

O uso de vetores virais em vacinas: a vacina da COVID-19

The use of viral vectors in vaccine: the COVID-19 vaccine

DOI:10.34119/bjhrv5n3-254

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Eduarda Heringer Bernis

Graduanda em medicina pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Instituição: Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Endereço: Av. Professor Cristóvam Santos 120, Belvedere

E-mail: eduardabernis@hotmail.com

João Arthur Rodrigues Barbosa

Graduando em medicina pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Instituição: Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Endereço: Rua Juvenal Melo Senra, 219, Belvedere

E-mail: joaoarthur.97@hotmail.com

Ingridy Maria Diniz Melo Azevedo

Graduanda em medicina pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Instituição: Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Endereço: Rua São Paulo, 958, Jardim Alterosa

E-mail: ingridymdiniz.alves@gmail.com

Matheus Miranda Bichara

Graduando em medicina na Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Endereço: Rua Geraldo Lúcio Vasconcelos, 760, Buritis

E-mail: matheusbichara1997@gmail.com

Rayana Viegas Oliveira

Graduanda em medicina pela Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Instituição: Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, FASEH

Endereço: Rua Rio Espera, 23, Carlos Prates

E-mail: rayanaviegas07@gmail.com

RESUMO

As vacinas contra a COVID-19 utilizadas no país no Brasil são a CoronaVac, vacina de vírus inativado do laboratório Sinovac que tem apresentado eficácia geral de 50,39%, e a AstraZeneca, vacina de vetor viral de Oxford, que tem demonstrado eficácia geral de 70,42%. Desde fevereiro de 2021, foi aprovada pela Anvisa, a vacina da Pfizer, em parceria com o laboratório BioNTech, que usa a tecnologia de RNA mensageiro. A vacina de vetores virais do laboratório americano Johnson & Johnson também foi aprovada para uso emergencial. As vacinas com vetores virais contêm o vírus atenuado ou inativado como carreador de gene que codifica uma proteína de interesse do patógeno, capaz de gerar imunidade. Estudos recentes com vacinas vetorais contra o SARS-COV-2 não demonstraram incorporação, mas ainda são necessários dados que discutam os efeitos dessa tecnologia a longo prazo. A tecnologia de

vetores virais são uma nova plataforma que tem sido estudada em vários centros de pesquisa. Todavia, por ser algo novo, seu uso ainda é desafiador. O uso de vetores virais recombinantes surgiu como um atraente instrumento para o desenvolvimento de vacinas contra doenças de difícil controle e estão sendo amplamente utilizados no contexto atual.

Palavra-chave: vacina, COVID-19, imunização, vacina para COVID-19, vetores virais.

ABSTRACT

The vaccines used against COVID-19 in Brazil are CoronaVac, an inactivated virus vaccine from the Sinovac laboratory, which has shown an overall efficacy of 50.39%, and AstraZeneca, an Oxford viral vector vaccine, which has shown an overall efficacy of 70.42%. Since February 2021, Pfizer's vaccine has been approved by Anvisa, in partnership with the BioNTech laboratory, which uses messenger RNA technology. The viral vector vaccine from the American laboratory Johnson & Johnson has also been approved for emergency use. Vaccines with viral vectors contain the attenuated or inactivated virus as a gene carrier that encodes a protein of interest to the pathogen, capable of generating immunity. Recent studies with vector vaccines against SARS-COV-2 have not demonstrated incorporation, but data are still needed to discuss the long-term effects of this technology. Viral vector technology is a new platform that has been studied in several research centers. However, being something new, its use is still challenging. The use of recombinant viral vectors has emerged as an attractive tool for the development of vaccines against difficult-to-control diseases and are being widely used in the current context.

Keywords: vaccine, covid-19, immunization, vaccine for COVID-19, viral vector vaccine.

1 INTRODUÇÃO

A história da vacina teve início no século XVIII, quando o médico inglês Edward Jenner utilizou a vacina para prevenir a infecção viral pela varíola, que foi a primeira doença infecciosa a ser erradicada por uma vacina. O termo “vacina” foi oficializado em 1881 por Louis Pasteur, e desde então, diversos estudos acerca do tema têm sido realizados (FIOCRUZ, 2019). De acordo com o dicionário Michaelis, a definição de vacina seria uma suspensão de microrganismos patogênicos mortos ou atenuados que, introduzida no organismo, determinará a formação de anticorpos capazes de imunizar o paciente contra o vírus em questão. Considera-se, então, as vacinas como imunizantes ativos capazes de promover proteção a determinados patógenos.

