



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Olívia Maria Beligoli Neiva

A UTILIZAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS NA PRODUÇÃO DE VACINAS: o uso do RNAm

Juiz de Fora
2023

Olívia Maria Beligoli Neiva

**A UTILIZAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS NA PRODUÇÃO
DE VACINAS: o uso do RNAm**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.
Orientadora: Me. Nathália Barbosa do
Espírito Santo Mendes

Juiz de Fora
2023

Olívia Maria Beligoli Neiva

**A UTILIZAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS NA PRODUÇÃO
DE VACINAS: o uso do RNAm**

BANCA EXAMINADORA

Profa. Me. Nathália Barbosa do E. Santo Mendes

Profa. Me. Anna Marcella Neves Dias

Profa. Danielle Zimmermann

Juiz de Fora
2023

A UTILIZAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS NA PRODUÇÃO DE VACINAS: o uso do RNAm

THE USE OF NEW TECHNOLOGIES IN VACCINE PRODUCTION: the use of RNAm

OLÍVIA MARIA BELIGOLI NEIVA¹, NATHÁLIA BARBOSA DO ESPÍRITO SANTO MENDES²

Resumo

Introdução: As vacinas são imunizantes que utilizam em sua composição substâncias biológicas do agressor ou até mesmo o próprio agente, cuja função é estimular o Sistema Imunológico a gerar uma resposta de defesa ao causador em questão. Sendo responsáveis por diversas erradicações e prevenções a surtos de vários tipos de doenças, as atenções se voltaram para esse método com o início da pandemia do vírus SARS-CoV2, causador da COVID-19. Nesse cenário uma tecnologia já pesquisada há muito tempo ganha destaque: as vacinas de RNAm.

Objetivo: Analisar o desenvolvimento de novas plataformas vacinais, enfatizando as tecnologias aplicadas, em especial, a plataforma de RNAm. **Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura, com busca nas bases de dados SciELO, Pubmed, BVS/Bireme, portal da FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz), portal de notícias do Instituto Butantan, além de resoluções, livros e dissertações, publicados entre os anos de 2010 a 2023. **Revisão de literatura:** As vacinas de RNAm são importantes representantes do avanço biotecnológico na proteção da população e prevenção a doenças, fato afirmado principalmente por seu perfil positivo em ensaios clínicos e por suas vantagens centrais, sendo elas: são processos de rápida formulação, podendo ser produzidas lotes clínicos em alta escala dentro de semanas; são de alta potência por terem mecanismos ágeis de execução; flexibilidade, porque o RNAm pode ser facilmente modificado; não requerem cultura e fermentação; o processo é livre de células, por se tratar de produtos sintéticos; a eficácia e segurança, mostrando até o momento um perfil positivo de resposta do sistema imunológico, com poucos efeitos colaterais e sem riscos graves. **Considerações finais:** A revolução biotecnológica vista nos tempos modernos tem nos proporcionado maior entendimento e conhecimento de

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – MG.

² Professora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – MG, Mestre.

vários tipos de tecnologias empregadas na área da saúde e também em outras. O desenvolvimento de vacinas a partir do RNAm se mostrou como um salto na modernidade quando se diz respeito a formas de imunização, portanto, é fundamental compreender todo o contexto em que foi desenvolvida, como é produzida, aplicada, classificada e além de tudo, estimular a vacinação na sociedade atual para que vidas sejam preservadas.

Descritores: Vacinas, Vacinas de mRNA, Tecnologia Biomédica, Sistema Imunológico.

Abstract

Introduction: Vaccines are immunizers that use in their composition biological substances from the aggressor or even the agent itself, whose function is to stimulate the Immune System to generate a defense response to the cause in question. Responsible for eradicating and preventing outbreaks of various types of disease, attention turned to this method with the onset of the SARS-CoV2 virus pandemic, which caused COVID-19. In this scenario, a technology that has been researched for a long time has come to the fore: RNAm vaccines. **Objective:** Analyze the development of new vaccine platforms, emphasizing the technologies applied, in particular, the RNAm platform. **Methods:** A literature review was carried out, searching the SciELO, Pubmed, BVS/Bireme databases, the FIOCRUZ (Oswaldo Cruz Foundation) portal, the Butantan Institute news portal, as well as resolutions, books and dissertations published between 2010 and 2023. **Literature review:** The mRNA vaccines are important representatives of the biotechnological advance in the protection of the population and the prevention of diseases, a fact affirmed mainly by their positive profile in clinical trials and by their central advantages, which are: they are rapid formulation processes, and can be produced in high-scale clinical batches within weeks; they are high-potency because they have agile execution mechanisms; flexibility, because the mRNA can be easily modified; they do not require culture and fermentation; the process is cell-free, because they are synthetic products; efficacy and safety, showing to date a positive immune system response profile, with few side effects and no serious risks. **Final considerations:** The biotechnological revolution seen in modern times has given us a greater understanding and knowledge of various types of technology used in the health sector and elsewhere. The development of vaccines based on RNAm has proved to be a leap forward in terms of immunization, so it is essential to understand the whole context in which it was developed, how it is produced, applied, classified and, above all, to encourage vaccination in today's society so that lives can be preserved.

