



TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO

TECHNOLOGIES OF PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF VACCINE: A REVIEW

Jackellyne Fernandes de Lima¹, Sandra Ribeiro de Moraes², Thiago Levi Silva Oliveira³

e311097

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i1.1097>

RESUMO

A descoberta da vacina aconteceu a partir dos estudos do britânico Edward Jenner, em 1796. Desde então, as vacinas representam uma das opções mais eficazes usadas no controle e erradicação de doenças como a varíola, poliomielite e várias outras. O processo de obtenção de um imunizante inclui diversas operações produtivas e um rigoroso controle de qualidade. Foi realizada uma revisão bibliográfica usando os descritores vacinas, imunização e tecnologia de vacinas, por intermédio dos bancos de dados *Scielo*, *ScienceDirect*, *PubMed*, *Bireme* e *Lilacs*. A busca incluiu as publicações que evidenciam a importância das vacinas e Programa Nacional de Imunização (PNI) do Brasil, além dos processos tecnológicos empregados na produção e controle de qualidade do imunizante. A partir da seleção criteriosa dos estudos de maior relevância, constatou-se que para que uma vacina seja produzida é necessário pesquisa, investimento, tempo e o uso de diferentes tecnologias divididas principalmente em sete categorias: vacinas atenuadas, vacinas inativadas, vacinas conjugadas, vacinas recombinantes, vacinas combinadas, vacinologia reversa e vacinação terapêutica. Independente da tecnologia, uma nova vacina requer testes pré-clínicos e clínicos que certificam a eficácia e segurança do imunizante antes de serem utilizadas na população. Após aprovação, a produção dos lotes de vacinas requer um rigoroso processo de controle de qualidade dos imunizantes, que inclui testes físico-químico, microbiológicos e biológico. Entretanto, percebe-se a necessidade de políticas públicas e mais investimentos em pesquisas para garantir as condições necessárias para obtenção de novos imunizantes diante de doenças emergentes.

PALAVRAS-CHAVE: Vacinas. Imunização. Tecnologia de vacinas

ABSTRACT

The discovery of the vaccine came from studies by the British Edward Jenner in 1796. Since then, vaccines have represented one of the most used options in the control and eradication of diseases such as smallpox, polio and many others. The process of obtaining an immunizing agent includes several production operations and strict quality control. A literature review was carried out using the descriptors vaccines, immunization and vaccine technology, using the Scielo, ScienceDirect, PubMed, Bireme and Lilacs databases. The search included publications that highlight the importance of vaccines and the National Immunization Program (PNI) in Brazil, in addition to the technological processes used in the production and quality control of immunizing agents. From the careful selection of studies from the largest industry, it was found that for an application to be necessary, research, investment, time and the use of different technologies divided mainly into seven categories: attenuated vaccines, inactivated vaccines, conjugate vaccines, recombinant vaccines, combined vaccines, reverse vaccinology and therapeutic vaccination. Regardless of technology, a new vaccine requires pre-clinical and clinical tests that certify the effectiveness and safety of the immunizer before being used in the population. After approval, the production of vaccine batches requires a rigorous quality control process for immunizing agents, which includes physical-chemical, microbiological and biological tests. However, there is a clear need for public policies and more investment in research to guarantee the conditions required for new immunization agents according to emerging diseases.

KEYWORDS: Vaccines. Immunization. Vaccine technology

¹ Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Paulista – UNIP – Goiás – Brasil.

² Doutora em Biologia, Professora do curso de Farmácia da Universidade Paulista – UNIP – Goiás - Brasil

³ Doutor em Inovação Farmacêutica, Professor do curso de Farmácia da Universidade Paulista – UNIP – Goiás – Brasil.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Morais, Thiago Levi Silva Oliveira

INTRODUÇÃO

A busca pela saúde e qualidade de vida sempre esteve presente na sociedade. Ao longo de milhares de anos as pessoas adoeciam e morriam de causas desconhecidas sem que nada pudesse ser feito para evitar. O surgimento da tecnologia e pesquisa viabilizou diferentes formas de tratamento: medicamento, cirurgias e outros recursos paliativos que visam proporcionar alívio e bem-estar quando não há uma cura para determinada doença. Além destas diferentes formas de tratamento, atualmente o desenvolvimento das vacinas merecem destaque pela vantagem deste recurso na prevenção de doenças¹.

Segundo Hockman², a vacina surgiu na Inglaterra através de estudos desenvolvidos pelo médico Edward Jenner, que descobriu em um experimento que a pústula da varíola bovina poderia gerar a imunização daqueles que com ela entrassem em contato.

Vacinas são produtos biológicos produzidos a partir do uso de microrganismos inativos, vivos atenuados ou de fragmentos capazes de simular o antígeno e assim estimular a produção de anticorpos específicos³. Moraes⁴ complementa, defendendo que a vacina é um produto criado para incitar o corpo humano a produzir anticorpos, com o objetivo de criar uma resposta imunológica para determinadas doenças, sem que elas de fato desenvolvam sintomas.

A vacina provoca a imunização do organismo humano através de uma resposta anti-infecciosa, que leva a uma proteção contra doenças. Especula-se que todos os seres humanos nascem com algum tipo de proteção contra infecções inespecíficas, e contra outras é necessário um estímulo prévio para que o organismo desenvolva antígenos específicos. A vacina se comporta como o agente de incitação por meio de doses que não são capazes de fazer mal ao organismo, mas que serão suficientes para incentivar o corpo a dar a resposta necessária contra o causador da doença¹.

