo piógeno (Rosenbach, 1882),

Estreptococo piógeno (Fehleisen, 1882), Bacilo piociânico (Gessard, 1882), Bacilo da tuberculose (Koch, 1882), Bacilo pneumônico (Friedlander, 1883), Vibrião colérico (Koch, 1883), Bacilo diftérico (Löffler; Klebs, 1884), Bacilo tetânico (Nicolai, 1885), *Bacterium coli* (Escherich, 1885), Pneumococo (Frankel, 1886), Meningococo (Weichselbaum, 1887), Bacilo da peste (Yersin; Kitasato, 1894), Bacilo do botulismo (Van Ermengen, 1895), *Trypanosoma brucei* (Bruce, 1899), Bacilo influenza (Pfeiffer, 1891). Hoje, século XXI, existem mais de 50 vacinas para diferentes doenças. Esses últimos anos, as diferentes vacinações têm sido organizadas em campanhas e programas, tanto a nível nacional quanto internacional. A campanha de erradicação da varíola foi um dos grandes triunfos da vacinação e da sua organização em campanhas. Há doenças novas que necessitam de vacinas e há doenças antigas para as quais ainda não se descobriram vacinas. O incentivo à vacinação é permanente (HOCHMAN, 2011).

5 TIPOS DE VACINA

As vacinas são classificadas de acordo com o tipo de tecnologia empregada em sua fabricação e podem ser classificadas, segundo Tortora, Funke e Case (2017) em: vacinas vivas atenuadas, vacinas inativadas ou mortas inativadas, vacinas de subunidades, vacinas conjugadas e vacinas de ácido nucleico.

5.1 VACINAS VIVAS ATENUADAS

As vacinas vivas possuem o vírus vivo e atenuado em laboratório, ou seja, enfraquecido, mas ativo e sem capacidade de produzir a doença. Ela é chamada dessa forma, devido ao seu processo, onde o cultivo de células por um longo período atenua o vírus patogênico (SCHATZMAYR, 2003).

A forma mais utilizada para a produção de um vírus atenuado se baseia em promover várias infecções de um vírus patogênico em culturas celulares *in vitro* ou em ovos embrionados. Após esse ato, o que se apresenta são cepas virais atenuadas, ou

seja, que sofreram mutações genéticas pontuais que comprometeram o funcionamento de fatores virais necessários à patogenicidade. No entanto, não gera prejuízos à capacidade do vírus de se replicar (SHABIR, 2021).

Quando aplicado no corpo de um indivíduo, o vírus atenuado é capaz de se multiplicar no interior da célula do hospedeiro, induzindo, geralmente, a imunidade celular e humoral. A imunidade costuma ser alcançada sem dose de reforço, com uma taxa de 95% de eficácia (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

Como exemplos dessas vacinas podemos citar: vacinas para Caxumba, Febre Amarela, Poliomielite Oral – VOP, Rubéola, Sarampo, Varicela, entre outros (FIGURA 2). Não é comum que esses vírus possam reverter para a forma virulenta (selvagem) causando a doença. Estas vacinas são contraindicadas para imunodeprimidos e gestantes (FIOCRUZ, 2019).

FIGURA 2: Tabela de Vacinação.

VACINA	AGENTE IMUNIZANTE	VIA DE ADM	EFEITOS ADVERSOS
BCG	Bactéria viva atenuada	Intradérmica	Úlcera, abscesso, <u>linfadenopatia</u>
Hepatite B	Vírus inativado	Intramuscular	Reações locais, febre, fadiga, cefaleia
Hepatite A			Reações locais
Poliomielite (VIP)			Reações locais e febre
Influenza			Reações locais, febre e mialgia
HPV			Reações locais, febre, cefaleia, gastroenterite, síncope
Poliomielite (VOP)	Vírus vivo atenuado	Oral	Paralisia pós-vacinal (raro)
Rotavírus			Irritabilidade, vômitos e diarreia
Tríplice viral			Febre, cefaleia, <u>linfadenopatia</u>
Tetra viral		Subcutânea	Reações locais, febre e exantema
Varicela			Reações locais, febre e exantema
Febre amarela			Reações locais, cefaleia e mialgia
Difteria e tétano	Bactéria inativada ou componente bacteriano inativado	Intramuscular	Febre, sonolência, anorexia
<u>Pertussis</u>			Febre, sonolência, anorexia
<u>Haem. inf. b (Hib)</u>			Reações locais, febre e sonolência
Pneumocócica			Reações locais, perda de apetite, irritabilidade
Meningocócica			Cefaleia, febre, sonolência, diarreia, anorexia

Fonte: Sanarmed (2018).

