

VACINAS: AVANÇOS BIOTECNOLÓGICOS E O PAPEL DO BIOMÉDICO

VACCINES: BIOTECHNOLOGICAL ADVANCES AND THE ROLE OF THE BIOMEDICIAN

LIMA, João Vitor de Souza¹; GATTI, Luciano Lobo¹; SILVA, Douglas Fernandes¹.

¹Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

A produção eficiente e acessível de vacinas é crucial para a prevenção e controle de doenças infecciosas. Nas últimas décadas, avanços significativos têm sido feitos no desenvolvimento de novas tecnologias na produção de vacinas, permitindo uma resposta mais rápida e eficaz a ameaças epidêmicas e pandêmicas. **OBJETIVO:** O intuito deste trabalho é abordar através da literatura atual, os avanços biotecnológicos na produção de vacinas e sua relação com o profissional biomédico; permitindo, desta forma, a promoção da saúde e divulgação de conhecimento científico. **METODOLOGIA:** Foram empregados procedimentos de revisão bibliográfica por meio de plataformas especializadas para análise de dados de artigos científicos. **CONCLUSÕES:** As novas tecnologias na produção de vacinas representam um avanço significativo no campo da imunização. Com abordagens inovadoras, como o uso de RNA mensageiro, vetores virais, subunidades proteicas, DNA e nanopartículas, os cientistas têm explorado novas estratégias para desenvolver vacinas mais eficazes, seguras e de rápida produção. A colaboração entre cientistas, entre eles os biomédicos, indústria farmacêutica, autoridades regulatórias e profissionais de saúde é fundamental para impulsionar o desenvolvimento e a implementação dessas tecnologias inovadoras, visando melhorar a saúde pública e enfrentar os desafios globais de doenças infecciosas.

Palavras chaves: Vacinas; Imunização; Biotecnologia, Biomédico.

ABSTRACT

The efficient and affordable production of vaccines is crucial for the prevention and control of infectious diseases. In recent decades, significant advances have been made in the development of new technologies in vaccine production, allowing for a faster and more effective response to epidemic and pandemic threats. This scientific brief presents an overview of these new technologies and their potential impact on public health. **OBJECTIVE:** The purpose of this work is to approach, through current literature, the importance of childhood vaccines and analyze the main benefits, challenges and impacts on society involving immunization. **METHODOLOGY:** Bibliographic review procedures were employed through specialized platforms for analyzing data from scientific articles. **CONCLUSIONS:** New technologies in vaccine production represent a significant advance in the field of immunization. With innovative approaches, such as the use of messenger RNA, viral vectors, protein subunits, DNA and nanoparticles, scientists have been exploring new strategies to develop more effective, safer and faster-producing vaccines. Collaboration among scientists, including biomedical scientists, the pharmaceutical industry, regulatory authorities and healthcare professionals, is critical to driving the development and implementation of these innovative technologies to improve public health and address the global challenges of infectious disease.

Keywords: Vaccines; Immunization; Biotechnology, Biomedical.

INTRODUÇÃO

As vacinas desempenham um papel fundamental como estratégias de profilaxia e controle de enfermidades infecciosas, as quais acarretam significativa carga de morbidade e mortalidade a nível global (WHO, 2021) o estudo das

tecnologias de vacinas é fundamental para identificar estratégias de prevenção e controle mais eficazes, incluindo novos métodos de produção, entrega e administração.

A vacinação é um dos métodos mais eficazes para prevenir doenças infecciosas e erradicar epidemias (LIMA et al., 2023). Por meio da indução de respostas imunológicas, as vacinas logram prevenir enfermidades severas, mitigar a morbimortalidade e propiciar economia de recursos financeiros e humanos (POSTMA et al., 2022). Desta forma, a pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias para produção de vacinas são tão importantes para a saúde pública.

