

Vacinas e imunoglobulinas

1. Vacinas

As vacinas são produtos biológicos administrados com o intuito de prevenir doenças transmissíveis e suas sequelas.¹ Recentemente, têm sido desenvolvidos esforços de investigação de vacinas contra cânceros, o que poderá levar à necessidade de readaptação desta definição.²

As vacinas conferem proteção ao induzirem uma resposta imune ativa, com eventual desenvolvimento de memória imunitária. Considera-se que no ato de vacinação, em muitos dos casos (não em todas as situações, sendo também dependente do tipo de vacina), se desenvolve uma imunidade semelhante àquela que é desenvolvida no decorrer de uma infeção natural sem, contudo, acarretar a clínica e complicações decorrentes da doença (ver Capítulo "Imunidade e sistema imunitário"). A vacinação pode, então, proteger contra a infeção e desenvolvimento de doença, em caso de contacto com o seu agente etiológico, ou diminuir a probabilidade de evolução para doença grave e desenvolvimento de complicações.³

2. Desenvolvimento de vacinas⁴

Tradicionalmente, o desenvolvimento de uma nova vacina pode demorar entre 5 e 10 anos. Contudo, em casos de emergência pandémica, este tempo pode ser encurtado, mantendo-se o rigor no processo de desenvolvimento e avaliação da segurança e eficácia, como foi demonstrado durante a pandemia de COVID-19.

A linha temporal tradicional para o desenvolvimento de uma vacina é genericamente semelhante à aplicada a outros medicamentos e inclui as seguintes fases:

- Qualidade Farmacêutica
- Testes não clínicos
- Ensaio clínicos

No que diz respeito à **qualidade farmacêutica**, esta fase refere-se aos estudos que geram dados sobre a composição da vacina, a sua tecnologia, os seus componentes, a sua pureza e o antigénio que contém. Será, também, avaliada a atividade biológica da vacina e definido o seu processo de fabrico, com dados para cada etapa, bem como os controlos utilizados para garantir a qualidade do produto, incluindo as condições de armazenamento. Serão, ainda, realizados ensaios

¹ Pollard A.J., Bijker E.M (2021). A guide to vaccinology: from basic principles to new developments, Nature Reviews Immunology, Vol.21, Feb 2021, 83-100. Disponível [aqui](#).

² Kroger A. T., Robinson C. L., Pickering L. K. and Orenstein W. A. (2023). Davidson's Principles and Practice of Medicine, Chapter 6 – Active immunization, 44-72.e5

³ UK Health Security Agency. (2021). The Green Book: Immunisation against infectious disease, Part 1, Chapter 1

⁴ European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring. Disponível [aqui](#).

laboratoriais a diferentes temperaturas para garantir a estabilidade dos componentes da vacina. Depois, a empresa deverá decidir se possui condições para prosseguir com os estudos e aumentar a escala de produção da vacina.

Quanto aos **estudos não clínicos**, estes decorrem em ambiente laboratorial, sendo realizados *in vitro* e *in vivo*, com o objetivo de avaliar as respostas imunitárias geradas pela vacina e como estas atuam na prevenção da infeção. São também efetuados testes toxicológicos para identificar potenciais problemas de segurança e garantir, por exemplo, que a vacina não causa infertilidade nem afeta o desenvolvimento fetal. Realizam-se, ainda, estudos pré-clínicos, em que animais são infetados para verificar se a vacina os protege da doença. Por vezes, também são realizados testes para determinar o percurso da vacina no organismo, considerando possíveis interações biológicas.

A **eficácia e segurança da vacina** são avaliadas nos **ensaios clínicos**, que decorrem em três fases, com um número crescente de voluntários. Estes ensaios seguem regras éticas e científicas rigorosas para garantir a segurança e os direitos de todos os participantes.

