

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

FELIPE AMÂNCIO FRANÇA DA CUNHA

**VACINAS: BENEFÍCIOS E USO NO COMBATE A DOENÇAS
INFECCIOSAS – UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Mossoró / RN

2021

**VACINAS: BENEFÍCIOS E USO NO COMBATE A DOENÇAS
INFECCIOSAS – UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Projeto de pesquisa apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN – como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Prof. Ms. Ítalo Diego Rebouças

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

C972v Cunha, Felipe Amâncio França da.

Vacinas: benefícios e uso no combate a doenças infecciosas – uma revisão integrativa / Felipe Amâncio França da Cunha. – Mossoró, 2021.

32 f.

Orientador: Prof. Me. Ítalo Diego Rebouças de Araújo.
Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Vacina. 2. Imunização. 3. Prevenção de doenças. 4. Benefícios. I. Araújo, Ítalo Diego Rebouças de. II. Título.

CDU 615.371

FELIPE AMÂNCIO FRANÇA DA CUNHA

**VACINAS: BENEFÍCIOS E USO NO COMBATE A DOENÇAS
INFECCIOSAS– UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Projeto de pesquisa apresentado à
Faculdade de Enfermagem Nova
Esperança de Mossoró – FACENE/RN
– como requisito obrigatório para
obtenção do título de bacharel em
Biomedicina.

Aprovado em: 02/12/2021.

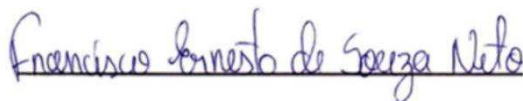
Banca Examinadora



Prof. Ms. Ítalo Diego Rebouças de Araújo
(Orientador - FACENE/RN)



Prof. Esp. Isau Dantas Morais
(FACENE/RN)



Profª. Me. Francisco Ernesto de Souza Neto
(FACENE/RN)

Mossoró – RN
2021

RESUMO

Introdução: A vacina se tornou nas últimas décadas um dos maiores avanços observados na área da saúde. É um método que está cada vez mais sendo usado em todo o mundo e assim se tornando um dos principais fatores de promoção de saúde e prevenção de doenças. **Objetivos:** O objetivo do projeto é expor um pouco da história da imunização através de vacinas e mostrar também sua efetividade e seus benefícios diante de doenças. Trabalhos mostram que a taxa de letalidade de uma determinada doença tem como um dos principais pilares as políticas de prevenção e controle implementadas pelo do sistema de saúde de cada país. Então com a vacina sendo uma das ferramentas que se mostra mais eficazes no combate e prevenção de morbidade e mortalidade em ameaças endêmicas e emergentes, faz com que esse método e o conhecimento a cerca desse assunto seja totalmente indispensável, principalmente nos dias de hoje. **Método:** Revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa. A busca foi realizada através de publicações encontradas na internet nos buscadores Google Acadêmico, PUBMED, *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. Foram utilizados o total de 30 artigos que foram selecionados utilizando os critérios de inclusão e exclusão. Os dados foram analisados e interpretados através da análise de conteúdo que possibilitou construir categorizações de análise. **Resultados:** Para resultados e discussões foram utilizados especificamente 11 artigos dos quais possibilitaram uma melhor compreensão da importância do uso da vacina diante de doenças infecciosas e o seu uso na promoção de saúde. **Conclusões:** O presente estudo atingiu se objetivo, concluindo que a vacina é sim de suma importância para a vida das pessoas, e também conseguiu expor de forma didática sobre sua história, produção e importância no uso diante de doenças infecciosas.

Palavras-chaves: Vacina, Imunização, Prevenção de doenças, Benefícios

ABSTRACT

In the last decades the vaccine became one of the most noticed progress in health field. It's a method that gets more used around the world, turning to the key to protect people from health diseases and promote selfcare. The main goal of this project is to present history of immunization thru vaccine and show also how it can be effective and good against diseases. Some academics papers tells that the major foundation for the lethal rate of some disease it's the prevention politics and the implementation control by the health system of each country. Once the vaccine it's one of the most effective tools against morbidity and mortality at endemic and emerging threats, makes this method and the knowledge about this subject indispensable, mostly nowadays. **Method:** Integrative literature review with a qualitative approach. The search was made through publications found on the Google Scholar, PUBMED, Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) and Virtual Health Library (BVS – Biblioteca Virtual em Saúde). A total of 30 articles were selected by using the inclusion and exclusion method. The data were analyzed and understood through content analysis who made it possible to build the analysis categorization. **Results:** For the results and discussions were used 11 articles that made it possible to understand how import is the use of vaccine against the infectious diseases and to promote de healthcare. **Conclusions:** This project reached his purpose concluding that the vaccine is important to people life and showed it in a didactic way its history, production and how importance it can be in face of infectious diseases.

Keywords: Vaccine, Immunization, Disease Prevention, Benefits.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: sistema simplificado de como uma vacina age no corpo humano.....	11
Figura 2: fase de identificação do vírus, tomando como exemplo o coronavírus.....	12
Figura 3: fase de fragmentação do vírus.....	13
Figura 4: Fluxograma de triagem dos artigos utilizados na pesquisa.....	23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1	BASES IMUNOLÓGICAS DA VACINA.....	10
2.2	TIPOS DE VACINA.....	11
2.3	FASES DE TESTES DE UMA VACINA.....	14
2.4	PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DAS VACINAS	15
2.5	VACINA NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS	16
2.6	EFEITOS COLATERAIS DE VACINAS E CONSEQUÊNCIAS DA NÃO VACINAÇÃO	17
2.7	SITUAÇÃO ATUAL DA VACINAÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO.....	19
3	METODOLOGIA.....	21
3.1	TIPO DE PESQUISA	21
3.2	LOCAL DA PESQUISA	21
3.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	21
3.4	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	22
3.5	ANÁLISE DOS DADOS.....	22
3.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	22
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	23
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A vacina se tornou nas últimas décadas um dos maiores avanços observados na área da saúde. É um método que está cada vez mais sendo usado em todo o mundo. Com o desenvolvimento das áreas da ciência como: microbiologia, farmacologia e imunologia, foram desenvolvidos estudos mais específicos, somados aos estudos de epidemiologia e sociologia, que evidenciam a importância que as vacinas têm para a sociedade atual, sendo assim um dos principais fatores de promoção de saúde e prevenção de doenças (FEIJÓ; SÁFADI, 2006; CANOUÏL; LAUNAY, 2018).

Os primeiros registros do uso e introdução de fragmentos virais no corpo de pessoas foram datadas de aproximadamente no século X, contra a varíola, na China, o seu uso se dava com os chineses triturado cascas de feridas provocadas pela doença e assopravam o pó, com o vírus morto, sobre o rosto das pessoas (BIO MANAGUINHOS/FIOCRUZ, 2016).

Porém somente no início do século XVII, o termo vacina foi usado pela primeira vez, quando o médico e cientista Edward Jenner iniciou um estudo com a varíola após ouvir que trabalhadores da zona rural teriam resistência a doença após ter contraído a varíola bovina, a qual tem um menor impacto no corpo humano. Jenner inoculou os dois vírus em um garoto de 8 anos e chegou à conclusão que realmente existia uma base científica para aquele rumor, desenvolvendo assim uma das primeiras técnicas de imunização. A palavra vacina deriva justamente de *Variolae vaccinae*, nome científico dado à varíola bovina (BIO MANAGUINHOS/FIOCRUZ, 2016).