A vacinação é uma das ações mais eficazes para eliminação e controle das doenças transmissíveis, seu contexto histórico remete ao vírus da varíola que afetou a população no século X (FERNANDES, 2010) e acordo com os mesmos autores, essa metodologia configura-se como a estratégia mais eficaz para a prevenção de diversas doenças infecciosas, gerando um impacto benéfico significativo na saúde populacional. No contexto brasileiro, um dos objetivos primordiais do Programa Nacional de Imunizações (PNI) é atingir elevadas coberturas populacionais mediante a oferta universal e equitativa de vacinas em todo o território nacional (NEVES et al., 2022).

Nos últimos anos, constatou-se uma tendência de declínio nas taxas de cobertura vacinal no território nacional, com uma redução notável, de 2006 a 2016, especialmente nas coberturas vacinais da BCG (Bacilo Calmette-Guérin), poliomielite e tríplice viral, especialmente em regiões caracterizadas por maior vulnerabilidade socioeconômica (ARROYO et al., 2020). Lima *et al.* (LIMA et al., 2023) afirmaram por meio dos seus estudos que a vacinação é a forma mais eficiente e econômica de prevenir doenças, assim sendo, é imprescindível um incremento substancial nos investimentos dedicados a essa metodologia, tanto em termos de pesquisa quanto em relação à disseminação de informações verídicas acerca de sua relevância. Segundo os autores Sandoval *et al.* (SANDOVAL et al., 2023) a vacinação reduziu significativamente as doenças infecciosas. Com efeito, a Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstrou que as vacinas são mais seguras do que os medicamentos terapêuticos.

No entanto, o acesso à imunização é influenciado por fatores de natureza econômica, dado que a indústria de vacinas está integrada ao subsistema químico e biotecnológico do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) e segue as

características competitivas inerentes a esse setor. Inserido em um sistema produtivo de alta complexidade e dinamismo tecnológico, o mercado de vacinas é caracterizado como um oligopólio diferenciado, fundamentado na ciência, e tem passado por um intenso processo de concentração nas últimas décadas (GADELHA et al., 2020). De acordo com os mesmos autores, a crescente dominação das principais empresas farmacêuticas globais nesse mercado tem provocado um aumento nos custos de aquisição de vacinas, especialmente aquelas de última geração, e impõe limitações capazes de prejudicar e até mesmo impossibilitar o acesso por parte de populações, países e regiões mais vulneráveis, o que agrava as desigualdades existentes.

A indústria mundial de vacinas atravessa um novo e mais dinâmico período, pois é impulsionado pelo desenvolvimento de produtos de alto valor agregado para necessidades não atendidas em saúde, assim sendo, o segmento de vacinas voltou a figurar entre os mais promissores para a indústria farmacêutica mundial (LANDIM et al., [s.d.]). Essas tecnologias, aliadas à biologia molecular, genética e imunologia, permitem que diversos profissionais capacitados da saúde possam atuar em estudos e desenvolvimento de biotecnologias associadas (EMERICK; BERNARDO; MONTENEGRO, 2007).

A produção de vacinas é um campo em contínua evolução, marcado pelo surgimento de novas tecnologias e abordagens que têm o potencial de aprimorar a segurança, eficácia e acessibilidade das vacinas para a população em geral. A investigação dessas tecnologias assume relevância crucial na avaliação de seu potencial e aplicabilidade em distintos contextos, além de propiciar a identificação de desafios e oportunidades para sua utilização. Nesse sentido, a pandemia ocasionada pelo coronavírus (SARS-CoV-2) enfatizou a importância das medidas de prevenção e controle de infecções em todas as áreas da saúde.

Desta forma, este trabalho de revisão científica buscou o levantamento bibliográfico sobre os avanços biotecnológicos na produção de vacinas e sua relação com o profissional biomédico; permitindo, desta forma, a promoção da saúde e divulgação de conhecimento científico, que pode ajudar a identificar implicações práticas e políticas relacionadas, auxiliando na tomada de decisões e no desenvolvimento de estratégias eficazes.

