



**Fundação Educacional do Município de Assis  
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis  
Campus "José Santilli Sobrinho"**

**MATHEUS DA SILVA BERTTI**

**A IMPORTÂNCIA DA IMUNIZAÇÃO POR VACINAS**

**Assis/SP  
2021**



**Fundação Educacional do Município de Assis  
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis  
Campus "José Santilli Sobrinho"**

**MATHEUS DA SILVA BERTTI**

## **A IMPORTÂNCIA DA IMUNIZAÇÃO POR VACINAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Química Industrial do Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis – IMESA e a Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA, como requisito parcial à obtenção dos títulos de Licenciatura em Química e Bacharelado em Química Industrial.

**Orientando(a): Matheus da Silva Bertti**

**Orientador(a): Dr<sup>a</sup>. Sílvia Maria Batista de Souza**

**Assis/SP  
2021**

#### FICHA CATALOGRÁFICA

B551i BERTTI, Matheus da Silva.  
**A importância da imunização por vacinas** /Matheus da  
Silva Bertti. – Assis, 2021.

54 p.

Trabalho de conclusão do curso (Química Industrial)  
– Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA.

Orientadora: Dra. Sílvia Maria Batista de Souza

1. Vacina. 2. Vírus 3. Imunização

CDD: 614.47

# A IMPORTÂNCIA DA IMUNIZAÇÃO POR VACINAS

MATHEUS DA SILVA BERTTI

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis, como requisito do Curso de Graduação, avaliado pela seguinte comissão examinadora:

**Orientador:** \_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvia Maria Batista de Souza

**Examinador:** \_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Elaine Amorim Soares

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe, meus avós e toda a minha família, que tanto admiro, dedico o resultado do esforço realizado ao longo deste percurso.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem ele eu não teria a capacidade de desenvolver este trabalho.

Agradeço a minha família, por ter me proporcionado chegar até aqui.

A minha professora, orientadora e amiga Silvia Maria Batista de Souza, pela orientação e disponibilidade para me auxiliar durante todo o desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus amigos antigos e os das faculdades, os quais me ajudaram diretamente e indiretamente durante esse período, e me acompanharam em todos os momentos durante esse percurso.

Aos meus professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional.

A FEMA, essencial no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo que aprendi ao longo dos anos do curso.

“Não é função do Estado proteger o cidadão do mal que causa a si mesmo, mas é seu dever defende-lo do que possam fazer contra ele”.

Dráuzio Varella

## RESUMO

A descoberta das vacinas foi de grande importância para a humanidade, pois com elas pode-se prevenir, minimizar ou erradicar doenças. As vacinas representam um dos principais avanços para a redução da mortalidade e melhoria da qualidade de vida, uma vez que a imunização permitiu o controle e erradicação de doenças infectocontagiosas. A vacina é destinada a estimular o corpo na produção de anticorpos ou imunoglobulinas, e desta forma criar uma resposta imunológica para as doenças, sem que desenvolvam os sintomas. A partir do momento em que o indivíduo é vacinado, o seu organismo tem a oportunidade de prevenir a doença sem os riscos da própria infecção. Desta forma, o objetivo desse trabalho visa, analisar por meio de revisão bibliográfica o processo histórico da imunização, ratificando a importância da vacinação para a saúde e qualidade de vida, e demonstrando a necessidade das pessoas se conscientizarem sobre a imunização. Atualmente o Brasil possui um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo, o Sistema Único de Saúde (SUS), garantindo acesso integral e gratuito para toda a população. As vacinas proporcionam inúmeras vantagens, dentre elas a capacidade de diminuir mortes, garantia de saúde e bem-estar da população e o favorecimento à economia. A biotecnologia moderna trouxe mudanças significativas no desenvolvimento de novas vacinas como, a descoberta de novos antígenos, adjuvantes, vetores e sistemas de entrega, possibilitando assim diferentes técnicas de manipulação genética, alterando diferentes maneiras de pesquisa e desenvolvimento de vacinas, sejam elas de primeira, segunda ou terceira geração. O desenvolvimento de uma vacina depende basicamente do conhecimento dos mecanismos imunológicos envolvidos em respostas às infecções. Com isso, diante do atual cenário da pandemia de COVID-19, uma vacina eficaz e segura é reconhecida como uma solução em potencial para o controle da pandemia, aliada com as medidas de prevenção.

**Palavras-chave: Vacina; Vírus; Imunização.**

## **ABSTRACT**

The vaccines discovery was of great importance to the humanity, since with them it can prevent, minimize or eradicate diseases. Vaccines represent one of the major advances in reducing mortality and life quality improvement, as immunization permitted the control and eradication of infectious diseases. The vaccine is intended to stimulate the body to produce antibodies or immunoglobulins, therefore creating an immune response to diseases without developing symptoms. From the moment the individual is vaccinated, his/her organism has the opportunity of preventing the disease without infection risks. Therefore, the present study was aimed at analyzing based on bibliographic review, the immunization historical process in ratifying the vaccination importance for health and life quality by demonstrating the people necessity to become aware of the immunization. Currently, Brazil has one of the greatest and most complex public health system, the National Health System (SUS), it ensures full and free access for the entire population. Vaccines provide numerous advantages, such as, the capacity of reducing deaths, ensuring health, population welfare and the economy encouragement. The modern biotechnology brought significative changes in developing new vaccines as the new antigens discovery, adjuvants, vector and delivery systems which enables different genetic manipulation techniques, so that it is possible to change different ways to search and develop vaccines, being first, second or third generation. The vaccine development depends basically on immunological mechanisms knowledge involved in responses to infections. Therefore, with the current COVID-19 pandemic scenario, a safe and effective vaccine is recognized as a potential solution for pandemic control and it allies with prevention measures.

**Keywords: Vaccine; Vírus; Immunization.**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura das partículas víricas e seus componentes. (A) representação de um vírion sem envelope e (B) com envelope.....	19
Figura 2: Comparativo dos tamanhos de diversos virus.....	20
Figura 3: Diferença entre a fita dupla e fita simples.....	21
Figura 4: (A) Capsídeos icosaédricos; (B) Capsídeo de adenovírus; (C) Vírus com envelope.....	22
Figura 5: Nucleocapsídeos helicoidais. (A) morfologia definida; (B) flexível.....	23
Figura 6: Estrutura dos vírus. (1) Vírus com capsídeos icosaédricos com envelope. (2) Vírus com capsídeos helicoidais com envelope. (3) Vírus com simetria complexa.....	23
Figura 7: Ilustração da estrutura de um vírus com envelope.....	24
Figura 8: Fluxograma do processo de replicação de vírus.....	25
Figura 9: Demonstração de esgotamento em estrias ou estrias múltiplas.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nomenclatura para classificação dos vírus.....	25
Tabela 2: Relação de vacinas de acordo com a data da descoberta ou uso clínico.....	31
Tabela 3: Vacinas ofertadas pelo Sistema Único de Saúde - SUS.....	32
Tabela 4: Vacinação por estado.....	41

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEME – Central de Medicamentos

CEP/Conep – Comitês de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CIM – Central de Informações de Medicamentos

CTNBio – Comissão Técnica Nacional de Biossegurança

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

HEK – Células Renais Embrionárias Humanas

ICTV – International Committee on Taxonomy of Viruses

NEQ – Novas Entidades Químicas

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNI – Programa Nacional de Imunização

RNA – Ácido Ribonucleico

SE – Semana Epidemiológica

SUS – Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2. CONTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS PARA A SAÚDE</b> .....	<b>15</b>
2.1. A EXPLOSÃO DA FARMACOLOGIA .....	16
2.2. INOVAÇÃO DE FÁRMACOS.....	16
<b>3. VÍRUS</b> .....	<b>18</b>
3.1. HISTÓRICO DA PESQUISA SOBRE VÍRUS .....	18
3.2. MORFOLOGIA DOS VÍRUS .....	18
3.2.1. GENOMA.....	21
3.2.2. CAPSÍDEO E ENVELOPE .....	21
3.2.3. MATRIZ .....	24
3.3. REPLICAÇÃO DE VÍRUS .....	24
3.4. NOMENCLATURA VIRAL.....	25
<b>4. VACINAS</b> .....	<b>27</b>
4.1. HISTÓRIA DA PRIMEIRA IMUNIZAÇÃO .....	27
4.2. IMUNIZAÇÃO NO BRASIL .....	28
4.3. A AÇÃO DA VACINA .....	29
4.4. OS BENEFÍCIOS E VANTAGENS DA VACINA .....	30
4.5. BIOTECNOLOGIA DAS VACINAS .....	33
4.5.1. Vacinas de Primeira Geração .....	34
4.5.2. Vacinas de Segunda Geração .....	34
4.5.3. Vacinas de Terceira Geração.....	35
4.6. PRINCIPAIS MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE VACINAS.....	36
4.6.1. Etapa de Descoberta e Pesquisa .....	36
4.6.2. Fase de Aprovação Regulatória das Pesquisas Clínicas .....	37
4.6.3. Pesquisa Clínica .....	38
4.6.4. Aprovação do Registro pela Anvisa e Regulação do Preço.....	38
<b>5. CENÁRIO ATUAL DA IMUNIZAÇÃO CONTRA O SARS-COV-2 NO BRASIL</b> .....	<b>39</b>
5.1. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19.....	39
5.2. VACINAS DA COVID-19 UTILIZADAS NO BRASIL.....	39
5.2.1. Coronavac – Instituto Butantan – Vacina adsorvida (inativada).....	39

5.2.2.	AstraZeneca/Fiocruz – Vacina recombinante .....	40
5.2.3.	PFizer – Vacina RNA.....	40
5.2.4.	Janssen – Vacina recombinante .....	40
5.3.	MAPA DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 NO BRASIL .....	40
<b>6.</b>	<b>APLICAÇÃO DA MICROBIOLOGIA NO ENSINO MÉDIO .....</b>	<b>43</b>
6.1.	MATERIAIS E MÉTODOS .....	44
6.1.1.	Objetivo.....	45
6.1.2.	Materiais .....	45
6.1.3.	Preparo do meio de cultura .....	45
6.1.4.	Procedimento .....	45
6.1.5.	Resultados e Discussão .....	46
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>47</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A descoberta de novos fármacos na nossa sociedade tem se tornado cada vez mais necessária em função de diversas enfermidades que têm surgido. Diferentes doenças surgem de fatores como por exemplo resistência aos antibióticos ou novos micro-organismos (BOUNTRA, LEE, LEZAUN, 2017).

A busca pela saúde e qualidade de vida marcam a nossa sociedade desde muito tempo. Durante anos as pessoas morriam sem ao menos estabelecer a causa de sua morte, a descoberta das vacinas representa um dos principais avanços para a redução da mortalidade e melhoria da qualidade de vida, uma vez que a imunização permitiu o controle e erradicação de doenças infectocontagiosas (GARCIA & VAZ, 2017).

A vacina tem a função de imunizar o indivíduo, fazendo com que seu corpo seja capaz de se defender de possível exposição ao patógeno, impedindo dessa maneira o desenvolvimento da doença em virtude da imunidade que adquiriu (MOLINA et al., 2007)

Na medicina preventiva, a utilização de vacinas é de grande importância econômica visto que a mesma não trata a doença, mas sim busca evitá-la, sendo o custo da prevenção mais barato em relação ao tratamento (HOCHMAN, 2011).

No Brasil, a implementação de vacinas foi muito difícil, no início do século XX, ocorreu a chamada Revolta da Vacina, na qual a população demonstrou indignação com a obrigatoriedade da imunização (HOCHMAN, 2011).

