



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

PRODUÇÃO DE VACINAS BIOTECNOLÓGICAS

[Production of biotechnological vaccines]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]

Catarina Andrade Padrela

Orientador:

Professora Doutora Ana Catarina Silva

Setembro 2025

PRODUÇÃO DE VACINAS BIOTECNOLÓGICAS

[Production of biotechnological vaccines]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]

Catarina Andrade Padrela

Orientadora:

Professora Doutora Ana Catarina Silva

Setembro 2025

Em memória do meu pai.

Aquele que não só me deu asas, como também me ensinou a voar.

Um dia, quando nos reencontrarmos, conto-te todos os “voos” que fiz desde a tua partida.

AGRADECIMENTOS

Custa a crer que estou perto de terminar mais um ciclo da minha vida e não posso mentir, foi difícil. Foi difícil arranjar forças e ânimo para superar certas perdas e continuar esta jornada. E é por isso mesmo que nenhum agradecimento será suficiente para exprimir a gratidão que sinto por todos aqueles que, de uma forma ou de outra, tornaram tudo isto possível.

Em primeiro lugar, agradecer à instituição e a todos os docentes que fui encontrando ao longo do meu percurso. Em especial, à Professora Doutora Ana Catarina Silva, por toda a disponibilidade, compreensão e conhecimentos transmitidos, não só durante toda a orientação desta dissertação como ao longo de todo o meu percurso académico.

Quero agradecer ao meu pai, o meu maior exemplo de força e resiliência. Quero agradecer por todo o apoio, amor, palavras de incentivo e lições de vida. Tenho a certeza de que, que esteja onde ele estiver, estará muito orgulhoso da pessoa que me tornei.

À Ana, a irmã que não tive, o meu eterno obrigado. Obrigada por todos os dias que me ouviste e me lembraste da minha essência e do meu propósito. Como é bom ter uma amiga como tu, que mesmo longe se faz tão perto.

Um agradecimento aos meus avós.

Avó nunca me esquecerei que a tua força e coragem permitiram alcançar feitos que pareciam impossíveis e inacessíveis na tua altura. És e sempre foste uma inspiração, para mim e para muitos que tiveram o privilégio de conviver contigo.

Um agradecimento especial ao meu avô, que também nos deixou a meio desta jornada. Os teus ensinamentos e apoio continuam guardados com muito carinho no meu coração.

Também não podia deixar de agradecer ao meu parceiro de vida, por tudo. Obrigada por seres abrigo, incentivo, apoio, compreensão e amor incondicional. Sem ti e a tua leveza, tudo isto teria sido impossível.

Por fim, mas não menos importante quero agradecer-te, filha. Constança, mesmo sem saberes e entenderes, foste tu que me deste forças para eu conseguir concluir mais uma etapa da minha vida.

RESUMO

As vacinas são poderosas ferramentas de saúde pública que permitem a prevenção de vários tipos de doenças.

As primeiras vacinas, também conhecidas como vacinas convencionais, foram desenvolvidas com base em agentes patogénicos vivos atenuados ou inativados. Este tipo de abordagem revelou-se eficaz no controlo e prevenção de diversas doenças. Contudo avanços tecnológicos e científicos, permitiram o surgimento de uma nova geração de vacinas: as vacinas biotecnológicas. A primeira vacina biotecnológica a ser aprovada foi a vacina contra o vírus da hepatite B, através da tecnologia de DNA recombinante, utilizando células de leveduras geneticamente modificadas para expressar proteínas virais. Seguindo esta abordagem, foi posteriormente desenvolvida a vacina contra o vírus do papiloma humano (HPV). Mais recentemente, com o surgimento da pandemia da COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, houve necessidade de desenvolver vacinas de forma rápida, eficaz e segura, com o objetivo primordial de prevenir infeções graves causadas por este vírus, bem como recuperar a vida quotidiana pré-pandemia. Neste contexto, as vacinas à base de ácidos nucleicos e as vacinas de vetor viral assumiram um papel determinante. Ao longo do presente trabalho serão referidas e descritas as diferentes técnicas utilizadas na produção de vacinas biotecnológicas, bem como exemplos concretos e detalhados de cada tipo de vacinas biotecnológicas utilizadas atualmente na prática clínica. As vacinas biotecnológicas constituem ferramentas essenciais no combate a diversas infeções e abrem caminho para novas abordagens terapêuticas contra doenças infecciosas, alguns tipos de cancro e doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Vacinas recombinantes, Vacinas de ácidos nucleicos, Vacinas da hepatite B, Vacina do HPV, Vacina da Covid-19, Vacina da Influenza

ABSTRACT

Vaccines are a powerful public health tool that allow the prevention of various types of diseases.

The first vaccines, also known as conventional vaccines, were developed based on live attenuated or inactivated pathogens. This approach proved effective in controlling and preventing several diseases. However, technological and scientific advances have allowed the emergence of a new generation of vaccines: biotechnological vaccines. The first approved biotechnological vaccine was against the hepatitis B virus, developed through recombinant DNA technology, using genetically modified yeast cells to express viral proteins. Following this approach, the vaccine against the human papillomavirus (HPV) was later developed. More recently, with the emergence of the COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2 coronavirus, there was a pressing need to develop vaccines in a faster, more efficient and safe way, with a primordial goal of preventing serious infections caused by this virus, as well as recovering the pre-pandemic daily life. In this context, nucleic acid vaccines and viral vector vaccines played a decisive role.

Throughout this work, the different techniques used in the product of biotechnological vaccines will be mentioned and described, as well as concrete and detailed examples of each biotechnological vaccine type currently used in clinical practice. Biotechnological vaccines are essential tools in combating various infections and pave the way for new therapeutic approaches against diseases, certain types of cancer, and neurodegenerative disorders.

Keywords: Recombinant vaccines, Nucleic acid vaccines, Hepatitis B vaccine, HPV vaccine, Covid-19 vaccine, Influenza vaccine

ÍNDICE GERAL

RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS	xvii
ÍNDICE DE TABELAS	xix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xxi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	5
2.1. Vacinas	5
2.1.1. Origem e evolução das vacinas	5
2.1.2. Vacinas convencionais	6
2.1.2.1. Vacinas vivas atenuadas e vacinas inativadas	6
2.1.2.2. Vacinas toxoides.....	7
2.1.3. Vacinas da nova geração	8
2.2. Vacinas biotecnológicas	9
2.2.1. Vacinas recombinantes	9
2.2.2. Vacina à base de ácidos nucleicos.....	12
2.2.2.1 Vacinas de DNA.....	12
2.2.2.2 Vacina de mRNA	14
2.2.3 Vacina de vetores virais.....	19
2.3. Exemplos de vacinas biotecnológicas aplicadas em uso clínico	20
2.3.1. Vacina contra o vírus da hepatite B.....	20
2.3.1.1. Agente etiológico e doença	20
2.3.1.2. Tecnologia de produção	21
2.3.2. Vírus do Papiloma Humano	24

2.3.2.1. Agente etiológico e doença	24
2.3.2.2. Tecnologia de produção	26
2.3.3. Gripe	29
2.3.3.1. Agente etiológico e doença	29
2.3.3.2 Tecnologia de produção	30
2.3.4. COVID-19	32
2.3.4.1. Agente etiológico e doença	32
2.3.4.2. Tecnologia de produção	33
3. CONCLUSÃO.....	39
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Resumo da estratégia envolvida na produção de vacinas toxoides.....	7
Figura 2 Resumo da estratégia envolvida na produção de vacinas recombinantes	9
Figura 3 Estrutura do mRNA.....	14
Figura 4 Etapas gerais da produção de vacinas de mRNA	17
Figura 5 Estrutura do vírus da hepatite B	20
Figura 6 Resumo da estratégia de produção da vacina contra o vírus da hepatite B	22
Figura 7 Organização do genoma do vírus do papiloma humano	24
Figura 8 Resumo da estratégia envolvida na produção de vacinas contra o vírus do papiloma humano (HPV).....	27
Figura 9 Estrutura do vírus influenza e os seus principais alvos.....	31
Figura 10 Estrutura do genoma do vírus SARS-CoV-2.....	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Vacinas profiláticas, aprovadas pela FDA, contra o vírus da hepatite B	23
Tabela 2 Tipos de vírus de papiloma humano (HPV) de acordo com a sua carcinogénese	25
Tabela 3 Vacinas profiláticas, aprovadas pela FDA, contra o vírus papiloma humano (HPV)	28
Tabela 4 Vacinas, aprovadas pela FDA e EMA, contra a COVID-19	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	Células apresentadoras de antígenos (do Inglês <i>Antigen Presenting Cells</i>)
CHO	Células de ovário de hamster chinês (do Inglês <i>Chinese Hamster Ovary cells</i>)
COVID-19	Doença causada pelo vírus SARS-CoV-2
CpG	Citosina- fosfato- guanina
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do Inglês <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
EMA	Agência Europeia do Medicamento (do Inglês <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HBcAg	Antígeno do núcleo do vírus da hepatite B (do Inglês <i>Hepatitis B Core Antigen</i>)
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B (do Inglês <i>Hepatitis B Surface Antigen</i>)
HBV	Vírus da hepatite B (do Inglês <i>Hepatitis B Virus</i>)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do Inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HPV	Vírus do papiloma humano (do Inglês <i>Human Papiloma Virus</i>)
HR-HPV	Vírus papiloma humano de alto risco (do Inglês <i>High- Risk HPV</i>)
LR- HPV	Vírus do papiloma humano de baixo risco (do Inglês <i>Low- Risk HPV</i>)
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro (do Inglês <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde (do Inglês <i>World Health Organization</i>)
ORF	Quadro de leitura aberta (do Inglês <i>Open Reading Frame</i>)
PCR	Reação em cadeia da polimerase (do Inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PEG	Lípidos acoplados a polietilenoglicol (do Inglês <i>Polyethylene Glycol</i>)

SARS-CoV-2	Coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave (do Inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
UTR	Região não codificante (do Inglês <i>Untranslated Region</i>)
VASPR	Vacina contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola
VLP	Vacina baseada em partículas semelhantes ao vírus (do Inglês <i>Virus like particle</i>)
VSIV	Vírus da estomatite vesicular Indiana (do Inglês <i>Vesicular Stomatitis Indiana Virus</i>)

1. INTRODUÇÃO

A vacinação representa um dos marcos mais importantes e promissores no controlo e prevenção de doenças (WHO, 2025).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2025), uma vacina desencadeia uma resposta imunitária semelhante à resposta obtida por uma infeção natural, mas sem causar a doença.

Quando administrada, a vacina tem como objetivo estimular o sistema imunitário a produzir anticorpos específicos contra o agente patogénico, bem como células de memória, que conferirão proteção em caso de exposição futura ao agente patogénico (WHO, 2025).

De uma forma sucinta, há um reconhecimento e captação do antigénio por parte das células apresentadoras de antigénio (APC) e conseqüentemente, ocorre a ativação dos linfócitos T e B. Por fim, produzem-se anticorpos específicos e células de memória (Matić & Šantak, 2022).

A descoberta da vacina contra a varíola por, Edward Jenner, e a sua eficácia na erradicação da doença, acabou por marcar o início do desenvolvimento das vacinas (Kayser & Ramzan, 2021).

O avanço do conhecimento tecnológico e científico teve um impacto direto na saúde pública, nomeadamente no surgimento de uma nova geração de vacinas: as vacinas biotecnológicas (Gupta & Pellet, 2023).

Ao contrário das vacinas convencionais, que na sua maioria envolvem formas inativas ou atenuadas do agente patogénico, as vacinas biotecnológicas utilizam técnicas de engenharia genética na sua produção (Megha et al., 2022).

A aplicação da tecnologia de DNA recombinante na produção de vacinas permite a produção de proteínas antigénicas em sistemas de expressão biológicos como bactérias, leveduras, células de insetos e mamíferos (Gupta & Pellet, 2023).