Mesmo sem os preceitos bioéticos definidos posteriormente, sua contribuição para a história da medicina foi inegável e indispensável para o mundo. Porém a relação causa-efeito entre a presença de microrganismos patogênicos e doenças só foi estabelecida por Louis Pasteur e Robert Koch, aproximadamente em 1870. Pasteur deu o nome de vacina em homenagem a Jenner, a qualquer preparação de um agente que fosse utilizado para imunização de uma doença infecciosa e, em 1885, Pasteur desenvolve a vacina contra a raiva humana, dando início a um novo caminho para a medicina e a ciência (FEIJÓ; SÁFADI, 2006).

A vacina, hoje, ocupa um lugar de destaque entre as políticas de saúde pública em todo o mundo. No Brasil, as estratégias usadas pelo ministério da saúde para vacinação vêm entrando em destaque no mundo todo pelo seu nível de eficiência alto, como por

exemplo as campanhas contra a varíola e a poliomielite, e também como a quase erradicação do sarampo no território nacional (PORTO; PONTE, 2003).

Diante disso, pretendemos responder a seguinte problemática: A vacina é realmente uma ferramenta de grande importância na prevenção de doenças?

As vacinas já erradicam várias doenças em diversas regiões do mundo. Entretanto, tais doenças continuam reemergindo e sendo notificadas, uma vez que alguns patógenos sofrem constantes mutações. Desse modo as campanhas de vacinação precisam estar em constante atividade e as pesquisas de criação de vacinas mais eficazes precisam estar em constante desenvolvimento. Mesmo com todos os benefícios da vacinação, existe alguns grupos extremistas que se opõem a esse método preventivo, colocando em risco a vida de vários indivíduos e todo um trabalho que já vem sendo feito há anos por pesquisadores totalmente dedicados ao assunto. A oposição de alguns indivíduos a essa prática, se deve a atitudes como: falta de informação, mitos, informações pseudocientíficas, negligência à gravidade das doenças que foram erradicadas e até fatores religiosos (ALVES et al, 2019).

Devido a esse fato, é imprescindível o estudo dessa problemática e a exposição de fatos e estudos que comprovem a importância da vacina para a sociedade que vem sendo implementadas ao longo dos séculos, fazendo com que cada vez mais as pessoas tenham disponível informações à cerca do assunto, reconhecendo os esforços de pesquisadores e estudiosos.

Assim, tem-se objetivo geral desta pesquisa expor a história, importância, seus benefícios para a sociedade e também a ação preventiva das vacinas sobre as doenças.

Já como objetivos específicos, temos o intuito de apresentar a história da vacina e discorrer sobre suas bases imunológicas; descrever os tipos de vacina e as etapas necessárias para sua aprovação e distribuição; demonstrar a importância e benefícios das vacinas para a sociedade, no contexto da prevenção de doenças, e avaliar seus efeitos colaterais; analisar a situação atual da vacinação no Brasil e no mundo perante as endemias, epidemias e pandemias e compilar os trabalhos da literatura acerca da importância da vacinação no combate às doenças.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Segundo Canouil e Launay (2018) os primeiros registros de vacinação são aproximadamente do século VII d.c. quando alguns indianos budistas beberam veneno de cobra para que pudessem obter certa imunidade contra a toxina presente.

Porém mesmo com suas origens precisas ainda desconhecidas, registros datam a variação método estudado por Lady Mary Montagu e logo em seguida por Edward Jenner no sec. X como uma das primeiras técnicas utilizadas no desenvolvimento da vacina e que foi possível fazer com que ela chegasse a ser o que nós conhecemos nos tempos de hoje (BIO MANAGUINHOS/FIOCRUZ, 2016; CANOUÏL; LAUNAY, 2018).

Esse método, que provavelmente tem origem chinesa, foi levado à Europa, onde, apesar de ter provocado vários casos de morte por infecção da varíola, foi levado e estudado também na Inglaterra e nos Estados Unidos da América, até que tivesse chamado atenção do médico inglês Edward Jenner e que ele fizesse suas primeiras investigações sobre o assunto (FEIJÓ; SÁFADI, 2006).

Sendo considerado um dos pontos mais brilhantes da história da ciência, o impacto das vacinas em longevidade e saúde humana, mesmo depois de 300 anos desde sua descoberta, a vacinação é um dos pilares mais importantes da medicina. É aceito que, além da água potável, nada teve um efeito tão significativo na redução da mortalidade e no crescimento populacional (PLOTKIN, 2014; CANOUÏL; LAUNAY, 2018).

2.1 BASES IMUNOLÓGICAS DA VACINA

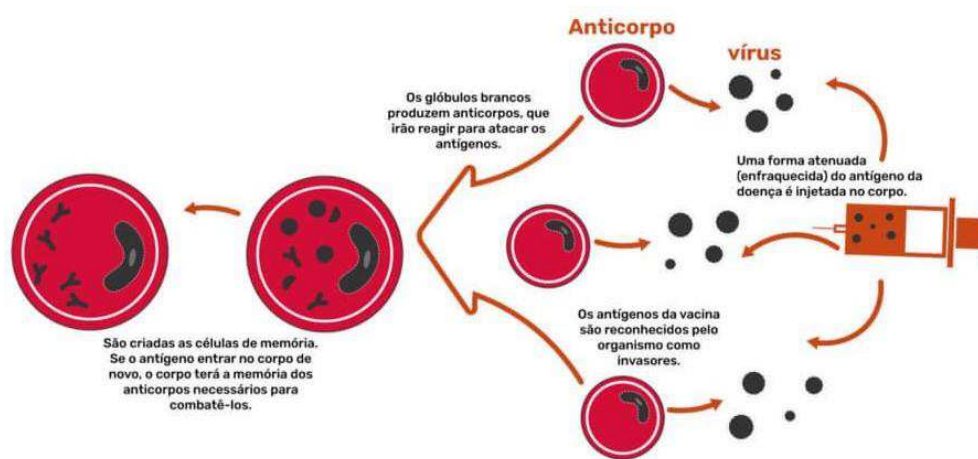
O desenvolvimento de uma vacina está diretamente ligado ao conhecimento dos mecanismos que o corpo desenvolve em resposta a infecções, bem como a forma que as infecções agredem nosso corpo (SCHATZMAYR, 2003).

De acordo com Pinto et al, (2011), as vacinas são preparações imunogênicas onde estão presentes substâncias que ao serem administradas a indivíduos imunologicamente saudáveis induzem respostas específicas de proteção contra os efeitos nocivos de um determinado agente a qual tenha o propósito de se obter resistência (figura 1).

Elas são compostas pelos antígenos e se houver necessidade por componentes adicionais. Os antígenos servirão para induzir uma resposta mediada por célula (linfócitos), já os componentes adicionais, que são chamados de adjuvantes, servem para

potencializar essa reposta imune e também determinar seu tipo, podendo ser de caráter humoral, através de anticorpos, ou celular, através de células efectoras. Algumas vezes os adjuvantes servem também para ativar a imunidade inata, através de mimetização dos padrões moleculares dos patógenos, o que é essencial para uma boa resposta imune adquirida (VILANOVA, 2020; SCHATZMAYR, 2003). Os únicos adjuvantes licenciados para uso humano em larga escala são os sais de alumínio, hidróxido ou fosfato (SCHATZMAYR, 2003).

Figura 1: Sistema simplificado de como uma vacina age no corpo humano.