Para o mercado de vacinas, os custos com pesquisa, desenvolvimento e produção são considerados muito elevados, o que torna esse setor de baixa rentabilidade para as indústrias farmacêuticas, inclusive pelo fato de ser um mecanismo de prevenção, que se destina a proteção da saúde de forma efetiva desde as primeiras doses ministradas na infância. Outro fator significativo que aumenta os custos de produção é o rigoroso processo de testes clínicos pelos quais o produto precisa ser submetido⁴.

Mesmo com este cenário, há uma corrida mundial pela descoberta de novas vacinas que possam proteger contra diversas doenças. O surgimento de vacinas inovadoras possibilita uma qualidade de vida e diminui o número de óbitos por doenças para as quais ainda não há vacinação. Espera-se que as vacinas produzidas sejam seguras e eficazes. Para isso, é necessário realizar um criterioso controle de qualidade destes produtos⁵.

Para proporcionar os benefícios da imunização, os países devem investir em desenvolvimento tecnológico e desenvolver políticas públicas efetivas para a conscientização da população sobre sua importância, coibindo informações falsas sobre riscos inexistentes. A população precisa ser bem



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira

esclarecida quanto desenvolvimento técnico para viabilizar maior adesão da população as ações de vacinação como uma forma imprescindível de combate e prevenção de doenças⁶.

Esta revisão tem como objetivo investigar os principais processos tecnológicos empregados na produção e controle de qualidade de vacinas, destacando aspectos importantes sobre o Programa Nacional de Imunização (PNI) do Brasil.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura de artigos científicos que abordam a temática sobre os principais processos tecnológicos que são utilizados na produção e controle de qualidade de vacinas. Foi utilizada a estratégia de busca avançada nas bases de dados eletrônicas: *Scielo*, *Lilacs*, Biblioteca Virtual em Saúde e Google Acadêmico, nas quais foram utilizados os seguintes descritores em português e inglês: vacinas, imunização e inovação em vacinas. Os critérios de inclusão compreenderam publicações em português e inglês que abordassem a temática sobre a produção e controle de qualidade de vacinas, publicados entre os anos de 2010 a 2021. Os critérios de exclusão envolveram artigos anteriores ao ano de 2010 e que não tivessem relação com a temática do estudo. Foram lidos os resumos das publicações filtradas, mantendo somente aqueles que demonstraram afinidade com os objetivos da corrente pesquisa. Após busca, foram selecionados 27 artigos utilizados para a revisão da literatura apresentada neste estudo.

REVISÃO DA LITERATURA

VACINAS E SISTEMA IMUNE

Uma das principais medidas para se combater doenças é através da imunização, por meio da criação de imunidade dos indivíduos¹. O sistema imunológico humano é composto por uma variedade de células e moléculas espalhadas por todo o organismo, que são caracterizadas biologicamente pela habilidade de reconhecer determinadas estruturas moleculares ou antígenos e desta forma, desenvolver uma resposta efetora como resultado destes estímulos, provocando a sua destruição ou inativação⁶.

A imunidade pode ser organizada de duas formas: a primeira é a imunidade inata que pode ser adquirida naturalmente pelas pessoas por meio da via placentária (no nascimento) e/ou através da amamentação, podendo ser adquirida também artificialmente com a administração de alguns anticorpos específicos, como imunoglobulinas homólogas ou heterólogas, por exemplo, imunoglobulina contra hepatite B e soro antidiftérico, respectivamente. A outra forma é a imunidade adquirida que pode ser obtida por meio da produção de anticorpos específicos pelo organismo, após a introdução do agente nocivo por contato resultante de infecção, inoculação acidental ou através de vacinas próprias para conferir a imunização que se deseja alcançar⁴.

Os mecanismos fisiológicos do sistema imune consistem numa resposta coordenada de células do sistema imune e moléculas diante dos organismos infecciosos e dos demais ativadores, o que leva



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Morais, Thiago Levi Silva Oliveira

ao aparecimento de respostas específicas e seletivas, inclusive com memória imunitária, que também pode ser criada artificialmente, através das vacinas¹.

A vacinação é cientificamente comprovada como um método eficiente para proteger os seres humanos contra diferentes tipos de doença as quais o homem possa ser acometido. Quando o indivíduo é vacinado o seu organismo tem a oportunidade de prevenir a doença sem que seja acometido pelos riscos da própria infecção⁷.

As vacinas podem ser preparadas de vírus ou bactérias inativadas, como organismos inteiros ou seus produtos, ou microrganismos inteiros vivos, porém atenuados. Após receber a vacina, o indivíduo irá desenvolver uma resposta imune adequada (imunidade adquirida), da qual participarão células do sistema, em especial células B, células T e células de memória, bem como serão produzidos anticorpos. Os anticorpos são proteínas denominadas também denominadas de “imunoglobulinas” que impedem a disseminação do microrganismo juntamente com outras moléculas e células do organismo³.

O sistema imunológico é capaz de induzir “células de memória” que circulam no organismo e guardam na memória a forma de produção desses anticorpos durante muito tempo, muitas vezes a vida toda. Desta forma, se o indivíduo for exposto novamente à doença, as células do sistema imune produzirão os anticorpos e serão capazes de inibir os microrganismos antes de desenvolverem a doença⁸.

PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO

O Brasil é um dos países que possui o programa de vacinas mais completo do mundo, oferecendo o maior número de vacinas à população, no qual são disponibilizados mais de 300 milhões de doses anuais, sendo 43 tipos diferentes de imunobiológicos: 26 vacinas, 13 soros heterólogos (imunoglobulinas animais) e quatro soros homólogos (imunoglobulinas humanas), utilizadas na prevenção e/ou tratamento de doenças². As campanhas nacionais de vacinação resultaram na erradicação da varíola, em 1973, e da poliomielite, em 1989. Além disso, o programa de vacinação controla o tétano neonatal, as formas graves da tuberculose, a difteria, o tétano acidental e a coqueluche, entre outras doenças⁹.