- **Fase I:** Envolve entre 20 e 100 voluntários e visa determinar se a vacina induz a resposta imunitária esperada e se é segura para avançar para as fases seguintes. Define-se, também, a dose mais adequada.
- **Fase II:** Envolve várias centenas de voluntários e permite afinar as doses apropriadas e identificar os efeitos adversos mais comuns. Avalia-se se surgem respostas imunitárias numa população mais abrangente e, por vezes, são realizados estudos iniciais de eficácia.
- **Fase III:** Envolve centenas a milhares de voluntários e foca-se na eficácia e segurança da vacina, recorrendo a comparadores como placebo ou vacinas já utilizadas noutras doenças. Esta é a fase decisiva para recolher dados sobre efeitos adversos menos comuns e gerar evidência robusta de eficácia e segurança. É importante destacar que o acompanhamento dos participantes deve prolongar-se por, pelo menos, seis semanas após a administração da última dose, uma vez que a maioria dos efeitos adversos ocorre nesse período. No entanto, os ensaios devem durar pelo menos um ano, para permitir uma avaliação inicial de proteção a longo prazo e possíveis efeitos adversos tardios. Outros potenciais benefícios, como a proteção ao longo de vários anos, a prevenção da infeção assintomática e da transmissão comunitária ou o comportamento da vacina em subpopulações são incertos no momento da aprovação e requerem estudos específicos após a autorização.

As entidades reguladoras avaliam os dados resultantes de todos os processos de desenvolvimento das vacinas e estabelecem uma relação de risco-benefício com base nos parâmetros de segurança, eficácia e qualidade das vacinas candidatas para decisão sobre emissão de uma autorização de introdução no mercado (AIM).

Ainda assim, continuam a ser realizados rigorosos estudos após introdução no mercado, também conhecidos por estudos pós-autorização⁵ ou estudos de **fase IV**, para avaliar a efetividade, monitorizar a segurança e estudar o comportamento do produto de imunização no mundo real (*Real World Evidence* – RWE – ou evidência do mundo real):

- Estudos de segurança (*Post Authorisation Safety Studies* – PASS): relacionados com o produto de imunização autorizado e realizados com o objetivo de identificar, caracterizar ou quantificar um risco à segurança, confirmar o perfil de segurança da vacina ou medir a efetividade das medidas de gestão de riscos.

⁵ European Medicines Agency (2025), European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. Disponível [aqui](#).

- Estudos de eficácia (*Post Authorisation Efficacy Studies* – PAES): considerados importantes para complementar os dados de eficácia disponíveis, à luz de incertezas científicas bem fundamentadas sobre aspetos da evidência de benefícios que devem ser, ou só podem ser, abordados após AIM. Os resultados do PAES têm o potencial de impactar o risco-benefício do produto de imunização ou das informações do produto.

3. Tipos de vacinas⁶

De uma forma geral, as vacinas podem ser classificadas em vacinas vivas e vacinas não vivas ou inativadas.

Vacinas vivas atenuadas

As vacinas vivas atenuadas têm a vantagem de induzir respostas imunitárias robustas, com ativação de respostas humorais e celulares.⁷ Para tal, o microrganismo tem de se replicar no indivíduo vacinado durante alguns dias e semanas. Em cerca de 90 a 95% dos indivíduos, uma inoculação apenas é capaz de produzir imunidade duradoura. Na maioria dos casos, uma segunda dose é recomendada, para garantir elevados níveis de proteção na comunidade.⁸

Vacinas inativadas

As vacinas inativadas não contêm o microrganismo vivo e, como tal, não provocam a doença para a qual foram desenhadas. As respostas imunitárias resultantes são, geralmente, menos intensas, levando à necessidade de esquemas vacinais com múltiplas doses e doses de reforço periódicas para manter níveis de anticorpos satisfatórios e proteção adequada.

Proteínas e glicoproteínas induzem resposta humoral e memória imunitária, com ativação de células T auxiliares (ver capítulo "Imunidade e sistema imunitário") após várias inoculações, levando a respostas mais rápidas, intensas e duradouras. Já as vacinas de polissacáridos induzem apenas resposta humoral, sem ativação de células T, pelo que as respostas imunitárias são, em princípio, menos duradouras, pelo facto de não produzirem memória imunitária (por essa razão, o seu uso apenas é recomendado a crianças com >2 anos de idade). A resposta primária, usualmente, é dominada por anticorpos IgM com conversão, semanas mais tarde, para anticorpos IgG.

As vacinas inativadas são, frequentemente, combinadas com adjuvantes ou com sistemas de adjuvantes (*Adjuvant Systems*⁹ – AS - combinação de dois ou mais estimuladores do sistema imunitário, que funcionam de forma sinérgica) para melhorar a sua imunogenicidade.¹⁰ Apesar do mecanismo de ação ainda não ser totalmente compreendido, muitos adjuvantes parecem

⁶ Pollard A.J., Bijker E.M. (2021). A guide to vaccinology: from basic principles to new developments, *Nature Reviews Immunology*, Vol.21, Feb 2021, 83-100. Disponível [aqui](#).