O Brasil possui um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo, o Sistema Único de Saúde (SUS), abrangendo desde atendimentos simples até mesmo transplantes de órgão, garantindo assim acesso integral e gratuito para toda a população do país (AGÊNCIA SAÚDE, 2021).

Face ao exposto, o presente trabalho por meio de revisão bibliográfica visa, analisar o processo histórico da imunização, ratificando a importância da vacinação para a saúde e qualidade de vida, e demonstrando a necessidade das pessoas se conscientizarem sobre a imunização.

## 2. CONTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS PARA A SAÚDE

Em 1940, a perspectiva de vida era menor que quarenta anos, essa marca ultrapassou os sessenta e cinco anos na década de 1990, devido a prevenção de doenças e atendimentos médicos especializados (WHO, 1997).

Durante o século XIX, grande parte dos medicamentos eram de origem natural, de estrutura química e natureza desconhecidas. A partir de 1940, os fármacos trouxeram a possibilidade de cura para enfermidades que até então eram consideradas fatais para a sociedade. (LAPORTE, TOGNONI, ROSENFELD, 1989).

Os medicamentos, contribuem de modo significativo para a qualidade e expectativa de vida da população, devido ao grande desenvolvimento da ciência. Os medicamentos mais potentes possibilitaram a prevenção e cura de doenças inimagináveis (LAPORTE & TOGNONI, 1993), possibilitando dessa maneira uma maior qualidade de vida para a população usuária (PEREIRA, 1995).

Atualmente dispomos de medicamentos cada vez mais específicos, e como consequência direta de novos mecanismos fisiológicos, bioquímicos e farmacológicos.

A quantidade de informações sobre medicamentos aumentou drasticamente durante o passar dos anos, provocando assim o que se chamou de “explosão de informações” (HAEN 1965; ASCIONE, MANIFOLD, PARENTI, 1994).

Com a “explosão de informações” surge então um complexo problema de comunicação de informações sobre medicamentos e seu modo de uso (MELO, RIBEIRO, STORPIRTIS, 2006).

Nasce então no Brasil a CIM (Central de Informações de Medicamentos) em 1979, no Serviço de Farmácia do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em Natal, na tentativa de equacionar a excessiva quantidade de informações sobre medicamentos disponíveis e diminuir os custos pela racionalização do uso dos medicamentos (KINKY et al., 1999).

O serviço CIM caracterizam-se por fornecerem informações farmacológicas, terapêuticas e toxicológica atualizada, confiável e objetiva. Em 1970, foi instituída no Brasil a Central de Medicamentos (CEME), garantindo assim medicamentos essenciais para a população de menor poder aquisitivo. (MELO, RIBEIRO, STORPIRTIS, 2006).

## 2.1. A EXPLOSÃO DA FARMACOLOGIA

Ocorreu entre 1950 a 1960 a chamada “explosão farmacológica”, possibilitando desta forma uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares, celulares e homeostáticos, relacionados com saúde e a doença (LAPORTE, TOGNONI, ROSENFELD, 1989).

Nessa época as indústrias farmacêuticas cresceram cerca de 13%, diversos novos medicamentos surgiram nesse período, contribuindo desta forma para os tratamentos existentes (MELO, RIBEIRO, STORPIRTIS, 2006).

## 2.2. INOVAÇÃO DE FÁRMACOS

Os surgimentos de fármacos ocorreram em vários momentos da nossa sociedade, diversos fármacos disponíveis no mercado foram descobertos por acaso ou intuitivamente, a descoberta de novas entidades químicas (NEQ), ajudaram a composição de novos fármacos, visando desta maneira a descoberta de novas substâncias bioativas (VIEIRA & OHAYON, 2006).

Atualmente, a inovação tecnológica é um fator diferencial nas indústrias farmacêuticas, acelerando assim o tempo de pesquisa e desenvolvimentos de novos produtos. Desta maneira disponibilizando um novo medicamento para o tratamento de doenças.

O descobrimento de novos princípios ativos, ou novas moléculas será somente uma inovação quando a sua eficiência for comprovada no combate de doenças, e o medicamento for colocado no mercado. A inovação dentro das indústrias farmacêuticas também ocorre com o desenvolvimento de melhorias ou agregação de valor a um produto já existente (VIEIRA & OHAYON, 2006).

Atualmente tem-se estudado formas de disponibilização de novos fármacos com a finalidade de melhor administração e diminuição de efeitos colaterais um exemplo é a utilização de ciclodextrinas que funcionam como transportadores, carregando a molécula do fármaco em solução até as membranas celulares lipofílicas para sua absorção (BARRETO, 2008).

De acordo com estudo, cerca de 35 fármacos administrados na forma de complexo de inclusão, tiveram um incremento nos valores de biodisponibilidade por via oral, especificamente fármacos pouco solúveis em água (BARRETO, 2008).

Do ponto de vista do tratamento das enfermidades que acometem os seres humanos os fármacos bem como as novas formas de veiculação destes ativos são de grande importância, porém torna-se fundamental a prevenção das doenças com a terapia de imunização com uso de vacinas.

### 3. VÍRUS

#### 3.1. HISTÓRICO DA PESQUISA SOBRE VÍRUS

A palavra “vírus” vem de origem latim, que significa “veneno” ou “toxina”. Os vírus foram descobertos pelo biólogo Russo-Ucraniano Dmitri Iwanowski em 1892 e em 1898 Martinus Beijerinck, demonstrou que o agente causador da doença do fumo, era um agente microscópico, ou seja, era capaz de penetrar filtros de porcelana, o que não era possível nas bactérias (BRANDÃO, 2015).

De acordo com Martho (1990), os vírus estão entre os menores seres vivos. No século XX, descobriam que as bactérias poderiam ser infectadas por vírus, de acordo com Frederick Twort e Felix d’Herelle no ano de 1915 a 1917. E em 1935, Stanley Wendell, descreveu o vírus como uma estrutura composta de cristais, com propriedades químicas semelhantes à de uma proteína. Devido a isso, suas pesquisas contribuíram significativamente para a medicina, levando ao desenvolvimento de vacinas (GERALD, 2005).

No ano de 1949, John Franklin Enders, Thomas H. Weller e Frederick Chapman Robbins, desenvolveram uma técnica para produzir o vírus da poliomielite em culturas de células vivas de animais e com isso receberam o premio Nobel da medicina em 1954.

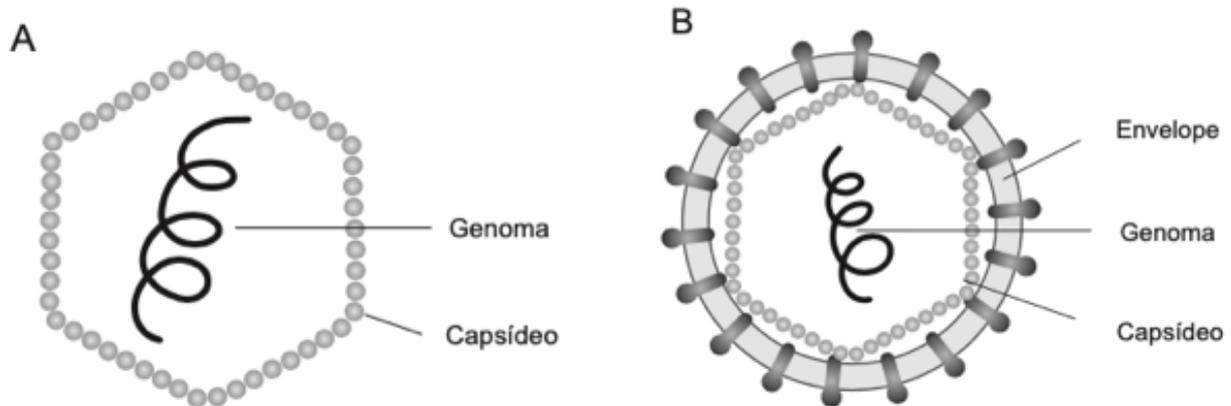
Somente no ano de 1931, com o surgimento do microscópio eletrônico, foi possível observar a composição química e a estrutura dos vírus foram conhecidas (BRANDÃO, 2015).

#### 3.2. MORFOLOGIA DOS VÍRUS

Os vírus são organismos acelulares formados por um ácido nucleico (DNA ou RNA, nunca ambas), envolvido por uma cápsula proteica (capsídeo), sua estrutura não corresponde a de uma célula (SILVA JR, SASSON, CALDINI JR, 2010).

Os vírus variam de 17 nm de diâmetro e podem chegar até 1000 nm, e são de difícil visualização ao microscópio. Devido a isso a grande parte dos vírus só podem ser detectados utilizando microscopia eletrônica de alta resolução (BOSSOLAN, 2002).

Os vírus mais simples possuem genoma, recobertos por um capsídeo. Os vírus mais complexos possuem genoma longos, recobertos por um capsídeo complexo, revestido por uma membrana lipoproteica, chamada envelope, como observado na figura 2 (FLORES, 2007).

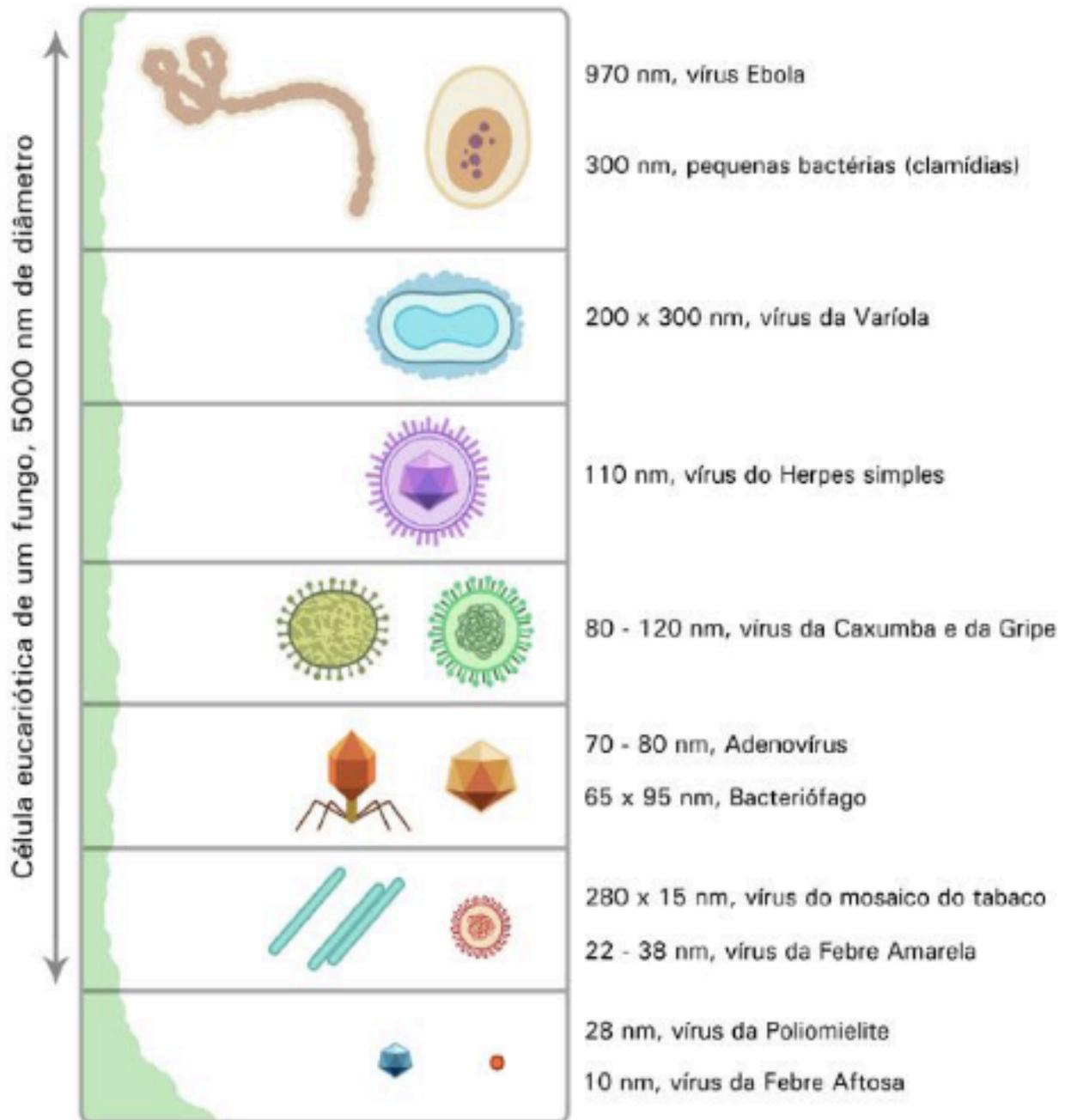


**Figura 1.** Estrutura das partículas víricas e seus componentes. (A) representação de um vírion sem envelope e (B) com envelope. (in: FLORES, 2007).