No Brasil, a produção de vacinas é orientada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) criado na década de 1970, que ao longo dos anos sofreu algumas alterações sem perder sua essência. Atualmente o programa conta com diversos tipos de vacinas que são ofertados no Sistema Único de Saúde⁵. Com uma população superior a 200.000.000 habitantes o mercado público de vacinas no Brasil gira na casa dos milhões em números de doses aplicadas anualmente. As aquisições são destinadas a suprir campanhas específicas e a programação de rotina nos postos de saúde. O mercado privado de vacinas no Brasil é estimado em 180.000.000 doses anuais, com uma oferta de produtos não ofertados pelo PNI. Este mercado trabalha com produtos de última geração, ofertando produtos que o PNI não oferece a toda a população⁶.

O PNI organiza toda a política nacional de vacinação da população brasileira e tem como missão o controle, a erradicação e a eliminação de doenças imunopreveníveis³. É considerado uma



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira

das principais e mais relevantes intervenções em saúde pública no Brasil, em especial pelo importante impacto obtido na redução de doenças nas últimas décadas. Os principais aliados no âmbito do SUS são as secretarias estaduais e municipais de saúde¹⁰.

As diretrizes e responsabilidades para ações de vigilância em saúde, entre as quais se incluem as ações de vacinação, estão definidas em legislação nacional que aponta que a gestão das ações é dividida entre União, estados, Distrito Federal e municípios. As ações devem ser pactuadas na Comissão Intergestores Tripartite (CIT) e na Comissão Intergestores Bipartite (CIB), tendo por base a regionalização, a rede de serviços e as tecnologias disponíveis¹¹.

As vacinas ofertadas na rotina dos serviços de saúde são definidas nos calendários de vacinação do PNI, nos quais estão estabelecidos³:

- os tipos de vacina;
- o número de doses do esquema básico e dos reforços;
- a idade para a administração de cada dose; e
- o intervalo entre uma dose e outra no caso do imunobiológico cuja proteção exija mais de uma dose.

O Programa Nacional de Imunização leva em consideração o risco, a vulnerabilidade e as especificidades sociais, para definir os calendários de vacinação com orientações específicas para crianças, adolescentes, adultos, gestantes, idosos e indígenas². As vacinas recomendadas para as crianças têm por objetivo proteger esse grupo o mais precocemente possível, garantindo o esquema básico completo no primeiro ano de vida e os reforços e as demais vacinações nos anos posteriores¹¹.

Os calendários de vacinação estão regulamentados pela Portaria ministerial nº 1.498, de 19 de julho de 2013, no âmbito do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em todo o território nacional, sendo atualizados sistematicamente por meio de informes e notas técnicas pela CGPNI².

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO DE VACINAS

A obtenção de vacinas eficazes e seguras depende de estudos científicos que requerem investimentos oriundos de setores privados e agências de fomento público. As atividades para produção de uma vacina, desde etapas de pesquisa, desenvolvimento tecnológico, testes pré-clínicos e clínicos, são geralmente financiadas pelo orçamento dos governos federal e estaduais e instituições de pesquisa, além do significativo apoio de universidades renomadas. Este esforço conjunto entre as instituições é justificado pela necessidade de instalações adequadas, equipamentos modernos e recursos humanos qualificados. Além disso, a pesquisa e desenvolvimento de uma vacina representa alto risco financeiro, por terem baixa garantia de retorno econômico, tornando o investimento pouco atraente para a iniciativa privada^{8,12}.

As indústrias farmacêuticas, com o uso da ciência e da tecnologia, vivem uma constante busca pela descoberta de vacinas que sejam capazes de erradicar doenças emergentes, além das já existentes¹¹. As vacinas que hoje encontram-se disponíveis no mercado, seja para a compra ou por



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira

meio de distribuição do poder público são capazes de prevenir doenças causadas por vírus e bactérias¹³.

O desenvolvimento de vacinas foi impulsionado principalmente após a Segunda Guerra Mundial, devido a técnicas de proliferação de vírus em cultivo de células “*in vitro*”. Ao final dos anos 1940, alguns pesquisadores tiveram sucesso com a replicação de Poliovírus tipo II em cultura de células humanas⁸. O primeiro produto licenciado utilizando a técnica de cultivo de células originada a partir do estudo de Enders, Weller e Robbins, foi a vacina trivalente inativada contra a Poliomielite em 1955, e posteriormente, em 1960 a vacina atenuada, oral trivalente contra a Poliomielite¹⁵.

A partir do final dos anos 1950, surge uma série de vacinas como a vacina oral contra a Poliomielite, Sarampo, Caxumba, Rubéola, Varicela, entre outras, após o uso de métodos simples que aplicavam a propagação do vírus fora de um hospedeiro vivo para desenvolver as vacinas¹³.

Os anos de 1980 a 1990 foram marcados pelo surgimento das primeiras vacinas modernas baseadas na tecnologia de DNA e da genética molecular, surgindo em 1986 a primeira vacina de DNA recombinante contra a Hepatite B¹. As tecnologias tradicionais continuam sendo usadas para o desenvolvimento de novas vacinas como é o caso da vacina inativada contra a raiva em cultura de células diploides humanas desenvolvida por *Koprowski, Wiktor* e associados, e a vacina contra a influenza¹⁶.

Há uma variedade de tecnologias usadas na obtenção das principais vacinas em uso no mundo. Cada processo tecnológico apresenta vantagens e desvantagens, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais tipos de vacina e suas características.