Com a pandemia da COVID-19, evidenciou-se a importância e a necessidade da manutenção da vacinação. Em contrapartida, observa-se a queda na procura de vacinas para prevenção de outras enfermidades. Sendo os programas de imunização considerados serviços essenciais de saúde, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunização adotou medidas para que o serviço de vacinação não seja interrompido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). No Brasil, são distribuídas aproximadamente 300 milhões de doses de imunobiológicos

por ano. Desde 2015 observa-se queda da cobertura vacinal, que se agravou durante a pandemia do novo coronavírus. De acordo com o Ministério da Saúde (MS), a redução na procura de vacinação nesse período pode se dar devido à relutância da comunidade ou devido às recomendações de distanciamento social.

Apesar da citada queda na cobertura vacinal, um levantamento feito com as secretarias de saúde e divulgado por um consórcio dos veículos de imprensa brasileiros aponta que pelo menos uma dose de vacina foi aplicada em quase 17 milhões de brasileiros até o dia 30 de março de 2021, enquanto quase cinco milhões já tomaram as duas doses necessárias para a imunização. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). As vacinas utilizadas no país, até então, são a CoronaVac, vacina de vírus inativado do laboratório Sinovac que tem apresentado eficácia geral de 50,39%, e a AstraZeneca, vacina de vetor viral de Oxford, que tem demonstrado eficácia geral de 70,42% (REDE D'OR, 2020). Em fevereiro de 2021, foi aprovada pela Anvisa, para uso emergencial, a vacina da Pfizer, em parceria com o laboratório BioNTech, que usa a tecnologia de RNA mensageiro. A vacina de vetores virais do laboratório americano Johnson & Johnson também foi aprovada para uso emergencial no Brasil, e a previsão é de que esta vacina comece a ser aplicada no país a partir do segundo semestre de 2021. Além disso, outra opção disponível no mercado, é a vacina russa Sputnik V, que também usa a tecnologia de vetores virais, mas que ainda não foi aprovada pela Anvisa para o uso no Brasil.

As vacinas com vetores virais contêm o vírus atenuado ou inativado como carreador de gene que codifica uma proteína de interesse do patógeno, capaz de gerar imunidade (SBI, 2021). Estudos recentes com vacinas vetoriais contra o SARS-COV-2 não demonstraram incorporação, mas ainda são necessários dados que discutam os efeitos dessa tecnologia a longo prazo.

2 MÉTODO

Este artigo é uma revisão narrativa realizada no período de julho de 2020 a abril de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados PUBMED/Scielo, do Ministério da Saúde, da Sociedade Brasileira de Imunologia e FIOCRUZ. Foram utilizados os descritores “*vaccine*”, “*covid-19*”, “*immunization*”, “*vaccine for COVID-19*”, “*viral vector vaccine*”. Nesta busca, foram encontrados 4.540 artigos, posteriormente submetidos a critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2015 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Após os critérios de seleção, restaram 47 resultados que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados

de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: tipos de vacinas, vacinas atenuadas, inativadas, de proteínas recombinantes e de vetores virais.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

O Brasil tem sido um país exemplo em todo o mundo quanto às políticas de imunização. A primeira vacina a chegar ao país foi a vacina contra a varíola, em 1804. Quase um século depois, entre 1900 e 1901, foi criado o Instituto Soroterápico do Rio de Janeiro, a futura Fiocruz, e o Instituto Serumtherápico, que veio a se tornar o Instituto Butantan. Logo em seguida, em 1904, ocorreu a famosa Revolta da Vacina no país, ocorrida no Rio de Janeiro contra a obrigatoriedade da vacinação contra a varíola. Além de grandes outros marcos históricos no século XX relacionados às vacinas, vale ressaltar a criação do Programa Nacional de Imunização (PNI), que visa erradicar doenças por meio da vacinação da população em massa, e tem sido exemplo mundial no quesito imunização. O PNI é responsável por aspectos como aquisição, planejamento, infraestrutura, logística, treinamento e, recursos humanos relacionados às campanhas de vacinação (BRASIL, 2021). Em 1977, teve-se o primeiro calendário de vacinação nacional, e em 1986, nasce o personagem Zé Gotinha. É perceptível, a partir da história da vacinação e do próprio PNI, que a imunização é um aspecto de extrema importância no Brasil, assim como no mundo todo (STEVANIM et al, 2019).