A primeira vacina, produzida através desta tecnologia, foi a vacina contra o vírus da hepatite B. Através desta nova abordagem de produção, tornou-se possível o desenvolvimento de outras vacinas, nomeadamente a vacina contra o vírus papiloma humano (HPV) (Kayser & Ramzan, 2021).

Outro exemplo relevante é a vacina contra o vírus Influenza, responsável pela gripe, em que as metodologias tradicionais foram substituídas por novas técnicas de engenharia genética, permitindo a criação de vacinas mais seguras, eficientes e de produção mais rápida (Kayser & Ramzan, 2021).

Com o surgimento da pandemia da COVID-19 e devido à necessidade de uma resposta rápida e eficaz no controlo desta doença, a biotecnologia voltou a desempenhar um papel crucial (Gupta & Pellet, 2023).

É neste contexto que as vacinas de ácidos nucleicos assumem especial relevância, não só pela eficácia demonstrada no controlo da pandemia, como pela rapidez e flexibilidade que caracterizam a sua produção (Zhang et al., 2023).

Ao contrário das outras vacinas, as vacinas à base de ácidos nucleicos são formulações que utilizam material genético (sequências de DNA ou RNA), para que após a administração da vacina, ocorra a expressão da proteína codificada pelas células hospedeiras (Konopka et al., 2025).

De uma forma geral, os avanços biotecnológicos permitiram o desenvolvimento de vacinas mais seguras e eficazes, consolidando-se como ferramentas fundamentais na prevenção e controlo de doenças (Gupta & Pellet, 2023).

A presente revisão bibliográfica tem como objetivo principal descrever e compreender as diferentes estratégias envolvidas no desenvolvimento de vacinas biotecnológicas, com base numa revisão literária científica atualizada. De forma a exemplificar as estratégias biotecnológicas subjacentes serão destaque: a vacina contra os vírus da hepatite B, HPV, influenza e o SARS-Cov-2. Estas vacinas constituem exemplos claros e relevantes da aplicação da biotecnologia na produção desta nova geração de vacinas.

Na realização desta revisão bibliográfica foram utilizadas bases de dados científicas como a *PubMed*, *Science Direct* e a *B-on*, bem como documentos emitidos pela OMS, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Na pesquisa bibliográfica, foram definidas palavras-chave, em inglês, como: Recombinant vaccines, Nucleic acid vaccines, Hepatitis B vaccine, HPV vaccine, Covid-19 vaccine e Influenza vaccine.

Os critérios de inclusão estabelecidos abrangem artigos publicados entre o ano de 2020 e 2025, em inglês, português e espanhol, com acesso ao texto integral.

Relativamente aos critérios de exclusão, foram excluídos artigos cujo foco de estudo incidia sobre aspetos clínicos, epidemiológicos ou de eficácia e segurança das vacinas.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Vacinas

2.1.1. Origem e evolução das vacinas

As vacinas são das ferramentas mais utilizadas na prevenção e controlo de diversas doenças (Kayser & Ramzan, 2021).

O início da vacinação humana ficou marcado pelas descobertas realizadas, pelo médico Edward Jenner, ao tentar desenvolver uma estratégia de controlo de uma das doenças com maior taxa de mortalidade e morbilidade daquela época- a varíola (WHO, 2023).

Ao observar que as ordenhadoras de vacas raramente eram infetadas com o vírus da varíola humana, Jenner colocou a hipótese de que uma exposição prévia à varíola bovina possivelmente conferia proteção contra a varíola humana. Com o intuito de confirmar a sua teoria, Jenner inoculou material proveniente de uma lesão de varíola bovina numa criança. Posteriormente, a criança foi exposta ao vírus da varíola humana e não desenvolveu a forma grave da doença (Kayser & Ramzan, 2021).

Esta descoberta permitiu a erradicação da varíola em 1980, através de um plano de vacinação em larga escala, elaborado pela OMS (WHO, 2023).

Para além disso, abriu portas para a descoberta e desenvolvimento de novas vacinas para o controlo e prevenção de outras doenças (Gupta & Pellet, 2023).

Primeiramente, surgiram as vacinas convencionais, produzidas através das formas inativas ou atenuadas do agente patogénico, com o objetivo de desencadear uma resposta imunitária protetora contra esse agente sem causar a doença (Gupta & Pellet, 2023).

Esta primeira geração de vacinas desempenhou um papel crucial no controlo de diversas doenças, tais como o sarampo, tosse convulsa, tétano, difteria, poliomielite e rubéola (Gupta & Pellet, 2023).

Posteriormente, devido aos progressos científicos nas áreas da genética, imunologia e microbiologia, surge uma nova geração de vacinas: as vacinas biotecnológicas que serão o principal foco desta revisão bibliográfica.

2.1.2. Vacinas convencionais

2.1.2.1. Vacinas vivas atenuadas e vacinas inativadas

A primeira geração de vacinas, também denominadas vacinas convencionais, englobam as vacinas vivas atenuadas e as vacinas inativadas (Gupta & Pellet, 2023).

As vacinas vivas atenuadas são preparações biológicas que contêm microrganismos vivos enfraquecidos e, portanto, com capacidade limitada de multiplicação. Após inoculação, ocorre uma resposta imunitária forte e duradoura, que mimetiza a que aconteceria em caso de infecção natural pelo agente patogénico. Ao promoverem uma proteção duradoura, as vacinas atenuadas necessitam de menos doses para garantir a sua eficácia. Contudo, apresentam algumas limitações, como o desaconselhamento da sua administração a gestantes e pessoas imunocomprometidas devido a um risco de mutação para uma forma mais patogénica que pode levar à manifestação da doença neste grupo de pessoas. Para além disso, este tipo de vacinas requer condições de armazenamento mais rigorosas. A vacina oral contra a poliomielite, a VASPR e a vacina contra a febre amarela são alguns dos exemplos de vacinas vivas atenuadas (Gupta & Pellet, 2023; Megha et al., 2021).

As vacinas inativadas são desenvolvidas a partir de microrganismos, que foram inativados através de procedimentos químicos, radiação ou temperaturas elevadas (Gupta & Pellet, 2023).

Uma vez que estes microrganismos não apresentam capacidade de multiplicação, são incapazes de causar a doença após a administração das vacinas. No entanto, a resposta imune desencadeada é menos duradoura e, portanto, requer mais doses de reforço. São consideradas vacinas mais seguras e estáveis quando comparadas com as vacinas vivas atenuadas. Entre as vacinas inativadas pode-se destacar a vacina contra a poliomielite, hepatite A, febre tifoide e raiva (Megha et al., 2021).

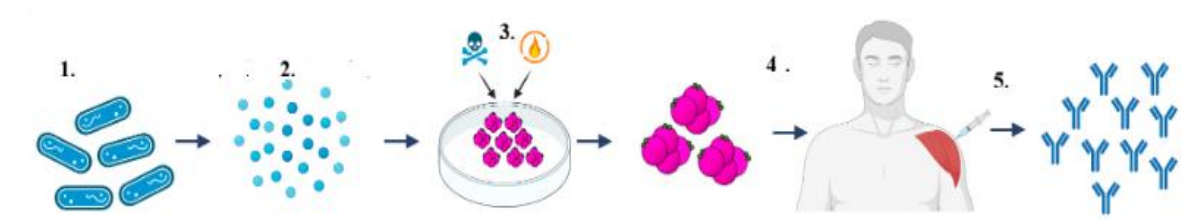
2.1.2.2. Vacinas toxoides

Ao contrário das vacinas vivas atenuadas ou inativadas, as vacinas toxoides são obtidas a partir de toxinas bacterianas, desprovidas de toxicidade, mas capazes de desencadear uma resposta imune aquando da sua administração (Megha et al., 2021).

Como demonstra a figura 1, as toxinas de origem bacteriana são isoladas e, posteriormente, sujeitas a processos de destoxificação (temperatura e agentes químicos) dando origem aos toxoides. Por sua vez, quando esses toxoides são inoculados, sob a forma de vacinas, desencadeia-se a produção de anticorpos de proteção contra essa toxina. A descoberta deste tipo de vacinas teve grande importância na saúde pública, nomeadamente na prevenção de doenças como o tétano e difteria (Gupta & Pellet, 2023).

Figura 1

Resumo da estratégia envolvida na produção de vacinas toxoides



1.Bactéria produz toxinas; **2.** Isolamento da toxina bacteriana; **3.** Destoxificação; **4.** Inoculação do toxoide sob forma de vacina; **5.** Produção de anticorpos específicos contra a toxina.

Adaptada de “Recent developments in vaccine design: From live vaccines to recombinant toxin vaccines”, por S. Gupta, & S. Pellett, 2023, *Toxins*, 15(9), 563. (<https://doi.org/10.3390/toxins15090563>.) Copyright 2023 dos autores

2.1.3. Vacinas da nova geração

As abordagens convencionais na produção de vacinas, tal como referido no capítulo anterior, foram um marco importante na prevenção e controlo de diversas doenças. Contudo, o crescente interesse e investimento em áreas como imunologia, engenharia genética e microbiologia permitiram a descoberta de novas estratégias para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de vacinas. Esses avanços levaram ao surgimento de uma nova geração de vacinas: as vacinas biotecnológicas. Este tipo de vacinas permitiu, não só prevenir e controlar várias doenças que até então eram motivo de preocupação para a saúde pública, como também superar limitações das vacinas convencionais. A primeira vacina recombinante aprovada para uso humano, surge em 1980, contra o vírus da hepatite B baseando-se na técnica de DNA recombinante (Mahmood et al., 2023).

Muitas outras vacinas foram surgindo ao longo dos anos, nomeadamente vacinas baseadas em vetores virais e vacinas à base de ácidos nucleicos. A pandemia da COVID-19 evidenciou a importância da biotecnologia no desenvolvimento de vacinas eficazes e em tempo recorde. Dada a relevância destas descobertas, não só ao nível científico como ao nível da saúde pública, é importante compreender as diferentes estratégias envolvidas na produção das vacinas biotecnológicas (Gupta & Pellet, 2023).

2.2. Vacinas biotecnológicas

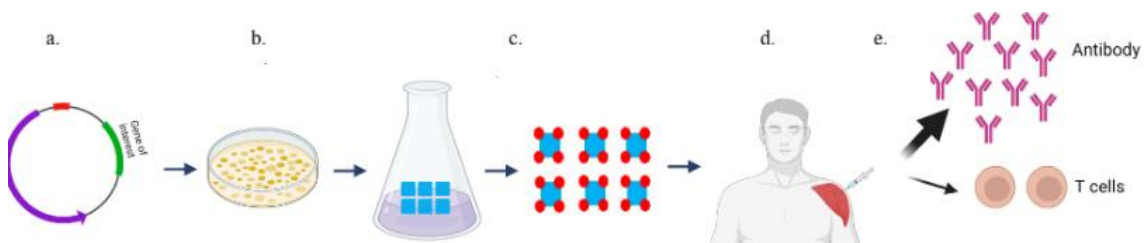
2.2.1. Vacinas recombinantes

As vacinas recombinantes, como o próprio nome indica, utilizam a tecnologia de DNA recombinante para produzir proteínas específicas do agente patogénico. Na visão de Gupta e Pellet (2023), e tal como ilustrado na figura 2, a produção de vacinas recombinantes engloba as seguintes etapas gerais (Gupta & Pellet, 2023):

1. Identificação e isolamento do gene que codifica a proteína responsável por desencadear uma resposta imune;
2. Introdução do gene de interesse num vetor de expressão (por exemplo, um plasmídeo);
3. O vetor recombinante formado é introduzido num sistema de expressão adequado (por exemplo, uma bactéria) onde será produzida a proteína recombinante em larga escala;
4. A proteína recombinante obtida é purificada;
5. São adicionados adjuvantes à formulação com o objetivo de aumentar a resposta imune de defesa;
6. Após a administração da vacina, o sistema imunológico produz anticorpos específicos contra o agente patogénico que contém a proteína recombinante administrada.

