

VACINAS, AVANÇOS BIOTECNOLÓGICOS E O PAPEL DO BIOMÉDICO

Data de aceite: 03/07/2023

João Vitor de Souza Lima

Departamento de Biomedicina – Centro
Universitário das Faculdades Integradas
de Ourinhos – Unifio, Ourinhos, SP, Brasil
ORCID: 0000-0002-5071-7769

Luciano Lobo Gatti

Departamento de Biomedicina – Centro
Universitário das Faculdades Integradas
de Ourinhos – Unifio, Ourinhos, SP, Brasil
ORCID: 0000-0003-2723-3173

Douglas Fernandes da Silva

Departamento de Biomedicina – Centro
Universitário das Faculdades Integradas
de Ourinhos – Unifio, Ourinhos, SP, Brasil
ORCID: 0000-0002-0252-1112

RESUMO: As vacinas são um dos maiores avanços da medicina na prevenção de doenças infecciosas. Tradicionalmente, as vacinas são produzidas a partir de vírus ou bactérias atenuados ou inativados; no entanto, novas tecnologias estão sendo desenvolvidas para produzir vacinas mais seguras e eficazes. Uma dessas tecnologias é a vacina de RNA mensageiro (mRNA), que consiste em fornecer uma mensagem genética para as células do corpo produzirem uma proteína viral específica, que estimula

uma resposta imunológica; usada na produção das vacinas contra a SARS-CoV-2 ou COVID-19, como a Pfizer-BioNTech e a Moderna. Outra tecnologia emergente é a vacina de vetor viral, que usa um vírus inofensivo como vetor para transportar uma proteína viral específica para as células do corpo, desencadeando uma resposta imunológica. Essa tecnologia foi usada na produção da vacina da AstraZeneca/Oxford. Os biomédicos desempenham um papel fundamental na pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas, através dos ensaios clínicos, testes de segurança, avaliações de eficácia e trabalham em colaboração com outros profissionais de saúde para garantir a segurança e eficácia das vacinas. Este capítulo buscou levantar na bibliografia informação sobre as vacinas, novas tecnologias e biotecnologias na sua produção, assim como a atuação do profissional biomédico. A compreensão dessas novas tecnologias é essencial para o aprimoramento da produção desse imunizante e para o combate eficaz de doenças infecciosas no mundo atual.

PALAVRAS CHAVES: Vacinação; Imunização; Biotecnologia; Biomédico.

VACCINES, BIOTECHNOLOGICAL ADVANCES, AND THE ROLE OF THE BIOMEDICIAN

ABSTRACT: Vaccines are one of the greatest advances in medicine in preventing infectious diseases. Traditionally, vaccines are produced from attenuated or inactivated viruses or bacteria; however, new technologies are being developed to produce safer and more effective vaccines. One of these technologies is the messenger RNA (mRNA) vaccine, which consists of providing a genetic message for the body's cells to produce a specific viral protein, which stimulates an immune response; used in the production of vaccines against SARS-CoV-2 or COVID-19, such as Pfizer-BioNTech and Moderna. Another emerging technology is the viral vector vaccine, which uses a harmless virus as a vector to deliver a specific viral protein into the body's cells, triggering an immune response. This technology was used in the production of the AstraZeneca/Oxford vaccine. Biomedical play a key role in vaccine research, development, and production, through clinical trials, safety testing, efficacy evaluations and working collaboratively with other healthcare professionals to ensure the safety and efficacy of vaccines. This chapter sought to raise information in the bibliography on vaccines, new technologies and biotechnologies in their production, as well as the performance of the biomedical professional. Understanding these new technologies is essential for improving the production of this immunizer and for effectively combating infectious diseases in today's world.

KEYWORDS: Vaccination; Immunization; Biotechnology; Biomedical.

1 | INTRODUÇÃO

As vacinas são importantes ferramentas de prevenção e controle de doenças infecciosas, que são responsáveis por uma grande carga de morbidade e mortalidade em todo o mundo (1) 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 (2). Através da estimulação do sistema imunológico, as vacinas conseguem prevenir doenças graves, reduzir a morbidade e mortalidade, além de economizar recursos financeiros e humanos (3). 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 (4) 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 (5).