5.1.1 Vantagens e desvantagens das vacinas vivas atenuadas

As vacinas vivas atenuadas apresentam algumas vantagens. Uma delas é a junção de todos os componentes do sistema imune no desenvolvimento da imunidade contra a partícula vacinal íntegra, que se multiplica no organismo do vacinado. Dessa forma, a resposta imune é completa e prevalece por muito tempo (SCHATZMAYR, 2003).

A vacinação tem um menor custo de produção, já que sua utilização é em grande escala, como exemplo é possível citar as vacinações contra a varíola e poliomielite, onde o desenvolvimento de ambas tinha como finalidade erradicar essas doenças do mundo (SCHATZMAYR, 2003).

Já como desvantagens das vacinas vivas, podemos destacar a possibilidade de vários efeitos colaterais que aparecem durante a multiplicação no hospedeiro, tanto por fatores individuais, como por uma alteração genética da amostra vacinal, deixando-a mais virulenta (SHABIR, 2021).

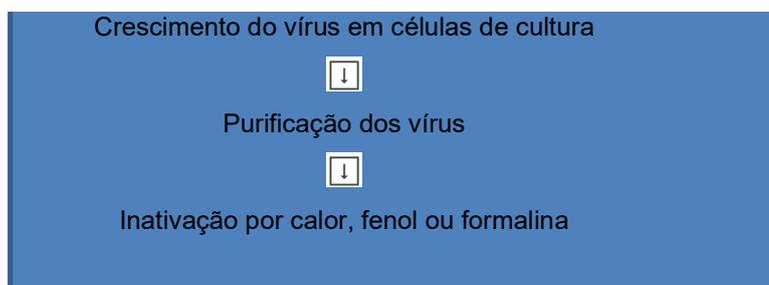
Outro problema é a vacinação desprevenida de crianças imunodeficientes, onde o vírus vacinal passa a ser eliminado por um bom tempo (SHABIR, 2021).

5.2 VACINAS INATIVADAS OU MORTAS INATIVADAS (MICROORGANISMO INTEIRO – VÍRUS E BACTÉRIA)

As vacinas inativadas ou mortas inativadas se caracterizam por sua matéria-prima ser um microrganismo inteiro, morto, inativado, mas com as proteínas específicas do patógeno alvo mantidas conservadas e capazes de induzir uma resposta imune (FIOCRUZ, 2019). Essas vacinas utilizam microrganismos mortos, geralmente por fenol ou fomalina ou por meio de altas temperaturas (TORTORA; FUNKE. CASE, 2017).

O processo de desenvolvimento dessa vacina começa com o cultivo do vírus em algum meio, como células ou ovos embrionados de galinha. Logo após, esse vírus passa por uma purificação e, em seguida, é inativado (FIGURA 3) (INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

FIGURA 3: Processo de desenvolvimento da vacina inativada.



Fonte: O autor.

As vacinas de vírus inativados utilizadas em humanos incluem a da raiva, influenza e pólio. E, as vacinas de bactérias inativadas aquelas contra a pneumonia pneumocócica e cólera (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

5.2.1 Vantagens e desvantagens das vacinas inativadas ou mortas inativadas

As vacinas inativadas ou mortas inativadas são consideradas mais seguras, já que não há aplicação de células vivas, podendo ser utilizadas em indivíduos imunodeprimidos, gestantes e seus fetos (FIOCRUZ, 2019). No entanto, apresenta desvantagens como uma imunidade menos duradoura, exigindo doses repetidas de reforço. Além da indução de uma imunidade humoral com produção de anticorpos, o que as torna menos efetivas do que as vacinas atenuadas na indução da imunidade celular (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

Essas vacinas podem ser produzidas facilmente; no entanto, seu rendimento poderia ser limitado pela produtividade do vírus em cultura de células e pela exigência de instalações mais específicas de produção no nível 3 de biossegurança (SILVA, 2021).

5.3 VACINAS DE SUBUNIDADES

Vacinas de subunidades usam fragmentos antigênicos de um microrganismo que

melhor estimulam uma resposta imune (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

As vacinas de subunidades que são produzidas por técnicas de engenharia genética, onde outros microrganismos são programados para produzir a fração antigênica desejada, são chamadas vacinas recombinantes. Por exemplo, a vacina contra o vírus da hepatite B é um fragmento da proteína do envelope viral produzida por uma levedura modificada geneticamente (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). A produção é realizada com o cultivo da levedura em grandes tanques de fermentação e, posteriormente, o antígeno é coletado e purificado. A proteína purificada é então colocada com outros componentes da vacina, como os conservantes para mantê-la estável e o adjuvante (FERRAZ, 2021).