Keywords: Vaccines, mRNA Vaccines, Biomedical Technology, Immune System.

INTRODUÇÃO

As vacinas são um tipo de método de prevenção a muitas doenças ainda presentes na sociedade atual. Elas são compostas por agentes similares aos microrganismos causadores da doença, por toxinas e componentes desses agentes, por materiais genéticos ou até mesmo pelo próprio agente agressor. Com atuação no Sistema Imunológico, elas o estimulam a gerar memória imunológica que combatem os causadores de doenças quando acontece o contato com o organismo, sendo esses causadores, vírus ou bactérias.¹

Com a primeira idealização ainda no século XVIII, por Edward Jenner, as vacinas são uma das maiores evidências do avanço biotecnológico moderno no que diz respeito à imunização da população. Desde então, através desse método, que é empregado por diversas organizações de saúde, muitas doenças já foram consideradas erradicadas, como por exemplo, a varíola, responsável por 10% dos óbitos totais e um terço das mortes entre crianças na Inglaterra, ainda no século XVIII.²

No Brasil, são ofertadas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) mais de 19 tipos de vacinas para atender crianças, adultos, gestantes, idosos e grupos de pessoas portadoras de alguma condição específica. Esses imunizantes são distribuídos para as milhares de salas de vacinação encontradas nas Unidades Básicas de Saúde de todo país, sendo assim, de fácil acessibilidade à toda a população brasileira.³

Como citado anteriormente, as vacinas utilizam como composição substâncias biológicas do agressor ou até mesmo o próprio, para ativação do Sistema Imune e preparação de defesa contra os invasores. Porém, ao longo de muitos anos, pesquisadores de todo o mundo se esforçam para desenvolver, não somente novos métodos de imunização, mas também novas formas e “matérias primas” para a produção daqueles já existentes, visando uma maior eficiência na proteção e aperfeiçoamento de todo o processo. No contexto atual, após um cenário pandêmico causado pelo vírus SARS-CoV2, que durou longos três anos, a atenção da sociedade direcionou-se, como nunca visto antes, para todo o segmento do processo vacinal, desde a sua origem até a sua distribuição e aplicação. Ainda nesse cenário, novas tecnologias tomaram ainda mais destaque como o caso das vacinas desenvolvidas através do uso de RNA mensageiro

(RNAm).⁴

O emprego do RNAm consiste no uso do mecanismo celular do hospedeiro para combinar em uma proteína viral, gerando uma autoproteção. Ademais, como vantagem a ser exposta, esse tipo de mecanismo gera um aumento na segurança e confiança por parte dos usuários, facilidade no aumento da produção e eficácia terapêutica já comprovada.⁴

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as vacinas são responsáveis por evitar, anualmente, até três milhões de mortes por doenças passíveis de prevenção, sendo o caminho mais eficiente no combate a doenças infecto-contagiosas e imunização de toda população mundial.⁵

No cenário da pandemia e pós-pandêmico, houve uma crescente procura por conhecer os segmentos que envolvem o desenvolvimento e distribuição de vacinas, por parte da população mundial. Portanto, tornou-se importante a compreensão de como são realizados esses processos, enfatizando o emprego das tecnologias modernas, na busca pela clara compreensão e a elucidação da relevância vacinal.⁶

Para tanto, os objetivos do presente estudo foram abordar o desenvolvimento de novas plataformas vacinais, enfatizando as tecnologias aplicadas, em especial, a plataforma de RNAm.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio dos bancos de dados como SciELO (Scientific Eletronic Library Online), NCBI-Pubmed (National Center for Biotechnology Information), BVS/Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde), portal da FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz), portal de notícias do Instituto Butantan, além de resoluções, livros e dissertações. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, publicados no período de 2010 a 2023.