3.1 TIPOS DE VACINAS

No Brasil, existem 4 tipos principais de vacinas utilizadas pelo Ministério da Saúde para garantir a imunização da população. As vacinas atenuadas e inativadas são plataformas tradicionais, utilizadas, por exemplo, no controle do sarampo e influenza, respectivamente. Já as vacinas de proteína recombinante e de vetores virais são tecnologias atuais já utilizadas no controle do papilomavírus humano e do Ebola. Já algumas plataformas como vacinas de RNA e DNA ainda não foram utilizadas em imunizações licenciadas.

As vacinas atenuadas convencionais são produzidas por um processo amplamente conhecido pelo setor farmacêutico, que já é usado em diferentes vacinas humanas licenciadas e em laboratórios públicos oficiais brasileiros. Por meio de versões geneticamente enfraquecidas do vírus, eles se replicam no indivíduo receptor, proporcionando uma resposta imune sem causar a doença, ou seja, visa a perda da virulência e o mantimento da imunogenicidade do vírus. No entanto, causam algumas preocupações, como o fato de uma possível reversão ou recombinação com o vírus atenuado. Ressalta-se que essas vacinas são contraindicadas para indivíduos imunodeprimidos e gestantes (FIOCRUZ, 2019)

As vacinas inativadas são produzidas pelo crescimento do vírus em culturas de células e, em seguida, pela inativação química ou física do microrganismo. O vírus inativado é frequentemente combinado com alúmen ou outro componente na vacina para estimular uma resposta imune. Como parte das vacinas inativadas, tem-se as vacinas de subunidades, que são fragmentos do vírus (antígenos) purificados. As vacinas inativadas e de subunidade não chegam a “imitar” a doença como as atenuadas, o que fazem é “enganar” o sistema imune, pois este acredita que o agente infeccioso morto, ou uma partícula dele, representa perigo real e desencadeia o processo de proteção (GOMEZ et al, 2018). Elas são normalmente administradas por via intramuscular. Sua produção exige uma instalação de nível 3 de biossegurança. As respostas imunes a uma vacina inativada contra SARS-CoV-2 tem como alvo não apenas a proteína *spike*, mas também outros componentes do vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). O Instituto Butantan, com a CoronaVac, e a empresa chinesa Sinovac utilizam essa tecnologia de inativação.

As vacinas de vetores virais podem ser subdivididas em 3 tipos: a de vetores incompetentes para a replicação, a de vetores competentes e a de vetores de vírus inativados. A vacina de vetores incompetentes é programada para que não ocorra replicação do vetor *in vivo* e para projetar a proteína viral, que é o alvo imune pretendido. A sua desvantagem é que uma possível imunidade pré-existente do vetor pode atenuar a imunogenicidade da vacina. Todavia, a vacina de vetores competentes está associada a cepas de vírus atenuados, resultando assim, em uma resposta imunológica mais intensa, caso comparada à vacina por vetores incompetentes. Por fim, se tem a vacina de vetores de vírus inativados, na qual os vetores são programados para expressar uma proteína alvo, e pelo fato destes serem inativados, a replicação se torna inviável, mesmo em um indivíduo imunocomprometido.

Os Vetores de Adenovírus (Ad) estão entre os vetores virais mais comumente empregados, com grande quantidade de estudos pré-clínicos e clínicos avaliando sua eficácia protetora contra uma variedade de doenças infecciosas disponíveis (RAUCH et al, 2018). Os adenovírus humanos têm distribuição mundial e circulam amplamente em diferentes populações, o que significa que muitos indivíduos já possuem anticorpos neutralizantes de alto título pré-existent que podem interferir na eficácia da vacina, especialmente nos grupos etários mais idosos já que, com o avanço da idade, o indivíduo acumula imunidade a mais sorotipos (CHEN et al, 2010). Por exemplo, dependendo da região geográfica, 35-95% dos humanos possuem concentrações circulantes significativas de anticorpos neutralizantes para o adenovírus Ad 5 e 40% de soro prevalência de anticorpos para o adenovírus Ad 26 (JEYANATHAN et al, 2020). O uso de sorotipos raros pode superar essa limitação. Como os