Fonte: <https://blog.biologiatotal.com.br/mitos-e-verdades-sobre-a-vacinacao/>

2.2 TIPOS DE VACINA

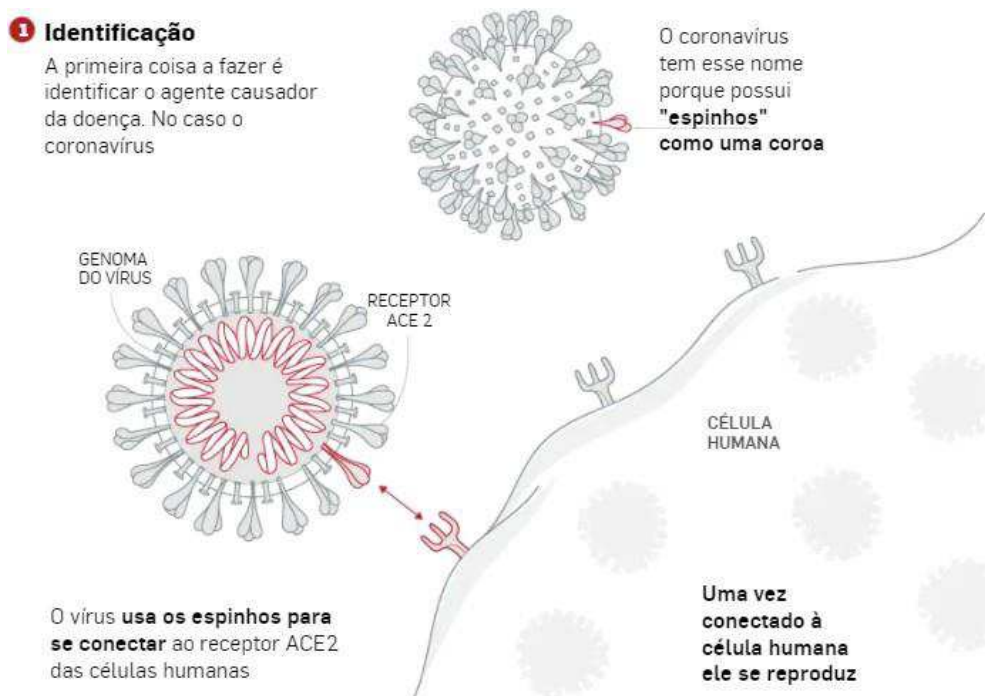
Inicialmente a utilização das vacinas eram exclusivamente na prevenção de doenças. No seu desenvolvimento foi levado em conta que, com a existência de um contato prévio com o antígeno, uma resposta imune mais rápida e eficiente será gerada em contatos posteriores (BRAZ et al, 2014).

Desde os primeiros estudos desenvolvidos por Edward Jenner e posteriormente por Louis Pasteur, o campo da vacinologia tem sido uma área com o número de estudos desenvolvidos progressivamente maior, que resultam no desenvolvimento de vacinas cada vez mais eficientes para prevenção e mais recentemente também para o tratamento de diversas doenças (BRAZ et al, 2014). Hoje existem três tipos principais de vacinas: a inativada, a viva atenuada e a gênica (SCHATZMAYR, 2003; BRAZ et al, 2014; OMS, 2021).

A vacina inativada é desenvolvida a partir de um vírus ou bactéria que carrega a doença, ou um microrganismo muito semelhante a ele. Inicialmente o microrganismo é inativado ou morto, sendo utilizado produtos químicos, calor ou radiação. Esse tipo de vacina utiliza de tecnologia comprovadamente eficaz em pessoas. Exemplo dela são as vacinas contra a gripe e a pólio, que podem ser fabricadas em uma escala razoável. Porém, sua fabricação necessita de instalações laboratoriais especiais para cultivar o vírus ou bactéria com segurança, e seu tempo de produção é relativamente longo (OMS, 2021).

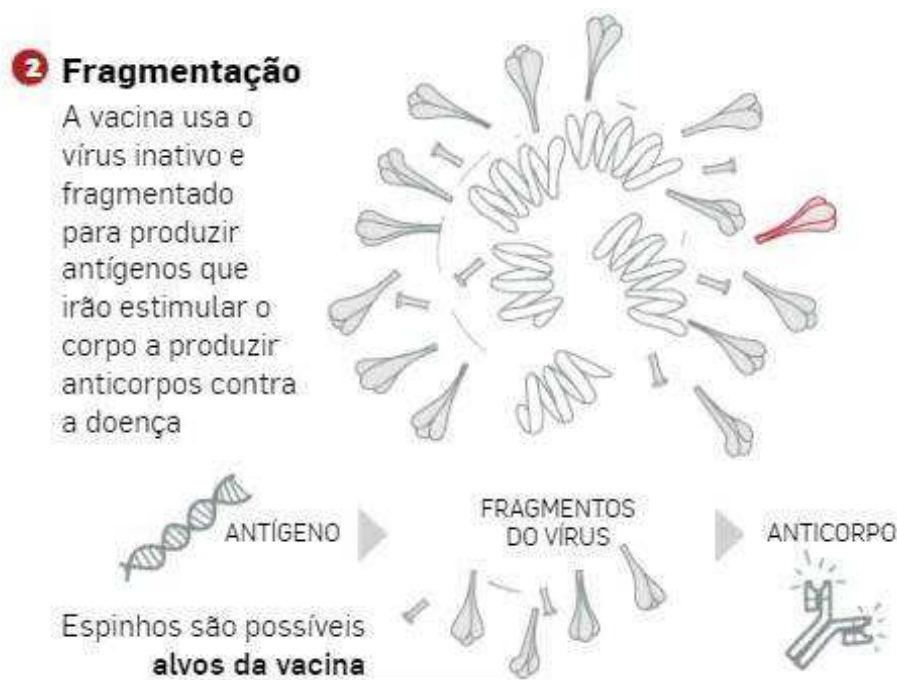
As vacinas inativadas (figura 2 e 3) têm como grande vantagem a segurança, pois não tem a possibilidade de multiplicação do agente no organismo da pessoa vacinada, porém, ela tende a desencadear uma imunidade menos duradoura, fazendo com que a aplicação de mais de uma dose seja necessária no esquema de imunização, bem como a repetição de doses anuais (SCHATZMAYR, 2003).

Figura 2: Fase de identificação do vírus, tomando como exemplo o coronavírus.



Fonte: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,entenda-como-funciona-o-processo-de-esenvolvimento-de-uma-vacina,70003263247>

Figura 3: fase de fragmentação do vírus.



Fonte: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral.entenda-como-funciona-o-processo-de-esenvolvimento-de-uma-vacina,70003263247>

A vacina viva atenuada usa uma versão viva, mas enfraquecida, do patógeno, onde são utilizadas partículas capazes de se multiplicar nos vacinados, como foi desenvolvido no trabalho pioneiro desenvolvido por Jenner no sec. XVII (OMS, 2021). Uma das vantagens que ela tem sobre as inativadas é o envolvimento da maioria das células que compõem o sistema imune no desenvolvimento da imunidade, por apresentar a partícula íntegra e que pode se multiplicar no organismo do vacinado (SCHATZMAYR, 2003). No entanto esse tipo de vacinas podem não ser indicadas para pessoas com sistema imunológico comprometido (OMS, 2021).

Dentre as desvantagens das vacinas vivas destacam-se a possibilidade de efeitos colaterais por conta da multiplicação no hospedeiro, desenvolvidos por fatores individuais ou por uma reversão genética da amostra da vacina, fazendo com que ela se torne mais virulenta, e também a possibilidade de sua deterioração durante o transporte e armazenagem, pois é exigido para as que não forem liofilizadas a montagem de uma rede de refrigeração, para seja possível o produto chegar ao receptor em perfeitas condições de uso (SCHATZMAYR, 2003). Alguns exemplos dessa vacina são: a vacina BCG contra a tuberculose, sarampo, caxumba, rubéola (MMR), a vacina contra varicela e herpes zoster (BRAZ et al, 2014; OMS, 2021).