Nos últimos anos, observou-se diminuição nas coberturas vacinais no país, com redução, entre 2006 e 2016, principalmente na cobertura vacinal da BCG (Bacilo Calmette-Guérin), poliomielite e tríplice viral, especialmente em regiões de maior vulnerabilidade (6). Lima *et al.* (2) 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.

Contudo, o acesso à imunização é influenciado por fatores de natureza econômica, uma vez que sua indústria está inserida no subsistema de base química e biotecnológica do COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE (CEIS) e segue as características competitivas próprias desse setor. Inserido em um sistema produtivo de elevada complexidade e dinamismo tecnológico, o mercado de vacinas se caracteriza como um oligopólio diferenciado baseado na ciência, cuja indústria enfrentou um forte processo de concentração nas últimas décadas (7). 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 impôs 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 (8). 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 (9).

A produção de vacinas é uma área em constante evolução, com o desenvolvimento de novas tecnologias e abordagens que podem tornar as vacinas mais seguras, eficazes e acessíveis para a população em geral. A investigação dessas tecnologias torna-se relevante para a avaliação do seu potencial e da sua aplicabilidade em diferentes contextos, além de permitir 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.

Este capítulo buscou realização de um epitome de informações que pode trazer diversas contribuições científicas, nos mais diversos níveis. No conceito teórico pode-se afirmar que permitirá a compreensão do atual cenário tecnológico que estamos vivendo e o grande avanço que ele tem mostrado associado a grande produção de vacinas no mundo e qual o papel do biomédico e no desenvolvimento de vacinas. Em ações diretas e aplicadas na atuação profissional biomédico, este trabalho pode auxiliar no desenvolvimento de diretrizes específicas para a prática biomédica que possam ser utilizadas por todos os profissionais envolvidos e garantir.

Desta forma, o material bibliográfico levantado irá permitir 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.

2 | CONTEXTO HISTÓRICO

A varíola é uma das doenças mais famosas em todo o mundo, e os estudos realizados na época proporcionaram um avanço científico significativo. Diversas pesquisas têm se concentrado na análise do longo histórico das epidemias de varíola na história e nas diferentes formas de prevenção contra essa doença. A vacina surgiu no final do século XVIII, quando o médico inglês Edward Jenner, a partir da observação do fenômeno de proteção contra a doença, adquirido por ordenhadores de vacas, passou a inocular pessoas ainda sãs com líquido proveniente das pústulas de vacas acometidas pela varíola bovina cowpox (10)



Figura 1. Jenner e seus dois colegas vencendo três antivacinas no Wellcome (11)

A aplicação do produto, então denominada vacina, causava erupções brandas, semelhantes às da varíola, mas protegia contra a doença humana. Das pústulas surgidas nas pessoas vacinadas era novamente retirado o produto que servia para novas inoculações. Esta prática profilática tinha como inconveniente o fato de seu efeito diminuir com o tempo. Além disso, a inoculação constante da do produto inicialmente conhecido como vacina em seres humanos causava a transmissão de diversas outras doenças como a sífilis e a tuberculose.

No século XIX, a medicina consolidou o método experimental e concebeu o

laboratório como um espaço privilegiado para novas pesquisas. Esse período testemunhou a fisiologia experimental de Claude Bernard, as pesquisas pioneiras de microbiologia de Louis Pasteur e Robert Koch, as investigações de Elie Metchnikoff que respaldaram a imunologia, bem como as inovações em biologia, sobretudo nas pesquisas em citologia de Virchow, todos eles marcos significativos dessa nova concepção em medicina. Durante esse período, a varíola e a vacina antivariólica foram incorporadas às disciplinas científicas, principalmente na Europa, por meio de estudos voltados para a identificação do agente causador da doença e a forma de atuação da vacina (12).

3 I INTERAÇÃO PATÓGENO E HOSPEDEIRO – BREVE REVISÃO

A história das vacinas e sua aplicação na prevenção de doenças infecciosas acumulam mais de 200 anos de dedicação e muito trabalho. Iniciada pela genialidade e pelo empirismo direcionados de médicos e pesquisadores, como Edward Jenner e Louis Pasteur, observa-se nessa área um belo exemplo do reducionismo aplicado à prática médica (13). Dessa forma, o desenvolvimento de vacinas é fundamentalmente dependente do conhecimento dos mecanismos imunológicos que estão envolvidos na resposta às infecções, bem como dos mecanismos de patogênese dessas infecções.