Para revisão da literatura foram utilizados os descritores: vacinas, RNAm, plataformas vacinais e tecnologia, que foram usados isolados ou em combinação na busca de artigos científicos e outros materiais bibliográficos, para leitura e compilação dos mesmos.

REVISÃO DE LITERATURA

Vacinas: conceito e histórico

As vacinas são imunizantes que induzem uma resposta, com efeito preventivo ou terapêutico, do sistema imunológico, responsável exatamente por gerar essas respostas frente a uma doença. O estado de imunidade diz respeito a capacidade de resistência a um agente causador, induzida pela exposição prévia do sistema ao próprio agente ou suas subunidades. Essas formulações são de administração geralmente simples e de fácil utilização na clínica. Acerca da sua composição, ela pode ser por diversos elementos químicos e biológicos, comportando um ou mais agente em sua constituição, podendo ser chamadas, respectivamente, como monovalentes ou combinadas. Os elementos que formam esse produto podem ser modificados e/ou purificados a partir dos microrganismos causadores da doença em questão, sendo vírus, bactérias ou suas frações, cultura de células obtidas durante o processo de fabricação, proteínas, agentes conservantes e outros.^{6,7}

Esse método de controle de doenças se mostra como a melhor estratégia de prevenção a doenças graves, de proteção da sociedade frente a essas doenças e com o melhor resultado custo-benefício aplicado a saúde pública desde seu primeiro desenvolvimento, datado há mais de 200 anos. Isso, devido ao fato de que a partir da primeira dose recebida o organismo já começa a produção de anticorpos contra os antígenos específicos, gerando uma imunização à reinfecção do agente em questão.⁷

O pioneirismo vacinal teve origem com o desenvolvimento da primeira vacina pelo médico inglês Edward Jenner, em 1776. Após duas décadas de experimentos e estudos profundos, Jenner chegou a descoberta da vacina contra a varíola bovina, responsável por cerca de 10% dos óbitos totais da Inglaterra no século XVIII, sendo um terço entre crianças. Originalmente, elas eram empregadas na profilaxia de infecções, sendo baseadas no princípio de que um contato prévio com o antígeno origina uma resposta mais rápida e eficiente do sistema imunológico. A contribuição de médicos e pesquisadores ao longo dos séculos, como a introdução do termo “vacinação” por Louis Pasteur, trouxeram uma nova era para a medicina,

juntamente com inúmeros benefícios para a sociedade através de estratégias de prevenção e programas de vacinação em massa. Essas ações já foram responsáveis pela erradicação de várias doenças em todo mundo, destaque para o primeiro foco, a varíola, classificada como uma das doenças mais devastadoras da humanidade, ela foi considerada como erradicada em 1980, pela Organização Mundial da Saúde (OMS).^{9,10}

A revolução biotecnológica moderna trouxe uma significativa mudança na maneira como se enxerga, pensa e desenvolve novas vacinas. Essas mudanças refletem no avanço em tecnologias que trazem perspectivas de futuro na descoberta de novos antígenos, adjuvantes, vetores e sistema de entrega.⁸

Classificação das Vacinas

Desde as primeiras elaborações, embora boa parte das vacinas administradas atualmente ainda sejam frutos de metodologias de meados do século XX, a pesquisa vacinal se move em direção ao emprego de frações cada vez menores desses patógenos e ao desenvolvimento de novas tecnologias que culminem em vacinas cada vez mais seguras, de diferentes tipos e mais eficazes. Desse modo, a classificação das vacinas é feita em três grandes grupos ou gerações, levando em razão as estratégias ou conceitos usados na preparação do princípio ativo, ou seja, os antígenos vacinais.⁸

As vacinas de primeira geração são aquelas que empregam na sua composição o microrganismo vivo e atenuado, como a BCG, ou morto e inativado, exemplificado pela vacina contra *Bordetella pertussis*. Em primeiro caso são obtidos através da passagem por um hospedeiro não natural ou por meios desfavoráveis a esse agente. Assim, quando em contato com o indivíduo se multiplica, mas não causa a doença em si e estimula o sistema imune a partir da imunidade humoral e celular. Já a inativação é feita por aplicação de calor, agentes químicos, como o fenol ou ainda pela ação da radiação, se tornando incapazes de se multiplicarem, mas conservando suas estruturas e componentes.⁹