Vacinas atenuadas	
Tecnologia empregada	São produzidas por meio do cultivo e purificação de microrganismos adaptados ou estruturados para eliminar sua patogenicidade.
Vantagens	Envolve todos os componentes do sistema imune no desenvolvimento da imunidade.
Desvantagens	Possibilidade de eventos adversos que surgem mediante replicação no hospedeiro, seja por fatores individuais, seja por uma reversão genética da amostra vacinal, que pode tornar-se mais virulenta.
Exemplos	Vacina contra sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite oral, febre amarela, e Bacilo de Calmette & Guérin.
Vacinas inativadas	
Tecnologia empregada	Microrganismos mortos utilizados de forma integral ou parcial (frações da superfície do microrganismo).
Vantagens	Sem mutação ou reversão. Utiliza antígenos na conformação nativa. Pode ser utilizada por pacientes imunocomprometidos.
Desvantagens	Somente imunidade humoral. Repetidas doses (o vírus não multiplica). Custo mais elevado. Bactérias inativadas podem causar inflamação.
Exemplos	Vacina contra poliomielite inativada, influenza, difteria, tétano, coqueluche e raiva.
Vacinas conjugadas	



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira

Tecnologia empregada	São produzidas a partir de frações de microrganismos purificadas e conjugadas, através de ligação química, com proteínas (toxóides, tetânico ou diftérico).
Vantagens	Potencializa a resposta imune, principalmente em crianças de baixa idade.
Desvantagens	Somente imunidade humoral. Repetidas doses (o vírus não multiplica) Custo mais elevado. Bactérias inativadas. podem causar inflamação.
Exemplos	Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada (Hib), vacina contra <i>Neisseria meningitidis</i> tipo C conjugada (meningocócica) e vacina contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumocócica).
Vacinas recombinantes	
Tecnologia empregada	São vacinas produzida por engenharia genética a partir de microrganismo geneticamente modificados que utilizam um fragmento de DNA derivado de um microrganismo que codifica uma proteína protetora.
Vantagens	Sem mutação ou reversão. Utiliza antígenos na sua conformação nativa. Pode ser utilizada em pacientes imunocomprometidos.
Desvantagens	Somente imunidade humoral. Custo de produção elevado. Bactérias inativadas podem causar inflamação.
Exemplos	Vacina contra hepatite B, influenza, papilomavírus humano (HPV), meningite e pneumonia causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
Vacinas combinadas	
Tecnologia empregada	Consiste na agregação de dois ou mais microrganismos atenuados, microrganismos inativados ou antígenos purificados combinados no processo de fabricação ou imediatamente antes da administração.
Vantagens	A combinação de tecnologias visa prevenir várias doenças ou uma doença causada por vários sorotipos do mesmo microrganismo em uma única injeção.
Desvantagens	Somente imunidade humoral. Repetidas doses (o vírus não multiplica). Custo de produção elevado. Bactérias inativadas podem causar inflamação
Exemplos	Vacinas DTP (Difteria, Coqueluche e Tétano), Vacina tríplice viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola), Vacina tetravalente DTP + Hib (Difteria, Coqueluche, Tétano e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b).
Vacinologia reversa	
Tecnologia empregada	Tecnologia inovadora baseada no sequenciamento do genoma do agente infeccioso seguido da análise de suas proteínas a partir da bioinformática e avaliação da sua capacidade teórica de produzir resposta imune. Os peptídeos avaliados podem ser sintetizados ou expressos em vetores para induzir imunidade, mediante estudos prévios.
Vantagens	Maior velocidade em alcançar resultados, onde métodos tradicionais demorariam décadas para alcançar os mesmos resultados.
Desvantagens	Apenas proteínas podem ser testadas, diferente da abordagem por vacinologia convencional que também consegue encontrar outros alvos biomoleculares, como por exemplo os polissacarídeos.
Exemplos	Vacinas contra <i>Neisseria meningitidis</i> sorogrupo B, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>

Fonte: Adaptado de Braz⁵

Entre as vacinas atenuadas exemplificadas é possível destacar o desenvolvimento da vacina oral contra a Poliomielite. Esta é uma vacina composta por uma mistura dos três tipos de Poliovírus atenuados preparados em culturas de células primárias de rim de macaco ou de células diplóides humanas. Estas células são cultivadas *in vitro* utilizando meios de cultura contendo solução salina balanceada e tamponada, glicose, vitaminas, aminoácidos, antibióticos e soro fetal bovino. Após o



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Morais, Thiago Levi Silva Oliveira

crescimento das células *in vitro* em biorreatores utilizando *microbeads* (microesferas de *sepharose*), o meio de cultura é removido, um tipo de poliovírus inoculado, em seguida é adicionado novo meio de cultivo sem o soro fetal bovino e incubadas para replicação do vírus^{11,12}.

As suspensões de Poliovírus monovalentes, testadas, são misturadas em concentrações pré-determinadas para a formulação da vacina trivalente¹³. Todos os lotes de vacina devem ser produzidos a partir de um mesmo “lote semente” de cada tipo de Poliovírus, submetido a todos os testes de controle de qualidade, como identificação de vírus, esterilidade, potência, toxicidade e neurovirulência em primatas não humanos¹⁰.

A tecnologia de produção das vacinas inativadas segue os mesmos princípios básicos da produção de vacinas atenuadas para propagação dos microrganismos. A diferença consiste, no caso de vacinas baseadas na utilização de microrganismos completos, pela etapa adicional de inativação por calor ou química do microrganismo, e as baseadas em 14 frações, passam pelas etapas de extração e purificação de subunidades das células ou etapas de detoxificação. Dependendo das etapas envolvidas, uma série de testes complexos de controle em processo, devem ser incorporados ao acompanhamento do processo de produção³.