METODOLOGIA

Este trabalho foi produzido através de uma revisão de literatura, e os estudos foram selecionados após uma abrangente pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed (*National Library of Medicine*), Lilacs (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Google acadêmico.

A pesquisa nos bancos de dados foi realizada entre maio e junho de 2023 e com o tema central: “Vacinação e avanços biotecnológicos” e subdivisões: “novas tecnologias na produção de vacinas”, “biotecnologia, biomédico e vacinas” e “produção de vacinas por biologia molecular”. Além de buscas utilizando as palavras chaves: “biotecnologia”, “vacinas”, “produção de vacinas”, “novas tecnologias na produção de vacinas” e “biomédico e biotecnologia”. Os artigos tiveram como base descritores criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido (<http://decs.bvs.br/homepage.htm>) a partir do MeSH - *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine* (NLM), que permite a terminologia em comum em português, inglês e espanhol.

Os preceitos de inserção dos artigos escolhidos para o desenvolvimento da pesquisa foram: Artigos publicados em revistas ordenadas nos elementos citados anteriormente, artigos publicados no dialeto inglês, português e espanhol, artigos publicados no período de 2020 a 2023. Não foram efetuadas restrições quanto as amostras (sexo, idade, formação). Foram rejeitados artigos que não eram relevantes aos descritores do tema predeterminado e que não abordassem a propagação do novo coronavírus.

Projeto desenvolvido e contemplado com bolsa PIBIC/UNIFIO.

DESENVOLVIMENTO

A novas tecnologias na produção de vacinas estão impulsionando avanços significativos na área da saúde pública. Vacinas baseadas em ácido nucleico, como mRNA e DNA, permitem uma resposta imune mais rápida e adaptável a variantes emergentes. O uso de vetores virais modificados e proteínas recombinantes também tem se mostrado eficaz no estímulo da resposta imune. Essas tecnologias oferecem vantagens como tempo reduzido de desenvolvimento, capacidade de resposta rápida a surtos e produção escalável.

VACINAS DE VÍRUS INATIVADOS

Essa tecnologia envolve o uso de vírus que foram inativados por tratamento com produtos químicos ou por radiação. Esses vírus não são capazes de causar doenças, mas ainda podem estimular o sistema imunológico a produzir uma resposta protetora (FIOCRUZ, 2022). Tecnologias tradicionais de produção de vacinas como as de vírus vivos atenuados e inativados vêm sendo utilizadas em diversos ensaios clínicos. Desta forma, preocupações com a biossegurança de vacinas atenuadas têm dificultado os estudos com essa plataforma, e algumas vacinas inativadas já estão em fase 3 de testes.

A vacina do laboratório chinês Sinovac, como por exemplo, utiliza a plataforma clássica de vírus inativado, com cultivo celular do vírus em células vero com posterior inativação (BUTANTAN, 2022). No Brasil, estabeleceu parceria com o governo do Estado de São Paulo, através do Instituto Butantan, e está sendo testada em profissionais de saúde de 12 centros brasileiros.

O estudo de fase 1 e 2, publicado no início de agosto do ano de 2020 pelos autores Lima *et al.* (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021a) testou diferentes esquemas com doses e intervalos de aplicação variáveis, mostrando soroconversão em 100% dos avaliados no estudo de fase 1 e nos que receberam uma segunda dose com 21 dias nos estudos de fase 2. Segundo os mesmos autores, ocorreu baixas taxas de efeitos adversos e a vacina foi aprovada para uso emergencial em profissionais de saúde na China.

VACINAS DE VÍRUS ATENUADOS

As vacinas atenuadas, também chamadas de vacinas de vírus atenuado, são produzidas pela geração de uma versão geneticamente enfraquecida do vírus que se replica em uma medida limitada, não causando nenhuma doença, mas induzindo respostas imunes semelhantes às induzidas por infecção natural (ALBUQUERQUE; DE SOUZA LEÃO DA COSTA CAMPOS, 2020). A diminuição da virulência (atenuação) pode ser alcançada adaptando o vírus a condições desfavoráveis, por exemplo, crescimento a temperatura mais baixa, crescimento em células não humanas ou por modificação racional do vírus pela modificação de códons ou pela exclusão de genes responsáveis por neutralizar o reconhecimento imunológico inato (MINISTÉRIO *et al.*, 2018).