As de segunda geração, ou de subunidades, são potencialmente mais seguras que aquelas desenvolvidas a partir de microrganismos vivo atenuados e surgiram pelo raciocínio de que a proteção a algum patógeno pode ser obtida pelo

estímulo de produzir anticorpos para um único alvo, ou seja, a imunidade humoral, podendo ser uma toxina, que seja responsável pelos sintomas da doença, ou até mesmo açúcares de superfície, que permitem o sistema imunológico dos hospedeiros neutralizar e eliminar bactérias que se propagariam rapidamente. Destacam-se nessa classificação as vacinas acelulares que empregam toxoides (toxinas purificadas e inativadas por tratamento químico), proteínas e polissacarídeos purificados, tendo como exemplo a antitetânica, antidiftérica, hepatite B e as vacinas voltadas para controle de meningite meningocócica e pneumonia.^{9,10}

Por fim, nas vacinas de terceira geração, em conceito, é empregada a informação genética do agressor, passando o paciente a expressar permanentemente a proteína exógena, como uma resposta celular e humoral, estimulando o próprio sistema imune. Em geral, também são chamadas de vacinas gênicas ou de DNA, onde existe a introdução de genes e seus fragmentos, codificando antígenos imunogênicos, em vetores virais ou em DNA plasmidial. Os imunizantes de terceira geração representam uma forma de desenvolver imunoterapias devido a introdução das técnicas que envolvem DNA recombinante à pesquisa e tornaram-se instrumento válido para desenvolver vacinas com características terapêuticas.^{10, 11}

Plataformas Vacinas de RNAm

No ano de 2020, com a emergência na saúde mundial e o decreto de que a Covid-19 (síndrome respiratória aguda), estava em estágio de pandemia, os cientistas de todo mundo se depararam com a necessidade de se unirem frente a um único objetivo: a proteção de toda população, sendo ela momentânea e preventiva, ou seja, as vacinas entravam em foco. O impacto econômico e humanitário que a pandemia da Covid-19 causava motivou a utilização de novas plataformas e tecnologias na produção de vacinas, com o intuito não só de avanço nas pesquisas, mas o cenário mundial precisava de medidas rápidas e eficazes.¹² Somada ao fato de que a sequência genética do vírus foi precocemente divulgada em 11 de janeiro de 2020, a possibilidade de desenvolver vacinas de RNA contra a Covid-19 estabeleceu intensas atividades de pesquisa e ensaios clínicos para desenvolvê-la em um tempo recorde. A tecnologia de RNAm (RNA mensageiro) é uma plataforma estudada há muitos anos, porém o seu avanço

frente as vacinas para a Covid-19 representaram uma mudança fundamental no caminho tradicional para a liberação de vacinas, que levam cerca de dez anos para serem administradas na população.¹³

Para compreender esse novo método, é preciso primeiro entender que nas células humanas, tem-se o DNA, que é uma molécula presente em todas as células do indivíduo, sendo armazenadora das informações genéticas. O RNA é uma molécula complementar que leva instruções genéticas para a síntese de proteínas e de outras funções biológicas, de acordo com as informações contidas no DNA. Existem também os ribossomos, que são estruturas do citoplasma da célula que efetivamente produzem as proteínas com as orientações trazidas pelo RNAm. Assim, as vacinas de RNAm têm como base a obtenção de RNAm transcrito do DNA do patógeno em que se deseja proteção, para que, após a entrada na célula humana, esse RNAm seja usado na produção de proteínas específicas contendo propriedades antigênicas. Portanto, ao invés de injetar o microrganismo atenuado ou inativo, a vacina de RNA orienta as células humanas a produzirem uma proteína específica do próprio agente, que vai estimular a resposta imunológica do organismo contra esse agressor.^{12,14,15}

Mecanismos de Ação das Novas Plataformas Vacinais

O avanço da biologia molecular e a capacidade de sequenciamento de genomas trouxe várias oportunidades para a fabricação de vacinas, sendo priorizadas aquelas constituídas por fragmentos de RNAm ou DNA que codificam proteínas virais específicas. Uma vez que o imunógeno é administrado no paciente, ele é conduzido até as células e capturado pelas células apresentadoras de antígenos, as APCs, e é no interior dessas células que são geradas as proteínas de interesse, de acordo com as informações contidas no RNAm. Essas proteínas são expressas na superfície da célula para que o processo de defesa seja desencadeado. Com isso, os linfócitos T detectam a proteína estranha e recrutam linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos específicos contra o antígeno, além de serem capazes de desenvolver a memória imunológica protetora, humoral e celular.^{12,15}

