



VACINAS DE MRNA: MECANISMO DE IMUNOGENICIDADE E EFICÁCIA COMPARADA A OUTRAS PLATAFORMAS VACINAIS

Izabella Costa Almeida Mariuzzo, Jhonathan Machado Bertholasce, Ana Paula Santos Almeida, Douglén de Oliveira Resende, Filipe Coimbra Ribeiro Lima



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p2548-2561>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 15 de Outubro de 2024

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: As vacinas de RNA mensageiro (mRNA) revolucionaram o campo da imunização, destacando-se durante a pandemia de COVID-19 devido à sua rápida produção e alta eficácia. Este artigo revisará os avanços tecnológicos, comparará a eficácia das vacinas de mRNA com outras plataformas vacinais e discutirá as oportunidades e obstáculos associados a essa tecnologia promissora. **Objetivo:** Investigar, interpretar e revisar os achados sobre a eficácia das vacinas de mRNA, comparando-a com outras plataformas vacinais, bem como realizar um levantamento sobre seu mecanismo de imunogenicidade, evidenciando possíveis vantagens e desvantagens de empregar seu uso. **Metodologia:** Utilizou-se a base Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), sob os descritores mRNA vaccine; COVID-19; efficacy, com seleção de artigos de revisão e artigos originais, seguindo critérios de elegibilidade. Foram encontrados 1176 textos, com seleção inicial 507, dos quais restaram 39 artigos elegíveis. **Resultados:** As vacinas de mRNA demonstraram uma superioridade notável em termos de imunogenicidade, particularmente na indução de respostas robustas de anticorpos neutralizantes e células T, além de sua rápida adaptabilidade para novas variantes e patógenos. Em comparação com vacinas inativadas e baseadas em vetores virais, as vacinas de mRNA oferecem uma imunidade mais forte e duradoura, embora as primeiras ainda desempenhem um papel importante em termos de acessibilidade e custo. O futuro da imunização parece promissor com a possibilidade de vacinas de mRNA se expandirem para outros campos, como imunoterapia para câncer e prevenção de doenças autoimunes. Contudo, desafios logísticos e de segurança continuam sendo áreas-chave de pesquisa e desenvolvimento, especialmente no contexto de pandemias globais.

Palavras-chave: Vacinas de RNA mensageiro; Imunogenicidade; Covid-19

MRNA VACCINES: MECHANISM OF IMMUNOGENICITY AND EFFICACY COMPARED TO OTHER VACCINE PLATFORMS

Introduction: Messenger RNA (mRNA) vaccines have revolutionized the field of immunization, standing out during the COVID-19 pandemic due to their rapid production and high efficacy. This article will review technological advances, compare the efficacy of mRNA vaccines with other vaccine platforms, and discuss the opportunities and challenges associated with this promising technology. **Objective:** To investigate, interpret, and review findings on the efficacy of mRNA vaccines, comparing them with other vaccine platforms, as well as conducting an assessment of their immunogenicity mechanisms, highlighting the potential advantages and disadvantages of their use. **Methodology:** The Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed) database was used, with the descriptors mRNA vaccine; COVID-19; efficacy, selecting review and original articles according to eligibility criteria. A total of 1,176 texts were found, with an initial selection of 507, of which 39 articles were deemed eligible. **Results:** mRNA vaccines demonstrated remarkable superiority in terms of immunogenicity, particularly in inducing robust neutralizing antibody and T-cell responses, as well as their rapid adaptability to new variants and pathogens. Compared to inactivated and viral vector-based vaccines, mRNA vaccines offer stronger and longer-lasting immunity, although the former still play an important role in terms of accessibility and cost. The future of immunization appears promising, with the potential for mRNA vaccines to expand into other fields, such as cancer immunotherapy and the prevention of autoimmune diseases. However, logistical and safety challenges remain key areas for ongoing research and development, especially in the context of global pandemics.