A vacina gênica diferente das abordagens anteriores, não utiliza um patógeno inteiro enfraquecido ou morto ou partes de um, ela usa apenas uma parte do material genético, o qual fornece as instruções para proteínas específicas, a qual nós desejamos que nosso sistema imunológico reconheça e desenvolva uma resposta (OMS, 2021)

Uma das vantagens dessas vacinas está na facilidade do controle de qualidade, a estabilidade à temperatura ambiente e possibilidade de serem liofilizadas, esses pontos tonam mais fáceis a utilização delas em campanhas de vacinação (BRAZ et al, 2014).

A vacina gênica é uma nova forma de desenvolver vacinas. Antes da pandemia da COVID-19, não se tinha nenhuma vacina do tipo gênica aprovada totalmente para uso em humanos, apesar de já existir algumas em fase de testes, como por exemplo algumas desenvolvidas para alguns tipos de câncer. A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 (coronavírus), fez com que as pesquisas nessa área tivessem uma progressão mais rápida e algumas vacinas de mRNA para COVID-19 estão recebendo autorização de uso emergencial, o que significa que agora podem ser administradas a pessoas que não as utilizem apenas em ensaios clínicos (OMS, 2021).

2.3 FASES DE TESTES DE UMA VACINA

A criação de uma vacina é um processo lento, e essa lentidão se dá porque existem várias etapas a serem cumpridas antes de que ela chegue até a população, essas etapas seguem altos padrões de exigência de qualidade e protocolos de procedimentos éticos, os quais visam garantir sua eficácia e segurança. Esse processo inclui a pesquisa inicial em animais e sem seres humanos, até a avaliação final dos resultados pelas agências reguladoras (JANSEN, 2020; SANTINO, 2020).

Os testes podem ser divididos em laboratoriais ou pré-clínicos e clínicos (JANSEN, 2020). Na fase pré-clínica são testadas ideias e estratégias e também avaliadas dezenas e até centenas de moléculas, até que uma se mostre eficaz para definir a melhor composição da vacina. Ao ser comprovada alguma eficácia são realizados testes em animais, muitas vezes camundongos e macacos, cujos corpos reajam ao vírus de forma similar ao organismo humano para a comprovação dos dados obtidos em experimentações in vitro e com células, mas onde não foi usado outro ser vivo. A partir daí se têm as informações preliminares de eficácia e segurança do composto (JANSEN, 2020; SANTINO, 2020).

A fase clínica de testes pode ser subdividida em 3, nessa fase irá começar os testes em humanos. A fase 1 é voltada para testes de segurança dos produtos, são testados poucos voluntários, entre 20 e 80 adultos saudáveis. Os pesquisadores medem potenciais efeitos colaterais, sua intensidade e diferentes dosagens para tentar encontrar o equilíbrio entre a dose mais eficaz para neutralizar o vírus sem que se cause danos a quem se vacinou (JANSEN, 2020; SANTINO, 2020).

Na fase 2 os pesquisadores já têm em mãos dados importantes sobre dosagens ideais e efeitos colaterais esperados em humanos e analisa mais detalhadamente a segurança do novo produto e também sua eficácia. Nela é usado um grupo um pouco maior de voluntários, que pode chegar a centenas de pessoas. Ela passa a ser mais importante pois nela os pesquisadores irão avaliar os resultados desses voluntários em comparação com um grupo de controle, que recebe apenas um placebo, tendo o objetivo de compreender como o organismo responde à vacina e já ter informações mais claras sobre sua eficácia, se os anticorpos produzidos são os esperados e se ela realmente tem potencial para imunizar os voluntários contra o antígeno (JANSEN, 2020; SANTINO, 2020).

Na fase 3 os pesquisadores já têm uma ideia mais clara do que esperar da vacina em termos de segurança e resposta do organismo, então é hora de ver se a vacina realmente funciona na prática. Ela tem como objetivo testar a segurança e eficácia do produto especificamente no público-alvo a que se destina. Nesta etapa, o número de participantes pode chegar a milhares, ampliando consideravelmente a escala dos testes. A ideia dessa fase é ver como a vacina se sai no mundo real, então mesmo depois da aprovação, a nova vacina continua sendo monitorada em busca de eventuais reações adversas (JANSEN, 2020; SANTINO, 2020).

2.4 PROCESSO DE FABRICAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DAS VACINAS

O processo de produção de uma vacina segue algumas etapas, primeiramente é preciso produzir o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) ou “concentrado vacinal”, trata-se da sua matéria prima, que é composta por micro-organismo e células. Após o IFA estar pronto o processo segue para o chamado processamento final da vacina, onde estão as etapas de: formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem e por fim o transporte (BIOMANGUINHOS/ FIOCRUZ, 2021).

Na etapa de formulação, são adicionados ao IFA componentes que vão estabilizar as vacinas e diluir a concentração do vírus, no caso de vacinas virais, ou polissacarídeos, no caso de vacinas bacterianas, na fração ideal para ser aplicada. Na segunda etapa, a do envase, as vacinas saem dos grandes reservatórios de aço inox para os pequenos frascos de vidro, o qual conhecemos dos postos de saúde. Após receberem as vacinas os frascos são fechados por uma rolha de borracha, que para vacinas líquidas o fechamento é total, após isso os frascos são encaminhados para a recravação e recebem um lacre de alumínio (BIOMANGUINHOS/ FIOCRUZ, 2021).

Para as vacinas que são liofilizadas, onde o líquido é transformado em uma espécie de pastilha para preservar suas propriedades, no envasamento é feito um fechamento apenas parcial e o frasco é levado para o liofilizador, e somente após esse processo o frasco é fechado completamente, recebendo a rolha de borracha. Por fim, os frascos recebem os rótulos com a identificação da vacina, número de lote, data de fabricação, data de validade e outras informações importantes, depois são colocadas em cartuchos, nome dado as caixas que protegem os frascos. Para as vacinas liofilizadas serem aplicadas precisam de um diluente, composto normalmente por água injetável, contida em ampolas (BIOMANGUINHOS/ FIOCRUZ, 2021).

Antes das vacinas e diluentes serem totalmente embalados são retiradas amostras que seguem para um rígido controle de qualidade que garante a segurança e qualidade daquela vacina que será aplicada na população. Então os cartuchos são colocados em caixas e estas são transportadas para o almoxarifado do fabricante até que os resultados do controle de qualidade fiquem prontos e os lotes sejam liberados (BIOMANGUINHOS/ FIOCRUZ, 2021).

No Brasil, após a liberação dos lotes, eles são enviados para o almoxarifado central do ministério da saúde, para que possam seguir para os estados e municípios, chegando nos postos de saúde de todo o país. Vale salientar que além dos testes de qualidade todas as vacinas precisam antes de ser oferecida para a população ter o registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BIOMANGUINHOS/ FIOCRUZ, 2021).

2.5 VACINA NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS

De acordo com Couto et al., 2020 a taxa de letalidade de uma determinada doença tem como um dos principais pilares as políticas de prevenção e controle implementadas pelo do sistema de saúde de cada país.

Em países desenvolvidos, a utilização de programas de prevenção mostra-se eficazes em reduzir a incidência de algumas doenças e sua mortalidade desde a década de 1970 (ZARDO et al., 2013).

A erradicação de doenças, como aconteceu no caso da varíola, sempre é uma grande conquista para a saúde pública mundial, e desde então a dupla formada por vacina e imunização continua demonstrando um alto desempenho na prevenção e no controle de doenças, estima-se que 103 milhões de casos de doenças infantis foram evitados entre 1924 e 2010 nos Estados Unidos por meio da vacinação (HOMMA et al, 2010; IWASAKI; OMER, 2020).