O capsídeo e envelope protegem o genoma de danos físicos, químicos ou enzimáticos durante a transmissão entre células e entre hospedeiros. Durante essa etapa o vírus pode ser exposto a condições ambientais, e desta forma o seu ácido nucléico pode ser inativo rapidamente (FLORES, 2007). São dessa forma importantes para a manutenção da integridade e viabilidade do genoma, pois através disso é possível realizar a multiplicação do vírus.

Os vírus constituem um grupo de agentes infecciosos (20-400 nm de diâmetro), (figura 2), semelhantes pelo fato de serem parasitas intracelulares (BOSSOLAN, 2002), devido seu interior não desempenhar um metabolismo pleno. Possuem uma aparência variável, em forma de cubo, redonda, bastão, entre outras.

De modo geral, os vírus são extremamente pequenos, sendo a maior parte menor que as bactérias. Porém alguns vírus podem ser maiores que as bactérias, como demonstrado na figura 2.



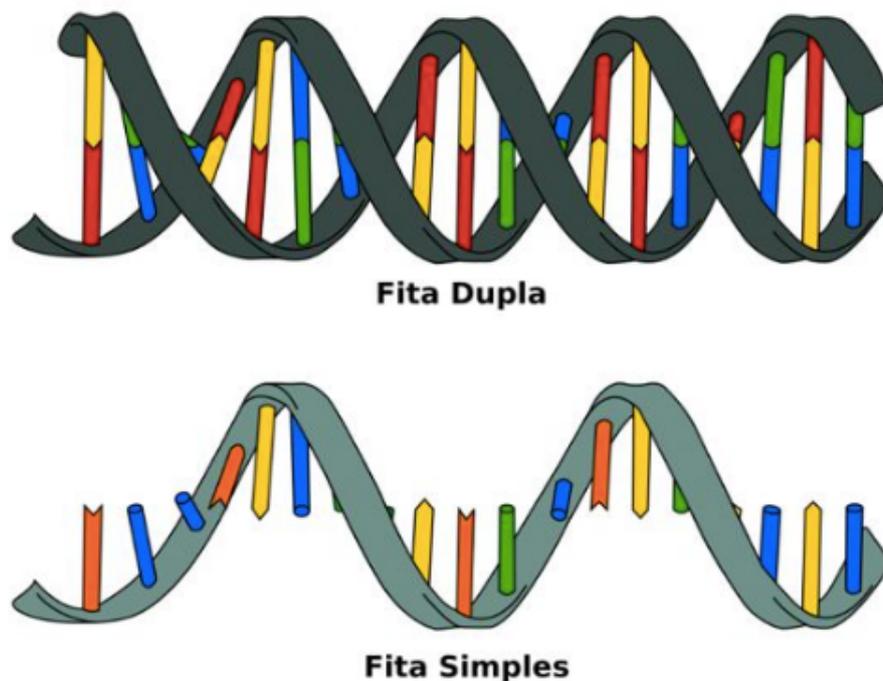
**Figura 2.** Comparativo dos tamanhos de diversos vírus (in: LOPES e ROSSO, 2010).

Os vírus podem causar doenças ou infecções em insetos, peixes, micro-organismos, plantas, seres humanos, entre outros (BOSSOLAN, 2002).

### 3.2.1. GENOMA

É constituído por moléculas ácido ribonucleico (RNA) ou desoxirribonucleico (DNA), nunca por ambos. São denominados vírus RNA ou vírus DNA. O genoma dos vírus é compacto e codifica apenas as proteínas essenciais, dessa forma eles asseguram a replicação e a transmissão.

A estrutura do genoma dos vírus é constituída por moléculas de DNA de fita simples (ssDNA), e RNA de fita duplas (dsRNA), diferente do que ocorre nos ácidos nucleicos, que são constituídos por moléculas de DNA de cadeia dupla, ou de RNA de fita simples. Mostrado na figura 3 (LOPES e ROSSO, 2010).



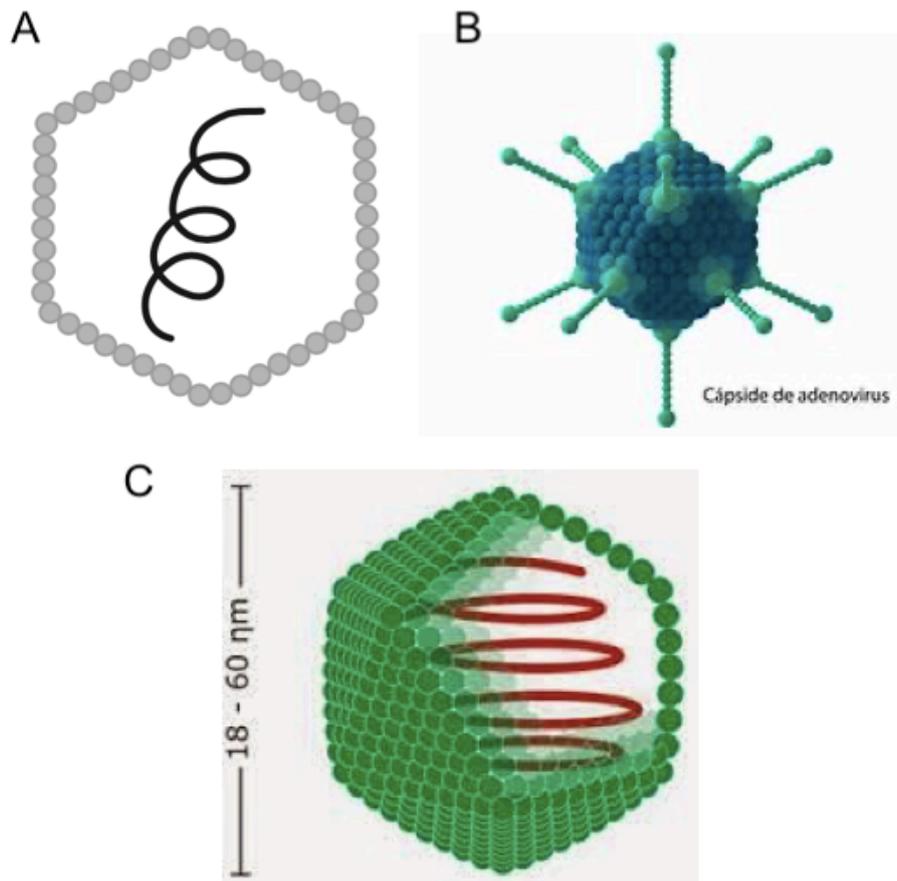
**Figura 3.** Diferença entra a fita dupla e fita simples (in: LOPES e ROSSO, 2010).

### 3.2.2. CAPSÍDEO E ENVELOPE

A função do capsídeo é proteger o material genético e proporcionar a transferência do vírus entre a célula e seu hospedeiro. São formados por subunidades proteicas, que formam a suas unidades estruturais.

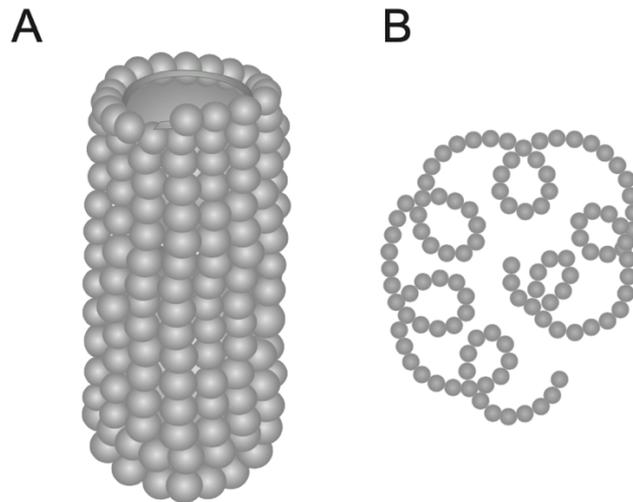
A associação dessas proteínas pode formar estruturas tridimensionais bem definidas, essas estruturas podem apresentar formas variadas, sendo elas: Icosaédricos, Helicoidais e Envelopados.

A forma icosaédrica é constituída por uma estrutura quase esférica com uma cavidade interna, formados por 20 faces triangulares e 12 ângulos ao redor de uma esfera imaginária, como é o caso dos poliovírus, como mostra na figura 4A, B, C (FLORES, 2007).



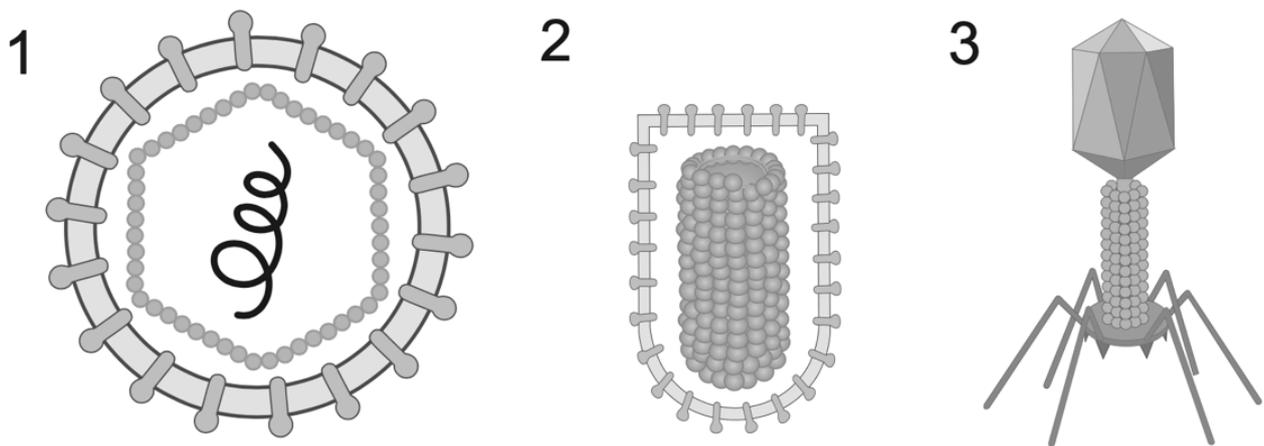
**Figura 4.** (A) Capsídeos icosaédricos; (B) Capsídeo de adenovírus; (C) Vírus com envelope (in: FLORES, 2007).

As formas helicoidais são formadas por múltiplas cópias de uma mesma proteína, os famosos vírus do mosaico, que lembram longos bastonetes, de acordo com a figura 5 (FLORES, 2007).