Figura 2

Resumo da estratégia envolvida na produção de vacinas recombinantes



a. Plasmídeo portador do gene de interesse; **b.** Plasmídeo recombinante inserido num sistema de expressão; **c.** Expressão e purificação da proteína recombinante e posterior adição de adjuvantes; **d.** Administração da vacina que promove resposta imunológica; **e.** Produção de anticorpos específicos.

Adaptada de “Recent developments in vaccine design: From live vaccines to recombinant toxin vaccines”, por S. Gupta, & S. Pellett, 2023, *Toxins*, 15(9), 563. (<https://doi.org/10.3390/toxins15090563>.) Copyright 2023 dos autores

As vacinas recombinantes apresentam como principais vantagens a segurança e a especificidade, uma vez que não contém o agente patogénico, mas sim uma proteína recombinante específica desse agente. No entanto, por vezes estas vacinas não apresentam imunogenicidade suficientemente forte e, portanto, carecem da adição de adjuvantes à sua formulação (Matić & Šantak, 2022). A primeira vacina recombinante, a ser aprovada para uso humano, foi a vacina contra a Hepatite B, que será descrita com mais detalhe na secção 2.3.1.

A tecnologia de DNA recombinante é também utilizada na produção de partículas semelhantes a vírus (VLP), que consistem em estruturas proteicas que mimetizam a estrutura tridimensional do vírus causador da doença como o tamanho, forma e epítopes de superfície. As vacinas baseadas em VLP são consideradas seguras, pois não utilizam material genético viral e, portanto, não apresentam capacidade de replicação. São consideradas vacinas com forte imunogenicidade, pois apresentam estruturas altamente organizadas, de tamanhos que se assemelham ao da maioria dos vírus (20-200 nm), desencadeando uma resposta imune forte (Ghattas et al., 2021; Gupta et al., 2023). Um exemplo claro de vacinas baseadas em VLP é a vacina contra o HPV, que será alvo de revisão na secção 2.3.2.

Relativamente aos diversos sistemas de expressão utilizados no desenvolvimento das vacinas recombinantes, pode-se destacar: as bactérias (por exemplo, *Escherichia coli*), as leveduras (por exemplo, *Saccharomyces cerevisiae*), as culturas de células de insetos (por exemplo, sf9) e as de mamíferos (por exemplo, células vero) (Gupta et al., 2023; Matić & Šantak, 2022).

As bactérias são amplamente utilizadas como sistemas de expressão devido ao seu baixo custo, manipulação simples, alto nível de expressão de proteínas recombinantes e alta produtividade. Contudo, apresentam limitações como: presença potencial de endotoxinas bacterianas, incapacidade de realizar certas modificações pós- tradução e formação de corpos de inclusão (Favaro et al., 2022).

As leveduras, além de apresentarem um bom custo-benefício, oferecem baixo risco de contaminação e capacidade de realizar algumas modificações pós- tradução nas proteínas recombinantes. No entanto, os padrões de glicosilação obtidos a partir de leveduras são diferentes dos obtidos nas células humanas o que pode comprometer a eficácia das vacinas (Gupta et al., 2023).

As culturas de células de insetos permitem a expressão de proteínas recombinantes de maiores dimensões e mais complexas a nível estrutural. Contudo, apresentam desvantagens, tais como (Favaro et al., 2022): custo elevado, padrões de glicosilação distintos dos humanos e menor estabilidade em processos de larga escala.

São também usados sistemas de expressão de culturas de células vegetais obtidas a partir de plantas transgênicas, tais como: *Arabidopsis*, batata, tomate, soja ou tabaco. Estes sistemas revelaram diversas vantagens, incluindo baixo custo e um elevado nível de expressão de proteínas recombinantes. No entanto, não apresentam capacidade de modificação pós- tradução igual à das células humanas. Um exemplo é a vacina Covifenz[®], contra o SARS- CoV-2, produzida em células vegetais de *Nicotiana benthamiana* (Bachmann et al., 2025).

Por fim, as culturas de células de mamíferos constituem o sistema que mais se assemelha ao das células humanas e, portanto, apresentam como vantagem a obtenção de modificações pós- tradução das proteínas recombinantes mais eficientes e complexas. No entanto, o elevado custo, a complexidade de produção e o risco de contaminação são limitações inerentes ao uso destes sistemas de expressão (Favaro et al., 2022).

Em suma, as vacinas recombinantes consolidaram-se como uma estratégia de vacinação eficaz e segura contra diversos agentes patogênicos. Apesar das suas limitações de imunogenicidade e da complexidade dos sistemas de expressão, o seu uso na vacinação, abriu portas para o estudo e desenvolvimento de novas estratégias, nomeadamente o uso de ácidos nucleicos na formulação de vacinas (Matić & Šantak, 2022).

2.2.2. Vacina à base de ácidos nucleicos

2.2.2.1 Vacinas de DNA

As vacinas à base de ácidos nucleicos representam uma inovação relativamente às vacinas de proteínas recombinantes, pois baseiam-se na introdução de sequências de DNA e RNA na sua formulação (Berger et al., 2024).

O conceito de vacinas de DNA surgiu pela primeira vez na década de 1990, quando Wolff e os seus colaboradores demonstraram que a inoculação intramuscular de DNA, sob a forma de plasmídeo, em roedores levava à expressão de uma proteína. Desde essa altura, vários estudos pré-clínicos e clínicos foram realizados para avaliar o potencial das vacinas de DNA no controlo de várias doenças, nomeadamente ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), HPV, Ébola e Zika (Berger et al., 2024).

Ao contrário das outras vacinas biotecnológicas que incluem a proteína de interesse na sua formulação, as vacinas de DNA são constituídas pelo material genético que codifica essa proteína de interesse. Após administração, o material genético é captado pelas células, que por sua vez expressam a proteína. A expressão, *in vivo*, da proteína vai desencadear uma resposta imune, com produção de anticorpos específicos contra o antígeno de interesse (Konopka et al., 2025; Pagliari et al., 2023).

A abordagem mais comum na produção das vacinas de DNA baseia-se na utilização de um plasmídeo, que contém o gene que codifica o antígeno de interesse, um promotor de células eucarióticas, sinal de localização nuclear e um terminador. O plasmídeo recombinante é introduzido num sistema de expressão, normalmente uma bactéria (por exemplo, *Escherichia coli*) para produção desse plasmídeo em grandes quantidades. De seguida, esses plasmídeos recombinantes são sujeitos a rigorosos processos de purificação, para que possam ser utilizados na formulação final da vacina. Após a administração, e uma vez no núcleo das células, o DNA é transcrito em mRNA e posteriormente traduzido na proteína antigénica que irá desencadear uma resposta imune (Kozak et al., 2024).

Embora os plasmídeos sejam o vetor mais utilizado na produção das vacinas de DNA, existem outras alternativas que têm sido estudadas e utilizadas em ensaios pré-clínicos. Entre elas destacam-se os vetores virais dada a sua capacidade de transdução e efeitos imunoestimuladores intrínsecos, dispensando a adição de adjuvantes (Berger et al., 2024).

No entanto, para além de haver um risco de integração de genoma associado, o seu método de produção também é mais complexo quando comparado com os restantes (Berger et al, 2024).

Nos últimos anos, a utilização de nanopartículas lipídicas, também designadas de vetores não virais, tem sido uma das abordagens mais estudadas para a produção de vacinas à base de ácidos nucleicos. A sua utilização permite encapsular o DNA de forma eficiente, protegendo-o de possíveis degradações enzimáticas, aumentando a estabilidade da molécula e ainda facilitando, em alguns casos, a sua entrada nas células (Kozak et al., 2024).

Para melhorar a entrega do material genético nas células, podem ainda ser utilizados métodos físicos tais como a eletroporação, *gene gun* e ultrassons (Kozak et al., 2024).

A eletroporação consiste na aplicação de impulsos elétricos que irão alterar transitoriamente a permeabilidade da membrana celular, permitindo uma melhor introdução do DNA nas células (Berger et al., 2024).

O *gene gun* consiste em disparar micropartículas de ouro acopladas ao DNA, a elevada velocidade, contra as células promovendo a introdução do DNA de uma forma eficaz (Kozak et al., 2024).

Os métodos físicos permitem uma entrega eficaz do DNA, no entanto podem causar danos teciduais, requerem a utilização de equipamentos especializados e, em alguns casos, podem causar dor (Kozak et al., 2024).

Uma vez que o material genético, por si só, não apresenta a imunogenicidade adequada, podem ser utilizados adjuvantes para modelar a resposta imune. Entre os mais utilizados, destacam-se os sais de alumínio ou adjuvantes genéticos incorporados no plasmídeo (por exemplo, genes das interleucinas 2, 12 e 15 que demonstraram aumentar a resposta imune (Kozak et al., 2024).

De uma forma geral, para garantir a eficácia e segurança de uma vacina de DNA é necessário ter em atenção uma diversidade de fatores, tais como (Berger et al., 2024): tipo de vetor, a utilização de promotores adequados para melhorar a expressão do antígeno e a adição de adjuvantes à formulação.

As vacinas de DNA apresentam como vantagens a segurança, produção rápida e facilmente reproduzível e boa relação custo-benefício (Berger et al., 2024).

Apesar das limitações destas vacinas, como a baixa imunogenicidade e necessidade de sistemas de entrega específicos, as recentes aprovações das vacinas de adenovírus contra a COVID-19 demonstram o potencial que as vacinas de DNA podem desempenhar no controlo e prevenção de outras doenças (Chavda et al., 2023).

2.2.2.2 Vacina de mRNA

Vacinas de RNA mensageiro (mRNA) constituem uma estratégia inovadora de imunização. Este tipo de vacina baseia-se na utilização de uma sequência de mRNA sintético que irá desencadear uma resposta imune quando administrado sob a forma de vacina. Por outras palavras, a sequência de mRNA codifica a proteína antigénica de interesse e, uma vez no citoplasma das células, é traduzida no antígeno de interesse (Leong et al., 2025).

Entre as vacinas à base de ácidos nucleicos, a produção de mRNA sintético constitui uma estratégia muito usada, nomeadamente no desenvolvimento de algumas vacinas contra a COVID-19, como por exemplo, a Comirnaty[®] e Spikevax[®] (Leong et al., 2025).

A primeira etapa do desenvolvimento das vacinas de mRNA consiste na identificação da proteína de interesse e na obtenção de um projeto da sequência que codifica essa proteína de interesse (Mir & Mir, 2024) (figura 3). O design da sequência pretendida deve incluir cinco elementos-chave: *Cap* 5', região não traduzida (UTR) 5', 3' UTR, quadro de leitura aberto (ORF) e uma cauda poli (A). Estes elementos estruturais devem ser rigorosamente otimizados, pois influenciam diretamente a estabilidade, imunogenicidade e eficácia da tradução (Leong et al., 2025).

Figura 3

Estrutura do mRNA



Adaptada de “Revolutionizing immunization: A comprehensive review of mRNA vaccine technology and applications”, por K. Y. Leong, S. K. Tham, & C. L. Poh, 2025, *Virology Journal*, 22(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02645-6>. Copyright 2025 dos autores.

A estrutura do mRNA inicia-se em 5', com uma estrutura denominada *Cap*. Essa estrutura quimicamente modificada aumenta a estabilidade e permite a ligação do mRNA ao ribossoma durante a tradução. Para além disso, protege o mRNA da ação das exonucleases (Leong et al., 2025).

A *Cap* 5' (m7GpppN) é constituída por uma guanina metilada (m7G) ligada por ponte trifosfato ao primeiro nucleotídeo do RNA. Para aumentar a eficiência da tradução e diminuir a imunogenicidade, podem ser feitas modificações na estrutura *Cap* por 2 métodos principais: pós-transcricional e co-transcricional. Na primeira abordagem, a *Cap* é introduzida após tradução do mRNA, através de ação enzimática. Embora seja um método eficaz, é caro, complexo e mais trabalhoso. Já a segunda abordagem, a *Clean Cap AG*, é um método simples e de elevada eficácia, que permite a introdução da estrutura *Cap* durante a transcrição *in vitro* (Leong et al., 2025).