A vacinação representa um grande pilar na prevenção de doenças infecciosas, pois ela tem como princípio induzir proteção contra um agente infeccioso, simulando sua interação natural com o sistema imunológico, e assim reduzindo o risco de complicações e mortalidade após exposição decorrente a um patógeno (CANOUÏL; LAUNAY, 2018; IWASAKI; OMER, 2020).

A vacinação BCG por exemplo, tem como finalidade proteger crianças contra infecções heterólogas e melhora a sobrevivência independentemente da prevenção da tuberculose. O estudo ACTIVATE de fase III buscou avaliar se o BCG tem efeitos semelhantes ou iguais em idosos. Os dados mostram que a vacinação BCG é segura e pode proteger os idosos contra infecções (GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al, 2020).

A vacinação representa um grande pilar na prevenção de doenças infecciosas, pois ela tem como princípio induzir proteção contra um agente infeccioso, simulando sua interação natural com o sistema imunológico, e assim reduzindo o risco de complicações e mortalidade após exposição decorrente a um patógeno (CANOUÏL; LAUNAY, 2018; IWASAKI; OMER, 2020).

2.6 EFEITOS COLATERAIS DE VACINAS E CONSEQUÊNCIAS DA NÃO VACINAÇÃO

A intervenção em saúde pública com maior eficiência e de melhor relação entre custo e benefício é a vacinação. Ela tem um impacto direto no crescimento da expectativa de vida da população, porém nos obriga a uma reflexão sobre o uso de imunobiológicos

em larga escala em nosso meio, pois pode ocorrer falha no controle de qualidade como também contaminação da vacina (SILVA, 1996).

Na década de 30, ocorreram vários casos mortais de crianças pela aplicação de uma vacina BCG que foi contaminada com o *Mycobacterium tuberculosis*. Nos Estados Unidos no ano de 1955, vários casos de poliomielite foram registrados decorrente da aplicação de vacina contra a poliomielite contendo vírus que foi inativado de forma inadequada (SILVA, 1996).

Efeitos colaterais também podem ser registrados a partir de reações de hipersensibilidade que depende da susceptibilidade de cada indivíduo, que torna o predisposto à essa resposta. Com isso a administração de algumas vacinas é contraindicada em pacientes com histórico de reação anafilática, como por exemplo ao leite, ovo ou qualquer outro componente que esteja presente em sua formulação. Existe também evidências de que alguns eventos adversos que acontecem por causa de fatores genéticos, como narcolepsia relacionada à vacina de influenza (tendo como adjuvante esqualeno e alfatocoferol). Esses eventos adversos são considerados como idiossincrásicos, ou seja, dependentes de fatores individuais (APS et al, 2018).

Com base nessas informações é sabido que qualquer aplicação de um composto vacinal em massa, por mais precisa que seja a sua indicação, deve ser precedida e acompanhada de um processo de orientação, tanto da população-alvo, como do meio médico (SILVA, 1996; APS et al, 2018). “Dentre os riscos relacionados a vacinas, considera-se como o mais importante a não vacinação” (APS et al, 2018). Os efeitos negativos associados ao uso de vacinas, quando presentes e comprovados, acontecem com uma frequência muito baixa e são quase que sem valor quando comparados aos riscos relacionados a não vacinação (APS et al, 2018).

A não vacinação podem gerar situação com proporções preocupantes. Nas décadas de 70 e 80, houve um aumento espantoso de casos de coqueluche em países desenvolvidos, que é uma doença que pode ser facilmente controlada por meio de uma cobertura vacinal adequada, esses surtos são cada vez mais frequentes e podem estar relacionados a vários fatores. A maioria dos estudos mostram que esses casos correspondem a pessoas que não se vacinaram por decisão individual ou que saíram ou viajaram de um lugar com alta cobertura vacinal para outro com baixa cobertura. Devido a esse fenômeno, algumas doenças previamente controladas por programas eficazes de vacinação, como sarampo, ressurgiram em populações de diferentes partes do mundo, inclusive no Brasil (APS et al, 2018).

Um surto de febre amarela foi registrado na Angola e na República Democrática do Congo entre dezembro de 2015 e janeiro de 2016. Aproximadamente 70% dos casos ocorreram em homens, e logo após estudos relacionaram esse surto com a alta densidade populacional aliada à baixa cobertura vacinal dos homens. Nesse mesmo período, foram relatados 5 casos fatais de febre amarela no Brasil, todos em pessoas não vacinadas, mas em situações com recomendação da vacinação (turismo ou residentes em áreas rurais) (APS et al, 2018). No Brasil, a vacinação é obrigatória e regulada por legislação federal (Decreto 78.231, de 12 de agosto de 1976).

2.7 SITUAÇÃO ATUAL DA VACINAÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO

A vacina continua sendo uma das ferramentas que se mostra mais eficazes no combate e prevenção de morbidade e mortalidade em ameaças endêmicas e emergentes. Avanços recentes nessa área mostram outra era de ouro das vacinas (IWASAKI; OMER, 2020).

O novo surto de SARS-CoV-2, em maio de 2020, resultou em mais de 4.300.000 indivíduos infectados e mais de 290.000 mortes em todo o mundo. A atual pandemia, bem como o potencial de futuras pandemias com base em estimativas de infecções zoonóticas não descobertas, trouxe à tona a urgência e a necessidade de um rápido desenvolvimento de medidas contra a pandemia (SEMPOWSK et al, 2020).

Para atender a necessidade de reversão dessa situação com urgência, a melhor forma possível seria por meio da geração de um escudo de defesa imunológica para proteger as populações (GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al, 2020; WOUTERS et al, 2021), com isso o mundo se encontra numa corrida em busca da vacina.

Todas essas etapas no desenvolvimento de uma vacina levam tempo, geralmente esse processo costuma levar vários anos, pois muitas vezes os pesquisadores precisam acompanhar os resultados não apenas imediatos, mas também em médio e longo prazo, para descobrir efeitos colaterais que podem não aparecer imediatamente, porém no caso da Covid-19, as coisas estão andando em um ritmo inédito, pesquisadores do mundo todo estão sobrepondo as etapas de testagem, realizando fases 1 e 2 ou 2 e 3 simultaneamente. Isso garante que a resposta chegue mais rapidamente (SANTINO, 2020)

Os pesquisadores procuram áreas de maior incidência de uma doença, onde existe maior risco de contágio, para poder testar e chegar a conclusão dos resultados e se a vacina realmente tem o efeito desejado de proteção (SANTINO, 2020).

O Brasil, com dezenas de milhares casos novos detectados a cada dia, se tornou o cenário ideal para o teste de fase 3, e acabou entrando na rota de testes de duas das vacinas contra Covid-19 em fases mais avançadas de testagem (SANTINO, 2020).

“No entanto, a desinformação e a consequente desconfiança nas vacinas representam uma ameaça ao seu sucesso e impacto positivo na saúde humana global” (IWASAKI; OMER, 2020).

No Brasil, o rol de vacinas ofertadas pelo SUS foi melhorado ao longo do tempo. Hoje, são disponibilizadas 19 vacinas para mais de 20 doenças. O Calendário Nacional de Vacinação, igualmente como ocorre nos países desenvolvidos, agrega não somente as crianças, mas também adolescentes, adultos, idosos, gestantes e povos indígenas (DOMINGUES et al, 2019).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE PESQUISA

A pesquisa foi do tipo descritiva qualitativa integrativa, onde os fatos foram observados e analisados usando a técnica de observação sistemática, e em seguida interpretadas buscando um desfecho plausível. Os passos dessa pesquisa, seguem conforme propostos por (RODRIGUES W. *et al*; 2007).