O primeiro contato entre o patógeno e o hospedeiro ocorre ao nível das mucosas, que representam a barreira mecânica entre os meios externo e interno, dificultando a adesão dos vírus à superfície das células epiteliais de revestimento (14). Essas células expressam diferentes receptores, reconhecem e se ligam a patógenos, iniciam processos de ativação celular e sintetizam e secretam novos peptídeos direcionados principalmente contra bactérias (15). A ativação das células epiteliais induz a formação de fatores de atração de células imunes, como neutrófilos, macrófagos, células killer e linfócitos, além de células fagocitárias como macrófagos. Desta forma, gera uma resposta inflamatória local, com seus diversos componentes, inclusive o sistema do complemento (15).

As chamadas células dendríticas são hoje reconhecidas como as mais importantes apresentadoras de antígenos para a indução de resposta imune tanto para as células CD8+ (citotóxicas e capazes de destruir células infectadas com vírus) como para as células CD4+ T-helper, constituindo essas duas a base da imunidade celular. As células dendríticas distribuídas ao longo da pele e principalmente das mucosas são capazes de capturar e processar antígenos, carregando-os para nódulos linfáticos (16).

Esses conhecimentos e o sucesso da vacina oral contra a poliomielite levaram à criação de novas propostas de vacinação através da aplicação de vacinas diretamente na pele e mucosas, como as vacinas experimentais contra a influenza e o sarampo por via nasal, a utilização da via vaginal na imunização contra o herpes simplex e a via oral para a Hepatites E(15).

4 | DOENÇAS COMBATIDAS PELAS VACINAS

Como já apresentado, as vacinas são um dos maiores avanços da medicina moderna, capazes de prevenir uma variedade de doenças infecciosas e proteger a saúde da população em geral. Existem diversas doenças tratadas com vacina, cada uma com suas próprias características e formas de prevenção(17). Uma das primeiras doenças tratadas com vacina foi a varíola, uma infecção altamente contagiosa que já foi responsável por milhões de mortes em todo o mundo.

A vacinação em massa foi fundamental para erradicar a varíola, que foi declarada oficialmente extinta em 1980. A poliomielite, conhecida como paralisia infantil, é outra enfermidade que pode ser prevenida por meio de vacinação. A vacina contra a poliomielite é altamente eficaz e desempenha um papel fundamental na erradicação da doença em muitos países. Segundo os autores(18) . Em 1948, John Enders e sua equipe iniciaram experiências que os levaram a cultivar o vírus da poliomielite em outros tecidos que não os nervosos. No início da década de 1950, cientistas concluíram que o poliovírus apenas ocasionalmente atacava os tecidos nervosos. A poliomielite, antes classificada como doença neurológica de contágio respiratório, passou a ser classificada como doença entérica. A partir desses novos conhecimentos, a possibilidade de uma vacina tornou-se real (18).

O sucesso da estratégia da Organização Mundial da Saúde (OMS) para erradicar a pólio ficou evidente pela imensa redução no número de casos da doença em todo o mundo. Em 2000, foram confirmados apenas 784 casos de paralisia pelos vírus selvagens em 20 países, mas, mostrando assim a eficiência da vacinação no mundo (19).

A mesma metodologia é importante para prevenir doenças como sarampo, rubéola e caxumba, todas elas altamente contagiosas e potencialmente graves. A tríplice viral, que protege contra essas três doenças, é uma das vacinas mais importantes para crianças e adultos.

A hepatite B, uma doença viral que afeta o fígado, também pode ser prevenida por meio de vacinação. A vacina contra a hepatite B é segura e eficaz, e é recomendada para todas as crianças e adultos que não foram vacinados anteriormente. Já em 2008 os autores Garcia & Facchini (20) mostraram em seus estudos a importância da vacinação contra a hepatite B para recém-nascidos, adolescentes até 19 anos e pessoas com risco acrescido para adquirir a infecção no Brasil. A vacina é administrada em três doses (0, 1 e 6 meses), sendo a realização do esquema vacinal completo necessária para a imunização. Contudo, aproximadamente 10% a 20% dos indivíduos vacinados não alcançam os títulos protetores de anticorpos 7. Para os trabalhadores da saúde, o Ministério da Saúde recomenda que, 30 dias após a administração da última dose do esquema vacinal contra a hepatite B, sejam realizados exames sorológicos para controle dos títulos de anticorpos.