⁷ UK Health Security Agency. (2021). The Green Book: Immunisation against infectious disease, Part 1, Chapter 1

⁸ Kroger A.T., Robinson C.L., Pickering L.K. and Orenstein W.A. (2023). *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, Chapter 6 – Active immunization, 44-72.e5

⁹ Laupèze B., et al (2019). Adjuvant Systems for vaccines: 13 years of post-licensure experience in diverse populations have progressed the way adjuvanted vaccine safety is investigated and understood, *Vaccine* Volume 37, Issue 38, 10 September 2019, 5670-5680. Disponível [aqui](#).

¹⁰ Um dos adjuvantes mais utilizados é o alumínio, sob a forma de sais de alumínio. Nas últimas décadas, novos adjuvantes têm sido desenvolvidos como: adjuvantes à base de lipossomas ou emulsões óleo-em-água e sistemas de adjuvantes (ex.: MF59, AS01, AS04).

funcionar como PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) e/ou DAMPs (*damage-associated molecular patterns*), que são reconhecidos por sensores do organismo (PRRs – *pathogen recognition receptors*), como os receptores *Toll-like* (TLR), que ativam o sistema imunitário inato (ex.: células fagocitias) e modelam a resposta imunitária adquirida.¹¹ A segurança dos adjuvantes mais utilizados, como os sais de alumínio, está já bem estabelecida, tendo em conta a evidência acumulada ao longo dos anos de utilização. Contudo, todas as vacinas adjuvadas são sujeitas a uma avaliação rigorosa de segurança, fundamental durante o seu desenvolvimento e durante a vigilância pós-comercialização.

Mais recentemente, novas plataformas vacinais têm sido desenvolvidas como, por exemplo, as vacinas de ácidos nucleicos ou as vacinas de vetores.

As características, vantagens, desvantagens e exemplos de cada tipo de vacina podem ser consultadas nos Quadros n.º 1 e 2.

Quadro n.º 1 – Tipos de vacinas e suas características

Tipo	Características	Exemplos
Vacinas vivas atenuadas	<ul style="list-style-type: none"> - Microrganismos com virulência diminuída, mas capacidade de gerar resposta imunitária; - Contraindicadas na gravidez ou em indivíduos com imunossupressão grave. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vacina contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola (VASPR).^a - Vacina contra a febre amarela.^b
Vacinas de células inteiras inativadas	<ul style="list-style-type: none"> - Microrganismos inativados (por formalina, calor, etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> - Vacina contra a poliomielite (VIP).^c
Vacinas de proteínas purificadas ou de polissacarídeos	<ul style="list-style-type: none"> - Componentes e subunidades de microrganismos capazes de gerar resposta imunitária; - Muitas vezes são conjugadas ou adjuvadas para gerar respostas mais duradouras; - Vacinas de polissacarídeos: dirigidas a polissacarídeos de superfície das bactérias; - Vacinas conjugadas: dirigidas a polissacarídeos de superfície, mas conjugadas com uma proteína para melhorar a resposta imunitária; - Vacinas de proteínas: dirigidas a proteínas de superfície de bactérias e vírus ou a toxinas secretadas; - Vacinas recombinantes: utilizam outro microrganismo para produzir o antígeno vacinal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vacinas contra <i>Streptococcus pneumoniae</i>.^d - Vacinas contra <i>Neisseria meningitidis</i>.^e
Vacinas de toxoides	<ul style="list-style-type: none"> - Toxinas bacterianas produzidas em cultura, não tóxicas, mas capazes de induzir resposta imunitária; - Muitas vezes são conjugadas ou adjuvadas para gerar respostas mais duradouras. 	<ul style="list-style-type: none"> - Vacina contra o tétano e difteria (Td).^f

¹¹ O'Hagen D.T., Lodaya R.N., Lofano G. (2020). The continued advance of vaccine adjuvants – 'we can work it out'. Seminars in Immunology, 2020-08-01, Volume 50, Artigo 101426. Disponível [em agui](https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.07.001).