- Escolha do tema
- Revisão de literatura
- Justificativa
- Formulação do problema
- Determinação de objetivos
- Metodologia
- Coleta de dados
- Tabulação dos dados
- Análise e discussão dos resultados
- Conclusão da análise dos resultados
- Redação e apresentação do trabalho científico

3.2 LOCAL DA PESQUISA

A presente pesquisa utilizou dados de artigos publicados e presentes nas bases de dados eletrônicas Google Acadêmico, PUBMED. *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e BVS – Biblioteca Virtual em Saúde.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Corresponde aos trabalhos encontrados nos bancos de dados citados no local de pesquisa. Foram utilizados artigos em inglês, francês, espanhol, português brasileiro e de Portugal que tenha relação com o tema abordado, e que esteja com o texto completo. Os critérios de exclusão foram: artigos cujos textos se distanciavam do objetivo do trabalho e que os textos estejam incompletos.

3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Foi realizado uma busca dos artigos científicos utilizando os Descritores Ciência e Saúde (DeCS): “Vacina”, “Prevenção”, “imunidade”, “imunização”, “controle de doenças” e suas traduções para o inglês. Após isso, a seleção dos artigos foi feita de acordo com o tema e verificado seus critérios de inclusão, para posterior leitura.

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados de forma qualitativa, visando uma resposta para o questionamento antes proposto.

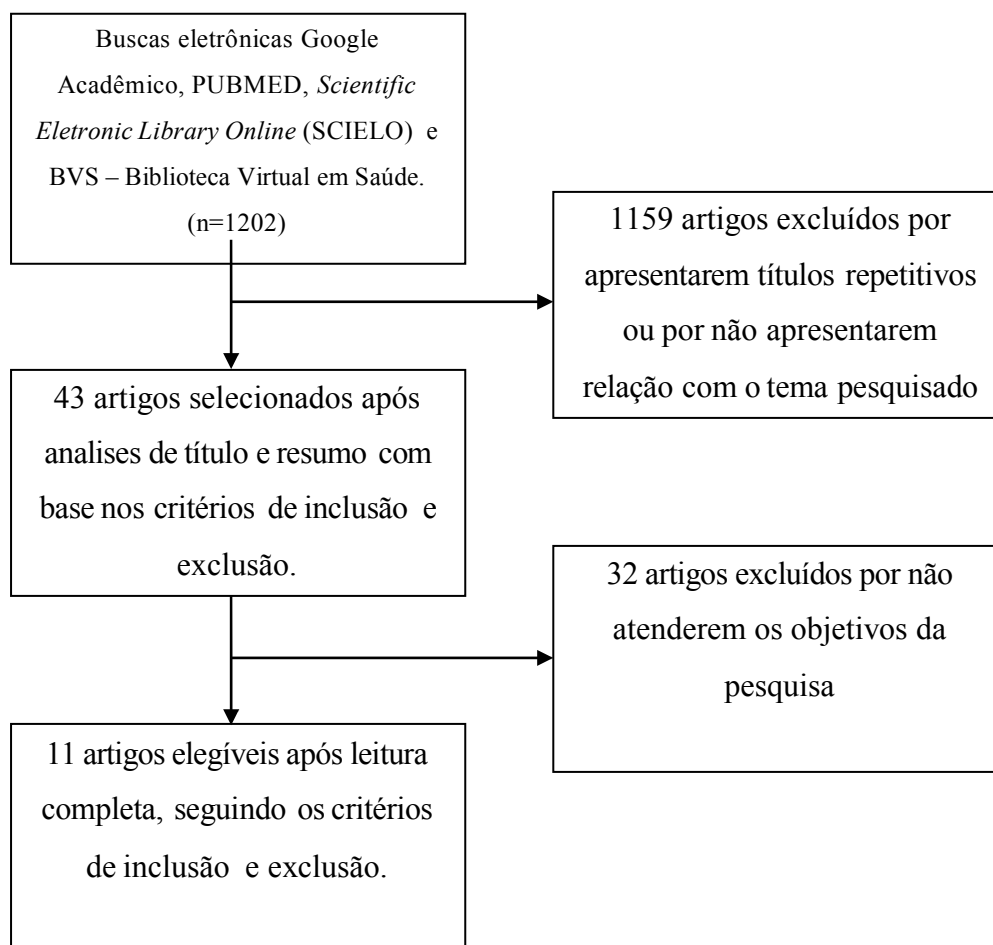
3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Os aspectos éticos deste projeto foram mantidos, ou seja, os conceitos, as autenticidades das ideias, a definição dos autores trabalhados, seguiram à risca as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Pesquisando nas bases de dados ditas anteriormente, e usando as palavras do DeCS; “Vacina”, “Prevenção”, “imunidade”, “imunização”, “controle de doenças” e suas traduções para o inglês, foram encontradas um total de 1202 artigos. Desses, foi feita uma triagem prévia de artigos pré-selecionados, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão, 43 artigos foram retirados para leitura e análise, levando em consideração a semelhança entre o tema, objetivos e resposta da problemática proposta, ao final, sobraram 11 artigos que foram incluídos nos resultados desse trabalho de revisão e discutidas seus achados científicos descritos.

Figura 4: Fluxograma de triagem dos artigos utilizados na pesquisa:



Fonte: Autoria própria (2021).

Entre as principais conquistas da humanidade está a vacinação, ela representa o melhor custo-benefício em saúde no combate a doenças infecciosas que ameaçam a população a séculos. Atualmente com a vacinação podem ser prevenidos cerca de 2 a 3

milhões de óbitos por ano, e se a cobertura a nível mundial fosse melhor sucedida, poderiam ser evitadas mais 1,5 milhões de mortes. No princípio, a vacinação teve impulso quando a população foi afetada drasticamente pelas epidemias e pandemias que mataram milhares de indivíduos, assim tendo a necessidade de pesquisar e desenvolver a imunidade das populações. Desde então começaram a ser formuladas as vacinas (ARAÚJO et al, 2007; GARCIA et al, 2020).

De acordo com Diniz & Ferreira (2010), historicamente, as vacinas e sua aplicação na prevenção de doenças infecciosas acumulam mais de 200 anos de dedicação e muito trabalho. Desde as primeiras vacinas baseadas em patógenos, sejam eles bactérias ou vírus, atenuados ou inativados, muito reativos e, em alguns casos, pouco eficientes, a pesquisa vacinal moveu-se na direção de empregar frações cada vez menores desses patógenos na busca de aumentar a segurança sem comprometimento da eficácia. Dessa forma, é comum classificarmos as vacinas em três grandes grupos (ou gerações) em razão das estratégias ou dos conceitos utilizados na preparação do princípio ativo, os antígenos vacinais.

Na primeira geração as vacinas são representadas por aquelas que possuem na sua composição o agente patogênico na sua constituição completa, porém são inativados ou atenuados. Vale destacar também nessa categoria, a estratégia em que micro-organismos não patogênicos derivados de outros hospedeiros são utilizados como antígenos para vacinas voltadas para o controle de doenças causadas por patógenos assemelhados. Essa abordagem é bem exemplificada pelas vacinas da varíola, baseada em vírus vaccínia isolados de bovinos, e da vacina contra a tuberculose que também emprega uma bactéria originalmente obtida em bovinos, o *Mycobacterium bovis* (BCG). Nesse grupo, destacam-se também as vacinas voltadas para a prevenção da coqueluche ou pertússis (vacinal celular), as vacinas contra varíola, poliomielite, sarampo, rubéola, adenovírus, entre outras (DINIZ & FERREIRA, 2010).