Entre as vacinas recombinantes, destaca-se a vacina contra a Hepatite B que surgiu em 1986 e desde então, a partir da tecnologia de DNA recombinante, uma variedade de possibilidades viabilizaram a inovação no desenvolvimento das vacinas entre as quais destacam-se a vacina contra dengue e febre amarela⁸.

O desenvolvimento das vacinas foi alvo de inúmeros avanços tecnológicos por estar ancorados ao crescimento setor da Biotecnologia, que conseqüentemente proporcionou ampliação das fronteiras da vacinologia, promovendo a obtenção de vacinas cada vez mais seguras e eficientes. Houve um impacto significativo no modo como são desenvolvidas as vacinas consideradas de primeira e segunda gerações de caráter preventivo, e também viabilizou o desenvolvimento de uma terceira geração de vacinas, as vacinas de DNA. Essa última geração ampliou a perspectivas sobre as vacinas, antes empregadas apenas de forma preventiva, e possibilitou o desenvolvimento de vacinas terapêuticas aplicadas inclusive a doenças não infecciosas, como o câncer⁵.

As vacinas terapêuticas ainda estão em estudo e pouco se sabe sobre elas, a literatura relata que vacinas terapêuticas, diferente das vacinas profiláticas, visam à eliminação de uma doença estabelecida, como por exemplo, a vacina contra a Raiva humana para evitar que o vírus atinja o sistema nervoso central, a infecção por Papilomavírus humano (HPV) e lesões associadas ao vírus⁸.

Inúmeras estratégias de vacinas contra tumores vêm sendo investigadas. Estudos realizados e publicados nos últimos 30 anos têm demonstrado que a imunização de pacientes, utilizando-se suas próprias células tumorais é extremamente difícil, uma vez que os antígenos tumorais são fracos imunógenos e frequentemente induzem tolerância, bloqueando a resposta imune¹⁴.

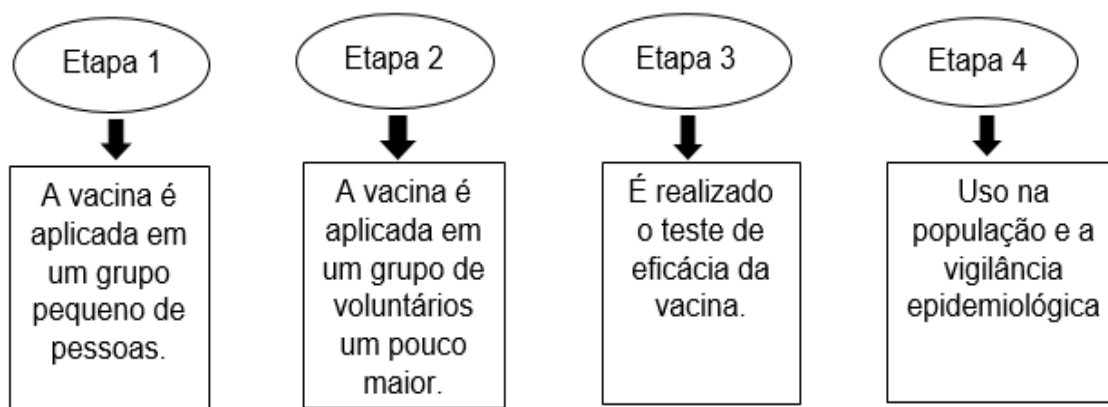


DESENVOLVIMENTO, PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS

De acordo com a Sociedade Brasileira de Imunização, para que as vacinas atinjam o propósito para o qual foram criados é necessário que um rigoroso processo de produção e controle de qualidade seja realizado⁵.

A criação de uma nova vacina em muitos casos passa por anos de pesquisa e testes até que possam ser utilizadas pela população. Antes de serem aprovadas para uso, as vacinas são testadas inicialmente em células cultivadas em laboratório e em animais, esta etapa é denominada de estudos pré-clínicos⁷. O objetivo é verificar possíveis efeitos adversos, bem como verificar a capacidade de indução de resposta imune potencialmente protetora. Se a vacina demonstrar resultados promissores em animais, iniciam os testes em pessoas (estudo clínico), distribuídos em 4 importantes fases representadas na Figura 1.

Figura 1 - Etapas para o desenvolvimento do estudo clínico de vacinas



Fonte: Adaptado de Hochman²

A fase inicial do estudo clínico consiste na aplicação da vacina em um grupo pequeno de pessoas com o objetivo de verificar sua segurança, ou seja, se nenhum indivíduo irá apresentar efeitos adversos, ou ficar doente. Em seguida, na segunda fase a aplicação é realizada em um grupo maior de voluntários, onde verifica se a vacina é capaz de induzir uma resposta imune do organismo. Após o êxito nessas duas fases, segue-se para a terceira fase, conhecida como teste de eficácia, onde é feito um estudo entre pessoas que recebem o imunizante e outro que recebe o placebo. Este grupo é chamado de controle. A diferença entre o que acontece nos dois grupos serve para definir se a vacina é eficaz^{9,13}.

Por último, temos a quarta fase que é a de vigilância epidemiológica. Depois que a vacina é aprovada para uso na população, as pessoas começam a ser vacinadas. São então observados com cuidado todos os efeitos adversos raros. Esta fase continua enquanto a vacina estiver sendo utilizada para imunizar pessoas¹⁵.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Morais, Thiago Levi Silva Oliveira

O controle de qualidade das vacinas é realizado pelo laboratório produtor e deve obedecer a critérios padronizados, estabelecidos pela OMS (Organização Mundial da Saúde). Nos casos em que a vacina é produzida por órgãos controlados pelo poder público, após aprovação em testes de controle do laboratório produtor, cada lote de vacina é submetido à análise no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) do Ministério da Saúde. Após constar que o lote atende as especificações adequadas, a vacina é liberada para uso, estando assegurada sua segurança, eficácia e estabilidade⁸.