Vacinas de ácidos nucleicos	<ul style="list-style-type: none"> - Contêm ácidos nucleicos (DNA ou RNA) que codificam compostos microbianos; - O material genético é traduzido em proteínas, que funcionam como antígenos intracelulares. 	- Vacina contra a COVID-19. ^g
Vacinas de vetores¹²	<ul style="list-style-type: none"> - Utiliza outros vírus modificados como vetores para expressar o antígeno de interesse; - O vetor pode replicar-se, ou não, na célula. 	- Vacina contra o dengue. ^h

a. ver capítulos específicos da parotidite epidémica, rubéola e sarampo.

b. ver capítulo específico da febre amarela.

c. ver capítulo específico da poliomielite.

d. ver capítulo específico da doença pneumocócica.

e. ver capítulo específico da doença meningocócica.

f. ver capítulos específico da difteria e tétano.

g. ver capítulo específico da COVID-19.

h. ver capítulo específico da dengue.

Quadro n.º 2 – Vantagens e desvantagens das diferentes plataformas vacinais

Tipo	Vantagens	Desvantagens
Vacinas vivas atenuadas	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta imunitária mais robusta; - Resposta imunitária mais duradoura; - Doses de reforço não são, habitualmente, necessárias. 	- Podem provocar doença em indivíduos imunocomprometidos.
Vacinas inativadas	<ul style="list-style-type: none"> - Produção mais rápida e com menor custo de produção; - Não provocam doença; - Podem ser utilizadas em indivíduos imunocomprometidos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta imunitária, habitualmente, menos robusta; - Resposta imunitária menos duradoura; - Maior necessidade de doses de reforço.
Vacinas de subunidades	<ul style="list-style-type: none"> - Não provocam doença; - Podem ser utilizadas em indivíduos imunocomprometidos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta imunitária menos robusta (maior robustez, se forem adjuvadas ou conjugadas); - Resposta imunitária menos duradoura; - Podem ser necessárias doses de reforço.
Vacinas de toxoides	<ul style="list-style-type: none"> - Muito eficazes contra doenças mediadas por toxinas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor resposta imunológica (melhora, se forem adjuvadas ou conjugadas); - São, geralmente, necessárias doses de reforço a cada 10 anos.

Vacinas de vetores	<ul style="list-style-type: none"> - Produzem resposta imunológica robusta; - Resposta imunológica mais duradoura; - Para gerar imunidade, é necessária, habitualmente, apenas uma inoculação. 	<ul style="list-style-type: none"> - Produção mais lenta; - Podem ser necessárias doses de reforço para manter a imunidade.
Vacinas de mRNA	<ul style="list-style-type: none"> - Produção rápida e em escala; - Não provocam doença; - Tecnologia muito flexível e de fácil adaptação. 	<ul style="list-style-type: none"> - Podem ser necessárias doses de reforço para manter a imunidade.

Na composição das vacinas, podem ser encontradas outras substâncias que funcionam como conservantes, estabilizadores, emulsificantes ou reguladores de acidez. Poderão, também, ser encontrados outros produtos utilizados na sua produção, em quantidades vestigiais, como: antibióticos, ovo, leveduras ou latex. Salvo em indivíduos com alergia documentada a estas substâncias, não existe evidência de riscos associados a estes componentes vacinais.¹³

4. Determinantes de resposta

A imunogenicidade da vacina depende das características da própria vacina, mas também do indivíduo vacinado.

Características da vacina:

1. Dose: a dose da vacina é determinada em estudos clínicos com base na resposta máxima observada. Nestes estudos, são também avaliadas a eficácia¹⁴ e a imunogenicidade da vacina, bem como o seu perfil de segurança.

2. Local anatómico de administração: determina a intensidade da reação.

i) A **administração por via mucosa** (oral ou intranasal) leva à produção de maiores níveis de anticorpos IgA, com maior capacidade de controlar a transmissão de doenças com transmissão pelas mucosas. Este anticorpo é secretado para as superfícies mucosas e no leite materno.

ii) A **administração intradérmica**¹⁵ gera respostas imunológicas menos previsíveis, são mais difíceis de administrar e, geralmente, geram mais efeitos adversos no local da administração.

iii) A **administração intramuscular** (músculos anteriores da coxa ou deltoide) é a mais frequentemente utilizada e é capaz de gerar boas respostas imunitárias.