A segunda geração se deu início quando foi percebido que, em alguns patógenos, a proteção vacinal poderia ser obtida após a indução de anticorpos voltados para um único alvo, como uma toxina, responsável pelos sintomas da doença, ou açúcares de superfície que permitem ao sistema imune do hospedeiro neutralizar e eliminar bactérias que de outra forma se propagariam rapidamente antes de serem notadas por nossas principais linhas de defesa imunológica. Nessa geração pode-se destacar vacinas acelulares que empregam toxinas purificadas e inativadas (por tratamento químico), proteínas e polissacarídeos purificados, como a antitetânica, antidiftérica, hepatite B e as vacinas

voltadas para o controle da meningite meningocócica e da pneumonia (DINIZ & FERREIRA, 2010).

Por último, a terceira e mais recente geração de vacinas, tem um conceito inovador que a diferencia radicalmente das outras gerações. Nessas vacinas, emprega-se a informação genética do patógeno responsável pela codificação de proteínas que representem antígenos relevantes para a proteção. Em geral chamadas de vacinas de DNA ou gênicas, as vacinas de terceira geração foram descobertas de forma empírica no começo da década de 1990 em testes inicialmente voltados para a pesquisa de terapias genéticas em que se introduzem no hospedeiro genes que substituirão a informação genética defeituosa originalmente presente no indivíduo (DINIZ & FERREIRA, 2010).

Minayo, et al. (2021), mostram que, no Brasil, há cinco caminhos possíveis para uma vacina chegar ao Sistema Único de Saúde (SUS). Em qualquer um deles, o produto deverá ter um registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e ter sido incorporado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec/MS). Um dos caminhos, foi pelo Instituto Butantan no acordo entre ele e a empresa chinesa Sinovac, para o desenvolvimento e produção da vacina Coronavac. Neste caso, diferentemente de outros caminhos, a tecnologia de produção, com vírus inativado, é dominada pelo instituto, o facilita maior aderência aos prazos de fornecimento do produto ao SUS.

O estudo realizado por Bisetto & Ciosak, (2016) aponta que a vacinação é uma das ações de saúde pública mais bem sucedidas que existe no mundo, e ela tem contribuído bastante para a redução da incidência de vários tipos de doenças no Brasil, através de altas coberturas vacinais. Porém, o crescente número dos tipos de imunobiológicos disponíveis na rede pública de saúde e do número de doses administradas levou à elevação da ocorrência de evento adverso pós-vacinação (EAPV).

EAPV, é um termo que designa qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, que não possui, necessariamente, uma relação causal com o uso de vacina (imunobiológicos em geral). Pode ser qualquer evento indesejável, ou não intencional, um achado laboratorial anormal, sintoma ou doença. Esse uso de vacina inclui todos os processos após a sua produção: armazenamento, manipulação, prescrição e administração, pois vacinas são produtos termolábeis, ou seja, produtos que podem se alterar ou se transformar quando expostos a variações da temperatura, razão pela qual é indispensável mantê-los em condições capazes de preservar as características de produção até o momento da aplicação na população-alvo, de modo a garantir a proteção

preconizada. Porém entre os riscos relacionados a vacinas, considera-se como o mais importante a não vacinação (APS et al, 2018; BISETTO & CIOSEK, 2016; DOMINGUES, 2021).

De acordo com Barreto et al, (2011) algumas ações que desempenha um papel proeminente no controle de doenças preveníveis por vacinação, contribuíram muito para o sucesso no controle de algumas doenças no Brasil. Entre os anos de 1980 e 2007, o número de casos fatais por tétano caiu 81% e por coqueluche tiveram uma redução de 95%. Nenhuma morte foi registrada por difteria, poliomielite ou sarampo no ano de 2007.

A poliomielite foi erradicada do Brasil em 1990 (muito embora alguns casos de poliomielite associada à vacina tenham sido registrados desde aquele ano). A transmissão do sarampo foi interrompida na década passada, alguns casos esporádicos ou pequenos surtos de sarampo, foram relatados porém esses casos foram importados da Europa e Ásia. Como em muitos lugares com alta cobertura de vacinação, a incidência e a mortalidade da meningite causada pela Hib em crianças menores de 5 anos tiveram uma redução substancial após a introdução da vacina Hib ao calendário rotineiro em 1999, também reduzindo casos de pneumonia e epiglotite (BARRETO et al, 2011).

A tuberculose, por exemplo, doença de forte impacto e de distribuição mundial, se constitui em importante problema de saúde pública por causar elevado número de óbitos e complicações. Estudos referem que a tuberculose infecta cerca de 30% da população de todo o mundo. Com a acessão da vacina, no início do século XX, foi possível o impedimento de inúmeros óbitos (SILVA; FLAUZINO; GONDIM, 2017).

De acordo com Barreto et al. (2006), em alguns países que apresentam baixa incidência de tuberculose têm direcionado suas ações de controle para identificação e tratamento de indivíduos infectados, com intenção evitar a ocorrência de novos casos. Nos demais países, a exemplo do Brasil, a vacina BCG é recomendada ao nascer, sendo também recomendados, como medidas de controle, o diagnóstico precoce, o tratamento de casos de tuberculose e quimioprofilaxia dos contatos.

A diarreia causava muitas mortes e experimentou uma queda significativa no decorrer da década de 1980, com o uso de terapia de reidratação oral. Além do uso dessa terapia, a ampliação do acesso aos serviços de saúde e também ao cuidado primário contribuiu para a redução dessa mortalidade. Em crianças com menos de 1 ano, a mortalidade associada à diarreia caiu de 11,7 mortes por 1.000 nascidos vivos, em 1980, para 1,5 morte por 1.000 com vida, em 2005; uma redução de cerca de 95%. Algumas melhorias no saneamento levaram a uma mudança nos casos predominantes de diarreia,

da bactéria disseminada por transmissão fecal-oral (ex., *Salmonella* spp e *Shigella* spp) para os vírus disseminados por transmissão pessoa a pessoa (particularmente os rotavírus, mas também adenovírus e norovírus) existe vacina e em 2006, após estudos que confirmarem sua eficácia, a vacinação contra o rotavírus foi introduzida no calendário de rotina (BARRETO et al, 2011).

Outro tipo de vacina, a usada contra influenza, é a principal estratégia de saúde pública para melhorar as condições de vida da população idosa, assim como também reduzir o número de internações decorrentes do agente do vírus da influenza. Em consequência dessas ações, há uma melhora significativa nos indicadores da atenção básica (ARAUJO et al, 2007).

No estudo desenvolvido por Silva; Flauzino; Gondim, (2017), é demonstrado que a influenza é um problema de saúde pública no Brasil e a principal intervenção preventiva para esta doença é a vacinação. Essa patologia pode levar a complicações graves e óbito, especialmente nos grupos de alto risco para as complicações da infecção viral (crianças menores de 5 anos de idade, gestantes, adultos com 60 anos ou mais, portadores de doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais).

O Programa Nacional de Imunizações no Brasil introduziu a vacina contra a influenza em 1999, e desde então, vem se registrando um impacto na redução das internações hospitalares, dos gastos com medicamentos para tratamento de infecções secundárias e de mortes evitáveis (SILVA; FLAUZINO; GONDIM, 2017).

Com a pandemia da COVID-19 foi gerado repercussões não somente de ordem biomédica e epidemiológica em escala global, mas também repercussões e impactos sociais, econômicos, políticos, culturais e históricos sem precedentes na história recente das epidemias. Assim, é de extrema relevância que se tenha um plano nacional de vacinação para organizar toda a logística de execução da campanha, visando a que ela obtenha êxito independentemente de que instrumentos ou fontes de recursos sejam utilizados para a aquisição de todos os tipos de vacinas que estarão disponíveis no território nacional (DOMINGUES, 2021).