Segundo os autores Biazzone *et al.* (BIAZZONO; HAGIWARA; CORRÊA, 2001) uma vantagem importante dessas vacinas é que elas podem ser aplicadas por via intranasal, após as quais induzem respostas imunes nas mucosas e podem proteger o trato respiratório superior, o principal portal de entrada do vírus. Em adição, como o vírus está se replicando no indivíduo vacinado, a resposta imune será ampla e, provavelmente, reconhecerá proteínas virais estruturais e não estruturais por meio de anticorpos e respostas imunes celulares. No entanto, as desvantagens dessas vacinas incluem preocupações de segurança e a necessidade de modificar o vírus, o que é demorado se realizado por métodos tradicionais e tecnicamente desafiador quando a genética reversa é usada (KRAMMER, 2020).

VACINAS DE SUBUNIDADES PROTEICAS

As denominadas vacinas de subunidades proteicas são compostas por fragmentos proteicos ou envelopes proteicos do vírus que mimetizam a estrutura viral. Atualmente, segundo os autores Leticia *et al.* (FERRAZ *et al.*, 2021) a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou em 2021 184 vacinas em ensaios pré-clínico e 91 em ensaios clínicos, e dentre estas últimas, 29 utilizam a tecnologia de subunidade proteica.

Abaixo, na tabela 1, são apresentados alguns exemplos de trabalhos científicos que utilizaram vacinas baseadas na tecnologia de subunidades proteicas para o tratamento da COVID-19.

Tabela 1: Vacinas para prevenir a COVID-19 baseadas em subunidades proteicas em fase 3 dos testes clínicos:

NOME DA VACINA	EMPRESA DESENVOLVEDORA	PAÍS DE ORIGEM	REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO
Nuvaxovid	Novavax	Austrália	NCT05372588
COVOVAX (formulação Novavax)	Serum Institute of India	Indonésia	NCT05433285
subunidade D614 vacina	Sanofi/GSK: SP/GSK	França	NCT05124171

Fonte: Elaboração com base em dados obtidos em (TRACKVACCINES, 2022) em 13/05/2023.

VACINAS DE VETOR VIRAL

Nessa tecnologia, um vírus inofensivo é modificado para carregar um gene do vírus que se deseja proteger contra. Quando a vacina é administrada, o vírus inofensivo infecta as células do corpo, que então produzem a proteína viral e estimulam uma resposta imunológica. Segundo os pesquisadores Kirk *et al.* (KIRK et al., 2023). A tuberculose é um problema de saúde público pensando nisso os pesquisadores buscam novas vacinas efetivas contra que devem ter como objetivo estimular respostas robustas de células T na mucosa pulmonar para alcançar alta eficácia protetora a um novo vetor de vacina viral baseado no vírus Pichinde recombinante (KIRK et al., 2023).

As tecnologias tradicionais de produção de vacinas como as de vírus vivos atenuados e inativados vêm sendo utilizadas em diversos ensaios clínicos. Preocupações com a biossegurança de vacinas atenuadas têm dificultado os estudos com essa plataforma, e algumas vacinas inativadas já estão em fase 3 de testes.

VACINAS DE RNA MENSAGEIRO

Essa tecnologia envolve a entrega de uma molécula de RNA mensageiro que instrui as células do corpo a produzir uma proteína viral específica. Essa proteína estimula uma resposta imunológica (PFIZER, 2021).