Difteria, tétano, coqueluche, meningite, febre amarela, influenza e muitas outras doenças podem ser tratadas com vacinas. Cada uma delas apresenta suas próprias

características e formas de prevenção, mas todas podem ser prevenidas ou minimizadas por meio da vacinação (21).

Torna-se importante lembrar que as vacinas são seguras e altamente eficazes na prevenção de doenças infecciosas. A vacinação em massa é fundamental para proteger a saúde da população e prevenir a propagação de doenças graves. Por isso, é importante que todos os indivíduos recebam as vacinas recomendadas para sua faixa etária e histórico de vacinação, contribuindo para a saúde coletiva e individual.

5 I NOVAS TECNOLOGIAS PARA O PREPARO DE VACINAS

O avanço da biologia molecular permitiu reconhecer algumas mutações envolvidas com a modificação de virulência de alguns vírus, como o da poliomielite, sendo este o mais bem estudado desse ponto de vista.

Novas tecnologias em saúde, tais como novos medicamentos, produtos, equipamentos e vacinas, são constantemente produzidas. O desenvolvimento tradicional de novas tecnologias em saúde é um processo demorado e de alto custo, incluindo as fases de desenvolvimento pré-clínico (estudos *in vitro* e em modelos animais) e estudos clínicos de fase 1, 2 e 3. Somente após a conclusão dos estudos clínicos, o registro de novas tecnologias pode ser solicitado junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que dispõe de uma equipe técnica responsável por avaliar e autorizar ou não a entrada da nova tecnologia no mercado brasileiro (22).

Segundo os autores Sandoval et al. (23) 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.

As vacinas previnem infecções e incapacidades, salvam vidas e representam uma boa avaliação das intervenções de saúde. Vacinas com vírus vivos atenuados; vírus inativados ou mortos; toxóide, ou outro mecanismo, demonstraram seus benefícios, erradicando doenças como poliomielite, sarampo e varíola (23).

5.1 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 (24). 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 (25). 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.* (26) 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.

5.2 Vacinas de vírus vivos 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 (27). 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 (28).

Segundo os autores Biazzone *et al.* (29) 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 (30).

5.3 Vacinas de subunidades proteicas:

As chamadas “vacinas de subunidades proteicas” (ou simplesmente “vacinas de subunidades”) são constituídas de fragmentos de proteínas ou invólucros de proteínas do coronavírus que imitam a estrutura do vírus. Atualmente, segundo os autores Leticia *et al.* (31) 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.

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

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

Fonte: Elaboração com base em dados obtidos em e (32) em 13/05/2023.

5.4 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.* (33). 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 (33).

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.

5.5 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 (34).

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 (35).

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 (36). A figura 2 mostra os 3 passos para a criação de uma vacina de RNAm.