De modo semelhante, é possível separar as frações de uma célula bacteriana rompida, isolando as frações antigênicas desejadas (toxoides) (ANDRADE *et al.*, 2003).

Os toxoides (toxinas inativadas) são vacinas dirigidas contra as toxinas produzidas por um patógeno. Os toxoides do tétano e da difteria têm sido parte do programa padrão de imunização infantil. O indivíduo necessita de uma série de imunizações para desenvolver a imunidade, seguida por reforços a cada 10 anos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

5.3.1 Vantagens e desvantagens das vacinas de subunidades

As vacinas de subunidades apresentam algumas vantagens importantes. Uma delas é a segurança uma vez que ao se utilizar apenas fragmentos dos componentes da proteína de um patógeno, reduz os riscos associados à reprodução deste no receptor, além de produzir menos efeitos adversos (FERRAZ, 2021).

Já como desvantagens das vacinas de subunidades, podemos destacar a sua capacidade de produção global limitada, visto que a tecnologia envolvida na produção é muito sofisticada e exige uma plataforma com parâmetros não facilmente disponíveis (ANDRADE *et al.*, 2003; FERRAZ, 2021).

5.4 VACINAS CONJUGADAS

As vacinas conjugadas são aquelas que combinam um antígeno fraco com um forte, como transportador. O antígeno fraco geralmente é um polissacarídeo (LESINSKI; WESTERINK, 2001).

Esses antígenos fracos são ligados a uma proteína mais forte e, esta combinação, faz com que o sistema imunológico atue de uma forma mais agressiva contra o antígeno, gerando assim, uma resposta imune de longa duração (ZOPPI, 2019).

As vacinas conjugadas foram desenvolvidas para resolver o problema da resposta imune reduzida de crianças a vacinas com base em cápsulas polissacarídicas. O sistema imune infantil não responde muito bem a esses antígenos até os 15 a 24 meses de idade porque os polissacarídeos são antígenos T-independentes (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). A conjugação dos polissacarídeos às proteínas carreadoras (toxina diftérica mutante atóxica [CRM197] ou o toxóide tetânico) muda a natureza da resposta antipolissacarídica para uma resposta T dependente (LESINSKI; WESTERINK, 2001).

Como exemplo, temos as vacinas pneumocócica 10 valente, vacina meningocócica C, vacina *Haemophilus influenzae* b e vacina pneumocócica 23 valente (ZOPPI, 2019).

5.4.1 Vantagens e desvantagens das vacinas conjugadas

As vantagens das vacinas conjugadas incluem a produção de níveis elevados de anticorpos, inclusive em lactentes jovens, maior avidéz dos anticorpos e maior atividade bactericida sérica, além de induzir a formação de populações de linfócitos B de memória, de duração prolongada, propiciando uma excelente resposta na reexposição. Essas vacinas têm a capacidade de reduzir a colonização em nasofaringe, diminuindo o número de portadores entre os vacinados e a transmissão da doença na população (imunidade de rebanho). As desvantagens incluem o alto custo de produção e a necessidade da adição de adjuvantes que possam compensar a menor imunogenicidade (LESINSKI;

WESTERINK, 2001).

5.5 VACINAS DE ÁCIDO NUCLEICO (DNA)

As vacinas de ácido nucleicos ou vacinas de DNA estão entre os imunógenos mais modernos e promissores contra uma variedade de patógenos para os quais os métodos convencionais não têm sido eficientes (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). Vacinas de DNA são capazes de induzir resposta imune humoral e celular, sem a necessidade de microrganismos vivos (KANO; VIDOTTO; VIDOTTO, 2007).

A vacina de DNA consiste em inocular o plasmídeo bacteriano em uma célula e, em seguida, inoculá-la em um hospedeiro que produzirá uma resposta imune contra o agente inoculado. Uma variação das vacinas de DNA são as vacinas de RNA, que ao ser inoculada no organismo estimulará a síntese proteica deixando-o imunizado (MANCIBO *et al.*, 2016).