As vacinas de RNA mensageiro têm demonstrado, em geral, um excelente perfil de segurança e com boas respostas imunes celular e humoral. Tem a vantagem de serem produzidas em maior escala, por se tratar de produtos sintéticos, e a desvantagem de serem produtos que requerem conservação em congelamento. O RNA vacinal é envolto em uma camada lipídica, evitando assim, sua degradação. Até o ano de 2021, nenhuma vacina de DNA alcançou a fase 3 em ensaios clínicos (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021b).

A vacina produzida pelo laboratório americano Pfizer em parceria com a empresa de biotecnologia alemã BioNTech também é baseada em mRNA e demonstrou uma boa resposta na indução de imunidade humoral e celular durante os estudos de fase 1 e 2. Os resultados obtidos revelaram títulos de anticorpos neutralizadores, em média, de 1,8 a 2,8 vezes maiores do que aqueles observados em um painel de soros humanos convalescentes da COVID-19. O estudo de fase 3

teve início em agosto do ano 2020 e envolve cerca de 30 mil participantes em países como Brasil, Argentina e Alemanha, além dos Estados Unidos (BOLLMAN et al., 2023) .

VACINAS DE DNA

A vacina de DNA é uma nova tecnologia de imunização que utiliza um plasmídeo de DNA como vetor para expressar antígenos e estimular a resposta imune do organismo. Essa abordagem difere das vacinas tradicionais, que utilizam proteínas, vírus ou bactérias inativadas como antígenos (ZHANG et al., 2023). Ainda segundo os mesmos autores, o plasmídeo de DNA é um pequeno fragmento de DNA circular que pode ser introduzido nas células do organismo por meio de um processo chamado eletroporação; uma vez dentro das células, o plasmídeo de DNA é capaz de expressar o antígeno desejado, que é reconhecido pelo sistema imune como um invasor estranho e estimula a produção de anticorpos específicos para combater essa ameaça. Uma das principais vantagens da vacina de DNA é a sua capacidade de induzir uma resposta imune robusta e duradoura. Como o plasmídeo de DNA é capaz de expressar o antígeno de forma contínua, a resposta imune é mantida por um longo período. Além disso, as vacinas de DNA são mais estáveis e fáceis de armazenar do que outras vacinas, o que as torna mais acessíveis em áreas remotas e de difícil acesso (LEDESMA-FELICIANO et al., 2023).

Apesar das vantagens potenciais, as vacinas de DNA ainda estão em estágio inicial de desenvolvimento e apresentam alguns desafios. Uma das principais limitações é a baixa eficiência da transferência do plasmídeo de DNA para as células do organismo, o que pode resultar em uma resposta imune insuficiente. Além disso, a segurança a longo prazo das vacinas de DNA ainda precisa ser avaliada, já que há preocupações com o potencial de integração do DNA do plasmídeo no genoma do paciente. Para tanto, essa tecnologia é semelhante às vacinas de RNA mensageiro, mas em vez de entregar RNA mensageiro, a vacina entrega um pedaço de DNA que instrui as células do corpo a produzir uma proteína viral específica (MARY L. (NORA) DISIS, 2022).

BIOMÉDICO NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

O papel do biomédico especializado em imunologia é estudar o mecanismo de proteção do organismo contra doenças infecciosas causadas por micro-organismos. Isso envolve uma compreensão aprofundada do sistema imunológico e

dos mecanismos pelos quais ele identifica e combate invasores estrangeiros, incluindo bactérias, vírus e outros patógenos. Através de sua pesquisa e análise, o biomédico em imunologia ajuda a desenvolver novas estratégias para prevenir, diagnosticar e tratar doenças infecciosas, promovendo a saúde e o bem-estar da população. Por exemplo o estudo feito para a produção das vacinas para a COVID-19, foi preciso um tempo para se ter conhecimento do vírus, e quem faz esse processo é o imunologista (LUIZA SCHIAVONE et al., 2020).