¹³ Pollard A.J., Bijker E.M (2021), A guide to vaccinology: from basic principles to new developments, Nature Reviews Immunology, Vol.21, Feb 2021, 83-100. Disponível [aqui](#).

¹⁴ A eficácia vacinal é medida em ensaios clínicos e corresponde à capacidade demonstrada pela vacina em diminuir o risco de adoecer, em ambiente controlado. A efetividade vacinal corresponde à capacidade demonstrada pela vacina em diminuir o risco de adoecer, quando utilizada no mundo real (condições não controladas). Para mais informação, consultar - [WHO Vaccine efficacy, effectiveness and protection](#).

¹⁵ A via intradérmica é a via utilizada na administração da vacina contra a tuberculose (BCG). A utilização da via intradérmica pode também ser utilizada como forma de maximizar doses de vacina, em situações de surto, por necessitar de menores volumes de administração.

3. Momento e intervalo entre as administrações: os intervalos recomendados entre as administrações devem ser respeitados, para maximizar a intensidade e duração da resposta à vacinação.

Características do indivíduo

1. Fatores genéticos: como polimorfismos do complexo de histocompatibilidade *major* (MHC, na sua sigla em inglês).

2. Idade: geralmente, os recém-nascidos, não apresentam respostas imunitárias tão robustas quanto crianças mais velhas, particularmente nas vacinas inativadas. Para vacinas vivas, a existência de anticorpos maternos no recém-nascido, por transferência transplacentária, pode neutralizar o efeito vacinal (vacinas vivas, geralmente, devem ser administradas após os 12 meses de idade).

3. Doenças crônicas que afetem o sistema imunitário.

4. Estado imunitário – estados de imunossupressão podem diminuir ou abolir a resposta imunitária à vacinação, pelo que estes indivíduos devem ser considerados como suscetíveis, apesar de vacinados.

5. Gravidez, pelo estado de maior vulnerabilidade.

6. Comportamentos e estilos de vida: tabagismo, alcoolismo, desnutrição, etc.

5. Falência vacinal¹⁶

Por vezes, apesar de corretamente vacinadas, algumas pessoas podem ser infetadas e desenvolver doença. Vários fatores podem estar envolvidos neste processo, mas, ainda assim, na grande maioria dos casos, a doença segue um curso mais curto e ligeiro do que se a pessoa não tivesse sido vacinada. Estão descritos 2 tipos de falência vacinal:

1. Falência vacinal primária: quando a pessoa não desenvolve uma resposta imunitária inicial após a vacinação, mantendo-se suscetível à doença. Este tipo de falência ocorre, mais frequentemente, em indivíduos com algum grau de imunossupressão.

2. Falência vacinal secundária: quando a pessoa desenvolve resposta imunitária inicial após a vacinação, mas o grau de proteção vai diminuindo ao longo do tempo. Este tipo de falência ocorre com alguns tipos de vacinas, mais frequentemente com vacinas inativadas. Por esta razão, em muitos casos, são recomendadas administrações múltiplas nos esquemas de vacinação primária, doses de reforço ao longo do ciclo de vida e reforços sazonais de algumas vacinas.

6. Cobertura vacinal e imunidade de grupo

A **cobertura vacinal** corresponde à proporção de indivíduos vacinados com determinada vacina entre as pessoas elegíveis para essa mesma vacinação, geralmente expressa sob a forma de uma porcentagem (%). Trata-se de um importante indicador de saúde, ao sugerir o grau de suscetibilidade de uma população a determinada doença e o risco de ocorrência de surtos e epidemias.

$$\text{Cobertura vacinal} = \frac{\text{N.º de pessoas vacinadas com vacina x}}{\text{N.º de pessoas elegíveis para vacinação com vacina x}}$$

Deve notar-se, contudo, que em estratégias de vacinação que não sejam universais – por exemplo, vacinas recomendadas apenas a populações idosas ou com doenças debilitantes – a cobertura vacinal que deve ser considerada para efeito de imunidade de grupo deve ser a porcentagem de pessoas vacinadas (ou imunes por infecção prévia) na população global, pois pessoas fora dos grupos elegíveis podem participar em cadeias de transmissão da infecção.