A equipe de trabalho em saúde tem como papel planejar ações que visem solucionar as dificuldades enfrentadas para a vacinação, além de orientar a população quanto à sua importância, segurança, eficácia e possíveis efeitos adversos, a fim de aumentar a adesão ao método, contribuindo assim para a melhoria da qualidade da saúde de todos (SOUSA; VIGO; PALMEIRA, 2012).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a elaboração do presente estudo de revisão integrativa da literatura, que teve como objetivo de discorrer e demonstrar sobre a história, importância e uso das vacinas diante das doenças infecciosas foi possível reconhecer sua eficácia. Vale ressaltar que alguns artigos que compõe os resultados e discussões desta pesquisa, são de caráter experimental, tendo em vista que são necessários alguns anos para q se tenha comprovação científica de alguma vacina. A importância deste trabalho revela-se no potencial de auxílio na conscientização, fazendo com que a informação chegue ao público leitor de uma forma mais exemplificada e fácil de entender, fazendo com que seja mais fácil a compreensão acerca do assunto proposto.

A vacina é eficaz tanto no uso preventivo como em alguns tratamentos, fazendo com que seja de total importância a vacinação. Embora a vacinação ainda desenvolva algumas reações adversas, com o desenvolvimento da tecnologia e biotecnologia ela vem sendo cada vez mais leve quando presente, garantindo assim também a segurança do seu uso.

REFERÊNCIAS

- ALVES, M.D.F.S. et al: A história da vacina: uma abordagem imunológica. **Mostra Científica de Biomedicina**, vol. 4, n 1, Quixadá, 2019.
- APS, L.R.M.M. et al: Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. **Rev Saude Publica**. 2018;52:40, São Paulo, 2018.
- BARRETO, M.L. et al: Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. **Séries: Saúde no Brasil 3**, Salvador, Bahia. 2011.
- BARRETO, M.L., PEREIRA, S.M., FERREIRA, A.A.: BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 2006.
- BIOMANGUINHOS/ FIOCRUZ.: Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso. **FIOCRUZ, 2016**. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1263-vacinas-as-origens-a-importancia-e-os-novos-debates-sobre-seu-uso?showall=1&limitstart=#:~:text=Foi%20em%201798%20que%20o,menor%20impa%20cto%20no%20corpo%20humano>. Acesso em: 05 de Março de 2021.
- BIOMANGUINHOS/ FIOCRUZ.: Como se produz uma vacina?. **Canal BioFioCruz YouTube, Brasil**, 2020. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=CNYWAN_UV3Q Acessado em: 25 de Abril de 2021.
- BRAZ, L.C.C. et al: Contribuição da biotecnologia no desenvolvimento e produção de vacinas. **Revista saúde e ciência On line** 3(3):189-206, Paraíba, 2014.
- CANOUIL, E; LAUNAY, O.: Histoire et principes de la vaccination. **Revue générale**. Paris, 2018.

- COUTO, M.T.: Considerações sobre o impacto da covid-19 na relação indivíduo-sociedade: da hesitação vacinal ao clamor por uma vacina. **Saúde Soc.**, v.30, n.1, e200450, São Paulo, 2020.
- DINIZ, M. O. e FERREIRA, L.C.S.: Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos Avançados 24 (70)**, São Paulo, 2010.
- DOMINGUES, C.M.A.S.: Desafios para a realização da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil. **Cad. Saúde Pública**. Brasília, 2021.
- DOMINGUES, C.M.A.S. et al: Vacina Brasil e estratégias de formação e desenvolvimento em imunizações. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, 2019.
- FEIJÓ, R.B.; SÁFADI, M.A.: Imunizações: três séculos de uma história de sucessos e constantes desafios. **Jornal de Pediatria** - Vol. 82, Nº3(Supl), Rio de Janeiro, 2006.
- GARCIA, L.R. et al: A importância da vacinação no combate ao sarampo. **Braz. J. Hea. Ver.** Curitiba, v. 3, n. 6, p. 16849-16857. nov./dez. 2020.
- GIAMARELLO-BOURBOULIS, E.J. et al.: Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly 2020. **CellPress** 183, 315–323, 2020.
- HOMMA, A. et al: Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos de Bio-Manguinhos**. Rio de Janeiro, 2010.
- IWASAKI, A.; OMER, S.B.: Why and How vaccines Work, **CellPress Elsevier Inc**, 183, New Haven, CT 06520, USA, 2020.
- JANSEN, R.: Entenda como funciona o processo de desenvolvimento de uma vacina. **O Estadão**, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,entenda-como-funciona-o-processo-de-desenvolvimento-de-uma-vacina,70003263247> Acessado em: 07 de maio de 2021
- LINHEIRA-BISETTO, L.H. e CIOSAK, S.I.: Analysis of adverse events following immunization caused by immunization errors. **Revista Brasileira de Enfermagem** [Internet]. 2017

OMS: The different types of COVID-19 vaccines. **OMS, 2021**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained> Acessado em: 18 de Março de 2021.

PINTO, E.F.; MATTA, N.E.; DA-CRUZ, A.M.: Vacina: Progressos e novos desafios para o controle de doenças imunopreveníveis. **Acta Biológica Colombiana**, vol. 16, núm. 3, pp. 197-212. Bogotá, Colombia, 2011.

PLOTKIN, S.: History of accination. **vol.111 PNAS**, Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, 2014.

PORTO, A. e PONTE, C. F.: Vacinas e campanhas: imagens de uma história a ser contada. **História, Ciências, Saúde Manguinhos**, vol. 10 (suplemento 2): 725-42. Rio de Janeiro, 2003.

SANTINO, R.: As fases de uma vacina: entenda o processo de teste antes da distribuição. **Olhar Digital**. Brasil, 2020. Disponível em: <https://olhardigital.com.br/2020/07/03/coronavirus/as-fases-de-uma-vacina-entenda-o-processo-de-teste-antes-da-distribuicao/> Acessado em: 07 de maio de 2021.

SCHATZMAYR, H. G.: Novas perspectivas em vacinas virais. **História, Ciências, Saúde Manguinhos**, vol. 10 (suplemento 2): 655-69, 2003.

SEMPOWSKI, G.D. et al: Pandemic Preparedness: Developing accines and Therapeutic antibodies For COVID-19, **CellPress Elsevier Inc**, 181, Durham, NC 27710, USA, 2020.

SILVA, M.N., FLAUZINO, R.F., GONDIM, G.M.M.: Rede de frio: fundamentos para compreensão do trabalho [online]. **Editora FIOCRUZ**. Rio de Janeiro, 2017.

SILVA, L.J.: Vacinação, segurança de imunobiológicos e direitos do cidadão. **Rev. Saúde Pública**, 30 (4): 297-8, Campinas, São Paulo, 1996.

SOUSA, C.J.; VIGO, Z.L.; PALMEIRA, C.S.: Compreensão dos pais acerca da importância da vacinação infantil. **Revista Enfermagem Contemporânea**. Salvador, dez. 2012

VILANOVA, M.: Vacinas e imunidade, Prevenção de doenças infecciosas. **Rev. Ciência Elem.**, V8(02):021. Portugal, 2020.

WOUTERS, O.J. et al: Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. **Health Policy**, vol. 397. Londres, 2021.

ZARDO, G.P. et al: Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Reitoria, Pontifícia Universidade Católica do Paraná. R. Imaculada Conceição**, Prado Velho. 80.215-901 Curitiba, PR, Brasil, 2013.