Além disso, outras células chamadas linfócitos T citotóxicos reconhecem e destroem qualquer estrutura que exiba essa proteína. Quando a célula que

absorveu o RNAm sofre apoptose, a proteína e seus fragmentos liberados podem ser identificados e desencadear todo processo de proteção, demonstrando assim que o corpo é capaz de combater esses antígenos caso o indivíduo entre em contato com eles, ou até mesmo estimular respostas contra doenças já instaladas. É importante ressaltar que a molécula não contém outra informação, ou seja, não é capaz de realizar qualquer outra tarefa no organismo.¹²

De acordo com o alvo do imunizante, a condução do RNAm da membrana das células até o citoplasma pode ocorrer de maneiras diferentes, dependendo da disponibilidade e da estabilidade dele, uma vez que as ribonucleases (RNases- tipo de nucleasse que catalisa a degradação de RNA), presentes no organismo podem acabar degradando esse RNAm. Assim, há algumas classificações quanto ao tipo de transporte, como mostra abaixo, o quadro 1. Dessa forma, os mecanismos de transporte das moléculas de RNAm contidos nessa tecnologia podem ser usados de diferentes formas para facilitar a entrega do imunizante e garantir o estímulo mais eficaz.¹⁶

Quadro 1. Maneiras de condução do RNAm contido no imunizante, da membrana plasmática até o citoplasma das células.

Vacinas de RNAm não encapsuladas	Não utilizam moléculas transportadoras.
Baseadas em eletroporação <i>in vivo</i>	Entrega em pulsos elétricos de alta tensão, facilitando a penetração na membrana plasmática.
Baseadas em nanoemulsão catiônica	Um cátion estabiliza a molécula de RNAm que é dispersa entre uma fase oleosa e outra aquosa.
Fazem uso de lipídeos	Nanopartículas lipídicas (LNP).
Com uso de peptídeos	Confere proteção ao RNAm das RNases.

Fonte: Kowalski et al.¹⁶

Prosseguindo no fato de que as vacinas de RNAm representam um avanço biotecnológico notável, suas vantagens centrais contam com os seguintes fatos:

são processos de rápida formulação, podendo ser produzidas lotes clínicos em alta escala dentro de semanas; são de alta potência por terem mecanismos ágeis de execução; flexibilidade, porque o RNAm pode ser facilmente modificado; não requerem cultura e fermentação; o processo é livre de células, por se tratar de produtos sintéticos; a eficácia e segurança, mostrando até o momento um perfil positivo de resposta do sistema imunológico, com poucos efeitos colaterais e sem riscos graves.^{12,13,17}

Entretanto, devido a propriedades físico-químicas elas se mostram instáveis e requerem armazenamento em baixas temperaturas, o que as encarece e, dependendo do local que deve ser atendido, há uma maior dificuldade no processo de armazenamento e no transporte desses imunizantes, bem como no seu sistema de administração.¹⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As vacinas são importantes imunizantes que induzem uma resposta, com efeito preventivo ou terapêutico, do sistema imunológico frente a uma doença, sendo responsáveis pela erradicação e controle de diversas enfermidades já existentes no mundo. O avanço da biotecnologia moderna e a disseminação de técnicas inovadoras, como a manipulação genética, permitiram a introdução de novas estratégias na obtenção e produção de novas vacinas, otimizando assim suas maneiras de administração, formulação e trazendo também maior eficácia e segurança, sejam elas de primeira, segunda ou terceira geração. As vacinas de RNAm ganharam destaque nos últimos dois anos devido a pandemia da Covid-19, demonstrando grande maestria quando comparada aos outros métodos de produção, por sua segurança, facilidade de obtenção, baixo custo e flexibilidade.

É apenas o início de uma grande revolução biotecnológica na produção de vacinas e em outras áreas da saúde, que poderão, em um futuro próximo, combater diversos outros tipos de agressores, proporcionando saúde e segurança a toda população. Além disso, ainda é preciso estudos originais e aprofundados, para detectar qualquer efeito indesejável que possa surgir a longo prazo, e assim, cumprir nossa maior missão: a vida.