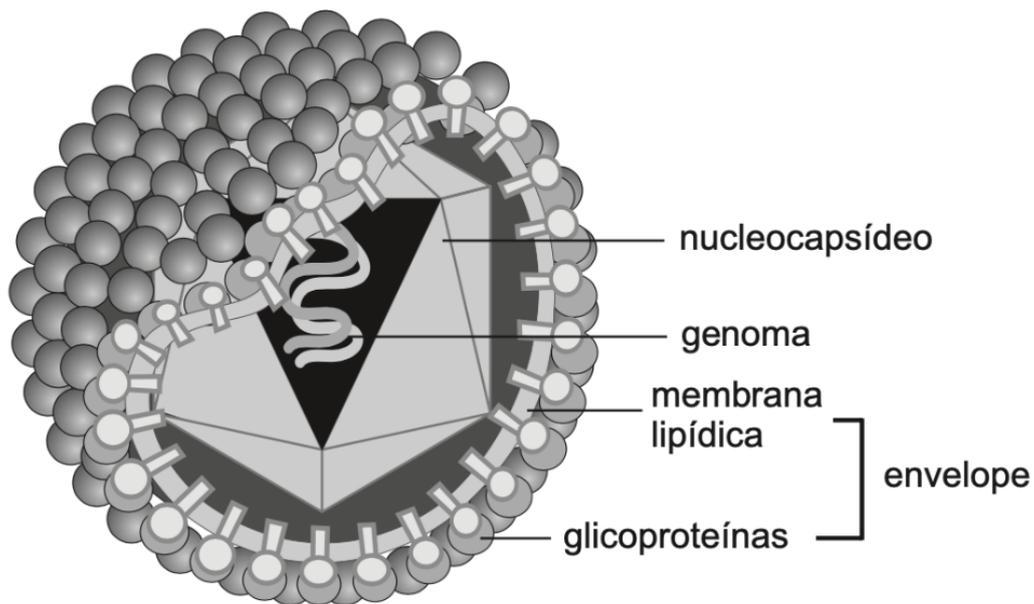
**Figura 5.** Nucleocapsídeos helicoidais. (A) morfologia definida; (B) flexível (in: FLORES, 2007).

Vírus envelopados, são circundados por uma membrana envoltória, e seu nucleocapsídeo pode ser icosaédrico ou helicoidal, e vírus complexos, como o próprio nome já diz, são vírus que apresentam estruturas muito complicada, um exemplo é o vírus da vacína, apresentam diversas camadas em torno do ácido nucleico, mas não possuem capsídeo, de acordo com a figura 6 (FLORES, 2007).



**Figura 6.** Estrutura dos vírus. (1) Vírus com capsídeos icosaédricos com envelope. (2) Vírus com capsídeos helicoidais com envelope. (3) Vírus com simetria complexa (in: FLORES, 2007).

O envelope é formado por uma camada lipídica, duplas, derivada de membranas celulares. A superfície externa e a morfologia dos vírus envelopados são mais flexíveis e menos definidas, do que nos vírus sem envelope, isso devido o envelope ser originado de membranas celulares (FLORES, 2007). Na figura 7 é ilustrada a estrutura de um vírus com envelope.



**Figura 7.** Ilustração da estrutura de um vírus com envelope (in: FLORES, 2007).

### 3.2.3. MATRIZ

Alguns vírus envelopados possuem proteínas, que são denominadas de matriz, geralmente são glicosiladas, correspondendo até 30% da massa total do vírus (FLORES, 2002). Desempenhando a função estrutural e morfogênese das partículas víricas, pois interagem sincronicamente com a superfície externa do nucleocapsídeo, operando como adaptadores.

## 3.3. REPLICAÇÃO DE VÍRUS

Para que o vírus possa infectar uma célula, inicialmente ele deve se ligar a um receptor específico na membrana celular, provavelmente a uma glicoproteína. Essas glicoproteínas são encontradas no envelope dos vírus. Caso o vírus não possua envelope, as propriedades do capsídeo determinam as características adesivas do vírus (BOSSOLAN, 2002).

O processo de replicação do vírus é dividido em diversas etapas de acordo com o fluxograma apresentado na figura 8.



**Figura 8.** Fluxograma do processo de replicação de vírus (in: BOSSOLAN, 2002).

Adsorção: envolve a participação de receptores específicos na superfície da célula hospedeira; Penetração e desnudamento: o vírus se unem as células hospedeiras, o que resulta na liberação do material nucleocapsídico no citoplasma celular, os vírus sem envelope penetram pelo mecanismo de fagocitose; Replicação bioquímica: replicação ativa do ácido nucleico e a síntese de proteínas começam após a dissociação do capsídeo e do genoma, além do ATP celular; Acoplamento ou maturação: os vírus dirigem a síntese dos componentes essenciais para a sua progênie; Liberação: varia com o agente viral, em alguns caso resulta na liberação concomitante das partículas virais, em outros, os vírions são liberados sem a destruição da célula hospedeira (BOSSOLAN, 2015).

### 3.4. NOMENCLATURA VIRAL

As nomenclaturas virais são ditadas pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV). A classificação viral inicia-se por ordem e os nomes de ordens, família, subfamílias, gêneros e espécie são escritos em itálico e com a primeira letra maiúscula. E os nomes não reconhecidos aparecem entre aspas (BRANDÃO, 2015). De acordo com a tabela 1.

<b>Classificação</b>	<b>Sufixo</b>	<b>Exemplo</b>
<b>Ordem</b>	-virales	Nidovirales
<b>Família</b>	-viradae	Retroviridae
<b>Subfamília</b>	-inae	Orthoretrovirinae
<b>Gênero</b>	-vírus	Lentivirus
<b>Espécie</b>	Vírus	Human Immunodeficiency vírus 1
<b>Acrônimo</b>		HIV-1
<b>Nome comum</b>		Vírus da SIDA

**Tabela 1.** Nomenclatura para classificação dos vírus (in: BRANDÃO, 2015).

São reconhecidas pelo ICTV sete ordens, nomeadas como: *Caudovirales*, *Herpesvirales*, *Ligamenvirales*, *Mononegavirales*, *Nidovirales*, *Picornavirales* e a *Tymovirales*.

Segundo o ICTV atualmente são reconhecidas 104 famílias, 23 subfamílias, 505 gêneros e 3186 espécies.

Os critérios para a classificação dos vírus são respectivamente: o hospedeiro parasitado, a morfologia do vírus e o tipo de ácido nucleico que ele possui. São utilizados outros critérios para a classificação viral, como: as características físico-químicas, as proteínas virais, as propriedades antigênicas, as propriedades biológicas, entre outras. A morfologia inclui o estudo do tamanho, da forma, do tipo de simetria e presença e ausência de espículas. As propriedades do genoma incluem o tipo de ácido nucleico, tamanho do genoma, número de cadeias, sentido/polaridade e conteúdo de guanina e citosina. As propriedades físico-químicas são analisadas massa molecular, densidade, estabilidade em pH e termoestabilidade. As propriedades das proteínas incluem o número, tamanho e as atividades funcionais das proteínas. E a replicação do genoma inclui a ordem do genoma, número e posição das estruturas, das estratégias de replicação, dos locais celulares de acumulação das proteínas, entre outros (BRANDÃO, 2015).

## 4. VACINAS

A descoberta das vacinas foi de grande importância para a humanidade pois com elas pode-se prevenir, minimizar ou erradicar as doenças (GARCIA & VAZ, 2017).

### 4.1. HISTÓRIA DA PRIMEIRA IMUNIZAÇÃO

A varíola, em especial marcou o histórico da vacinação, sendo destaque nos quadros epidemiológicos do mundo inteiro, pois devastou muitos povos durante anos e com isso, representou “a primeira iniciativa frutífera em direção ao controle imunitário das doenças infecciosas” (LAROCCA, CARRARO, 2000).

A varíola amedrontou a sociedade, e por esse motivo, foram realizadas diversas tentativas de controlar sua expansão. Originou-se no período pré-histórico, causada pelo vírus *Poxvirus variolae*, fazendo com que os pacientes apresentem febre alta, vômitos, dores generalizadas e aparecimento de bolhas (BERTOLLI, 2006).

Os desenvolvimentos de estudo e pesquisa para a produção da vacina contra a varíola constituía inicialmente na prática chamada variolização, constituía na introdução de líquidos extraídos pústulas de um enfermo na pele de um indivíduo saudável (BALLALAI, 2013).

A variolização era realizada por diferentes técnicas, mas todas as técnicas tinham a mesma finalidade de inocular crostas de pessoas doentes em indivíduos saudáveis. Durante a fase inicial, as práticas eram bastantes arriscadas, pois além de gerar o desenvolvimento da doença, poderia levar o receptor à morte, além da disseminação de outras doenças (CHUNHA, KREBS, BARROS, 2009).

Apesar dos perigos, as técnicas da variolização foram bastante importantes para futuras pesquisas que culminaram na vacinação. E finalmente em 1796, por Edward Jenner, foi descoberta a vacina (GARCIA & VAZ, 2017).

Edward Jenner é considerado precursor da imunologia, devido ao fato de apresentar o primeiro controle de doenças infecciosas pela vacinação (CUNHA, KREBS, BARROS, 2009).

Para a descoberta da vacina Janner percebeu que indivíduos que trabalhavam com vacas não eram infectados pela varíola humana, somente apresentavam lesões da moléstia, a *vacínia*, que deu origem a imunização não natural (LAROCCA, CARRARO, 2000).

Com tudo, os resultados das pesquisas não foram facilmente aceitos, a população inicialmente permaneceu bastante relutante em relação a vacinação (LAROCCA, CARRARO, 2000). Em 1800 a Inglaterra abriu a porta para a vacinação contra a varíola, e desde então as vacinas passaram a ter o devido reconhecimento.

Paster e Koch, obtiveram um grande marco da vacinação, estabelecendo as relações de causa-efeito, entre micro-organismos patogênicos e doenças. Desenvolveram a tecnologia de atenuar o agente causal da doença, e dessa maneira permitindo a inoculação nos indivíduos, surgindo então o conceito de vacinação em larga escala (BALLALAI, 2013).

Durante os anos seguintes, novas vacinas foram descobertas e desenvolvidas. Dentre as diversas vacinas, destaca-se: varíola, raiva, cólera, tuberculose, febre amarela, influenza, pólio, difteria, tétano, coqueluche, sarampo, entre outras (CUNHA, KREBS, BARROS, 2009).

## 4.2. IMUNIZAÇÃO NO BRASIL

A primeira vacina chegou em 1804, mas o primeiro mapa anual de vacinação em massa ocorreu no ano de 1820. Após dez anos, percebeu-se uma redução da vacinação, associada ao medo da população, conhecido por *vacinofobia*, sendo por medo do incomodo da vacina ou de adquirir doenças das vacas (GARCIA & VAZ, 2017).

Em 1846, torna-se obrigatório no Brasil a imunização. De acordo com Machado, Leandro e Michaliszyn (2013), Oswaldo Cruz assumiu o controle da saúde pública brasileira, e suas ações para o combate à epidemia da febre amarela e peste, foram alvos de críticas da população, devido às maneiras ao qual eram impostas.

A Revolta da Vacina foi um dos grandes marcos para a história do Brasil, durante o século XX, precisamente em 11 de novembro de 1904. Durando cerca de uma semana, contabilizando 945 presos, 67 feridos e 23 mortos (PORTO, 2003).