A Normativa 01/2020 do Conselho Federal de Biomedicina (CFBM) estabelece que o biomédico habilitado em Imunologia, e devidamente registrado no Conselho Regional de Biomedicina, pode assumir a responsabilidade técnica de serviços que realizam vacinação humana (CRBM, 2020). Os biomédicos desempenham um papel de suma importância no contexto atual, pois possuem a capacitação necessária para compreender áreas como biotecnologia, genética, biologia molecular e mecanismos da resposta imunológica, incluindo as ações das vacinas. Assim, graças a essa formação multidisciplinar, eles são capazes de contribuir significativamente para a pesquisa e desenvolvimento de novas terapias e tratamentos, bem como para a promoção da saúde pública e prevenção de doenças. A compreensão dos biomédicos nesses campos é fundamental para a identificação de novos avanços e abordagens inovadoras na área da saúde (GARNELO, 2011) e, por consequência, são centrais no desenvolvimento de novas abordagens para o controle de doenças infecciosas.

A relação entre as tecnologias de vacinas e os biomédicos é de suma importância para a ciência, pois as vacinas são produtos biológicos que requerem conhecimentos e habilidades especializadas para seu desenvolvimento, produção e avaliação. Os biomédicos desempenham, desta forma, um papel fundamental, contribuindo com sua experiência em áreas como biologia molecular, imunologia e farmacologia para o desenvolvimento de novas tecnologias de vacinas e aprimoramento das tecnologias existentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As vacinas são uma das intervenções médicas mais eficazes para prevenir doenças infecciosas. Novas tecnologias têm permitido o desenvolvimento de vacinas mais seguras e eficazes, incluindo a utilização de vetores virais, RNA mensageiro e DNA recombinante, por exemplo. As vacinas são vitais na prevenção de doenças

infecciosas; para tanto, os biomédicos desempenham um papel fundamental na pesquisa e desenvolvimento destes imunizantes, desde a fase de testes em animais até aos ensaios clínicos em humanos. As revisões bibliográficas, como a apresentada neste trabalho, são ferramentas valiosas para os pesquisadores, permitindo que eles avaliem e interpretem criticamente a literatura existente, fornecendo informações importantes para pesquisas futuras.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à UNIFIO.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, DE L. E. J.; DE SOUZA LEÃO DA COSTA CAMPOS, S. R. **Vaccine development against neglected tropical diseases. Cadernos de Saude Publica.** Fundacao Oswaldo Cruz, , 2020.

ARROYO, L. H. et al. Áreas com queda da cobertura vacinal para BCG, poliomielite e tríplice viral no Brasil (2006-2016): mapas da heterogeneidade regional. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 4, p. e00015619, 6 abr. 2020.

BIAZZONO, L.; HAGIWARA, M. K.; CORRÊA, A. R. Avaliação da resposta imune humoral em cães jovens imunizados contra a cinomose com vacina de vírus atenuado. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, n. 5, p. 245–250, 2001.

BOLLMAN, B. et al. An optimized messenger RNA vaccine candidate protects non-human primates from Zika virus infection. **npj Vaccines**, v. 8, n. 1, p. 58, 20 abr. 2023.

BUTANTAN, I. **Entenda como funciona a tecnologia de vírus inativado usada na CoronaVac.** [s.l.: s.n.]. 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: 6 maio. 2023.

CRBM. **Normativa permite que biomédico seja RT de serviço de vacinação humana.**

EMERICK, M. C.; BERNARDO, K.; MONTENEGRO, M. **Novas Tecnologias na Genética Humana: Avanços e Impactos para a Saúde.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.ghente.org>>.

FERNANDES, T. M. **Vacina Antivariólica: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808- 1920.** [s.l.] Editora FIOCRUZ, 2010.

FERRAZ, L. G. W. et al. **MINISTÉRIO DA ECONOMIA INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL VACINAS À BASE DE SUBUNIDADE PROTEICA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e**

pedidos de patentes. [s.l: s.n.]. Disponível em:
<<https://www.wipo.int/classifications/ipc/ipcpub/>>.

FIOCRUZ. **Vacinas virais.** Disponível em:
<<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>>. Acesso em: 28 abr. 2023.