Na produção das vacinas de mRNA, as regiões UTR 5' e 3' também podem sofrer modificações para melhorar a expressão das proteínas e a resposta imune desencadeada. A região UTR 5' pode ser modificada para aumentar a eficiência da tradução, por outro lado, as modificações na UTR 3' podem aumentar a estabilidade do mRNA e prolongar a expressão da proteína (Leong et al., 2025; Zhang et al., 2023).

Ao contrário das outras estruturas reguladoras, a zona ORF é constituída pelo segmento de mRNA que será traduzido em proteína pelo ribossoma, ou seja, é fundamental na eficácia do mRNA pois determina a estrutura da proteína expressa. Esta estrutura pode ser otimizada através da substituição de codões para melhorar a eficiência da tradução e reduzir a terminação precoce da tradução (Leong et al., 2025); Zhang et al., 2023).

Outra modificação utilizada é a remoção de regiões ricas em AU e substituição por GC para melhorar a expressão da proteína em células humanas (Mir & Mir, 2024).

Por fim, a cauda poli (A), localizada na extremidade 3', apresenta um papel fundamental na estabilização do mRNA, protegendo-o da ação das exonucleases e aumentando a eficiência da tradução do mRNA, uma vez que facilita a passagem do mRNA do núcleo para o citoplasma (Zhang et al., 2023).

Entre as modificações mais comuns, destaca-se a otimização do comprimento da cauda para melhorar a estabilidade do mRNA, protegendo da ação das exonucleases (Zhang et al., 2023).

Outra modificação importante é a alteração dos nucleosídeos nas vacinas de mRNA. Essa alteração ocorre durante a transcrição *in vitro* e permite aumentar a estabilidade, eficiência e imunogenicidade do mRNA. Entre os nucleosídeos mais utilizados, destaca-se a pseudouridina, a 5-metilcitidina e a 2-tiouridina (Zhang et al., 2023).

Uma vez definido o design da sequência de interesse e realizadas as otimizações necessárias, procede-se à construção de um molde de DNA, que servirá como referência para a produção do mRNA sintético (Leong et al., 2025).

Na produção do molde de DNA é feita a incorporação da sequência sintética num plasmídeo. Após cultivo do plasmídeo em sistemas de expressão como bactérias (por exemplo, *Escherichia coli*), obtêm-se grandes quantidades de DNA que precisam de ser submetidas a processos rigorosos de isolamento e purificação. Em seguida, realiza-se a linearização do plasmídeo por meio da ação de enzimas de restrição, obtendo-se uma cadeia linear de DNA, que servirá como guia para a transcrição em mRNA. Uma alternativa a este processo é a utilização direta de DNA sintético que pode ser amplificado pela técnica *polymerase chain reaction* (PCR), purificado e utilizado diretamente na reação de transcrição (Leong et al., 2025; Mir & Mir, 2024).

A etapa subsequente corresponde à transcrição *in vitro*, onde a RNA polimerase (por exemplo, T7, SP6 ou T3) reconhece o promotor presente no molde de DNA e catalisa a síntese de mRNA. Durante esta etapa, podem ser introduzidos nucleosídeos modificados para além estrutura *Cap* na extremidade 5' e da cauda poli (A), ambas essenciais para aumentar a estabilidade do RNA e permitir a tradução eficiente da proteína nas células humanas. Por sua vez, o mRNA obtido deve ser sujeito a processos rigorosos de purificação para remover fragmentos incompletos de RNA, DNA residual e enzimas utilizadas durante o processo. Entre os processos de purificação mais utilizados, pode-se destacar a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), a cromatografia de afinidade, a cromatografia de troca iônica e a cromatografia de exclusão por tamanho (Zhang et al., 2023).

Após rigorosa purificação, o mRNA deve ser encapsulado em nanopartículas lipídicas, pois a sua instabilidade estrutural e elevada suscetibilidade à degradação enzimática, comprometem a sua integridade e eficiência terapêutica. Esta encapsulação associada às etapas posteriores de filtração, garante uma formulação estável, segura e livre de impurezas residuais (Zhang et al., 2023).

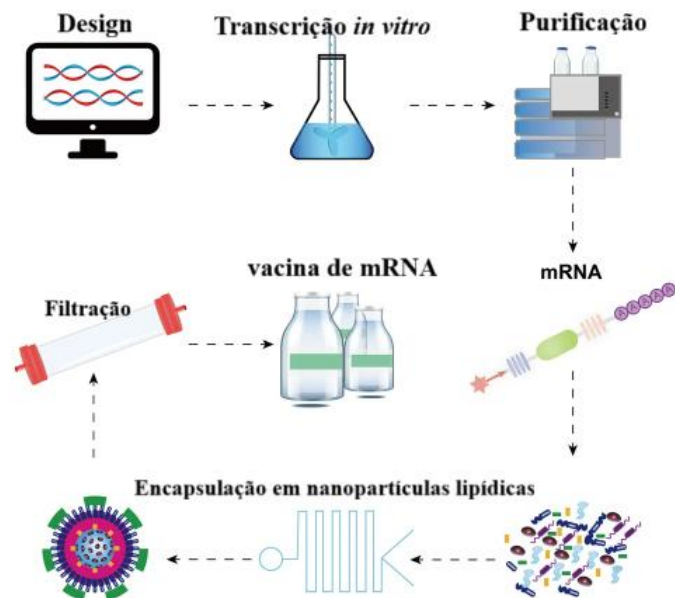
As nanopartículas lipídicas são amplamente utilizadas como sistemas de entrega para vacinas de mRNA devido à sua biocompatibilidade, estabilidade e capacidade de proteger o mRNA da degradação (Zhang et al., 2023).

Em síntese, de acordo com a figura 4, a produção de vacinas de mRNA engloba as seguintes etapas (Zhang et al., 2023):

1. Design da sequência de DNA codifica a proteína antigénica de interesse;
2. Transcrição *in vitro* de mRNA a partir de uma sequência linear de DNA molde;
3. Purificação do mRNA;
4. Encapsulação em nanopartículas lipídicas;
5. Filtração;
6. Preparação da formulação final.

Figura 4

Etapas gerais da produção de vacinas de mRNA



Adaptada de “mRNA vaccines in disease prevention and treatment”, por G. Zhang, T. Tang, Y. Chen, X. Huang & T. Liang, 2023, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 365. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01579-1>. Copyright 2023 dos autores.

O processo de encapsulação das vacinas de mRNA é importante para garantir a estabilidade e a eficácia do material genético utilizado. O RNA é uma molécula instável, que facilmente se degrada pela ação de ribonucleases extracelulares. Para além disso, o mRNA é uma molécula de grandes dimensões e com carga negativa, características que o impedem de atravessar, de forma autónoma, a membrana celular. Para superar essas limitações, são usadas nanopartículas lipídicas para encapsular o mRNA. Para além de protegerem o mRNA da degradação enzimática, estas nanopartículas oferecem outras vantagens como a melhoria da estabilidade, a biocompatibilidade e facilitam a entrada do mRNA nas células (Mir & Mir, 2024; Leong et al., 2025).

As nanopartículas lipídicas usadas na encapsulação de ácidos nucleicos são constituídas por lípidos catiónicos, lípidos ionizáveis, colesterol e lípidos acoplados a polietilenoglicol (PEG). Os lípidos ionizáveis interagem, através de ligações electrostáticas, com o mRNA e desempenham um papel importante na encapsulação do mRNA, uma vez que se forma um complexo estável lípido-mRNA. O colesterol tem um papel fundamental na estabilidade, tamanho e forma das nanopartículas e ainda promove a libertação do mRNA no citoplasma. Por fim, o PEG aumenta a estabilidade das nanopartículas e prolonga o seu tempo de circulação no organismo. No entanto, a sua utilização pode, em alguns casos, desencadear reações adversas. Estes sistemas constituem estruturas capazes de atravessar a membrana celular por endocitose e libertar o mRNA no citoplasma das células, para que possa ser traduzido na proteína de interesse (antigénio) (Leong et al., 2025; Mir & Mir, 2024).

Apesar das nanopartículas serem um sistema de entrega muito usado, têm sido testadas outras abordagens como as nanopartículas poliméricas e os exossomas (Leong et al., 2025).

Em suma, as vacinas de mRNA constituem uma das maiores inovações biotecnológicas dos últimos anos. Apesar do seu conceito já ser alvo de estudo há várias décadas, foi na pandemia de COVID-19 que as primeiras vacinas de mRNA foram produzidas e aprovadas. As vantagens deste tipo de vacinas são diversas, destacando-se a rapidez e acessibilidade do seu desenvolvimento, a flexibilidade da tecnologia que facilmente pode ser adaptada a outras variantes ou até mesmo outros agentes patogénicos e a elevada eficácia na indução de uma resposta imunológica (Gupta & Pellet, 2023).

A rapidez, eficácia e versatilidade das vacinas de mRNA, não só revolucionou o combate à COVID-19 como também abriu caminho para a prevenção e tratamento de outras doenças utilizando a mesma estratégia (Mir & Mir, 2024).

2.2.3 Vacina de vetores virais

As vacinas à base de vetores virais utilizam como abordagem um vírus geneticamente modificado que servirá como vetor, transportando a informação genética de interesse, com o objetivo de expressar o antígeno na célula hospedeira e consequentemente desencadear uma resposta imune. O vetor viral é sujeito a modificações que o tornam incapaz de se multiplicar e de causar doença, mas mantendo a sua capacidade de infectar as células. Para além disso, este vírus transporta genes do agente patogénico de interesse. Como vetores virais mais usados destacam-se o adenovírus, o vírus da estomatite vesicular indiana e o poxvírus (Ghattas et al., 2021).

Em comparação com outros tipos de vacinas, as vacinas à base de vetores virais apresentam como vantagens principais a indução de uma resposta imune forte e a possibilidade de produção relativamente rápida. Contudo, apresentam como limitações o risco de imunidade prévia ao vetor viral selecionado e a diminuição da eficácia da vacina em doses de reforço utilizando o mesmo vetor (Ghattas et al., 2021).

Em 2019, a EMA aprovou a primeira vacina à base de um vetor viral para uso humano, a Erbevo[®], contra o vírus da Ebola Zaire (EMA, 2019). Esta vacina utiliza o vírus da estomatite vesicular Indiana (VSIV) como vetor para transportar e expressar uma proteína do vírus da Ébola (Ghattas et al., 2021).

No desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19, a utilização de adenovírus como vetor viral consolidou-se como uma estratégia eficaz, cujo fundamento tecnológico será aprofundado na secção 2.3.4.

2.3. Exemplos de vacinas biotecnológicas aplicadas em uso clínico

2.3.1. Vacina contra o vírus da hepatite B

2.3.1.1. Agente etiológico e doença

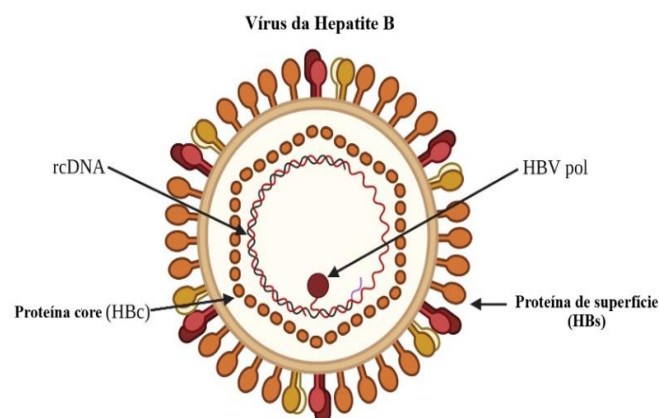
Segundo a OMS (2025), a hepatite B é uma infecção causada pelo vírus da hepatite B com implicações ao nível do fígado. A infecção pode ser aguda ou pode evoluir para uma infecção crónica, com elevado risco de morte por cirrose ou cancro no fígado. A transmissão deste vírus pode ocorrer através do contacto com fluidos corporais contaminados, sexual ou vertical (WHO, 2025).