Devido a isso, surge então o Sistema Único de Saúde (SUS) (MACHADO, LEANDRO, MICHALISZYN, 2013). O Brasil possui um dos maiores programas de imunização do mundo, sendo referência internacional no contexto de vacinação. O PNI – Programa

Nacional de Imunização que foi criado em 1973, com o intuito de ampliar as estratégias de vacinação e aumentar os índices de eficiências com a erradicação de doenças (BALLALAI, 2013).

### 4.3. A AÇÃO DA VACINA

A vacina é destinada a estimular o corpo na produção de anticorpos, e desta forma criar uma resposta imunológica para as doenças, sem que desenvolvam sintomas. De acordo com Ballalai (2013), a definição de vacinas são:

*Produtos biológicos obtidos a partir de micro-organismos inativados, vivos atenuados ou de fragmentos capazes de simular o antígeno selvagem como um todo e assim induzir a produção de anticorpos antígenos-específicos. A vantagem dessa simulação está na possibilidade de induzir a resposta imunológica específica sem que a doença ocorra, já que os antígenos vacinais são poucos (vacinas atenuadas) ou nada (vacina inativada) virulentos.*

Há uma diferença entre vacina e imunização. Conforme Bretas e Gamba (2006), “vacinar é o ato de administrar a vacina, já a imunização é o processo que ocorre ao desenvolver uma resposta imunológica adequada a um antígeno por meio da vacinação”.

A imunização é a resistência do hospedeiro ou a habilidade de se defender de um agente infeccioso, fazendo com que o indivíduo desenvolva uma resposta imune específica contra o antígeno que a estimulou, a chamada memória imunológica (CUNHA, KREBS, BARROS, 2009).

A partir do momento em que o indivíduo é vacinado, o seu organismo tem a oportunidade de prevenir a doença sem os riscos da própria infecção. Desenvolvendo dessa forma “anticorpos” ou “imunoglobulinas” que são capazes de impedir a disseminação do micro-organismo juntamente com outras moléculas e células (CREPE, 2009).

O sistema imunológico é capaz de produzir células que guardam na memória como produzir anticorpos durante muito tempo, muitas vezes a vida toda, essas células são denominadas “células de memória”. Com isso, se o paciente for exposto novamente a aquela doença, as células do sistema imune produzem anticorpos, inibindo o desenvolvimento da doença (CREPE, 2009).

Os seres vivos são alvos de agentes patogênicos a todo o instante, o que impede o desenvolvimento dessas doenças é o sistema imunológico, seja a imunidade inata ou adquirida. Desde o nascimento, o nosso sistema imunológico combate diversos agentes patogênicos, mas alguns, são passíveis de imunização, ou seja, o nosso sistema imunológico não está preparado para esse tipo de agente, e a vacinação faz com que essa imunidade seja adquirida (GARCIA & VAZ, 2017).

No caso das vacinas, a sua função é trazer proteção, provocando a imunização dos organismos através de resposta anti-infecciosa, produzida para proteger de infecções e doenças.

#### 4.4. OS BENEFÍCIOS E VANTAGENS DA VACINA

Segundo Crepe (2009):

*Um dos maiores triunfos da ciência foi a imunização em larga escala da população contra doenças infecciosas, visando a prevenção e a erradicação. Contribuindo desta forma com alguns dos mais notáveis progressos na saúde melhorando a qualidade de vida de grande parcela da humanidade, sendo responsável em parte pelo aumento da expectativa de vida e a diminuição da mortalidade infantil.*

A sociedade está cada vez mais em busca de melhoria na qualidade de vida, com isso o surgimento de vacina é de extrema importância para a redução de mortes derivadas de doenças transmissíveis (LAROCCA, CARRARO, 2000).

De acordo com Shatzmaryr (2003) as vacinas têm por objetivo evitar a evolução de doenças no quadro clínico do paciente, e atingir um alto nível de imunidade em grande parte da população.

Insuficientes ações na área da saúde foram tão eficazes para a humanidade quanto a vacina. Exceto a água potável, um dos grandes marcos para a inovação dentro da sociedade (GARCIA & VAZ, 2017).

A tabela 1 mostra o uso clínico das vacinas mais importantes e a data de suas descobertas, sendo esse um marco importante para a ciências.

1º	Varíola	1798
2º	Raiva	1885
3º	Cólera	1914
4º	Tuberculose (BCG)	1921
5º	Febre amarela	1938
6º	Influenza	1945
7º	Difteria, tétano e coqueluche de células inteiras (DTP)	1948
8º	Pólio injetável	1955
9º	Pólio oral monovalente	1961
10º	Pólio oral trivalente (VOP) e sarampo	1963
11º	Sarampo, caxumba, rubéola (SCR)	1976
12º	Meningocócica polissacarídica (A, C, Y, W135)	1981
13º	Hepatite B derivada de plasma	1982
14º	Pneumocócica polissacarídica 23-valente	1983
15º	Hepatite B recombinante	1986
16º	Haemophilus influenzae do tipo b (Hib) polissacarídica	1987
17º	Haemophilus influenzae do tipo b (Hib) polissacarídica conjugada	1990
18º	Varicela e hepatite A	1995
19º	Difteria, tétano e coqueluche acelular infantil (DTPa)	1996
20º	Pneumocócica polissacarídica 7-valente	1998
21º	Influenza atenuada spray nasal	2003
22º	Meningocócica conjugada (A, C, Y, W135)	2005

**Tabela 2:** Relação de vacinas de acordo com a data da descoberta ou uso clínico (in: CUNHA, KREBS, BARROS, 2009).

Atualmente o Sistema Único de Saúde (SUS), oferece vacinas essenciais para a população, garantidas pela Fiocruz e indicadas no Calendário Básico, ofertadas para todas as faixas etárias (FIOCRUZ, 2014).

O Calendário Básico é um importante instrumento para a aplicação de vacinas no território brasileiro, as quais são ofertadas gratuitamente pelo SUS. Contemplando dessa maneira cerca de 17 vacinas e abarca 100% das vacinas propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), as quais estão descritas na tabela 2, logo abaixo (FIOCRUZ, 2016).

1	BCG
2	Hepatite B
3	Penta – DTP
4	Vacina inativada de poliomielite - VIP
5	Vacina Oral contra Poliomielite - VOP
6	Vacina Oral contra Rotavirus - VORH
7	Vacina Pneumocócica 10 valente
8	Vacina febre amarela
9	Tríplice viral
10	DTP (tríplice bacteriana)
11	Vacin meningocócica conjugada tipo C
12	Influenza
13	Tetraviral
14	Hepatite A
15	HPV
16	dTpa (gestantes)
17	dT (dupla tipo adulto)

**Tabela 3:** Vacinas ofertadas pelo Sistema Único de Saúde – SUS (in: FIOCRUZ, 2016).

Para eliminar doenças e mantê-las erradicadas é preciso vacinar o maior contingente de pessoas e dessa maneira diminuir a circulação dos agentes patogênicos (BALLALAI, 2013).

As vacinas proporcionam inúmeras vantagens, dentre elas a capacidade de diminuir as mortes, garantia de saúde e bem-estar da população e o favorecimento à economia para os governos (BALLALAI, 2013).

A população esta cada vez mais ciente da importância da vacina. Porém ainda há receios permanentes, e ainda existem pessoas que optam pela não vacinação, mesmo que a imunização seja custeada pelo Estado (GARCIA & VAZ, 2017).

A descoberta da vacina possibilitou uma nova forma de medicina, a preventiva, que atua na precaução, com custos inferiores à de tratamentos e internações (SHATZAMAYR, 2003). Constituindo assim umas das técnicas médicas mais efetivas no controle e prevenção de doenças e a “melhor e mais conhecida aplicação dos princípios imunológicos para a saúde do homem” (ROITT, BROSTOFF, MALE, 2003).

Apesar dos avanços na imunização, ainda há muito que desenvolver. As pesquisas e estudos devem continuar, afinal é preciso aprofundar cada vez mais o conhecimento em relação ao sistema imunológico (GARCIA & VAZ, 2017).

#### 4.5. BIOTECNOLOGIA DAS VACINAS

A revolução biotecnológica causou um dos maiores impactos na biotecnologia moderna, mudanças significativas no desenvolvimento de novas vacinas. Descoberta de novos antígenos, adjuvantes, vetores e sistemas de entrega. Embora grande parte das vacinas administradas atualmente são desenvolvidas com metodologias do século XX (DINIZ & FERREIRA, 2010).

A biotecnologia moderna iniciou no Brasil na década de 1970, através da engenharia genética, devido as emergências no campo da vacinação. As técnicas da engenharia genética possibilitam a manipulação dos genes de seres vivos, resultando em um conjunto de conhecimentos da biologia molecular (GADELHA & AZEVEDO, 2003).

Após duas décadas inicia-se então a revolução biotecnológica, com desenvolvimentos da técnica de DNA recombinante, sendo possível a clonagem de genes de diversos organismos de diferentes espécies. (GADELHA & AZEVEDO, 2003).

O desenvolvimento de novas possibilidades biotecnológicas apresenta maiores potencialidades no campo da saúde, através de produtos como: biofármacos, reagentes para diagnósticos, homoderivados e vacinas (OTA, 1984).

A biotecnologia moderna apresentou diferentes técnicas de manipulação genética, alterando diferentes maneiras de pesquisa e desenvolvimento de vacinas, sejam elas de primeira, segunda ou terceira geração. Através de estratégias de clonagem genética podemos gerar micro-organismos atenuados de forma precisa e com maior segurança (DINIZ & FERREIRA, 2010).

Dentro do campo da vacina, o primeiro produto obtido através da biotecnologia foi a vacina contra a hepatite B, produzida na década de 1980, a partir do plasma humana obtido de pacientes infectados. A engenharia genética apresenta utilização ilimitada no campo de vacinas, comprovando possibilidade concretas de aplicação no âmbito da saúde (GADELHA & AZEVEDO, 2003), tais como:

- Ganhos gerais no rendimento dos processos e qualidade (maior estabilidade, resistência ao calor, redução de efeitos colaterais);
- Maior possibilidade de combinação de diversas vacinas em uma única apresentação;
- Maior eficácia na obtenção de respostas imunológicas e menor toxicidade;
- Disponibilidade de novos produtos para combate de doenças que não eram evitadas por imunização.

Com o avanço da biotecnologia, o processo das vacinas, que antes incorporava avanços científicos de forma lenta e gradual, tornou-se um mercado de grande interesse dos grupos farmacêuticos (GADELHA & TEMPORÃO, 1996).

#### **4.5.1. Vacinas de Primeira Geração**

As vacinas de primeira geração, surgiram no começo do século XX, produzidas com micro-organismos vivos e atenuados, como a vacina BCG contra a tuberculose, ou mortas e inativadas, como é o caso da vacina contra a *Bordetella pertussis* (BRAZ et al., 2014).

A técnica de produção de vacinas de primeira geração consiste na inativação do micro-organismo. Sendo os agentes infecciosos inativados pelo calor, por agente químicos (formaldeído e fenol) ou pela radiação. Tornando-se incapazes de se multiplicar e apresentando dessa maneira a mesma estrutura e componentes, preservando a capacidade de estimular o sistema imunológico (CREPE, 2009).

Além da inativação, outra técnica utilizada é através de micro-organismos atenuados, como é o caso das vacinas de influenza, varíola e febre amarela. Sendo consideradas as melhores vacinas por simularem o curso natural da infecção. Esse tipo de técnica consiste no processo pelo qual a patogenicidade do agente infeccioso é reduzida, para dessa forma não causar a doença, mas ao mesmo tempo, mas ser capaz de estimular a resposta imunológica (BRAZ et al., 2014).