humanos não têm exposição ao adenovírus de chimpanzé, não possuem imunidade pré-existente a ele (BARNES et al, 2012). Os efeitos inflamatórios provocados pelos adenovírus significam que não é necessário utilizar adjuvantes para direcionar a atenção do sistema imunológico para a proteína viral. Os próprios adenovírus estimulam a inflamação, que é mantida sob controle com a administração de vacinas em doses baixas. Uma vez que os adenovírus transportam seu genoma para o núcleo da célula hospedeira para transcrição e replicação, existe o risco de integração genômica, no entanto, predominantemente, o vetor permanece na forma circular. Os vetores virais podem ser fabricados em sistemas de cultura de células de mamíferos, que suportam altos rendimentos virais a custos de produção relativamente baixos, mas a amplificação da semente viral requer instalações com nível de biossegurança (RAUCH et al, 2018).

As vacinas de proteína recombinante são compostas por proteínas virais expressas em um de seus vários sistemas. São consideradas seguras por não possuírem o material genético do vírus, compostas de proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos. Geralmente não induzem efeitos colaterais nos locais da injeção (AMANAT et al, 2020), e requerem o uso de adjuvante e repetidas aplicações da vacina para gerar uma resposta imunológica (JEYANATHAN *et al.*, 2020), o que aumenta o risco de desenvolver um mecanismo chamado de amplificação dependente de anticorpo (ADE) (ZHANG et al, 2020). As vacinas contra a COVID-19 recombinantes em desenvolvimento incluem vacinas de proteína de pico recombinante, vacinas RBD recombinantes e vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLP).

Por fim, as vacinas de DNA são baseadas em plasmídeos que contêm promotores que levam a expressão aos mamíferos, de forma que a proteína alvo seja expressa no indivíduo receptor. Essas vacinas, em geral, costumam ter baixa imunogenicidade e sua aplicação demanda de dispositivos especiais alternativos, como eletroporadores, pois precisam chegar ao núcleo celular para que possa ocorrer a transcrição e, conseqüentemente, gerar a proteína para estimular a resposta imune. As vacinas de DNA SARS-CoV-2 em desenvolvimento contêm o gene da proteína *spike* como alvo, principalmente através do receptor ACE2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2). Sabe-se que o acesso do coronavírus ao corpo humano é facilitado pela presença dessa proteína, e o ACE2 também está associado a anosmia e hiposmia relatadas por alguns pacientes que contraíram o vírus.

Vacinas com vetores virais

A vacina Oxford/AstraZeneca possui 5×10^{10} partículas virais do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína *Spike* (S) do SARS-Cov-2 (GUIMARÃES et al, 2020). Esta glicoproteína, por

sua vez, é expressada localmente e estimula a formação de anticorpos neutralizantes e a resposta imune celular no organismo. Para induzir a imunidade prevista, cada uma das duas doses de 0,5 mL deve ser aplicada via intramuscular em um intervalo de 4 a 12 semanas (VOYSEY et al, 2021). Todavia, a Organização Mundial de Saúde recomenda que o intervalo entre as duas doses seja de 8 a 12 semanas (WHO, 2020). Deve ser armazenada em 2 a 8 graus celsius em local sem exposição à luz solar, possuindo uma validade de 06 meses a partir da data de fabricação. A vacina mostrou ter 70,4% de eficácia (IC 95% 54,8 - 80,6) contra casos sintomáticos da COVID-19 após 14 dias depois da administração da segunda dose (VOYSEY et al, 2021). A duração da proteção imunológica ainda não foi estabelecida e, como em qualquer vacina, alguns indivíduos podem não desenvolver a imunidade esperada (BRASIL, 2021). Além de reações locais, como dor e hipersensibilidade local, reações sistêmicas como artralgia, fadiga, febre, cefaleia, mialgia, náusea e vômitos, foram relatadas mais frequentemente em pacientes entre 18 e 64 anos, principalmente após a primeira dose. Todavia, a vacina apresentou uma possibilidade rara, mas relevante, de ocasionar coagulação intravascular disseminada (7/20.000.000) e trombose venosa cerebral (18/20.000.000) (VOYSEY et al, 2021). As principais contraindicações quanto ao seu uso envolvem histórias de reação alérgica imediata após a vacinação da primeira dose e alergia a qualquer componente presente em sua formulação. Devido à escassez dos dados disponíveis em relação ao assunto e como forma de precaução, a vacina ChAdOx1 não é recomendada durante a gravidez e durante a lactação, de modo que sua aplicação deva ser baseada na avaliação de riscos e benefícios (BRASIL, 2021).