O Controle de Qualidade Físico-Químico é responsável por amostrar e executar as análises físico-químicas dos materiais, produtos, validações de limpeza e processos para garantir a qualidade e controlar todas as etapas do processo desde o recebimento de materiais até a liberação do produto final⁹.

O início da fabricação de uma vacina ocorre na composição, no primeiro passo está o antígeno (componente essencial que causa a produção de anticorpos), em seguida estão os adjuvantes (matéria prima que, quando adicionada à fórmula do medicamento, ajuda na sua ação), na sequência estão os conservantes (para impedir que a vacina seja contaminada depois de aberta), depois há os estabilizantes (para prevenir reações químicas na vacina) e por fim o líquido diluente (para deixar a vacina na concentração correta imediatamente antes do seu uso)⁶.

A obtenção de uma vacina segue o seguinte caminho: desenvolvimento da composição com o antígeno, testagem e comprovação da eficácia da vacina e o armazenamento e distribuição para a população⁸.

De acordo com a literatura, recomenda-se que durante as etapas de produção sejam realizados o controle dos procedimentos, e que seja seguido a mesma sequência de produção, para se garantir a segurança dos imunizantes fabricados, conforme relacionado abaixo¹⁷:

1. Alguns dos métodos utilizados para a produção do antígeno são a replicação celular e fermentação;
2. Produção do princípio ativo;
3. Formulação da vacina e adição dos componentes estabilizantes e conservantes;
4. Envase das doses;
5. Em alguns casos, há a liofilização, para transformar a vacina em um pó, tornando a fórmula mais estável;
6. Rotulagem, com especificações da vacina;
7. Para certificar a qualidade esperada dos lotes de vacinas, são realizados testes em cada etapa da cadeia de produção;

Existem diversas etapas do processo de controle da qualidade, entre elas: a análise documental do protocolo resumido de produção, ensaio de potência, ensaio de identidade, ensaio de termoestabilidade, ensaio de esterilidade bacteriana e fúngica, teor de umidade residual e controle de qualidade do fabricante e a análise dos resultados provenientes dos ensaios físicos, químicos e biológicos realizados em nosso instituto⁷.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Morais, Thiago Levi Silva Oliveira

Os procedimentos para controle de qualidade devem seguir planos de amostragem e as amostras de cada lote serão encaminhadas em condições controladas aos laboratórios de controle microbiológico, físico-químico e biológico para a realização de análises específicas, conforme estabelecido no Quadro 2. Todas as análises seguem procedimentos operacionais padronizados (POPs) estabelecidos por cada setor⁹.

Quadro 2 – Testes realizados no controle de qualidade de vacinas.

Ensaio microbiológicos	Ensaio físico-químicos	Ensaio biológico
Esterilidade	Aspecto	Toxidade inespecífica em camundongos e cobaias (inocuidade)
Endotoxina	pH	
Potência	Nitrogênio proteico	
Termoestabilidade	Umidade residual	
Identidade		
Ovoalbumina		

Fonte: Adaptado de Baylor⁸

A OMS determina que o desenvolvimento de vacinas considere: a eficácia, a efetividade e a segurança na aplicação daquela vacina. A eficácia está relacionada a redução no número de infectados entre pessoas não vacinadas e vacinadas; significa o risco relativo de desenvolver a doença entre as pessoas vacinadas quando comparado com o risco entre as não vacinadas¹⁰. Os estudos de eficácia são utilizados para mensurar resultados tais como número de indivíduos infectados (desfecho primário), necessidade de hospitalizações, de atendimento médico e de óbitos (desfechos secundários)¹⁸.

Uma das medidas que vêm sendo utilizadas para avaliar a eficácia das vacinas é a redução do risco relativo (RRR). Essa é uma medida que compara o risco do grupo vacinado com o risco do grupo não vacinado. Dessa forma, uma RRR de 50% não quer dizer que a vacina funcione em apenas 50% dos casos, mas que o risco é reduzido pela metade em comparação com quem recebeu placebo. Uma RRR de 62% significa uma redução de 62% do risco em comparação com quem não recebeu, e assim por diante¹⁰.

A OMS considera que uma eficácia acima de 50% já é útil para o combate de uma doença na população, pois uma redução de risco de 50% aplicada a uma grande população tem um grande impacto. A eficácia se refere ao funcionamento da vacina nas condições ideais e controladas dos estudos científicos. Se uma vacina for eficaz, o próximo passo é avaliar sua efetividade, ou seja, se ela funciona no mundo real¹⁸.

A efetividade demonstra quão bem uma vacina funciona quando utilizada na imunização de um grande número de pessoas, na prática¹⁰. Isso inclui a facilidade de aplicação e conservação. Além



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira

da efetividade, outras considerações como custo e disponibilidade do número adequado de doses devem ser levadas em conta⁵.

Quando as vacinas são administradas na população, as autoridades de saúde devem monitorar possíveis efeitos adversos e reportá-los. Isso se chama farmacovigilância. A segurança é avaliada em todas as fases do desenvolvimento das vacinas, bem como na sua utilização⁹.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de vacinas depende do conhecimento do conjunto de mecanismos imunológicos envolvidos em resposta às infecções bem como dos mecanismos de patogênese das infecções¹⁹.