#### **4.5.2. Vacinas de Segunda Geração**

As vacinas de segunda geração surgiram a partir de estudos onde demonstravam que em alguns patógenos, a proteção vacinal podia ser obtida após a indução de anticorpos voltados para um único alvo, como uma toxina ou açúcares que permitem que o sistema

imune do hospedeiro neutralize e elimine as bactérias que se propagariam rapidamente antes de serem notadas pelas linhas de defesa imunológica (BRAZ et al., 2014).

Destacam-se vacinas acelulares que empregam toxóides, proteínas e polissacarídeos purificados, como é o caso da antitetânica, antidiftérica, hepatite B, vacinas voltadas para controle da meningite meningocócica e da pneumonia (DINIZ, FERREIRA, 2010).

O desenvolvimento de uma segunda geração de vacinas molecularmente bem definidas, foram possíveis devido aos altos investimentos da Biotecnologia nos últimos anos, com o uso de peptídeos sintéticos, proteínas recombinantes, ou subunidades altamente purificadas (ELLIS, 1990). Tornando assim as vacinas de segunda geração potencialmente mais seguras do que aquelas produzidas a partir de micro-organismos (CHEN et al., 1994).

#### **4.5.3. Vacinas de Terceira Geração**

As vacinas de terceira geração partem de um conceito inovador, tendo uma diferença radical das outras gerações de vacinas (DINIZ, FERREIRA, 2010). O paciente recebe informação genética que codifica uma proteína típica do agente agressor, passando a expressão a proteína exógena, estimulando seu próprio sistema imune (LINDEN, 2010), ao invés de utilizar uma proteína ou vírus inativado, como é o caso das vacinas de primeira e segunda geração (BRAZ et al., 2014).

São denominadas vacinas gênicas ou vacinas de DNA, consistem na introdução de genes, que codificam antígenos potencialmente imunogênicos, em vetores virais ou DNA plasmidial (JUNIOR et al., 2004). Esse tipo de vacina apresenta finalidade preventiva, de forma semelhante às vacinas clássicas, fazendo com que o sistema imune ataque os agentes agressores já instalados no organismo (LINDEN, 2010).

As vacinas de DNA são um instrumento valioso para o desenvolvimento de vacinas com características terapêuticas, representando uma forma alternativa de desenvolver imunoterapias graças a introdução das técnicas de DNA recombinante à pesquisa vacinal (BRAZ et al., 2014).

## 4.6. PRINCIPAIS MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE VACINAS

O desenvolvimento de vacinas depende basicamente do conhecimento dos mecanismos imunológicos envolvidos em respostas as infecções.

### 4.6.1. Etapa de Descoberta e Pesquisa

Essas etapas referem-se a experimentos em células (*in vitro*) ou em modelos animais (*in vivo*), são desenvolvidos antes mesmo de começar as pesquisas em seres humanos para dessa forma descobrir se um determinado medicamento, procedimento ou tratamento é eficaz.

Inicia-se após o desenvolvimento tecnológico aplicado em laboratórios, para que desta maneira possa investigar a estrutura do vírus, seu comportamento e possíveis receptores, e assim partir para um protótipo de vacina que possa ser desenvolvida (DIDT, 2021).

Utiliza-se plataformas tecnológicas para a formulação do produto, que pode ser definida como a tecnologia utilizada no processo de produção dos imunizantes, que estimularão resposta imunológica para o paciente (JEYANATHAN et al., 2020).

Existem atualmente cerca de sete tipos de plataformas tecnológicas, são elas: Vírus Inativado, Vírus Atenuado, Vetor Viral, Subunidade Proteica, Partículas Semelhantes a vírus (VLP, DNA e RNA), que são utilizadas na produção de vacinas contra a COVID-19.

#### 4.6.1.1. Plataformas Tecnológicas das Vacinas

De acordo com o Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (2021) as principais plataformas tecnológicas utilizadas para o desenvolvimento das vacinas são:

- a) Vacinas de vírus inativados – Utilizam tecnologia clássica para a sua produção, são produzidas grandes quantidades de vírus em cultura de células, posteriormente inativados por procedimentos físico e químicos. São vacinas seguras e imunogênicas, pois os vírus não possuem capacidade de replicação.
- b) Vacinas de vetores virais – Utilizam vírus que codificam a produção de proteína antigênica, esses vírus podem ser humanos ou não, replicantes ou não. Este tipo de

vacina estimulam as células humanas a produzirem a proteína Spike, que por sua vez, estimula a resposta imune específica. Funcionando dessa maneira como um transportador do material genético do vírus, um vetor inócuo, incapaz de causar doenças.

- c) Vacinas de RNA mensageiro – O RNA mensageiro é capaz de codificar a produção da proteína antigênica, e dessa forma é encapsula em nanopartículas lipídicas. Quando inoculadas, este tipo de vacina estimulam as células humanas a produzirem a proteína Spike, que vão estimular a resposta imune específica. Este tipo de tecnologia permite a produção de volumes importantes de vacinas, mas utiliza-se de uma tecnologia bastante nova e nunca antes utilizada.
- d) Unidades proteicas – Através de recombinação genética do vírus, se utilizam nanopartículas da proteína Spike do vírus recombinante ou de uma proteína denominada de domínio de ligação ao receptor. Os fragmentos do vírus desencadeiam assim uma resposta imune sem expor o corpo ao vírus inteiro.

#### **4.6.2. Fase de Aprovação Regulatória das Pesquisas Clínicas**

Atualmente no Brasil, a aprovação de pesquisas clínicas é feita através dos órgãos do Sistema CEP/Conep (Comitês de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), de acordo com as diretrizes da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2021. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Para as vacinas que utilizam micro-organismos na sua produção é necessário a avaliação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) (MCT, 2018).

E também a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que tem função de analisar a conformidade do estudo clínico e todas as etapas realizadas previamente, garantindo dessa maneira a segurança, qualidade e padronização do produto. (ANVISA, 2015).

### **4.6.3. Pesquisa Clínica**

As pesquisas clínicas são realizadas em seres humanos após a aprovação das etapas anteriores, avaliando a segurança e eficácia da vacina. Esses ensaios clínicos são divididos em fases, são elas (DIDT, 2021):

FASE I: a vacina é administrada em um pequeno grupo de adultos, para assim avaliar a segurança, a dosagem e a capacidade de estimular o sistema imunológico.

FASE II: a vacina é administrada em diversos grupos de adultos para obter novos dados de segurança e avaliar a capacidade de estimular o sistema imunológico.

FASE III: a vacina é administrada em milhares de adultos, confirmando então sua eficácia e segurança, obtendo novos dados de segurança, imunogenicidade e reações adversas.

FASE IV: é conhecida como a fase farmacovigilância, realizando dessa forma o registro e aprovação da vacina para a comercialização.

### **4.6.4. Aprovação do Registro pela Anvisa e Regulação do Preço**

Após as diversas etapas de eficácia e segurança da vacina, é realizado o registro sanitário, no qual a Anvisa analisa os documentos e regulatórios com dados de segurança, eficácia e qualidade da vacina para que assim possa ser comercializada no país (DIDT, 2021).

Também é necessário que seja estabelecido o preço para a comercialização da vacina no território brasileiro, de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (ANVISA, 2015).

## **5. CENÁRIO ATUAL DA IMUNIZAÇÃO CONTRA O SARS-COV-2 NO BRASIL**

### **5.1. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19**

De acordo com o Boletim Epidemiológico Especial, até o final da Semana Epidemiológica (SE) do dia 25 de setembro de 2021, foram confirmados cerca de 231.515.976 casos de covid-19 no mundo. Os Estados Unidos foi o país com maior número de casos, totalizando cerca de 42.900.402, seguido pela Índia 33.652.745 e o Brasil com cerca de 21.343.304 casos. Os países com maiores números de óbitos foram, Estados Unidos com 687.746, seguindo do Brasil com 594.200 e a Índia com cerca de 446.918 óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Em relação ao coeficiente de mortalidade, que são obtidos por 1 milhão de habitantes, o mundo apresentou até dia 25 de setembro de 2021 uma taxa de 602,3 óbitos/1 milhão de habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

### **5.2. VACINAS DA COVID-19 UTILIZADAS NO BRASIL**

Diante do cenário atual, uma vacina eficaz e segura, é reconhecida como uma solução em potencial para o controle da pandemia, aliada com as medidas de prevenção. O primeiro programa de vacinação em massa começou no início de dezembro de 2020, e foram administradas desde então pelo menos 13 vacinas diferentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

De acordo com o Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (2021), as vacinas da covid-19 que estão em uso no Brasil são:

#### **5.2.1. Coronavac – Instituto Butantan – Vacina adsorvida (inativada)**

A vacina coronavac contém antígenos do vírus inativado SARS CoV-2, e com isso os estudos de soro conversão comprovam resultados superiores a 92% nos participantes que tomaram as duas doses da vacina com intervalos de 14 dias e, mais de 97% em participantes que tomaram as duas doses no intervalo de 28 dias. Demonstrando então

eficácia no controle da pandemia, não ocorrendo casos graves nos indivíduos vacinados (DIDT, 2021).

### **5.2.2. AstraZeneca/Fiocruz – Vacina recombinante**

A vacina AstraZeneca foi desenvolvida pelo laboratório AstraZeneca/ Universidade de Oxford em parceria com a Fiocruz, contém cerca de  $1 \times 10^{11}$  partículas virais do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé em cerca de 0,5 mL da dose. Produzindo assim células renais embrionárias humanas (HEK). Os estudos de soro conversão comprovam resultados em 98% dos indivíduos em 28 dias após a primeira dose. Demonstrando eficácia no controle da pandemia (DIDT, 2021).

### **5.2.3. Pfizer – Vacina RNA**

A vacina RNA foi desenvolvida pelo laboratório Pfizer/BioNtech e registrada no Brasil pela Wyeth. A dose contém 30 ug de RNAm que codificam a proteína Spike. A eficácia da vacina foi de 95% após 7 dias da segunda dose. Estudos demonstram elevada efetividade vacinal, como proteção para formas graves da doença, redução na transmissibilidade e maior resposta de anticorpos, sejam em trabalhadores da saúde, idosos acima de 70 anos ou população em geral (DIDT, 2021).

### **5.2.4. Janssen – Vacina recombinante**

A vacina recombinante foi desenvolvida pela Farmacêutica Janssen, sua composição contém Adenovírus tipo 26 que codificam a glicoproteína Spike por tecnologia de DNA recombinante. Possui administração intramuscular e é utilizada em dose única de 0,5 mL ( $5 \times 10^{10}$  partículas virais). A eficácia estimada foi de 93,1%. Esse imunizante não tem aprovação da ANVISA para uso em população a baixo de 18 anos (DIDT, 2021).

## **5.3. MAPA DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 NO BRASIL**

Até 11 de outubro de 2021 cerca de 149.684.859 indivíduos receberam ao menos uma dose da vacina, o que equivalem a cerca de 70,17% da população brasileira, 99.657.382 foram

totalmente imunizados, o que equivalem a 46,72% da população brasileira e 249.342.241 doses foram aplicadas no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A tabela 3 mostra os estados brasileiros e a porcentagem (%) de vacinados ate o momento:

ACRE	59,45%
ALAGOAS	63,08%
AMAZONAS	53,61%
AMAPÁ	59,95%
BAHIA	67,19%
CEARÁ	68,29%
DISTRITO FEDERAL	71,81%
ESPIRITO SANTO	70,98%
GOIÁS	67,77%
MARANHÃO	57,58%
MINAS GERAIS	64,79%
MATO GROSSO DO SUL	67,97%
MATO GROSSO	70,78%
PARÁ	51,21%
PARAIBA	71,58%
PERNAMBUCO	67,94%
PIAUI	64,96%
PARANÁ	71,81%
RIO DE JANEIRO	70,27%
RIO GRANDE DO NORTE	68,58%
RONDÔNIA	62,80%
RORAIMA	50,84%
RIO GRANDE DO SUL	73,09%

SANTA CATARINA	72,13%
SERGIPE	69,84%
SÃO PAULO	79,64%
TOCANTINS	61,87%

**Tabela 4:** Vacinação por estado (G1, 2021).

## 6. APLICAÇÃO DA MICROBIOLOGIA NO ENSINO MÉDIO

A disciplina de química ainda é considerada por muitos alunos, muito difícil e complexa. No entanto, o ensino da química nas escolas de nível fundamental e médio, consiste em relacionar o conteúdo de estudo com o cotidiano dos alunos.