Os 3 passos da criação de uma vacina de RNAm

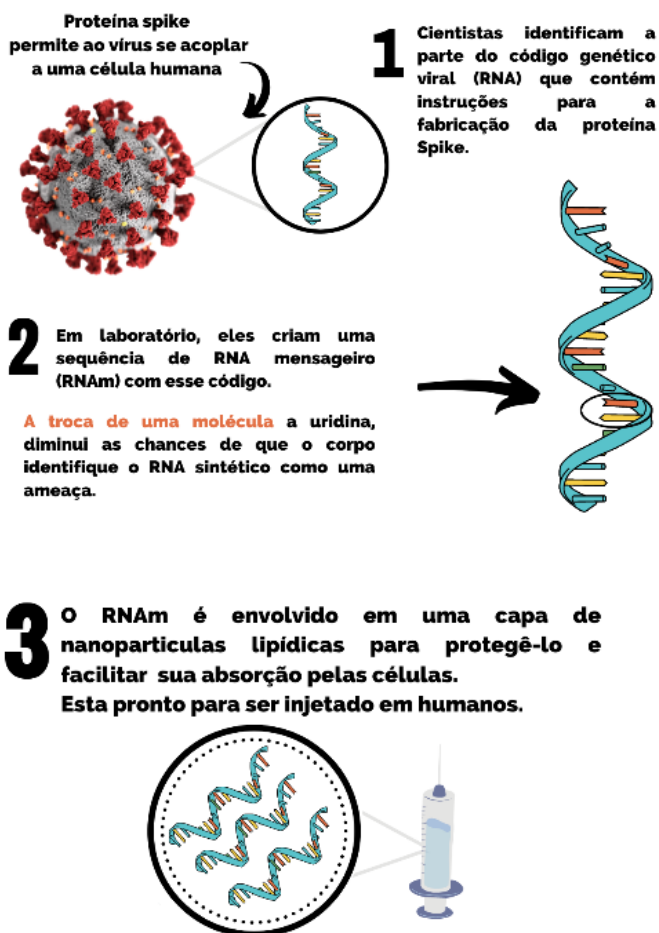


Figura 2. Etapas para a criação da vacina de RNAm.

5.6 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 (37). 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 (38).

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 (39). A figura 3 mostra os passos para a criação de uma vacina de DNA.

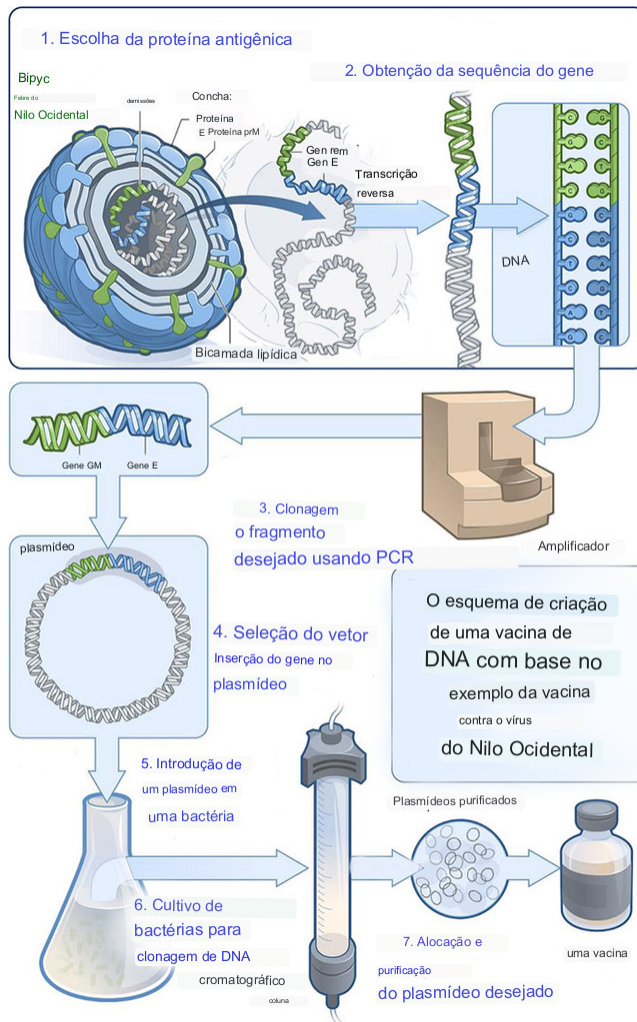


Figura 3. Apresentação da criação de uma vacina de DNA (40).

6 | QUAL O PAPEL DO 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 (41).

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 (42). 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 (43) 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.

7 | QUAL O FUTURO DAS DOENÇAS NO MUNDO?

A vacinação tem sido uma das maiores conquistas da medicina moderna, tendo salvado milhões de vidas e erradicado diversas doenças em todo o mundo. No entanto, apesar dos grandes avanços, ainda há muito a ser feito no campo da vacinação, e o futuro promete trazer ainda mais inovações e melhorias. A pandemia da COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 causou muitos danos à saúde global. Por se tratar de um vírus novo para os humanos, e sem tratamentos ou vacinas específicas, medidas clássicas, como o isolamento social, foram tomadas para impedir sua propagação (44). A pandemia da COVID-19 trouxe à tona a necessidade de desenvolver vacinas rapidamente para novos patógenos emergentes, e essa é uma área em que a biotecnologia pode desempenhar um papel fundamental. Além disso, há um esforço para expandir a imunização para populações que ainda não têm acesso às vacinas, como as populações rurais e pobres em países em desenvolvimento.