A **imunidade de grupo** pode ser definida como a capacidade de uma população em resistir a determinada doença transmissível, o que acontece quando uma elevada proporção de indivíduos dessa população é imune à doença. Se uma elevada proporção da população for imune (por doença natural ou por vacinação), toda a população pode encontrar-se protegida, incluindo os indivíduos que se mantêm suscetíveis.¹⁷ A proporção necessária para se conseguir imunidade de grupo varia de doença para doença, de acordo com as suas diferentes características e dinâmicas de transmissão (ex.: 95% no caso do sarampo).

A imunidade de grupo apenas ocorre nas doenças em que o Homem é o único reservatório, como é o caso, por exemplo, do sarampo. Este conceito é importante no desenvolvimento de programas e campanhas de vacinação: não é necessário vacinar 100% dos indivíduos, para se conseguir uma elevada proteção de uma população. Se conseguirmos elevadas coberturas vacinais, os indivíduos não vacinados mantêm-se protegidos devido à imunidade de grupo e à diminuição da transmissão desse agente patogénico na população.

7. Imunoglobulinas

A administração de imunoglobulinas específicas de determinada doença a um indivíduo aumenta, temporariamente, o nível de anticorpos específicos dessa doença em circulação e, portanto, a resistência do indivíduo à doença (imunidade passiva). Um elevado grau de proteção é conseguido rapidamente, mas esta tem uma durabilidade menor (semanas a meses) do que aquela que se consegue com a imunização ativa (vacinação).

A imunização com anticorpos específicos ou com imunoglobulina humana normal pode ser uma

¹⁷ Celentano D.D., Szklo M. (2019). Gordis Epidemiology, 6th Edition.

estratégia eficaz de proteção em situações específicas de pós-exposição a determinado agente infeccioso (hepatite A, hepatite B, tétano, sarampo, entre outros)¹⁸ ou como forma de proteção de indivíduos com contraindicação ou não recomendação de vacinação, o que poderá acontecer no caso de vacinas vivas atenuadas em grávidas, indivíduos imunocomprometidos ou recém-nascidos e lactentes com menos de 6 meses de idade. Mais recentemente, a utilização do anticorpo monoclonal nirsevimab surgiu como estratégia de prevenção da infecção por vírus sincicial respiratório (VSR) a recém-nascidos e lactentes durante a sua primeira época de VSR.¹⁹

A imunoglobulina humana normal e as imunoglobulinas específicas são conseguidas através do plasma de dadores de sangue e seus derivados, ou obtidas através de processos industriais (ex.: anticorpos monoclonais).

8. Referências Bibliográficas

Celentano D.D., Szklo M. (2019). Gordis Epidemiology, 6th Edition.

European Medicines Agency, COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring [COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring | European Medicines Agency\(EMA\)](#)

European Medicines Agency (2025), European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure [Post-authorisation guidance - integrated version \(track changes & clean\)](#)

Kroger A. T., Robinson C. L., Pickering L. K. and Orenstein W. A. (2023). Davidson's Principles and Practice of Medicine, Chapter 6 – Active immunization, 44-72.e5

Laupèze B., et al (2019), Adjuvant Systems for vaccines: 13 years of post-licensure experience in diverse populations have progressed the way adjuvanted vaccine safety is investigated and understood, Vaccine Volume 37, Issue 38, 10 September 2019, 5670-5680. [Adjuvant Systems for vaccines: 13 years of post-licensure experience in diverse populations have progressed the way adjuvanted vaccine safety is investigated and understood - ScienceDirect](#)

O'Hagen D.T., Lodaya R.N., Lofano G. (2020), The continued advance of vaccine adjuvants – 'we can work it out', Seminars in Immunology, 2020-08-01, Volume 50, Artigo 101426 [The continued advance of vaccine adjuvants - 'we can work it out' - PubMed](#)

¹⁸ Consultar capítulos específicos das doenças.

¹⁹ Consultar capítulo específico do Vírus Sincicial Respiratório.

Pollard A.J., Bijker E.M (2021), A guide to vaccinology: from basic principles to new developments, Nature Reviews Immunology, Vol.21, Feb 2021, 83-100 [A guide to vaccinology: from basic principles to new developments - PubMed](#)

UK Health Security Agency. (2021). The Green Book: Immunisation against infectious disease, Part 1, Chapter 1 [Immunity and how vaccines work: the green book, chapter 1 - GOV.UK](#)