Uma grande parte das vacinas utilizadas hoje em crianças e adultos utilizam a tecnologia de criação do século XX, todavia nos últimos anos com a ajuda de novas tecnologias tem surgido pesquisas de técnicas de manipulação genética e produção de proteínas recombinantes em sistemas heterólogos. Os sistemas heterólogos são organismos que apresentam diferenças na origem ou estrutura de seus elementos de formação. Entre as vantagens dessas vacinas está a maior facilidade no controle de qualidade, a estabilidade à temperatura ambiente e a possibilidade de serem liofilizadas. Esses aspectos facilitam a utilização das mesmas em campanhas de vacinação²⁰.

A tecnologia de produção e controle de qualidade tem variações de acordo com características próprias de cada microrganismo, principalmente no que diz respeito ao sistema ou substrato utilizado para sua propagação (cultivo celular, ovos embrionados de galinha, etc.), porém seguindo o mesmo esquema básico¹⁴.

Ao longo dos anos as pesquisas e tecnologias na área de vacinas, moveram-se na direção de aumentar a segurança dos mecanismos utilizados, sem comprometer a eficácia do imunizante. O objetivo foi empregar frações cada vez menores de patógenos, sejam vírus ou bactérias, atenuados ou inativados¹⁶.

A evolução da produção de vacinas encontra-se dividida em três gerações¹⁷. A primeira geração é aquela que emprega na sua composição o agente patogênico na sua constituição completa, mas submetido a tratamentos que levam à inativação ou à atenuação dos micro-organismos. Nessa categoria, também deve ser destacada a estratégia em que microrganismos 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)²¹.

A segunda geração surgiu com a noção de que, em alguns patógenos, a proteção vacinal pode 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. Nesse grupo, destacam-se vacinas



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira

acelulares que empregam toxoides (toxinas purificadas e inativadas por tratamento químico), proteínas e polissacarídeos purificados, como as antitetânicas, antidiftérica, hepatite B e as vacinas voltadas para o controle da meningite meningocócica e da pneumonia²².

Por fim, a terceira e mais recente geração de vacinas parte de um conceito inovador que a diferencia de uma forma radical das outras gerações vacinais. Nessas vacinais, 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 indivíduo²¹.

Atualmente 70% do investimento mundial em vacinas está direcionado para a criação de novas vacinas, o que faz com que seja necessário que o Brasil aumente exponencialmente os recursos investidos nessa área intensiva em inovação²². No século XXI a biologia molecular passou a permitir o desenvolvimento de vacinas inovadoras em ritmo acelerado, o que não era possível anteriormente²³.

Nos últimos anos vários fatores têm contribuído de forma decisiva para mudanças paradigmáticas no desenvolvimento acelerado de vacinas, aumentando exponencialmente o mercado global de vacinas, entre esses fatores, podemos destacar²³:

- os recentes e extraordinários avanços em campos como biologia molecular, imunologia, virologia e genética;
- o desenvolvimento de novas tecnologias de produção de vacinas;
- a tendência à diluição das fronteiras entre as estratégias preventivas e terapêuticas, com a crescente importância da imunoterapia na busca da cura do HIV/Aids, do câncer e de outras doenças crônico-degenerativas;
- a crescente demanda demográfica pelo crescimento populacional e envelhecimento populacional nas economias emergentes.

No processo de PD&I (Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação) de vacinas, devem ser cumpridas numerosas etapas. Por ser um produto preventivo, ou seja, utilizado em indivíduo saudável, exige um cuidado maior em relação à qualidade, à eficácia e à efetividade, para não causar eventos indesejáveis e proporcionar longa proteção²⁴. Destaca-se o fato de que cada uma das etapas tem necessidades específicas de infraestrutura, como instalações laboratoriais, equipamentos, insumos e, principalmente, recursos humanos adequadamente treinados²⁵.

Com a Quarta Revolução Industrial, caracterizada pelo uso de grande tecnologia que vão desde inteligência artificial, robôs, drones, entre outros, a indústria biofarmacêutica, com apoio da comunidade científica e tecnológica, vem rapidamente incorporando, como bem ilustra o Projeto *Imunoma*, a análise de grandes massas de dados (*Big Data Analytics*), associada à Internet das Coisas (*Internet of Things – IOT*) e à Inteligência Artificial, o que certamente permitirá um salto qualitativo no campo das vacinas e de outros produtos imunobiológicos, desafiando os atuais requisitos regulatórios e aprimorando o controle de qualidade e a segurança dos processos produtivos²⁶.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira

A partir dessa perspectiva de novas tecnologias, os ensaios clínicos deverão ser aprimorados para se adequarem ao novo ambiente de inovação e regulação, que mudará radicalmente num futuro próximo, quando os reguladores precisarão se adaptar. Novas estratégias, como ensaios clínicos randomizados (*Randomized Clinical Trials – RCTs*), serão aprimorados por dados do mundo real (*Real World Data – RWD*), com evidências e ensaios clínicos pragmáticos se tornando cada vez mais comuns²⁷.

CONCLUSÃO

As informações obtidas nesta revisão demonstraram a importância das vacinas utilizadas para imunizar desde os primeiros de vida, até a fase adulta. O desenvolvimento e produção de vacinas permitiu uma melhora significativa na qualidade de vida e redução no número de mortes na sociedade. Atualmente existem vacinas que são aplicadas desde os primeiros dias de vida de um bebê, até a fase adulta, essas vacinas são capazes de estimular a criação de uma defesa do organismo.