As tendências do futuro da vacinação é o desenvolvimento de vacinas mais eficazes e duradouras. A pesquisa em biotecnologia tem permitido a criação de vacinas que utilizam novas tecnologias e mecanismos de ação, como as vacinas de RNA mensageiro (mRNA) e as vacinas de vetor viral (38). Essas novas tecnologias podem permitir o desenvolvimento de vacinas mais seguras e eficazes, com maior duração da proteção contra as doenças.

A personalização das vacinas é uma outra tendência futura, assim cada indivíduo

tem uma resposta imunológica única, e as vacinas podem não funcionar igualmente bem para todas as pessoas (45). A pesquisa em genômica e imunologia pode permitir a criação de vacinas personalizadas, adaptadas às características individuais de cada paciente.

A tecnologia também pode mudar a forma como as vacinas são administradas, como foi o desenvolvimento das vacinas em spray nasal (46) ou em forma de adesivo (47), podem tornar a vacinação mais conveniente e confortável para as pessoas. Cada uma das tecnologias apresentadas tem suas próprias vantagens e desvantagens, e a escolha da tecnologia depende do tipo de vírus ou patógeno que se deseja proteger contra, bem como de outros fatores, como a facilidade de produção e a estabilidade da vacina.

A biotecnologia na produção de vacinas é promissora, com a possibilidade de novas vacinas mais eficazes e duradouras, a expansão da imunização para novas doenças e populações, a personalização das vacinas e a melhoria da forma como são administradas. A vacinação continuará sendo um pilar fundamental da saúde pública global e uma das maiores conquistas da medicina moderna.

CONCLUSÃO

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. Esses profissionais ajudam a garantir que as vacinas sejam seguras e eficazes por meio de testes rigorosos e monitoramento pós-comercialização. A pandemia COVID-19 destacou a importância das vacinas e a necessidade de novas tecnologias para ações mais rápidas e em grande escala. Com a colaboração entre cientistas, governos e organizações internacionais, observou-se o desenvolvimento de várias vacinas eficazes contra a COVID-19 em um curto espaço de tempo. As revisões bibliográficas, como a apresentada neste capítulo, são ferramentas valiosas para os pesquisadores, permitindo que eles avaliem e interpretem criticamente a literatura existente, fornecendo informações importantes para pesquisas futuras. Portanto, este material levantado deve ser considerado uma parte essencial do processo de pesquisa científica.

REFERÊNCIAS

1. WHO. VACINAS EXPLICADAS [Internet]. 2021 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/safety-of-covid-19-vaccines>

2. Lima JV de S, Nogueira LF, Piani K, Gatti LL, Silva DF da. THE IMPORTANCE OF SOCIETY'S KNOWLEDGE ABOUT VACCINATION: FAKE NEWS, HISTORICAL CONTEXT, AND LITERATURE REVIEW. Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida [Internet]. 2023;14(v14n2):1. Disponível em: <https://www.cpaqv.org/revista/CPAQV/ojs-2.3.7/index.php?journal=CPAQV&page=article&op=view&path%5B%5D=1120>
3. Postma M, Biundo E, Chicoye A, Devlin N, Mark Doherty T, Garcia-Ruiz AJ, et al. Capturing the value of vaccination within health technology assessment and health economics: Country analysis and priority value concepts. *Vaccine*. 26 de junho de 2022;40(30):3999–4007.
4. Fernandes TM. Vacina Antivariólica: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808- 1920. *Vacina Antivariólica: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808- 1920*. Editora FIOCRUZ; 2010.
5. Neves RG, de Oliveira Saes M, Machado KP, Duro SMS, Facchini LA. Trend in the availability of vaccines in Brazil: PMAQ-AB, 2012, 2014, and 2018. *Cad Saude Publica*. 2022;38(4).
6. Arroyo LH, Ramos ACV, Yamamura M, Weiller TH, Crispim J de A, Cartagena-Ramos D, et al. Áreas com queda da cobertura vacinal para BCG, poliomielite e tríplice viral no Brasil (2006-2016): mapas da heterogeneidade regional. *Cad Saude Publica* [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 6 de março de 2023];36(4):e00015619. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000405003&tlng=pt
7. Gadelha CAG, da Costa Braga PS, Montenegro KBM, Cesário BB. Access to vaccines in Brazil and the global dynamics of the Health Economic-Industrial Complex. *Cad Saude Publica*. 2020;36.
8. Landim A, Pimentel V, Gomes R, Pieroni JP. Tendências internacionais e oportunidades para o desenvolvimento de competências tecnológicas na indústria brasileira de vacinas [Internet]. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/bibliotecadigital>
9. Emerick MC, Bernardo K, Montenegro M. Novas Tecnologias na Genética Humana: Avanços e Impactos para a Saúde [Internet]. 2007. Disponível em: <http://www.ghente.org>
10. LEVI GC, KALLÁS EG. Varíola, sua prevenção vacinal e ameaça como agente de bioterrorismo. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. dezembro de 2002 [citado 23 de abril de 2023];48(4):357–62. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302002000400045&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
11. Cruikshank I. Jenner e seus dois colegas vencendo três antivacinas no Wellcome [Internet]. 2021 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://wellcomecollection.org/works/x7kboxaef>
12. Teixeira LA, Almeida M de. Os primórdios da vacina antivariólica em São Paulo: uma história pouco conhecida. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. 2003 [citado 15 de abril de 2023];10(suppl 2):475–98. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500003&lng=pt&tlng=pt
13. Diniz M de O, Ferreira LC de S. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. *Estudos Avançados* [Internet]. 2010 [citado 1º de abril de 2023];24(70):19–30. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300003&lng=pt&tlng=pt
14. Peres NT de A, Maranhão FCA, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *An Bras Dermatol* [Internet]. outubro de 2010 [citado 29 de abril de 2023];85(5):657–67. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000500009&lng=pt&tlng=pt