A vacina Janssen, da empresa Johnson & Johnson é baseada na replicação do vetor viral adenovírus sorotipo 26 incompetente, que expressa a proteína *spike* (S) estabilizada para induzir a resposta imune contra o SARS-Cov-2 (FDA, 2021). Foi utilizado o mesmo vetor das vacinas candidatas ao Ebola, HIV e zika vírus (BAROUCH et al, 2011). Diferentemente das demais vacinas desenvolvidas, é a única, até então, que só necessita de apenas uma dose de 0,5 mL via intramuscular para obter a resposta imunológica esperada. Assim como a vacina da Universidade de Oxford, ela deve ser armazenada em 2 a 8 graus celsius em local sem exposição à luz solar e possui uma validade de 3 meses a partir da data de fabricação. Os estudos apontam que sua eficácia para casos leves e moderados foi de 66,9% (IC 95% 59,0 - 73,4) após 14 dias da aplicação e para casos graves foi de 85% após 28 dias (FDA, 2021). Devendo ser administrada em indivíduos maiores de 18 anos, a vacina se mostrou segura em estudos preliminares nos Estados Unidos, e possui como principais efeitos adversos: reações locais no local da vacina e sintomas sistêmicos como febre, fadiga, mialgia, calafrios e cefaleia. Até o momento, não apresentou nenhum evento grave relacionado.

A vacina Janssen COVID-19 não deve ser administrada em indivíduos com histórico de reação alérgica grave a algum de seus componentes. Em virtude da falta de dados, os riscos e malefícios da vacinação envolvendo gestação e lactação ainda não foram estabelecidos. Por fim, ressalta-se que pessoas imunossuprimidas podem ter a resposta imune desejada da vacina diminuída (FDA,2021).

Vacina baseada em vetor combinado, a Gam-COVID-Vac, desenvolvida pelo Centro Nacional de Investigação de Epidemiologia e Microbiologia Gamaleyae popularmente conhecida como vacina Sputnik V, é um imunizante baseado nos vetores virais rAd tipo 26 (rAd26) e rAd tipo 5 (rAd5) (OLIVEIRA et al, 2022). Sua resposta imunológica se faz a partir da aplicação de duas doses de 0,5 mL via intramuscular, com intervalo de 3 semanas entre elas, sendo a primeira dose do adenovírus 26 e a segunda dose do adenovírus 5. Deve ser conservada em ambiente refrigerado entre 2 e 8 graus celsius e sua aplicação só deve ser feita em indivíduos com mais de 18 anos. Os desfechos de um grande estudo randomizado foram muito promissores e satisfatórios, de modo que a vacina apresentou uma eficácia de 91,6% (IC 95% 85,6 - 95,2) contra casos leves e moderados da COVID-19 de 100% contra casos graves em um grupo controle, com n = 15.000, a partir de 21 dias após a primeira dose. Os efeitos colaterais foram considerados satisfatórios, sendo os mais observados no estudo as reações locais, como dor e hipersensibilidade no local da aplicação, e sintomas como febre, calafrios, fadiga, mialgia e cefaleia. Não foi constatado nenhum efeito adverso severo relacionado à vacinação. Assim como as demais vacinas, suas contra indicações estão relacionadas com história de reação alérgica imediata após a vacinação da primeira dose e alergia a qualquer componente presente em sua formulação. Devido à escassez dos dados e estudos disponíveis, seu uso não está recomendado, inicialmente, em pessoas gestantes ou que estejam amamentando (LOGUNOV et al, 2021).

4 CONCLUSÃO

Apesar da história vacinal no Brasil e no mundo ser extensa, ainda há muito o que se pesquisar na área. As vacinas com a tecnologia de vetores virais são uma nova plataforma que tem sido estudada em vários centros de pesquisa. Todavia, por ser algo novo, seu uso ainda é desafiador. O uso de vetores virais recombinantes surgiu como um atraente instrumento para o desenvolvimento de vacinas contra doenças de difícil controle. Algumas vacinas contra o SARS-COV-2 utilizam esta plataforma como forma de imunização, das quais três já têm seu uso aprovado no Brasil. Essas vacinas estão em produção acelerada para o controle da pandemia

do COVID-19, sendo necessários maiores estudos que elucidem os efeitos dessa tecnologia a longo prazo.