Ao longo dos anos a tecnologia empregada na produção de vacinas foi sendo aprimorado com o surgimento de novas ferramentas, que hoje permitem a criação de imunizantes que são utilizados em todo o mundo. As tecnológicas que utilizam o vírus inativo para a produção das vacinas, são as mais utilizadas no Brasil. Para que uma vacina seja produzida é necessário que ela passe por um rigoroso sistema de testes e controle de qualidade.

O surgimento de novas vacinas deverá minimizar os eventos adversos, melhorar a eficácia, reduzir o tempo de desenvolvimento de uma vacina e preparar o mundo contra as ameaças emergentes à saúde.

Os estudos feitos até aqui mostram que as vacinas podem ser o principal mecanismo para prevenção de doenças e seus agravos. Entretanto, é necessário que políticas públicas que incentivam a tecnologia e a ciência sejam criadas e colocadas em práticas, para que novas vacinas sejam criadas. Ainda existem inúmeras doenças para as quais não existem vacinas, a criação desses imunizantes pode acarretar benefícios para a saúde pública, diminuição dos números de contágios e consequentemente do número de óbitos.

REFERÊNCIAS

1. Coico R, Sunshine G. Imunologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
2. Hochman G. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. 2011;16(2):375-386.
3. Ballalai I. Manual Prático de Imunizações. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
4. Moraes PL. Memória Imunológica. São Paulo: Mundo da educação; 2017.
5. Braz LCC, Guimarães DT, Vaz MRF, Nóbrega FFF Contribuições da biotecnologia no desenvolvimento e produção de vacinas. *Revista Saúde e Ciência*. 2014;3(3):189-206.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira

6. Franco GT, Pereira JS. A saúde pública e a luta para que a população seja imunizada. RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar. 2021;2(4):01-10.
7. Ministério da Saúde. Vacinação: quais são as vacinas, para que servem, por que vacinar, mitos. 2019. [Acesso em 2021 ago 22]; Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/vacine-se>
8. Baylor NW, McVittie LD. Changes in the regulations for vaccine research and development. In: The Jordan Report 20th Anniversary. Accelerated Development of Vaccines, EUA: NIAID, NIH, U.S. Department of Health and Human Services; 2012. p. 45-49.
9. Cruz A. A queda da imunização no Brasil. Revista Saúde em Foco. 2017;20-29.
10. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a Covid-19. Brasília: Ministério da saúde; 2021. [Acesso em 2021 dez 31]; Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19>.
11. Domingues CMAS, Fantinato FFST, Duarte E, Garcia LP. Vacina: Brasil e estratégias de formação e desenvolvimento em imunizações. Rev Epidemiol Serv Saúde. 2019;28(2): e20190223.
12. Stanley P, James MR, Gerard C, Robyn I, Shannon L. The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview. Vaccine. 2017;35(1):4064-4071.
13. FIOCRUZ. Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso. 2020. [Acesso em 2021 ago 17]; Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1263-vacinas-as-origens-a-importancia-e-os-novos-debates-sobre-seuuso?showall=1&limitstart=>.
14. Christopher P. Karch, Burkharda Peter. Vaccine Technologies: From Whole Organisms to Rationally Designed Protein Assemblies. Biochem Pharmacol. 2016 15 Nov;120:1–14.
15. Plotkin SL, Plotkin SA. A short History of Vaccination. In: VACCINES (Stanley A. Plotkin & Walter A. Orenstein). 3th edition. USA: W.B. Saunders Company; 2012. p.1-12.
16. Diniz MO, et al. Immune responses and therapeutic antitumor effects of an experimental DNA vaccine encoding human papillomavirus type 16 oncoproteins genetically fused to herpesvirus glycoprotein D. Clin. Vac. Immunol. 2010;17:1576-83.
17. Francis MJ. Recent Advances in Vaccine Technologies. Vet Clin Small Anim. 2018;48(1): 231–241
18. World Health Organization - WHO Manufacturing, safety and quality control of vaccines, 2021. [Acesso em 2021 ago 22]; Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/manufacturing-safety-and-quality-control>.
19. Bellanti JA. Immunology III. 7^a Ed. Philadelphia: Saunders; 2016.
20. Adu-Bobie J, Capecchi B, Serruto D, Rappuoli R, Pizza M. Two years into reverse vaccinology. Vaccine. 2013;21(7-8):605-610.
21. Plotkin SL, Plotkin SA. A short History of Vaccination. In: Vaccines (Plotkin AS, Orenstein WA). 3th edition. USA: W.B. Saunders Company; 2019. p.1-12.
22. Plotkin AS. History of vaccine development. New York: Springer, 2011.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO
Jackellyne Fernandes de Lima, Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira

23. Gemal A, Leal EC. Controle de qualidade dos imunobiológicos: participação do INCQS, Fiocruz. In: Buss PMI, Temporão JG, Carvalheiro JR. (orgs.). Vacinas, soros & imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2015. p. 131-144.
24. Novaes MLO, Almeida RMVR, Bastos RR. Assessing vaccine data recording in Brazil. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2015.18(4):745-756.
25. Nedelman M. Are you protected from measles? It may depend on when you were born. CNN, 26 abr. 2019. [Acesso em 2021 out 12]; Disponível em: <https://edition.cnn.com/2019/04/19/health/measles-vaccine-protection-age/>.
26. Marketsandmarkets. Vaccine markets by diseases and technologies, report 2019. Disponível em: [Acesso em 2021 set 22]; <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/vaccine-technologies-market-1155.html>.
27. Barbano DD. Innovation, network and biotechnological partnerships: new challenges for biopharmaceutical process development – transforming the way WHO regulated products are developed, evaluated and manufactured. Lecture. In: IV International Symposium On Immunobiologicals/VII Seminário Anual Científico E Tecnológico, Bio-Manguinhos/Fiocruz, Rio de Janeiro; 2019.