15. Schatzmayr HG. Novas perspectivas em vacinas virais. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. 2003 [citado 4 de março de 2023];10(suppl 2):655–69. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500010&lng=pt&tlng=pt
16. Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Cruvinel W de M, Andrade LEC, et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. outubro de 2010 [citado 7 de maio de 2023];50(5):552–80. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000500008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
17. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Imunizações [Internet]. Brasília-DF; 2003 [citado 30 de abril de 2023]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf
18. Campos ALV de, Nascimento DR do, Maranhão E. A história da poliomielite no Brasil e seu controle por imunização. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. 2003 [citado 1º de maio de 2023];10(suppl 2):573–600. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500007&lng=pt&tlng=pt
19. Bricks LF. Vacina contra poliomielite: um novo paradigma. *Revista Paulista de Pediatria* [Internet]. junho de 2007 [citado 1º de maio de 2023];25(2):172–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822007000200013&lng=pt&tlng=pt
20. Garcia LP, Facchini LA. Vacinação contra a hepatite B entre trabalhadores da atenção básica à saúde. *Cad Saude Publica* [Internet]. maio de 2008 [citado 7 de maio de 2023];24(5):1130–40. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000500020&lng=pt&tlng=pt
21. ROCHA G. Doenças preveníveis por meio da vacinação [Internet]. 2022 [citado 6 de maio de 2023]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/doencas-preveniveis-por-meio-da-vacinacao/>
22. Avelino-Silva VI, Barros Filho MTL de. Assessment of novel technologies in healthcare - off-label use of drugs and the ethics of implementation and distribution of COVID-19 vaccines. Vol. 19, *Einstein* (Sao Paulo, Brazil). *NLM (Medline)*; 2022. p. eED6840.
23. Sandoval C, Guerrero D, Muñoz J, Godoy K, Souza-Mello V, Farias J. Effectiveness of mRNA, protein subunit vaccine and viral vectors vaccines against SARS-CoV-2 in people over 18 years old: a systematic review. Vol. 22, *Expert Review of Vaccines*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 35–53.
24. FIOCRUZ. Vacinas virais [Internet]. 2022 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>
25. BUTANTAN I. Entenda como funciona a tecnologia de vírus inativado usada na CoronaVac [Internet]. 2022 [citado 6 de maio de 2023]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/entenda-como-funciona-a-tecnologia-de-virus-inativado-usada-na-coronavac>
26. Lima EJ da F, Almeida AM, Kfoury R de Á. Vaccines for COVID-19 - state of the art. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 24 de fevereiro de 2021 [citado 16 de abril de 2023];21(suppl 1):13–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292021000100013&tlng=en
27. Albuquerque de LEJ, De Souza Leão Da Costa Campos SR. Vaccine development against neglected tropical diseases. Vol. 36, *Cadernos de Saude Publica*. Fundacao Oswaldo Cruz; 2020.