REFERÊNCIAS

AMANAT, Fatima; KRAMMER, Florian. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*, v. 52, n. 4, p. 583-589, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301205> Acesso em: 23 fev. 2021

BAROUCH, Dan H. et al. International seroepidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations. *Vaccine*, v. 29, n. 32, p. 5203-5209, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11007353> Acesso em: 18 fev. 2021

BARNES, Eleanor et al. Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man. *Science translational medicine*, v. 4, n. 115, p. 115ra1-115ra1, 2012. Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.3003155> Acesso em: 15 mar. 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização de Vacinação contra Covid-19. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/16/plano_vacinacao_versao_eletronica.pdf Acesso em: 03 fev. 2021

CHEN, Yu-Shiun et al. Assessment of gold nanoparticles as a size-dependent vaccine carrier for enhancing the antibody response against synthetic foot-and-mouth disease virus peptide. *Nanotechnology*, v. 21, n. 19, p. 195101, 2010. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0957-4484/21/19/195101/meta> Acesso em: 23 jan. 2021

Food and Drug administration (FDA). Emergency use authorization of the janssen covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 - COVID-19. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine#:~:text=On%20May%205%2C%202022%2C%20the,and%20older%20who%20elect%20to> Acesso em 25 fev. 2021

Fundação Oswaldo Cruz. Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1263-vacinas-as-origens-a-importancia-e-os-novos-debates-sobre-seu-uso-> Acesso em 10 nov. 2020

GOMEZ, P.L, ROBIMSON J.M. Fabricação de vacinas. In: Plotkin's Vaccines, 7th, Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards K (Eds), Elsevier, 2018. p.51

GUIMARÃES, R.C. et al. Aspectos técnicos e o processo de registro da vacina COVID-19. 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/44759/2/1a-oficina-vacina-covid-19-aspectos-tecnicos-registro.pdf> Acesso em 12 jan. 2021

JEYANATHAN, Mangalakumari et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 10, p. 615-632, 2020. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41577-020-00434-6?source=content_type%3Areact%7Cfirst_level_url%3Aarticle%7Csection%3Amain_content%7Cbutton%3Abody_link Acesso em 02 fev. 2021

LOGUNOV, D.Y. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, v. 397, n. 10275, p. 671-681, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545094/> Acesso em 23 jan. 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Imunização. Calendário vacinal da criança e a pandemia pelo coronavírus. NOTA TÉCNICA Nº 14/2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/43274/2/covid19_saude_crianca_adolescente.pdf Acesso em 03 fev. 2021

OLIVEIRA, R.C.S et al. Development of vaccines against COVID-19: a literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.5, n.1, p. 3473-3492 jan./feb. 2022. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/44365/pdf> Acesso em 28 de abr. 2022

RAUCH S, JASNY E, SCHMIDT K.E, PETSCH B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol*. 2018 Sep 19;9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01963/full> Acesso em: 01 mar. 2021

Rede D'Or, São Luiz. Tipos de vacina contra a covid 19: o que temos aprovado para uso no Brasil. Disponível em: <https://www.rededorsaoluiz.com.br/noticias/artigo/tipos-de-vacina-contr-a-covid-19-o-que-temos-aprovado-para-uso-no-brasil>. Acesso em 05 fev. 2021

SBI - Sociedade Brasileira de Imunologia. Vacinas contra o SARS-CoV-2: Onde estamos, onde precisamos chegar, e como podemos fazer isso. [Acesso em 10 nov 2020]. Disponível em: <https://sbi.org.br/sblogi/vacinas-para-o-sars-cov-2-onde-estamos-onde-precisamos-chegar-e-como-podemos-fazer-isso/>. Acesso em 05 fev. 2021

STEVANIM, L. F. Linha do tempo: vacinação no Brasil. Disponível em: <https://radis.ensp.fiocruz.br/index.php/home/reportagem/linha-do-tempo-vacinacao-no-brasil>. Acesso em 06 de abril de 2021

VOYSEY, S.A.C. et al. Safety and efficacy of the chadox1 ncov-19 vaccine (azd1222) against sars-cov-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, v. 397, n. 10269, p. 99-111, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620326611> Acesso em 23 mai. 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) et al. World Health Organization DRAFT Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines - 14 July 2020.

ZHANG J, ZENG H, GU J, LI H, Zheng L, Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines*. 2020 Mar 29;8(2):153. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/2/153> Acesso em 05 mar. 2021