O vírus causador da hepatite B (HBV) é um vírus de cadeia dupla de DNA pertencente à família *Hepadnaviridae*. Possui 4 ORFs (*open reading frames*) parcialmente sobrepostas, que codificam proteínas virais específicas com funções fundamentais no ciclo de vida do HBV (Pujol et al., 2023).

Como se pode visualizar na Figura 5, o HBV é constituído por um envelope externo que contém o antígeno de superfície do vírus (HBsAg), que está envolvido na entrada e ligação do vírus às células hospedeiras, sendo o principal alvo de interesse na formulação de vacinas profiláticas. Este vírus apresenta ainda um capsídeo constituído pelo antígeno core (HBcAg), material genético e ainda a enzima DNA polimerase, fundamental no processo de replicação viral (Mahmood et al., 2023).

Figura 5

Estrutura do vírus da hepatite B



Adaptada de “HBV Vaccines: Advances and Development”, por F. Mahmood et al., 2023, *Vaccines*, 11(12), 1862. (<https://doi.org/10.3390/vaccines11121862>) Copyright 2023 dos autores

2.3.1.2. Tecnologia de produção

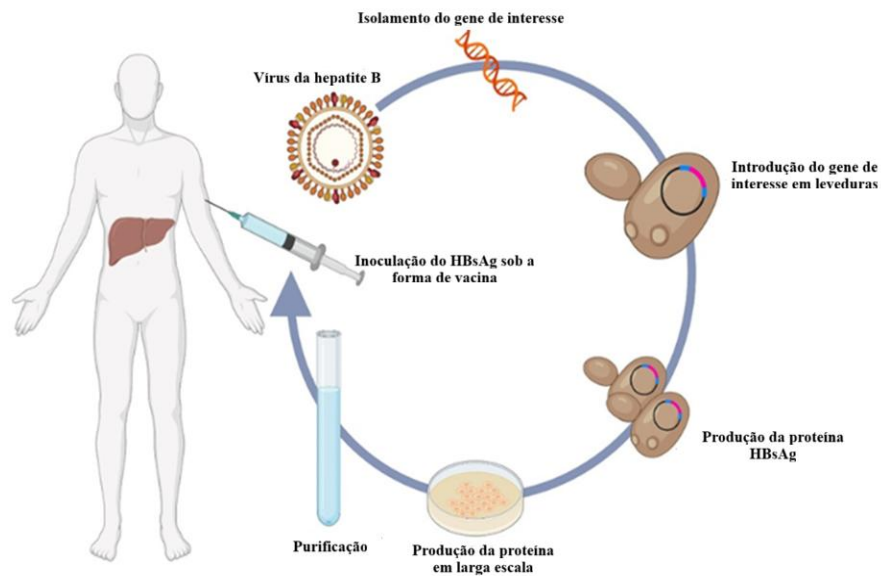
A primeira vacina contra a Hepatite B tinha como abordagem a utilização do HBsAg, purificado do plasma de pessoas infectadas, mas assintomáticos. Para garantir a segurança da vacina, o HBsAg era isolado e purificado através de técnicas como a ultracentrifugação, temperaturas elevadas ou tratamento químico com pepsina, ureia e formaldeído. Estas vacinas demonstraram alta imunogenicidade, induzindo fortes respostas imunes. Porém, o elevado custo de produção, necessidade de utilização de doadores infectados e problemas relacionados com o risco de contaminação por outros agentes patogénicos limitaram o seu uso (Zhao et al., 2020).

A evolução das técnicas de engenharia genética permitiu superar as limitações da primeira geração de vacinas contra a hepatite B e abriu caminho para uma nova geração de vacinas- as vacinas recombinantes. A primeira vacina recombinante contra a hepatite B, aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), surge em 1986 tendo como abordagem a tecnologia de DNA recombinante (Zhao et al., 2020). Este tipo de vacinas baseia-se na produção do HBsAg em sistemas de expressão adequados, por norma, a *Saccharomyces cerevisiae* (Mahmood et al., 2023).

Como se pode observar na figura 6, a produção de vacinas recombinantes contra o vírus da hepatite B envolve o isolamento do gene que codifica o HBsAg e a sua posterior introdução num plasmídeo. Por sua vez, o plasmídeo recombinante é introduzido num sistema celular adequado, como por exemplo, *Saccharomyces cerevisiae* para que ocorra a expressão do HBsAg em larga escala. Por fim, procede-se à purificação e adição de adjuvantes à formulação, obtendo-se a vacina final (Mahmood et al., 2023).

Figura 6

Resumo da estratégia de produção da vacina contra o vírus da hepatite B



Adaptada de “HBV Vaccines: Advances and Development”, por F. Mahmood et al., 2023, *Vaccines*, 11(12), 1862. <https://doi.org/10.3390/vaccines11121862>. Copyright 2023 dos autores

Na prevenção da hepatite B, as vacinas atualmente aprovadas pela FDA são a Engerix-B[®], PREHEVBRIO[®], Recombivax HB[®] e HEPLISAV-B[®], cujas composições são apresentadas na tabela 1(FDA, 2025).

Tabela 1*Vacinas profiláticas, aprovadas pela FDA, contra o vírus da hepatite B*

Vacina	Composição	Sistema de expressão	Adjuvante
Engerix-B®	HBsAg	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Hidróxido de alumínio
PREHEVBRIO®	Antigénio S, pre- S1, pre S2 da superfície do vírus	Células do ovário de hamsters chineses	Hidróxido de alumínio
Recombivax HB®	HBsAg subtipo adw	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio
HEPLISAV-B®	HBsAg	<i>Hansenula polymorpha</i>	Citidina-fosfato-guanosina (CpG)

Adaptada de U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2025). Vaccines licensed for use in the United States. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>

A vacinação contra o vírus da hepatite B, desde as vacinas derivadas de plasma às vacinas recombinantes atualmente aprovadas, permitiu diminuir significativamente a incidência desta doença em todo o mundo. Contudo, ainda existem alguns desafios que precisam de ser superados, nomeadamente a resposta imune insuficiente em alguns grupos de pessoas, a necessidade de múltiplas doses, as mutações que ocorrem ao nível do gene S do HBsAg e o acesso desigual à vacina (Mahmood et al., 2023).

Desta forma, o desenvolvimento de novas estratégias vacinais é essencial para conseguir atingir a erradicação desta doença.

2.3.2. Vírus do Papiloma Humano

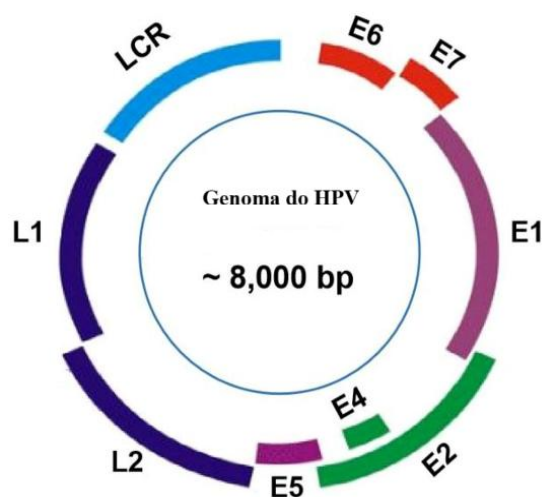
2.3.2.1. Agente etiológico e doença

O vírus do papiloma humano (HPV) é um vírus de cadeia dupla de DNA circular que pertence à família *Papillomaviridae* (Rosalik, et al., 2021).

O HPV apresenta 8 ORFs que podem ser divididos em 3 regiões (Wang et al., 2024): região precoce (E), tardia (L) e de longo controlo (LCR). A região E é responsável por codificar proteínas importantes na multiplicação viral e oncogénese do vírus. A região L codifica as duas proteínas estruturais do capsídeo (L1 e L2). A proteína L1, proteína de interesse no desenvolvimento das vacinas, é conservada nos diferentes tipos de HPV e apresenta capacidade de se auto-organizar em partículas semelhante ao vírus (VLP). Já a proteína L2 desempenha um papel fundamental na entrada e ligação do vírus às células hospedeiras (Wang et al., 2024). Por sua vez, a LCR é uma região não codificante, importante na replicação e transcrição do DNA (Gupta et al., 2025).

Figura 7

Organização do genoma do vírus do papiloma humano (HPV)



Adaptada de “Current status and future directions for the development of human papilloma virus vaccines”, por R. Wang et al., 2024, *Frontiers in Immunology*, 15, 1362770. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362770>. Copyright 2024 dos autores

O HPV tem afinidade para a pele e mucosas e transmite-se, na maioria dos casos, por transmissão sexual (WHO, 2023). Por norma, a infecção pelo HPV é assintomática e autolimitada, cuja eliminação natural ocorre nos primeiros 2 anos após exposição. No entanto, em alguns casos pode desencadear manifestações benignas ou malignas, consoante o genótipo em causa (Rosalik et al., 2021).

Atualmente, já foram identificados mais de 200 genótipos do HPV, sendo agrupados, de acordo com a sua carcinogénese, em HPV de baixo e HPV de alto risco, apresentado na tabela 2 (Wang et al., 2024).

Os HPV de baixo risco (LR-HPV) estão associados a manifestações benignas como condilomas, também denominadas como verrugas genitais. Por outro lado, os HPV de alto risco (HR-HPV), principalmente o HPV 16 e o HPV 18, estão associados a manifestações malignas graves como: cancro ao nível da vulva, pénis, vaginal, anal e orofaríngeo (Rosalik et al., 2021).

Tabela 2

Tipos de vírus de papiloma humano (HPV) de acordo com a sua carcinogénese

HPV de baixo risco (LR-HPV)	HPV 6, 11, 42, 43 e 44
HPV de alto risco (HR-HPV)	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68

Adaptada de “Current status and future directions for the development of human papilloma virus vaccines”, por R. Wang et al., 2024, *Frontiers in Immunology*, 15, 1362770. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362770> Copyright 2024 dos autores

Segundo a OMS, a vacinação, os exames preventivos e o uso de preservativo constituem as medidas mais eficazes na prevenção do HPV (WHO, 2023).

2.3.2.2. Tecnologia de produção

A vacina contra o HPV constitui não só uma medida eficaz e imprescindível de prevenção, como é um dos exemplos de inovação biotecnológica.

As vacinas profiláticas atualmente aprovadas baseiam-se em VLP, que constituem estruturas não infecciosas, pois não apresentam material genético, que mimetizam a estrutura do vírus de interesse (Bachmann et al., 2025).

A estratégia envolvida na produção das vacinas do HPV, envolve a expressão recombinante da proteína estrutural do capsídeo do vírus (L1) em sistemas celulares adequados, que se auto-organizam em VLP, semelhantes ao HPV (Yousefi et al., 2021).