28. Ministério da, Saúde fundação, Instituto OC, Cruz O. Doutorado em Medicina Tropical. 2018.
29. BIAZZONO L, HAGIWARA MK, CORRÊA AR. Avaliação da resposta imune humoral em cães jovens imunizados contra a cinomose com vacina de vírus atenuado. *Braz J Vet Res Anim Sci* [Internet]. 2001 [citado 7 de maio de 2023];38(5):245–50. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/issue/view/5880>
30. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Vol. 586, *Nature. Nature Research*; 2020. p. 516–27.
31. Ferraz LGW, Mendes C d'Urso de SM, von der Weid I, Chedid NGB. 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 [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.wipo.int/classifications/ipc/ipcpub/>
32. Trackvaccines. VACINAS CANDIDATAS EM ENSAIOS CLÍNICOS [Internet]. 2022 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>
33. Kirk NM, Huang Q, Vrba S, Rahman M, Block AM, Murphy H, et al. Recombinant Pichinde viral vector expressing tuberculosis antigens elicits strong T cell responses and protection in mice. *Front Immunol*. 8 de fevereiro de 2023;14.
34. PFIZER. Vacina de RNA mensageiro [Internet]. 2021 [citado 28 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/vacina-de-rna-mensageiro>
35. Lima EJ da F, Almeida AM, Kfourir R de Á. Vaccines for COVID-19 - state of the art. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 24 de fevereiro de 2021 [citado 7 de maio de 2023];21(suppl 1):13–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292021000100013&tIng=en
36. Bollman B, Nunna N, Bahl K, Hsiao CJ, Bennett H, Butler S, et al. An optimized messenger RNA vaccine candidate protects non-human primates from Zika virus infection. *NPJ Vaccines* [Internet]. 20 de abril de 2023;8(1):58. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00656-4>
37. Zhang X, Yuan H, Mahmmod YS, Yang Z, Zhao M, Song Y, et al. Insight into the current *Toxoplasma gondii* DNA vaccine: a review article. Vol. 22, *Expert Review of Vaccines*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 66–89.
38. Ledesma-Feliciano C, Chapman R, Hooper JW, Elma K, Zehrunge D, Brennan MB, et al. Improved DNA Vaccine Delivery with Needle-Free Injection Systems. Vol. 11, *Vaccines*. MDPI; 2023.
39. Mary L. (Nora) Disis MKAGPYLP 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 de novembro de 2022;
40. WIKIMEDIA COMMONS. Criação de uma vacina de DNA [Internet]. 2007 [citado 12 de maio de 2023]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Making_of_a_DNA_vaccine.jpg
41. Luiza Schiavone AG, Costa JS, Stella MR, Balduino RC, Geovana Palomino TG, Sivieri Cordeiro D. O PAPEL DO BIOMÉDICO IMUNOLOGISTA E O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS [Internet]. Disponível em: <https://crbm5.gov.br/normativa-permite-que-biomedico-seja-rt-de-servico-de->

42. CRBM. Normativa permite que biomédico seja RT de serviço de vacinação humana. 2020.
43. Garnelo L. Aspectos socioculturais de vacinação em área indígena. *Hist Cienc Saude Manguinhos* [Internet]. março de 2011 [citado 7 de março de 2023];18(1):175–90. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702011000100011&lng=pt&tlng=pt
44. SANTOS B de S. O futuro começa agora: Da pandemia à utopia. 2021.
45. Wu Y, FengLiangzhu. Construção assistida por biomateriais de vacinas de neoantígenos para imunoterapia personalizada contra o câncer. 19 de janeiro de 2023;
46. Chavda VP, Baviskar KP, Vaghela DA, Raut SS, Bedse AP. Nasal sprays for treating COVID-19: a scientific note. *Pharmacological Reports*. 1o de abril de 2023;
47. McMillan CL, Y Choo JJ, Idris A, Supramaniam A, Modhiran N, Amarilla AA, et al. Complete protection by a single-dose skin patch-delivered SARS-CoV-2 spike vaccine [Internet]. Vol. 7, *Sci. Adv*. 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int>