GADELHA, C. A. G. et al. Access to vaccines in Brazil and the global dynamics of the Health Economic-Industrial Complex. **Cadernos de Saude Publica**, v. 36, 2020.

GARNELO, L. Aspectos socioculturais de vacinação em área indígena. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 18, n. 1, p. 175–190, mar. 2011.

KIRK, N. M. et al. Recombinant Pichinde viral vector expressing tuberculosis antigens elicits strong T cell responses and protection in mice. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 8 fev. 2023.

KRAMMER, F. **SARS-CoV-2 vaccines in development.** *Nature* Nature Research, , 22 out. 2020.

LANDIM, A. et al. **Tendências internacionais e oportunidades para o desenvolvimento de competências tecnológicas na indústria brasileira de vacinas.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.bndes.gov.br/bibliotecadigital>>.

LEDESMA-FELICIANO, C. et al. **Improved DNA Vaccine Delivery with Needle-Free Injection Systems.** *Vaccines* MDPI, , 1 fev. 2023.

LIMA, E. J. DA F.; ALMEIDA, A. M.; KFOURI, R. DE Á. Vaccines for COVID-19 - state of the art. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, n. suppl 1, p. 13–19, 24 fev. 2021a.

LIMA, E. J. DA F.; ALMEIDA, A. M.; KFOURI, R. DE Á. Vaccines for COVID-19 - state of the art. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, n. suppl 1, p. 13–19, 24 fev. 2021b.

LIMA, J. V. DE S. et al. THE IMPORTANCE OF SOCIETY'S KNOWLEDGE ABOUT VACCINATION: FAKE NEWS, HISTORICAL CONTEXT, AND LITERATURE REVIEW. **Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 14, n. v14n2, p. 1, 2023.

LUIZA SCHIAVONE, A. G. et al. **O PAPEL DO BIOMÉDICO IMUNOLOGISTA E O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS.** [s.l: s.n.]. Disponível em:
<<https://crbm5.gov.br/normativa-permite-que-biomedico-seja-rt-de-servico-de->>.

MARY L. (NORA) DISIS, M. K. A. G. P. Y. L. P. ET AL. Segurança e resultados de uma vacina de DNA plasmidial que codifica o domínio intracelular ERBB2 em pacientes com câncer de mama positivo para ERBB2 em estágio avançado Um ensaio clínico não randomizado de fase 1. 3 nov. 2022.

MINISTÉRIO, DA et al. **Doutorado em Medicina Tropical.** [s.l: s.n.].

NEVES, R. G. et al. Trend in the availability of vaccines in Brazil: PMAQ-AB, 2012, 2014, and 2018. **Cadernos de Saude Publica**, v. 38, n. 4, 2022.

PFIZER. **Vacina de RNA mensageiro**. Disponível em: <<https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/vacina-de-rna-mensageiro>>. Acesso em: 28 abr. 2023.

POSTMA, M. et al. Capturing the value of vaccination within health technology assessment and health economics: Country analysis and priority value concepts. **Vaccine**, v. 40, n. 30, p. 3999–4007, 26 jun. 2022.

SANDOVAL, C. et al. **Effectiveness of mRNA, protein subunit vaccine and viral vectors vaccines against SARS-CoV-2 in people over 18 years old: a systematic review**. **Expert Review of Vaccines** Taylor and Francis Ltd., , 2023.

TRACKVACCINES. **VACINAS CANDIDATAS EM ENSAIOS CLÍNICOS**. Disponível em: <<https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>>. Acesso em: 28 abr. 2023.

WHO. **VACINAS EXPLICADAS**. Disponível em: <<https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/safety-of-covid-19-vaccines>>. Acesso em: 28 abr. 2023.

ZHANG, X. et al. **Insight into the current Toxoplasma gondii DNA vaccine: a review article**. **Expert Review of Vaccines** Taylor and Francis Ltd., , 2023.