Observa-se a necessidade de falar em educação química, priorizando o processo de ensino-aprendizagem de forma contextualizada, ligando o ensino aos acontecimentos do cotidiano do aluno, para que desta forma eles possam perceber a importância socioeconômica da química (TREVISAN e MARTINS, 2006).

Dentro do ensino tradicional, o aluno é tratado como mero ouvinte das informações expostas pelo professor, os conhecimentos adquiridos durante a vida dos estudantes, geralmente não estão relacionados com as informações apresentadas pelos professores, e não havendo esta relação, a aprendizagem não é significativa (GUIMARÃES, 2009).

Quanto mais relacionados estiverem os conhecimentos prévios com as novas informações, mais significativa será a aprendizagem para o aluno (BARATIERI et al., 2008).

A experimentação proporciona aos alunos espaços para que eles sejam agentes de seus próprios aprendizados, chegando a conclusões e a aplicação dos conhecimentos obtidos pelos mesmos (CARVALHO et al., 2010). Por meio de depoimentos de alunos, é possível destacar alguns atributos dados por eles, em relação a experimentação, como um caráter motivador, lúdico, essencialmente vinculado aos sentidos (GIORDAN, 1999).

A realização de experimentos em salas de aulas facilita o processo ensino-aprendizagem, envolve professor e aluno, forma cidadãos mais críticos, enriquecendo as habilidades profissionais. Além disso, as aulas passam a ser mais atraentes e divertidas, desta forma os alunos aprimoram ainda mais o conhecimento adquirido. O desenvolvimento de pesquisas que envolvam professor e aluno, faz com que se desenvolva o senso criativo e construtivo no aluno, e o diálogo crítico como destaca Gonçalves et al., (2005).

O conceito de ensino interdisciplinar é caracterizado por uma abordagem que integra duas ou mais áreas do conhecimento, fazendo com que haja uma associação significativa para aumentar e desta forma enriquecer a aprendizagem em cada área. Contudo, o professor nem sempre está preparado para atuar de forma interdisciplinar, relacionando o conteúdo com a realidade dos alunos. Conseqüentemente, os livros didáticos, são na maioria das

vezes, utilizados como instrumentos educacionais, auxiliando os professores a organizarem suas ideias, mas, no entanto, o educador deve evitar utilizar apenas deste recurso didático em suas aulas (LOBATO, 2007).

De acordo com a National Research Council, o formato da interdisciplinaridade dentro das ciências da natureza deve contemplar práticas, conceitos transversais e ideias centrais (NRC, 2012).

A microbiologia é a ciência que estuda o papel dos microrganismos no mundo, em relação à sociedade humana, ao corpo humano e ao meio ambiente. Oferecendo assim uma visão ampla aos alunos sobre microrganismos, bem como a importância para a saúde humana, manutenção do equilíbrio química, entre outros (MADIGAN et al., 2004). A microbiologia costuma ser tratada no ensino de forma teórica e com pouca experimentação, devido a falta de equipamentos e materiais no ensino público, inviabilizando desta forma as aulas práticas de ciências e dificultando o aprendizado (LIMBERGER et al., 2009).

Neste contexto, propõem-se uma experimentação dentro do ensino médio visando a comprovação da existência de seres microscópicos em um simples aperto de mãos. Investigando assim a presença de micro-organismos na palma das mãos de diversas pessoas e em diferentes ambientes.

Por meio desta experiência é possível transmitir aos alunos, uma técnica de microbiologia e desta forma mostrar a importância da higiene pessoal e do ambiente. Além do aluno compreender um pouco mais sobre as ciências da natureza, e assim levar a interdisciplinaridade para dentro da sala de aula, possibilitando desta maneira ao professor uma interação com outras áreas do conhecimento.

Os materiais e reagentes e o procedimento da aula experimental estão descritas abaixo.

## 6.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Seguindo a metodologia da técnica de esgotamento empregada em análises microbiológicas permitindo a obtenção de colônias formadas a partir de uma única unidade formadora de colônia (SANTOS et al., 2016).

### 6.1.1. Objetivo

Analisar a transmissão de um micro-organismo de uma pessoa para a outra através do contato como o aperto de mãos, e verificar o crescimento de micro-organismos nas diferentes diluições.

### 6.1.2. Materiais

- 1g de fermento biológico (levedura *Saccharomyces cerevisiae*);
- Frasco contendo 10 mL de água destilada estéril;
- Swabs estéreis ou cotonetes estéreis;
- Placas com Agar Batata Glicose;
- Pipetas de 1 mL estéreis.

### 6.1.3. Preparo do meio de cultura

Agar Batata Dextrose (PDA acidificado)

Composição:

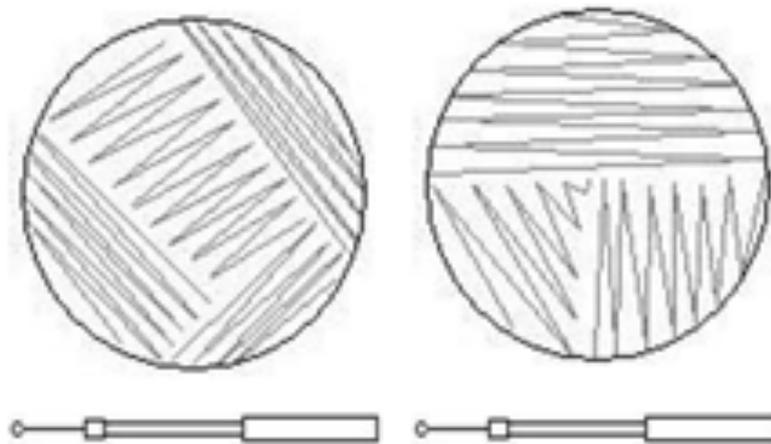
- Infusão de batata..... 200g
- Dextrose..... 20,0g
- Agar..... 15,0g
- Água destilada..... 1 Litro

Preparar o meio e esterilizar a 121°C durante 15min. Durante o uso, fundir o Agar, resfriar a 45/50°C e adicionar uma quantidade suficiente de solução aquosa de ácido tartárico 10% estéril, para obter pH final de 3,5. Geralmente a adição de 1,0mL de solução de ácido tartárico para cada 100mL de meio é suficiente para a obtenção do pH requerido. Dispensar o meio em placas de petri esterilizadas (15mL/placa).

### 6.1.4. Procedimento

- Acrescentar 1g de fermento biológico em 10mL de solução salina estéril;

- Derramar a suspensão de fermento nas mãos do primeiro aluno (iniciador da cadeia epidemiológica). A seguir, o aluno devera espalhar homogeneamente a suspensão entre as palmas das mãos;
- O aluno de numero 1 devera apertar a mão do outro colega e assim sucessivamente ate completar a cadeia epidemiológica composta por no máximo 8 componentes;
- Após finalizar os apertos de mãos, cada aluno devera umedecer um Swab em solução salina estéril, esfregar na palma da mão contaminada e semear em placas contendo Agar PDA em movimento de zig zag, como indicado abaixo, técnica denominada de esgotamento, como demonstrado na figura 8;



**Figura 8.** Demonstração de esgotamento em estrias ou estrias múltiplas (in: SANTOS et al., 2016).

- Identificar as placas com números na cadeia de transmissão, incuba-las a 25°C ou a temperatura ambiente.

### 6.1.5. Resultados e Discussão

A técnica de esgotamento resulta na obtenção de colônias isoladas, desta forma é necessário trabalhar em área esterilizada e livre de contaminações. Para garantir a redução do inoculo, deve manter atenção para não cruzar as estrias, obtendo assim colônias isoladas. Após uma semana de crescimento bacteriano é possível observar o surgimento de colônias microbiológicas.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho buscou analisar o processo histórico da imunização, ratificando a importância da vacinação para a saúde e qualidade de vida da população, demonstrando dessa maneira a necessidade da conscientização sobre a imunização.

Destacando a importância da imunização, pois é através dela, que os seres vivos são protegidos de doenças infecciosas por meio de estímulos a resposta imunológica.

A vacina é o maior avanço da imunologia, com ela é possível garantir a população saúde e qualidade de vida. Atualmente existe uma demanda no mundo por novas vacinas, sejam elas, de forma a aprimorar vacinas já existentes ou mesmo a busca de novas alternativas de tratamentos para os principais problemas de saúde pública.

Diversos laboratórios atualmente têm investido em inovação tecnológica para obtenção de novas vacinas, o que possibilita novas vacinas.

O desenvolvimento de novas vacinas necessita de elevados investimentos e participações de equipes multidisciplinares, potencializando dessa forma, conhecimentos para que sejam obtidos resultados rápidos e eficazes. Para garantir que uma vacina seja eficiente é preciso que exija muitos testes, planejamentos e execução.

Teorias conspiratórias, desconfiança, negação e hesitação em receber tratamento médico especializado e imunizantes sempre acompanharam a ciência e a medicina, mas este comportamento torna-se um obstáculo a mais em meio a uma pandemia mundial, dificultando assim a luta para a imunização em massa, controle e eliminação da doença.

Com tudo, é necessário que os estudos e pesquisas nesta área não parem, pois podem surgir novos vírus e/ou pandemias.

## 8. REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada n. 9**, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. 2015.

AGÊNCIA SAÚDE. **Sistema Único de Saúde (SUS): estrutura, princípios e como funciona**. Saude.gov.br. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>>. Acesso em 21 de setembro de 2021.

ANSEL, H. C.; LOYD V. A.; POPOVICH, N. G. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 595 p.

ASCIONE, F. J.; MANIFOLD, C. C.; PARENTI, M. A. **Principles of drug information and scientific literature evaluation**. Hamilton, Drug Intelligence Publications, c 1994. 236p.

BALLALAI, Isabella. **Manual prático de imunizações**. São Paulo: A. C. Farmacêutica, 2013.

BARATIERI, S. M.; BASSO, N. R. S.; BORGES, R. M. R.; FILHO, J. B. R. Opinião dos estudantes sobre a experimentação em química no Ensino Médio. **Experiências em Ensino de Ciências**, v. 3, no. 3, 2008, p. 19-31.

BARRETO, Livia; CUNHA FILHO, Marcilio. Ciclodextrina: importante excipiente farmacêutico funcional. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 27, 2008.

BRANDÃO, Raul Emanuel Lopes. **Vírus e retrovírus: contributo para a evolução das espécies**. 2015. Tese de Doutorado.

BRAZ, Luana Camila Cordeiro; GUIMARAES, Darlyson Tavares; VAZ, Michelle Rossana Ferreira; NOBRAGA, Franklin Ferreira de Farias. Contribuições da biotecnologia no desenvolvimento e produção de vacinas de primeira, segunda e terceira gerações. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 3, n. 3, p. 189-206, 2014.

BERTOLLI FILHO, Claudio. **História da saúde pública no Brasil**. São Paulo: Ática, 2006.