REFERÊNCIAS

1. Fundação Oswaldo Cruz. Bio-Manguinhos. Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso. [texto na internet]. 2016. [citado 2023 Ago 28]. [cerca de 4p.]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1263-vacinas-as-origens-importancia-e-os-novos-debates-sobre-seu-uso>
2. Aps LRMM, Piantola MAF, Pereira SA, Castroll JT, Santos FAO, Ferreira LCS. Eventos Adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. Saude Publica [periódico na internet]. 2018; [citado 2023 Mai 10]; 52 (40): [cerca de 13p]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/6T6JH8wZHMgqVsVkjZ85xLm/?lang=pt&format=pdf>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Calendário nacional de vacinação: 2022. [texto na internet]. 2022; [citado 2023 Mai 10]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao>.
4. Jain S, Venkataraman A, Wechsler ME, Peppas NA. Messenger RNA-based vaccines: Past, present, and future directions in the context of the COVID-19 pandemic. Adv Drug Deliv Rev. 2021: 179: 114000.
5. Brasil. Ministério da Saúde; Instituto Butantan. Imunização, uma descoberta da ciência que vem salvando vidas desde o século XVIII. [texto na internet]. 2021; [citado 2023 Ago 28]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/imunizacao-uma-descoberta-da-ciencia-que-vem-salvando-vidas-desde-o-seculo-xviii>.
6. Vilanova M. Vacinas e imunidade. Ciência elementar [periódico na internet]. 2020; [citado 2023 Ago 25]; 8 (02): [cerca de 8p]. Disponível em: <https://rce.casadasciencias.org/rceapp/pdf/2020/021/>
7. Moraes Junior SLAM, Menis EAL, Passos VCS, Neves LO, Quezadas AC. A evolução histórica do calendário vacinal brasileiro. Enfermagem atual [periódico na internet]. 2018 [citado 2023 Ago 25]; 85: [cerca de 5p]. Disponível em: http://revistaenfermagematual.com/arquivos/ED_85_REVISTA_23/09.pdf
8. Diniz MO, Ferreira LCS. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacina. Estudos avançados [periódico na internet]. 2010 [citado 2023 Set 30]; 24 (70): [cerca de 12p]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/zkfCDkm6tCH3cCzKgHRsCG/?format=pdf&lang=pt>
9. Braz LCC, Guimarães DT, Vaz MRF, Nóbrega FFF. Contribuições da biotecnologia no desenvolvimento e produção de vacinas de primeira, segunda e terceira gerações. Saúde e Ciência. 2014; 3(3): 189-206.
10. Aps LRMM, Piantola MAF, Pereira AS, Castro JT, Santos FAO, Ferreira

LCS. Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. Saúde Pública [periódico na internet]. 2018 [citado 2023 Set 30]; 52: [cerca de 13p]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/6T6JH8wZHMgqVsVkjZ85xLm/?format=pdf&lang=pt>

11. Alwis R, Chen S, Gan EG, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. EbioMedicine [periódico na internet]. 2020 [citado 2023 Set 30];55: [cerca de 7p]. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2820%2930143-2>
12. Figueiredo BQ, Neto AR, Coury BF, Araújo CQL, Queiroz JM, Sousa KK, et al. Covid-19 mRNA vaccines: a new window opens in the field of immunology. Research, Society and Development [periódico na internet]. 2021 [citado 2023 Set 30]; 10: [cerca de 7p]. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18818/16788>
13. Lima EDF, Almeida AM, Kfoury RA. Vacinas para Covid-19 – o estado da arte. Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2021; 21 (1): 521-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/hF6M6SFrhX7XqLPmBTwFfVs/?format=pdf&lang=pt>
14. Silva T, Almeida E. Vacinas Sars-Cov-2: principais características e perspectivas futuras. Higeia [periódico na internet]. 2021 [citado Set 30];[cerca de 9p]. Disponível em: https://repositorio.ipcb.pt/bitstream/10400.11/7577/1/07_Vacinas_SARS_CoV_2_principais_carateristicas_e_perspetivas_futuras_revisao_da_bibliografia.pdf
15. Quintanilha TM, Becker RO. Vacinas de RNAm: uma nova era na produção de imunizantes. Perspectiva: Ciência e Saúde [periódico na internet]. 2023 [citado 2023 Set 30]; 8(1); [cerca de 18p]. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/667-2492-1-PB.pdf>
16. Kowalski PS, Rudra A, Miao L, Anderson DG. Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery. Mol Ther. 2019; 27(4): 710-728. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453548/>
17. Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurunathan S, DeRosa F. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. Npj Vaccines [periódico na internet]. 2020 [citado 2023 Set 30]; 5(11): [cerca de 6p]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41541-020-0159-8#citeas>