5.5.1 Vantagens e desvantagens das vacinas de ácido nucleico

Suas vantagens são verificadas em termos econômicos e técnicos, o custo de produção de vacinas gênicas em larga escala é consideravelmente menor quanto comparado ao das vacinas tradicionais. Permite que o imunizante seja administrado de várias formas, como: injeções de seringa com ou sem agulha na pele; injeção no sangue ou diretamente em órgãos; injeção intramuscular; via spray nasal. Apresenta também maior estabilidade térmica em temperatura ambiente e fácil adaptação a novos patógenos. Além de ser recomendada a indivíduos imunocomprometidos (ALMEIDA, 2021).

Com relação às desvantagens, talvez a principal seja a baixa imunogenicidade (ALMEIDA, 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maior parte das doenças são transmitidas pelo contato com objetos contaminados ou quando o doente espirra, tosse ou fala, pois o indivíduo expele pequenas gotículas que contém os agentes infecciosos. Dessa forma, se um indivíduo é infectado, ele pode transmitir a doença para outras pessoas. Mas, diante a tantos problemas na saúde, nas últimas décadas, milhares de cientistas têm trabalhado no desenvolvimento de novas vacinas por meio do uso de tecnologias modernas e seguras, o que tem permitido a erradicação de doenças. Vacinar é a melhor maneira de se proteger e prevenir diversas doenças graves.

ABSTRACT

Since the beginning of civilizations, many people died without knowing the reason. However, we are referring to the past centuries, where information about diseases and, mainly, how to avoid them, was still very basic. Thus, the discovery of the vaccine was a noble achievement for humanity, as it represented a reduction in the mortality rate and an improvement in the quality of life, as it allowed for the control and eradication of diseases. In this context, the present work aimed to carry out a study on the vaccine and the main advantages and disadvantages of the various types currently found. Therefore, a literature review was carried out with searches in the electronic databases CAPES, SciELO, BVS-Bireme and PUBMED, as well as in specialized websites, where current works from the literature were selected, concluding that the vaccine is a safe and effective protection against infections.

Keywords: Illnesses. Health. Immunization. Immunobiologicals.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

ALMEIDA, Lucas. **Vacinas RNA e DNA: afinal, qual a diferença entre elas?** Disponível em: <https://nexxto.com/vacina-rna-e-dna-afinal-qual-a-diferenca-entre-elas/>. Acesso em: 02 dez. 2021.

ANDRADE, Rosângela Vieira de *et al.* Vacinas: novos desafios farmacêuticos. **Sistema de Revista Saúde em Movimento**, São Paulo, v. 1, n.1, p. 1-4, jan. – mar. 2003. Disponível em: <http://www.saudeemmovimento.com.br/revista/artigos/cienciasfarmaceuticas/v1n1a7.pdf>. Acesso em: 01 dez. 2021.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. **MMWR**, Columbia, USA, v. 28, n. 12, p. 243-248, abr. 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10220251/>. Acesso em: 05 dez. 2021.

FERRAZ, Leticia Galeazzi Winkler (Org.). **Vacinas à base de subunidade proteica para prevenção da COVID19: mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes**. Rio de Janeiro: Ministério da Economia, Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Observatório de tecnologias associadas à COVID-19, abr. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/estudo10-de-vacinas-suunidade_03052021.pdf. Acesso em: 01 dez. 2021.

FIOCRUZ. **Vacinas virais**. 2019. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/131-plataformas/1574-vacinas-virais>. Acesso em: 29 nov. 2021.

FIOCRUZ. **Conheça a história das vacinas**. 2020. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1738-conheca-a-historia-das-vacinas>. Acesso em: 29 nov. 2021.

HOCHMAN, Gilberto. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 375-386, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/YWJ7XPqXpmNXNFtBtMbr8Sm/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 27 jun. 2021.

INSTITUTO BUTANTAN. **Entenda como funciona a tecnologia de vírus inativado usada na CoronaVac**. 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/entenda-como-funciona-a-tecnologia-de-virus-inativado-usada-na-coronavac>. Acesso em: 14 out. 2021.

KANO, Flora Satiko; VIDOTTO, Odilon; VIDOTTO, Marilda Carlos. Vacina de DNA: aspectos gerais e sua aplicação na medicina humana e veterinária. **Ciências Agrárias**, Londrina, v. 28, n. 4, p. 709-726, out./dez. 2007.

LESINSKI, G. B.; WESTERINK, M. A. Novel vaccine strategies to T-independent antigens. **Journal of Microbiological Methods**, Amsterdam, v. 47, p. 135-149, 2001.