BRÊTAS, Ana Cristina Passerella; GAMBÁ, Mônica Antar. **Enfermagem e saúde do adulto**. Barueri: Manole, 2006.

BOSSOLAN, Nelma R. Segnini. **Introdução a microbiologia**. São Paulo: Universidade de São Paulo. Instituto de física de São Carlos, 2002.

BOUNTRA, C.; LEE. W. H.; LEZAUN, J. **A new pharmaceutical commons: transforming drug discovery**. Oxford Martin Policy Paper. Disponível em <[https://www.oxfordmartin.ox.ac.uk/downloads/academic/Transforming\\_Drug\\_Discovery.pdf](https://www.oxfordmartin.ox.ac.uk/downloads/academic/Transforming_Drug_Discovery.pdf)>. Acesso em 31 de maio de 2020.

CARVALHO, U. L. R.; PEREIRA, D. D.; MACEDO, E.; SILVA, K. CIBELI, M. FOLENA, M. **A importância das aulas praticas de biologia no ensino médio**. In: X Jornada de ensino, pesquisa e extensão - JEPEX 2010. Recife, out. 2010, p. 1-3.

CHEN R, RASTOGI S, MULLEN J, HAYES S, COCHI S, DONLON J. The vaccine adverse event reporting system (VAERS). **Vaccine**. 1994; 12. 542-550.

CREPE, Charles Alberto. **Introduzindo a imunologia: vacinas**. Apucarana: Governo do Estado do Paraná, Departamento de Políticas e Programas Educacionais, 2009.

CUNHA, Juarez, KREBS, Lenita Simões, BARROS, Elvino. **Vacinas e imunoglobulinas: consulta rápida**. Porto Alegre: ArtMed, 2009.

Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (DIDT). **PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19**. 6 ed. v. 3, Brasília, 2021. Disponível em: <[https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/04/PLANONACIONALDEVACINACAOCOVID19\\_ED06\\_V3\\_28.04.pdf](https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/04/PLANONACIONALDEVACINACAOCOVID19_ED06_V3_28.04.pdf)>. Acesso em: 28 de agosto de 2021.

DINIZ, Mariana de Oliveira; FERREIRA, Luís Carlos de Souza. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos avançados**, v. 24, n. 70, p. 19-30, 2010.

ELLIS, R. W. New and improved vaccines against Hepatitis B. I. Recombinant derives hepatitis B vaccine. In: Woodrow GC, Levine MM. **New generation vaccines**. Marcel Dekker Inc., 1990; 439-447.

FIOCRUZ. **Calendário de vacinação**. Instituto de tecnologia em imunobiológicos Bio-Manguinhos, 2016. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/42-produtos/vacinas/251-calendario-de-vacinacao>> 29 de junho 2021.

FIOCRUZ. **Vacinas ainda são uma das armas mais eficazes para prevenir doenças**.

Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2014. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/dia-nacional-da-vacinacao-brasil-oferece-42-tipos-de-imunobiologicos-para-prevencao-e>>. Acesso 01 de junho de 2021.

FLORES, Eduardo Furtano. Estrutura e composição dos vírus. **ORG.**, p. 19, 2007.

GADELHA, Carlos; AZEVEDO, Nara. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 10, p. 697-724, 2003.

G1. Mapa da vacinação contra Covid-19 no Brasil. **Vacina**. Disponível em: <<https://especiais.g1.globo.com/bemestar/vacina/2021/mapa-brasil-vacina-covid/>>. Acesso em: 12 de outubro de 2021.

GADELHA, Carlos; TEMPORÃO, Jose Gomes. **Análise estratégica de instituições públicas de produção e desenvolvimento tecnológico: o caso de Bio-Manguinhos/Fiocruz**. Giraffa, Maria Leonora Rio de Janeiro, vice-presidência de Desenvolvimento Institucional/Fundação 1996 Oswaldo Cruz, Opas/Fiocruz.

GARCIA, Paula da Costa, VAZ, Leticia Botelho. **A DESCOBERTA DA VACINA: uma história de sucesso no combate a grandes epidemias**. 2017. Disponível em: <[http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/A\\_DESCOBERTA\\_DA\\_VACINA\\_uma\\_historia\\_de\\_sucesso\\_no\\_combate\\_a\\_grandes\\_epidemias.pdf](http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/A_DESCOBERTA_DA_VACINA_uma_historia_de_sucesso_no_combate_a_grandes_epidemias.pdf)>. Acesso em 28 de agosto de 2021.

GIORDAN, Marcelo. O papel da Experimentação no ensino de ciências. **Química Nova na Escola**, no. 10, novembro, 1999, p. 43-49.

GONÇALVES, F. P. et al. **Como é ser professor de química: histórias que nos revelam**. In: IV Encontro Ibero-Americano de Coletivos Escolares e Redes de Professores que fazem Investigação na sua Escola, 2005. UNIVATES, Lageado - RS. Disponível em: <<http://ensino.univates.br/~4iberoamericano/trabalhos/trabalho086.pdf>>. Acesso em 31 de agosto de 2020.

GUEDES, F. L., ALVES, G. M. C., SANTOS, F. L. A., LIMA, L. F., ROLIM, L. A., NETO, J. R. Ciclodextrinas: como adjuvante tecnologico para melhorar a biodisponibilidade de farmacos. **Rev. Bras. Farm.** v. 89, n. 3, 2008, p. 220-225.

GUIMARÃES, Cleidson Carneiro. Experimentação no Ensino de Química: Caminhos e descaminhos rumo à aprendizagem significativa. **Química Nova na Escola**, v. 31, no. 3, agosto, 2009, p. 198-202.

HAEN, P. [Creation, consumption and repository of information]. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, NS5 (Suppl.2) 87-98p. 1965.

HOCHMAN, Gilberto. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. **Rev. Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.2, p.375-386, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n2/v16n2a02.pdf>>. Acesso em 01 de junho de 2021.

JEYANATHAN M, AFKHAMI S, SMAILL F, MILLER M. S, LICHTY B. D, XING Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. **Nat Rev Immunol**. 2020 Setembro 4; 20. 615-32.

JÚNIOR J, LIMA K, CASTELO A, MARTINS V, SANTOS S, ACCIOLLI L. É possível uma vacina gênica auxiliar no controle da tuberculose?. **J Bras Pneumol**. 2004; 30 468-77.

KINKY, D. E.; ERISH, S. C.; LASKIN, M. S.; GIBSON, G. A. Economic Impact of a Drug Information Service. **The Annals of Pharmacotherapy**, 33: 11-16, 1999.

LAPORTE, J. R., TOGNONI, G., ROSENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: HUCITEC-ABRASCO, 1989, 293p.

LAPORTE, J. R. & TOGNONI, G. **Princípios de epidemiologia del medicamento**. 2. ed. Barcelona, Ediciones Científicas y Técnicas, 1993. 271 p. (Serie Salud Publica).

LAROCCA, Liliana Muller; CARRARO, Telma Elisa. O mundo das vacinas – caminhos (des)conhecidos. **Cogitare Enferm.**, Curitiba, v.5, n.2, p.43-50, jul./dez. 2000.

LEITE, Eneida Gagliardi. **Estabilidade: importante parametro para avaliar a qualidade, segurança e eficacia de farmacos e medicamentos**. 2006.

LIMBERGER, K. M.; SILVA, R. M.; ROSITO, B. A. **Investigação a contribuição de atividades experimentais nas concepções sobre microbiologia de alunos do ensino fundamental**. X Salão de Iniciação Científica, 2009. PUCRS.

LINDEN R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**. 2010; 24. 31-69.

LOBATO, A. C. **A abordagem do efeito estufa nos livros de química: uma análise crítica**. Monografia de especialização. Belo Horizonte, 2007, CECIERJ.

LOPES, S. e ROSSO, S. (2010). **Biologia**. São Paulo: Saraiva.

MACHADO, Paulo Henrique Bettaglin; LEANDRO, José Augusto; MICHALISZYN, Mario Sergio (Orgs.). **Saúde coletiva: um campo em construção**. Curitiba: Inter Saberes, 2013.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; PARKER, J. **Microbiologia de Brock**. 10. ed. São Paulo: Prentice Hall, 2004, p. 608.

MARTHO, Gilberto. Pequenos seres vivos: viagem ao mundo dos microrganismos. **Serie de Olho na Ciência**. São Paulo: Ática, 1990.

MELO, Daniela Oliveira de; RIBEIRO, Eliane; STORPIRTIS, Sílvia. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 475-485, 2006.

(MCT) Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. **Comissão Técnica Nacional de Biossegurança**. Resolução Normativa No 21, de 15 de junho de 2018. Dispõe sobre normas para atividades de uso comercial de Microrganismos Geneticamente Modifi. 2018.

Ministério da Saúde. **Conselho Nacional de Saúde**. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução No 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doença pelo Coronavírus COVID-19**. Boletim Epidemiológico Especial No 44. Doença pelo Coronavírus covid-19. Semana Epidemiológica 53 (27/12/2020 a 02/01/2021). Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/outubro/01/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_82.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/outubro/01/boletim_epidemiologico_covid_82.pdf). Acesso em 10 de outubro de 2021.

MOLINA, Ana Cláudia; GODOY, Ilda; CARVALHO, Lidia Raquel; CALDAS JUNIOR, Antonio Luiz. **Situação vacinal infantil e características individuais e familiares do interior de São Paulo**. Maringá, v. 29, n. 2, p. 99-106, 2007.

NRC. A Framework for K-12 Science Education. **Practices, Crosscutting Concepts, and Core Ideas**. Washington, DC: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.nap.edu/catalog/13165/a-framework-for-k-12-science-education-practices-crosscutting-concepts>> Acesso em 31 de agosto de 2020.

NUDELMAN, N. S. **Estabilidad de Medicamentos**. 1. ed. Buenos Aires: El Alteneo, 1995. 179 p.

OTA. Office of Technology Commercial biotechnology. **An international analysis**. Assessment. Washington D.C., U.S. Government Printing Office.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e pratica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, c 1995.

PORTO, Mayla Yara Porto. Uma revolta popular contra a vacinação. **Cienc. Cult.** v.55. n.1, p. 53-54, São Paulo Jan./Mar 2003. Disponível em: <<http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v55n1/14861.pdf>>. Acesso em: 28 de maio de 2021 .

ROITT, Ivan; BROSTOFF, Jonathan; MALE, David. **Imunologia**. 6. ed. Barueri: Manole, 2003.

Santos, M. O., de Pádua Francisco, J. L., Abou Khezam, L. H. M., Alves, L. C., de Oliveira Almeida, V., & de Almeida Queiroz, S. **Estriamento por Esgotamento, Coloração de Gram e PCR**. 2016.

SCHATZMAYR, Hermann G. **Novas perspectivas em vacinas virais**. História, Ciências, Saúde Manguinhos, vol. 10 (suplemento 2), p.655-669, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v10s2/a10v10s2.pdf>>. Acesso em 28 de maio de 2021.

SILVA JUNIOR, C., SASSON, S., CALDINI JUNIOR, N. **Biologia 2: seres vivos: estrutura e funcao**. ed. 10. São Paulo: Saraiva, 2010.

TREVISAN, T. S.; MARTINS, P. L. O. A pratica pedagógica do professor de química possibilidade e limites. **UNlrevista**. v. 1, no. 2, abril, 2006.

VIEIRA, Vera Maria da Motta; OHAYON, Pierre. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista Economia & Gestão**, v. 6, n. 13, 2006

(WHO) WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The state of world health: life expectancy, health expectancy**, 1997. Disponível em: <[www.who.int/whr](http://www.who.int/whr)> acesso em 21 de setembro de 2020.