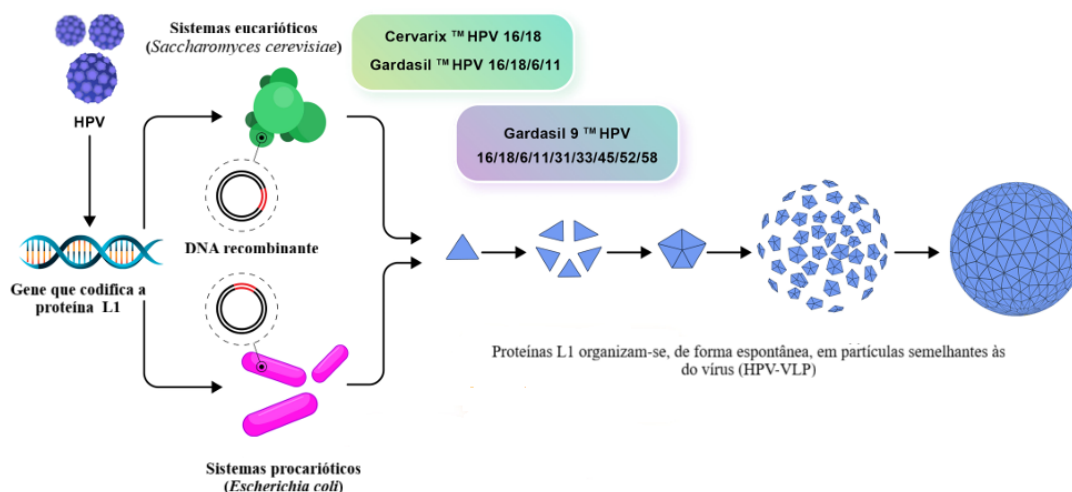
Quando a vacina é administrada, o sistema imunitário reconhece a VLP como estranha e produz anticorpos específicos contra essa proteína alvo. Dessa forma, numa possível exposição futura, os anticorpos produzidos através da vacinação, conseguem reconhecer e neutralizar o vírus (Amiri et al., 2025).

A produção deste tipo de vacinas, tal como demonstrado na figura 8, engloba (Yousefi et al., 2022):

1. Isolamento do gene que codifica a proteína L1 do capsídeo viral do HPV;
2. O gene que codifica a proteína L1 é introduzido num vetor através da tecnologia de DNA recombinante;
3. O vetor recombinante é colocado num sistema de expressão (por exemplo, leveduras ou células de inseto) para expressão da proteína L1 em grandes quantidades;
4. As proteínas L1 organizam-se, de forma espontânea, em partículas semelhantes às do vírus (HPV-VLP);
5. Purificação e adição de adjuvantes adequados para modelar a resposta imune.

Figura 8

Resumo da estratégia envolvida na produção de vacinas contra o vírus do papiloma humano (HPV)



Adaptada de “An update on human papilloma virus vaccines: History, types, protection, and efficacy” por Z. Yousefi et al., 2022, *Frontiers in Immunology*, 12, 805695, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.805695>. Copyright 2022 dos autores

Atualmente, as vacinas contra o HPV, aprovadas pela FDA, são a Gardasil[®], Gardasil 9[®] e Cervarix[®], cuja composição se encontra na tabela 3.

A Gardasil[®], na forma quadrivalente, confere proteção contra os tipos de HPV normalmente associados aos condilomas (HPV 6 e 11) e contra os HPV de alto risco (HPV 16 e 18), que são os principais responsáveis pelas manifestações malignas (Yousefi et al., 2022). Ao contrário da vacina quadrivalente, a Gardasil 9[®] confere proteção para mais 5 tipos de HPV de alto risco, o HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 (Yousefi et al., 2022).

Por fim, a Cervarix[®] confere proteção apenas para os HPV de alto risco 16 e 18, normalmente associados a manifestações graves, como o cancro. Tanto a Gardasil[®] como a Cervarix[®], utilizam a proteína L1 sob a forma de VLP, embora sejam produzidas em sistemas de expressão distintos. A Gardasil[®], utiliza como sistema de expressão a *Saccharomyces cerevisiae* para expressar a proteína L1, enquanto a Cervarix[®] utiliza um baculovírus que infeta as células do inseto *Trichoplusia ni* (Yousefi et al., 2022).

Tabela 3

Vacinas profiláticas, aprovadas pela FDA, contra o vírus papiloma humano (HPV)

Vacina	Composição	Adjuvante	Sistema de expressão
Gardasil®	Proteína L1 do HPV 6	Amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
	Proteína L1 do HPV 11		
	Proteína L1 do HPV 16		
	Proteína L1 do HPV18		
Gardasil 9®	Proteína L1 do HPV 6	Amorfo de sulfato de hidroxifosfato de alumínio	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
	Proteína L1 do HPV 11		
	Proteína L1 do HPV 16		
	Proteína L1 do HPV18		
	Proteína L1 do HPV 31		
	Proteína L1 do HPV 33		
	Proteína L1 do HPV 45		
	Proteína L1 do HPV 52		
Proteína L1 do HPV 58			
Cervarix®	Proteína L1 do HPV 16	Hidróxido de alumínio, hidratado	Baculovírus em <i>Trichoplusia ni</i>
	Proteína L1 do HPV 18		

Adaptada de U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2025). Vaccines licensed for use in the United States. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>

As vacinas profiláticas contra o HPV, demonstram de forma inequívoca, o papel fundamental que a biotecnologia desempenha na saúde pública, nomeadamente na prevenção de infeções como a causada pelo vírus (WHO, 2023).

2.3.3. Gripe

2.3.3.1. Agente etiológico e doença

A gripe é uma infecção viral aguda do trato respiratório, causada pelo vírus influenza, pertencente à família *Orthomyxoviridae* (Kim et al., 2021). A transmissão ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias, podendo também ocorrer pelo contato com superfícies contaminadas (WHO, 2025).

O vírus influenza pode ser dividido em quatro grupos distintos: A, B, C e D. Os grupos A e B estão associados à maioria dos surtos sazonais, sendo o tipo A o causador de pandemias. Já o grupo C causa apenas infecções leves e autolimitadas, enquanto o D não está associado a doenças em humanos. A prevenção desta patologia respiratória baseia-se principalmente na vacinação anual e medidas de higiene como lavar as mãos com frequência, usar máscara em surtos e evitar aglomerações (WHO, 2025).

Uma das características do vírus influenza é a elevada variabilidade genética, consequência tanto de mutações pontuais frequentes como de rearranjos antigénicos. Estes fatores dificultam o controlo epidemiológico e requerem uma atualização anual da vacina (Wang et al., 2025).

Do ponto de vista estrutural e genómico, o vírus influenza é um vírus de RNA de cadeia simples (Kim et al., 2021). Segundo Wang et al. (2025), este vírus é constituído por diversas proteínas estruturais e não estruturais que desempenham funções importantes no ciclo de vida do vírus e na sua patogenicidade. Entre elas, destaca-se a proteína hemaglutinina (HA), neuraminidase (NA), nucleoproteína (NP), proteínas da matriz (M1 e M2), polimerase ácida (PA), proteínas da polimerase alcalina (PB1 e PB2) e proteína não estrutural (NS1) (Wang et al., 2025).

Os principais alvos das vacinas contra a gripe são as proteínas de superfície HA e NA, que são responsáveis pela entrada do vírus nas células e pela libertação de novos virões, respetivamente (Wang et al., 2025).

2.3.3.2 Tecnologia de produção

Apesar da ampla utilização de abordagens tradicionais no desenvolvimento das vacinas contra a gripe, a análise da presente revisão bibliográfica centrar-se-á apenas nas vacinas recombinantes.

As vacinas recombinantes contra a gripe, como a Flublok Quadrivalente[®] (aprovada pela FDA) e a Supemtek Tetra[®] (aprovada pela EMA), utilizam tecnologia de DNA recombinante na sua produção (FDA, 2025; EMA, 2025).

O processo inicia-se com a seleção das estirpes do vírus influenza recomendadas anualmente pela OMS (Gupta & Mohan, 2023). Em seguida, o gene que codifica a proteína HA é inserido num vetor de baculovírus, que é utilizado para infectar células de inseto que passam a expressar a HA em grandes quantidades. As proteínas produzidas são posteriormente isoladas e submetidas a etapas rigorosas de purificação, de modo a garantir elevada pureza e segurança do produto final (Gupta & Mohan, 2023).

No caso da Flublok Quadrivalent[®], esta é constituída por HA recombinantes de quatro tipos de influenza, que são produzidas num sistema de expressão de insetos (expressSF+[®]) derivado de células Sf9 da lagarta-do-cartucho *Spodoptera frugiperda*. O vetor utilizado é um baculovírus *Autographa californica*, extraído das células com Triton X-100 e posteriormente purificado através do processo de cromatografia em coluna (FDA, 2025).

Já na vacina Supemtek Tetra[®], o vetor utilizado é um baculovírus num sistema de expressão de células de insetos, derivado de células Sf9 da *Spodoptera frugiperda* (EMA, 2025).

As vacinas da gripe atualmente disponíveis necessitam de reformulação anual devido ao fenómeno de deriva antigénica e rearranjos genéticos, que podem originar novos subtipos do vírus com potencial pandémico, reforçando a necessidade de vacinas mais robustas e abrangentes (Wang et al., 2025).

A vacina universal contra a gripe surge como abordagem para superar as limitações das vacinas convencionais, cujo objetivo é promover uma proteção ampla e duradoura contra a gripe (Myburgh et al., 2025).

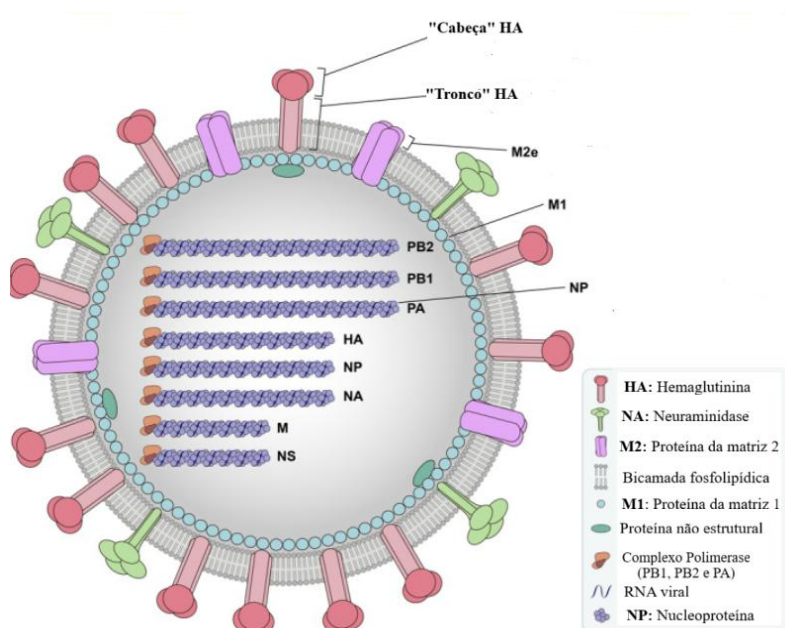
Entre os principais alvos investigados (figura 9) encontra-se o domínio do “tronco” da glicoproteína de superfície HA, cuja estabilidade possibilita a indução de anticorpos neutralizantes de amplo espectro, capazes de inibir o processo de fusão viral. O domínio extracelular da proteína M2 (M2e) também se apresenta como um candidato promissor, uma vez que se apresenta como um domínio conservado nas estirpes de Influenza A (Myburgh et al., 2025).

Por outro lado, proteínas internas como a NP e a M1 têm sido alvo de estudos, devido ao seu envolvimento no reconhecimento imune e montagem do vírus. Esse reconhecimento potencializa respostas imunes cruzadas, contribuindo para a atenuação da gravidade clínica da doença mesmo em contextos de variabilidade viral (Wang et al., 2025).

O desenvolvimento das vacinas da gripe tem sido viabilizado por plataformas tecnológicas modernas, incluindo vacinas baseadas em mRNA, VLP e vetores virais recombinantes. Contudo, o seu uso continua limitado devido à dificuldade de induzir respostas robustas contra regiões pouco imunogênicas e a fraca viabilidade de produção em larga escala (Wang et al., 2025).