LEVI, Guido Carlos. **Recusa de vacinas**: causas e consequências. São Paulo: Segmento Farma, 2013. Disponível em: https://sbim.org.br/images/books/15487-recusa-de-vacinas_miolo-final-131021.pdf. Acesso em: 05 dez. 2021.

LEVI, Guido Carlos; KALLAS, Esper Georges. Varíola, sua prevenção vacinal e ameaça como agente de bioterrorismo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 48, n. 4, p. 357–362.

LURIE, Nicole *et al.* Developing COVID-19 vaccines at pandemic speed. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, EUA, v. 382, p. 1969 – 1963, 2020.

MANCIBO, A. M. *et al.* Vacinas de DNA e RNA recombinante: revisão de literatura. *In*: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 15., 2016, Ourinhos 2016. **Anais...** Ourinhos: Faculdades Fio, 2016.

MUKHERJEE, Raju. Global efforts on vaccines for COVID-19: since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. Review. **Journal of Biosciences**, Bengaluru, Índia, v. 45, n. 68, p. 1-10, 2020. Disponível em: <https://www.ias.ac.in/describe/article/jbsc/045/0068>. Acesso em: 27 fev. 2021.

NASCIMENTO, Luiza. **Vacinas**: conheça a história dos imunizantes e como são produzidas. 2021. Disponível em: <https://falauniversidades.com.br/vacinas-conheca-a-historia-dos-imunizantes-e-como-sao-produzidos/>. Acesso em: 02 maio 2021.

REZENDE, Fabiana Melo de *et al.* **Vacinas de interesse ocupacional**. 45f. 2002. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Medicina do Trabalho). Sociedade Universitária Estácio de Sá. Campo Grande: Associação Médica do Mato Grosso do Sul, 2002. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/37852070/Vacinas-ocupacionais>. Acesso em: 02 out. 2021.

ROITT, Ivan; BROSTOFF, Jonathan; MALE, David. **Imunologia**. 6. ed. Barueri: Manole, 2003

SANARMED. **Vacinas**: resumo completo com mapa mental. 2018. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/vacinas-resumo-completo>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SCHATZMAYR, Hermann G. Novas perspectivas em vacinas virais. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10, suplemento 2, p. 655-669, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/VjJzQVWWZtVxSqMmMM4R3WB/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 ago. 2021.

SHABIR, Omar. **O que é uma vacina vivo-atenuada?** 2021. Disponível em: [https://www.news-medical.net/health/What-is-a-Live-Attenuated-Vaccine-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-a-Live-Attenuated-Vaccine-(Portuguese).aspx). Acesso em: 20 ago. 2021.

SILVA, Tatiane Carestiato da. **Vacinas baseadas em vírus inativado para prevenção da Covid-19**. Colaboradores: Cristina d'Urso de Souza Mendes; Irene von der Weid; Leticia Galeazzi Ferraz; Núbia Gabriela Benício Chedid. Rio de Janeiro: Ministério da Economia, Instituto Nacional da Propriedade Industrial: Observatório de Tecnologias Relacionadas à Covid-19, 2021.

STEVANIM, Luiz Felipe. Uma vacina para a humanidade: da expectativa à realidade, os esforços para se chegar a uma vacina contra COVID-19 acessível à população. **Radis**, Fiocruz, Rio de Janeiro, n. 216, p. 12 – 20, set. 2020. Disponível em: https://radis.ensp.fiocruz.br/phocadownload/revista/Radis216_web.pdf. Acesso em 27 fev. 2021.

THANH LE, Tung *et al.* The COVID-19 vaccine development landscape. **Nature Reviews: Drug Discovery**, Reino Unido, v. 19, p. 305 – 306, 2020.

TIZARD, Ian. **Imunologia veterinária**. 10. ed. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2019.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

VAZ, Letícia Botelho; GARCIA, Paula da Costa. **A descoberta da vacina: uma história de sucesso no combate a grandes epidemias**. 2017. Disponível em: http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/A_DESCOBERTA_DA_VACINA_uma_historia_de_sucesso_no_combate_a_grandes_epidemias.pdf. Acesso em: 27 set. 2021.

ZOPPI, Lois. **Que são os tipos diferentes de vacinas?** 2019. Disponível em: [https://www.news-medical.net/health/What-are-the-Different-Types-of-Vaccines-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-are-the-Different-Types-of-Vaccines-(Portuguese).aspx). Acesso em: 20 set. 2021.