Figura 9

Estrutura do vírus influenza e os seus principais alvos



Adaptada de “Influenza vaccines: Past, present, and future” por Y. Kin, K. Hong, H. Kim & J-H. Nam, 2021, Reviews in Medical Virology, 32(1). <https://doi.org/10.1002/rmv.2243>. Copyright dos autores 2021

2.3.4. COVID-19

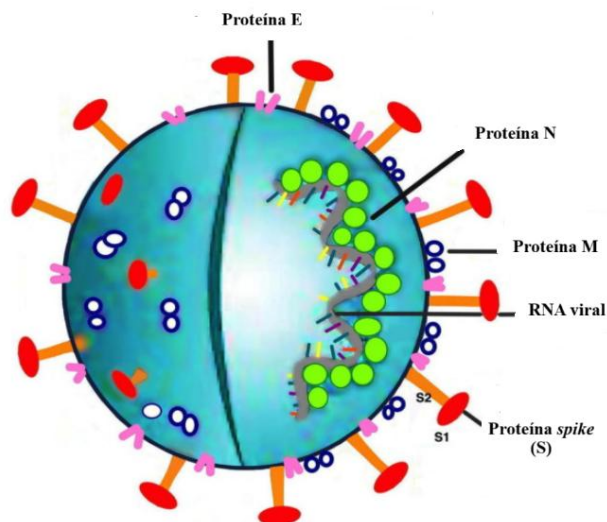
2.3.4.1. Agente etiológico e doença

A COVID-19 é uma infecção causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, pertencente à família *Coronaviridae* (Soraci et al., 2022). Este vírus foi identificado pela primeira vez na China, em 2019, e rapidamente se disseminou globalmente, configurando-se numa pandemia. A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre predominantemente por via respiratória, através da inalação de gotículas ou aerossóis que contenham partículas virais e através do contato direto ou indireto com superfícies contaminadas (WHO, 2024). As manifestações clínicas podem variar, desde sintomas graves, como a síndrome respiratória aguda grave, a sintomas leves como a febre, tosse, fadiga e a mialgia. As manifestações mais graves da doença estão normalmente relacionadas com a idade avançada ou presença de comorbidades, como hipertensão, doença cardiovascular, doença renal crônica, doença cerebrovascular, cancro e diabetes. A sua prevenção assenta principalmente na vacinação, boas práticas de higiene, uso de máscara e ventilação adequada dos ambientes (Soraci et al., 2022).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia simples, de aproximadamente 30 kb, sendo considerado um dos maiores entre os vírus de RNA (Yadav et al., 2020). A sua organização estrutural (figura 10) confere ao SARS-CoV-2 alta capacidade de infeção e adaptação ao hospedeiro humano, sendo constituído por quatro proteínas estruturais fundamentais: proteína *spike* (S), envelope (E), membrana (M) e do nucleocapsídeo (N). A proteína *spike* é uma glicoproteína presente na superfície viral, composta por duas subunidades principais: S1 e S2. A subunidade S1 contém um domínio de ligação ao recetor, responsável pela interação com o recetor ACE2, presente na membrana das células humanas. A subunidade S2, por sua vez, permite a fusão das membranas e a entrada do material genético no interior das células. (Soraci et al., 2022). A proteína do envelope é essencial para a montagem e libertação viral, além de atuar como canal iónico, contribuindo para a patogenicidade do vírus. A proteína de membrana confere forma e estabilidade ao vírus e participa do processo de montagem, interagindo com as restantes proteínas estruturais. Já a proteína do nucleocapsídeo associa-se ao RNA viral, protegendo o genoma e auxiliando nos processos de replicação, transcrição e empacotamento do material genético (Gorkhali et al., 2021).

Figura 10

Estrutura do genoma do vírus SARS-CoV-2



Adaptada de “COVID-19 Vaccines: Current and Future Perspectives”, por L. Soraci, F. Lattanzio, G. Soraci, M. E. Gambuzza, C. Pulvirenti, A. Cozza, A. Corsonello, F. Luciani, & G. Rezza, 2022, *Vaccines*, 10(4), 608. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040608>. Copyright 2022 dos autores

2.3.4.2. Tecnologia de produção

As vacinas contra a COVID-19 representam um dos maiores avanços científicos e de saúde pública das últimas décadas. A vacinação permitiu, de forma significativa, diminuir o número casos graves, hospitalizações e mortes associadas à infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Estas vacinas têm como principal alvo a proteína *spike* do vírus, especialmente o domínio de ligação ao recetor, fundamental na ligação ao recetor ACE2 das células humanas (WHO, 2024).

Atualmente, as vacinas aprovadas na prevenção da COVID-19 baseiam-se nas abordagens de mRNA, vetores virais e de subunidades. A vacina Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) foi a primeira vacina de mRNA a receber aprovação pela FDA e pela EMA. Esta vacina é constituída por mRNA que codifica a proteína *spike* do SARS-CoV-2, encapsulado em nanopartículas lipídicas que protegem e mantêm a estabilidade do mRNA (FDA, 2025).

A produção da Comirnaty® inicia-se com a construção, em laboratório, de DNA molde que codifica a proteína spike do SARS-CoV-2, adaptada à variante mais recente (FDA, 2025).

A partir desse molde, é realizada uma transcrição *in vitro*, produzindo grandes quantidades de mRNA sintético. Este mRNA sofre modificações químicas para aumentar a sua estabilidade e eficácia, incluindo a adição de uma estrutura *Cap5'* que protege a molécula e permite a sua correta tradução no interior das células humanas (Zhang et al., 2023).

A Comirnaty[®] apresenta também duas mutações que mantêm o mRNA numa forma estável, em forma de pré-fusão, permitindo um reconhecimento mais eficaz pelo sistema imune (FDA, 2025).

Depois de administrada por via intramuscular, a vacina introduz o mRNA nas células, havendo a expressão da proteína *spike* do vírus. Esta proteína antigénica é reconhecida como estranha pelo organismo, desencadeando-se uma resposta imunológica robusta, com produção de anticorpos neutralizantes e ativação de células T, conferindo proteção contra futuras infeções pelo vírus SARS-CoV-2 (Zhang et al., 2023).

A Spikevax[®] é também uma vacina de mRNA que segue a mesma linha de produção que a Comirnaty[®]. A sua principal diferença está relacionada com as modificações realizadas à molécula de mRNA, neste caso a Spikevax[®] incorpora duas substituições de prolina (S-2P) com o objetivo de estabilizar a proteína *spike* na forma de pré fusão, promovendo uma melhoria na resposta imune desencadeada (FDA, 2025).

O desenvolvimento das vacinas de mRNA requer rigorosas técnicas de manipulação genética, processo esse descrito, detalhadamente, na secção 2.2.2.2 da presente revisão bibliográfica.

A Mnexspike[®] é também uma vacina de mRNA, mas que se baseia no domínio de ligação ao recetor (RBD) e domínio N- terminal (NTD) da proteína *spike* (FDA, 2025).

A vacina Nuvaxovid[®] é constituída pela proteína *spike* recombinante, produzida através da tecnologia de DNA recombinante, usando um baculovírus que infeta células de insetos Sf9 da espécie *Spodoptera frugiperda* (EMA, 2024).

O gene que codifica a proteína *spike* do SARS-CoV-2 é inserido num baculovírus, um vírus inofensivo para o ser humano, mas muito utilizado em biotecnologia como vetor de expressão. Por sua vez, o baculovírus geneticamente modificado é utilizado para infetar culturas de células de inseto, geralmente derivadas da espécie *Spodoptera frugiperda* (Hong et al., 2023).

Uma vez infetadas, estas células passam a produzir em grande escala a proteína *spike* do vírus. Durante a purificação, as proteínas são organizadas em nanopartículas proteicas estáveis que reproduzem parcialmente a forma do vírus, mas não contêm material genético, o que significa que não têm capacidade de provocar infecção. Para reforçar a resposta imunitária induzida pela vacina, é adicionado um adjuvante designado Matrix-M, obtido a partir da planta *Quillaja saponária*. Este adjuvante tem a função de estimular o sistema imunitário, tornando a resposta mais intensa, mais rápida e mais duradoura (Hong et al., 2023; EMA, 2024).

A Bimervax[®] é constituída pela proteína selvacovateína desenvolvida pela tecnologia de DNA recombinante. A selvacovateína é um heterodímero de fusão constituído pelo RBD da proteína *spike* de duas variantes de SARS-CoV-2 (alpha e beta) (EMA, 2024).

A produção da Bimervax[®] inclui um plasmídeo como vetor de expressão, numa linha celular CHO. O processo começa com a seleção e cópia dos genes que codificam as proteínas *spike* alpha e beta do SARS-CoV-2 e a sua introdução em plasmídeos. Por sua vez, os plasmídeos recombinantes são introduzidos em células de mamífero (CHO), que expressam a proteína em grandes quantidades. Após processos rigorosos de purificação, as duas proteínas são misturadas numa formulação combinada, dando origem a uma vacina bivalente que expõe o sistema imunitário às duas variantes do vírus (alpha e beta) (Gupta & Pellet, 2023).

As vacinas preventivas contra a COVID-19, aprovadas pela EMA e FDA, encontram-se resumidas na tabela 4.

Tabela 4*Vacinas, aprovadas pela FDA e EMA, contra a COVID-19*

Vacina	Tipo de vacina	Composição	Aprovação
Spikevax[®]	mRNA	mRNA com cap 5' produzido através transcrição <i>in vitro</i> livre de células a partir dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína spike do SARS-CoV-2	FDA e EMA
Comirnaty[®]	mRNA	mRNA com cap 5' produzido através da transcrição <i>in vitro</i> livre de células dos moldes de DNA correspondentes, codificando a proteína spike do SARS-CoV-2	FDA e EMA
Mnexspike[®]	mRNA	mRNA modificado por nucleosídeo que codifica a NTD e o RBD da glicoproteína spike do SARS-CoV-2	FDA
Nuvaxovid[®]	Recombinante	Proteína spike produzida em células de insetos infetadas por baculovírus	FDA e EMA
Bimerax[®]	Recombinante	Selvacovateína* produzida por DNA recombinante utilizando uma cultura de células CHO	EMA

Adaptado de U.S. Food and Drug Administration. (2025). Vaccines licensed for use in the United States. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states> e de European Medicines Agency. (2025). COVID-19 vaccines authorised for use in the EU. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines>

*A selvacovateína é um heterodímero de fusão constituído pelo RBD da proteína *spike* de duas variantes de SARS-CoV-2 (alpha e beta)

As vacinas de vetor viral contra a COVID-19 são produzidas a partir de adenovírus geneticamente modificados, que não têm capacidade de se replicar em células humanas. Nesses vetores é inserido, por tecnologia de DNA recombinante, o gene que codifica a proteína *spike* do SARS-CoV-2. O adenovírus modificado é então cultivado em linhas celulares específicas, que permitem a sua multiplicação em sistemas de células (Chavda et al., 2023).

Após esta etapa, o material obtido é submetido a processos de purificação para remover impurezas e proteínas celulares residuais. Segue-se a formulação, em que se adicionam estabilizantes que garantem a estabilidade e conservação da vacina, e finalmente a realização de testes de qualidade para assegurar a segurança e eficácia do produto (Chavda et al., 2023).

No caso da Vaxzevria[®] (AstraZeneca/Oxford), o vetor utilizado é o adenovírus de chimpanzé ChAdOx1. A produção ocorre em células HEK293, que fornecem as condições necessárias para a multiplicação do vetor. Após o cultivo, o adenovírus recombinante é purificado e estabilizado com excipientes (EMA, 2021).

Já a Jcovden[®] (Janssen/Johnson & Johnson) utiliza como vetor o adenovírus humano tipo 26 (Ad26). A sua produção é realizada em células PER.C6[®], uma linha celular proprietária da Janssen adaptada para o crescimento em larga escala (EMA, 2021).

Tal como na Vaxzevria[®], o processo inclui purificação, formulação com estabilizantes.

Embora partilhem a mesma base tecnológica, cada uma destas vacinas apresenta particularidades relativamente ao tipo de vetor e sistemas de expressão utilizadas, refletindo diferentes estratégias de desenvolvimento dentro da plataforma de vacinas de vetor viral.

Desta forma, pode-se concluir que as vacinas contra a COVID-19 representam não apenas uma resposta eficaz e célere à maior crise sanitária das últimas décadas, mas também uma evolução biotecnológica das estratégias de vacinação.

3. CONCLUSÃO

A evolução das vacinas ao longo da história reflete a capacidade da ciência de se reinventar e oferecer soluções cada vez mais seguras e eficazes para a prevenção e controle de doenças.

Se inicialmente as vacinas eram produzidas a partir de microrganismos vivos atenuados ou inativados, com o tempo surgiram as vacinas biotecnológicas. Esta nova era de vacinas surge como resultado dos avanços da biologia molecular, imunologia, microbiologia e engenharia genética. Com esses avanços científicos tornou-se viável um maior controle sobre os componentes utilizados no desenvolvimento de vacinas, reduzindo riscos associados e aumentando a especificidade da resposta imunológica.

As vacinas recombinantes, como as contra os vírus da hepatite B e do HPV, utilizam fragmentos do agente patogénico produzidos por DNA recombinante, promovendo alta segurança e uma resposta imune direcionada a antígenos específicos.

Por outro lado, as vacinas de vetor viral baseiam-se em vírus modificados para transportar material genético do agente patogénico, desencadeando respostas imunes robustas.

Outra inovação marcante foram as vacinas de mRNA, como as da Pfizer/BioNTech e Moderna contra a COVID-19, que trazem instruções genéticas para que o próprio organismo produza proteínas virais, desencadeando uma resposta imune eficaz.

Além disso, as vacinas recombinantes também são aplicadas em vacinas sazonais contra a gripe, nas quais proteínas específicas do vírus são produzidas em laboratório, assegurando atualização anual com alto perfil de segurança.

O interesse e investimento crescente no desenvolvimento de novas vacinas biotecnológicas é impulsionado pelas diversas vantagens que estas demonstraram ter, tais como o menor risco de efeitos adversos, a ausência do vírus ativo na formulação final, a elevada eficácia, a rapidez de desenvolvimento e o grande potencial de produção em escala.

Em suma, as vacinas biotecnológicas representam um marco biotecnológico e de saúde pública, mostrando-se fundamentais não apenas no combate a infecções pelos vírus da hepatite B, HPV, gripe e COVID-19, mas também abrindo caminho para novas possibilidades terapêuticas contra doenças infecciosas graves, como, por exemplo, o HIV, diferentes tipos de cancro e doenças neurodegenerativas.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amiri, S., Rasekh, S., Moezzi, S. M. I., Seifi, N., Fatemi, S. A., Fathi, P., Bagheri, A., & Negahdaripour, M. (2025). Prophylactic vaccines against HPV-induced cervical cancer: New vaccines are still being searched for. *Infectious Agents and Cancer*, 20(16). <https://doi.org/10.1186/s13027-025-00643-5>
- Bachmann, M. F., van Damme, P., Lienert, F., & Schwarz, T. F. (2025). Virus-like particles: A versatile and effective vaccine platform. *Expert Review of Vaccines*, 24(1), 444–456. <https://doi.org/10.1080/14760584.2025.2508517>
- Berger, S., Zeyn, Y., Wagner, E., & Bros, M. (2024). New insights for the development of efficient DNA vaccines. *Microbial Biotechnology*, 17(11), e70053. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.70053>
- Chavda, V. P., Bezbaruah, R., Valu, D., Patel, B., Kumar, A., Prasad, S., Kakoti, B. B., Kaushik, A., & Jesawadawala, M. (2023). Adenoviral vector-based vaccine platform for COVID-19: Current status. *Vaccines*, 11(2), 432. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020432>
- European Medicines Agency. (2024, Outubro 16). *Nuvaxovid: EPAR - Medicine overview (Reference Number EMA/488650/2023)*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>
- European Medicines Agency. (2024, Maio 7). *Package leaflet: Vaxzevria (COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]))*. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-epar-product-information_en.pdf
- European Medicines Agency. (2024, Março 21). *Package leaflet: Jcovden (COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]))*. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-medicine-overview_en.pdf
- European Medicines Agency. (2025, Abril 10). *Supemtek Tetra: Annex I – Summary of Product Characteristics*. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/supemtek-tetra-epar-product-information_en.pdf
- Favaro, M. T. de P., Calado, S. L. M., & Ribeiro, D. de A. (2022). Recombinant vaccines in 2022: A perspective from the cell factory. *Microbial Cell Factories*, 21(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01929-8>
- Ghattas, M., Dwivedi, G., Lavertu, M., & Alameh, M.-G. (2021). Vaccine technologies and platforms for infectious diseases: Current progress, challenges, and opportunities. *Vaccines*, 9(12), 1490. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121490>
- Gorkhali, R., Koirala, P., Rijal, S., Mainali, A., Baral, A., & Bhattarai, H. K. (2021). Structure and function of major SARS-CoV-2 and SARS-CoV proteins. *Bioinformatics and Biology Insights*, 15, 11779322211025876. <https://doi.org/10.1177/11779322211025876>

- Gupta, D., & Mohan, S. (2023). Influenza vaccine: A review on current scenario and future prospects. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 21(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00581-y>
- Gupta, S., & Pellett, S. (2023). Recent developments in vaccine design: From live vaccines to recombinant toxin vaccines. *Toxins*, 15(9), 563. <https://doi.org/10.3390/toxins15090563>
- Gupta, R., Kaur, H., Manjari, K. S., & Salunke, D. M. (2023). Platforms, advances, and technical challenges in virus-like particles-based vaccines. *Frontiers in Immunology*, 14, 1123805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1123805>
- Gupta, C., Dolma, K. G., Sherpa, M. L., Bag, A., & Byahut, A. (2025). Human papillomavirus vaccine: Success and challenges. *Journal of Biosciences*, 50(3), 51. <https://doi.org/10.1007/s12038-025-00493-8>
- Hong, Q., Liu, J., Wei, Y., & Wei, X. (2023). Application of baculovirus expression vector system (BEVS) in vaccine development. *Vaccines*, 11(7), 1218. <https://doi.org/10.3390/vaccines11071218>
- Kayser, V., & Ramzan, I. (2021). Vaccines and vaccination: History and emerging issues. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(12), 5126–5138. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1977057>
- Kim, Y.-H., Hong, K.-J., Kim, H., & Nam, J.-H. (2021). Influenza vaccines: Past, present, and future. *Reviews in Medical Virology*, 32(1), e2243. <https://doi.org/10.1002/rmv.2243>
- Kozak, M., & Hu, J. (2024). DNA vaccines: Their formulations, engineering and delivery. *Vaccines*, 12(1), Article 71. <https://doi.org/10.3390/vaccines12010071>
- Konopka, E. N., Edgerton, A. O., & Kutzler, M. A. (2025). Vaccines of nucleic acids: Innovations, efficacy, and applications in at-risk populations. *Frontiers in Immunology*, 16, 1584876. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1584876>
- Leong, K. Y., Tham, S. K., & Poh, C. L. (2025). Revolutionizing immunization: A comprehensive review of mRNA vaccine technology and applications. *Virology Journal*, 22(1), 71. <https://doi.org/10.1186/S12985-025-02645-6>
- Mahmood, F., Xu, R., Awan, M. U. N., Song, Y., Han, Q., Xia, X., Wei, J., Xu, J., Peng, J., & Zhang, J. (2023). HBV Vaccines: Advances and Development. *Vaccines*, 11(12), 1862. <https://doi.org/10.3390/vaccines11121862>
- Matić, Z., & Šantak, M. (2022). Current view on novel vaccine technologies to combat human infectious diseases. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106(1), 25–56. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11713-0>
- Megha, K. B., Nayar, S. A., & Mohanan, P. V. (2021). Vaccine and vaccination as a part of human life: In view of COVID-19. *Biotechnology Journal*, 17(1), Artigo e2100188. <https://doi.org/10.1002/biot.202100188>
- Mir, S., & Mir, M. (2024). The mRNA vaccine, a swift warhead against a moving infectious disease target. *Expert Review of Vaccines*, 23(4), 336–348. <https://doi.org/10.1080/14760584.2024.2320327>

- Myburgh, L., van Loon, K., Huijbers, E. J. M., van Beijnum, J. R., Russell, C. A., & Griffioen, A. W. (2025). Guided design for the development of an evolution-proof influenza vaccine. *Vaccine*, *59*, 127281. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127281>
- Pagliari, S., Dema, B., Sanchez-Martinez, A., Zurbia-Flores, G. M., & Rollier, C. S. (2023). DNA vaccines: History, molecular mechanisms, and future perspectives. *Journal of Molecular Biology*, *435*(23), 168297. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2023.168297>
- Pujol, F. H., Toyé, R. M., Loureiro, C. L., Jaspe, R. C., & Chemin, I. (2023). Hepatitis B eradication: Vaccine as a key player. *American Journal of Translational Research*, *15*(8), 4971–4983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37692960>
- Rosalik, K., Tarney, C. M., & Han, J. (2021). Human papilloma virus vaccination. *Viruses*, *13*(6), 1091. <https://doi.org/10.3390/v13061091>
- Soraci, L., Lattanzio, F., Soraci, G., Gambuzza, M. E., Pulvirenti, C., Cozza, A., Corsonello, A., Luciani, F., & Rezza, G. (2020). COVID-19 vaccines: Current and future perspectives. *Frontiers in Immunology*, *11*, 2558. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040608>
- U.S. Food and Drug Administration. (2025, Agosto 28). *Comirnaty (COVID-19 Vaccine, mRNA)*. FDA. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/comirnaty>
- U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *Engerix-B*. In *Vaccines, blood & biologics*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/engerix-b>
- U. S. Food and Drug Administration. (2025, Maio 22). *Flublok Quadrivalent: Information for vaccine providers / consumers*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/flublok-quadrivalent>
- U.S. Food and Drug Administration. (2025, Agosto 28). *MNEXSPIKE; COVID-19 Vaccine, mRNA*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/mnexspike>
- U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *PREHEVBRIO*. In *Vaccines, blood & biologics*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/prehevbrío>
- U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *Recombivax HB*. In *Vaccines, blood & biologics*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/recombivax-hb>
- U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *HEPLISAV*. In *Vaccines, blood & biologics*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/heplisav-b>
- U.S. Food and Drug Administration. (2025, Julho 3). *Package insert — Spikevax (COVID-19 Vaccine, mRNA)*. FDA. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/media/155675/download>
- Wang, R., Wei, M., Xu, L., & Gao, L. (2024). Current status and future directions for the development of human papilloma virus vaccines. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1362770. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362770>

- Wang, L., Xie, Q., Yu, P., Zhang, J., He, C., Huang, W., Wang, Y., & Zhao, C. (2025). Research progress of universal influenza vaccine. *Vaccines*, *13*(8), 886. <https://doi.org/10.3390/vaccines13080863>
- World Health Organization. (2024). *Coronavirus disease (COVID-19)*. World Health Organization. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
- World Health Organization. (2025, Julho 23). *Hepatitis B*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- World Health Organization. (2025, Abril 7). *History of smallpox vaccination*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-smallpox-vaccination>
- World Health Organization. (2025, Fevereiro 25). *How do vaccines work?*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>
- World Health Organization. (2023). *Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
- Yadav, T., Srivastava, N., Mishra, G., Dhama, K., Kumar, S., Puri, B., & Saxena, S. K. (2020). Recombinant vaccines for COVID-19. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *16*(12), 2905–2912. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1820808>
- Yousefi, Z., Aria, H., Ghaedrahmati, F., Bakhtiari, T., Azizi, M., Bastan, R., Hosseini, R., & Eskandari, N. (2022). An update on human papilloma virus vaccines: History, types, protection, and efficacy. *Frontiers in Immunology*, *12*, 805695. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.805695>
- Zhang, G., Tang, T., Chen, Y., Huang, X., & Liang, T. (2023). mRNA vaccines in disease prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *8*, 365. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01579-1>
- Zhao, H., Zhou, X., & Zhou, Y.-H. (2020). Hepatitis B vaccine development and implementation. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *16*(7), 1533–1544. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1732166>