Keywords: *Messenger RNA vaccines; Immunogenicity; COVID-19*

Autor correspondente: *Izabella Costa Almeida Mariuzzo*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





1 INTRODUÇÃO

As vacinas de RNA mensageiro (mRNA) surgiram como uma inovação revolucionária no campo da imunização, oferecendo uma nova abordagem para a prevenção de doenças infecciosas. Embora a tecnologia tenha sido explorada por décadas, sua aplicação em larga escala ganhou notoriedade durante a pandemia de COVID-19, com o desenvolvimento rápido e eficaz de vacinas, como a da Pfizer-BioNTech e Moderna. Essas vacinas demonstraram alta eficácia na prevenção de casos graves e mortalidade associada ao vírus, destacando o potencial das plataformas de mRNA para enfrentar futuras ameaças à saúde pública.

A relevância de discutir o tema das vacinas de mRNA vai além da sua eficácia contra a COVID-19. A tecnologia de RNA oferece uma série de vantagens, como a rapidez no desenvolvimento de imunizantes, a adaptabilidade para novas variantes virais e a possibilidade de aplicação em outras áreas, incluindo imunoterapia contra o câncer e doenças genéticas. No entanto, sua implementação em larga escala também apresenta desafios, como a necessidade de condições especiais de armazenamento e distribuição, além de preocupações sobre a equidade no acesso e hesitação vacinal em diferentes populações.

Este artigo revisará os principais avanços tecnológicos associados às vacinas de mRNA e comparará sua eficácia com outras plataformas vacinais, como as vacinas inativadas e as baseadas em vetores virais. Serão discutidos os principais desafios enfrentados por essa tecnologia, incluindo as limitações logísticas, o impacto da hesitação vacinal e os efeitos adversos observados até o momento. Além disso, será explorado o futuro promissor das vacinas de mRNA, com destaque para seu potencial em tratar outras doenças além de infecções virais. Com isso, busca-se fornecer uma visão abrangente sobre a relevância dessa tecnologia para a saúde global e os caminhos que ela pode seguir nos próximos anos.



2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com pesquisa de artigos na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed). As buscas foram realizadas com o seguinte descritor inserido na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): mRNA vaccine; Covid-19; efficacy. Utilizou-se os operadores booleanos 'AND' e 'OR' em diferentes combinações. Foram selecionados artigos de revisão e artigos originais, mediante os seguintes critérios de inclusão: 1) Somente estudos que abordam os descritores e palavras-chave selecionados; 2) O descritor immunosuppressed e suas variações foram obrigatórios em todas as pesquisas; 3) Aqueles os quais se encontram nos idiomas em inglês; 4) Estudos publicados nos últimos cinco anos; 5) Artigos envolvendo apenas humanos. Encontrou-se, inicialmente, 1176 textos na base de dados MEDLINE/PubMed. A seguir, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos 669, pois não se enquadraram nos critérios de inclusão. Em uma nova etapa de avaliação, tendo em vista o objetivo principal desta pesquisa, dos 507 restantes, foram excluídos mais 468 restando 39 artigos para inclusão no estudo.

3 RESULTADOS

Dentre os 39 artigos previamente selecionados, os dez de maior relevância estão expostos na tabela a seguir, correspondendo a uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos na busca bibliográfica deste estudo. A escolha dos artigos contemplou publicações de autores e periódicos de diferentes nacionalidades, embora as obras sejam redigidas em língua inglesa.

Tabela 1. Características dos estudos sobre vacinas de mRNA, seus mecanismos de imunogenicidade e comparações com outras plataformas vacinais: Título, autores, periódicos e metodologia.

| TÍTULO | AUTORES | PERÍODICOS | METODOLOGIA |
|--------|---------|------------|-------------|
|--------|---------|------------|-------------|



| | | | |
|---|---------------------------|--|----------------------------|
| Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine | Polack, Fernando P et al. | <i>The New England journal of medicine</i> | Ensaio clínico randomizado |
| Efficacy and safety of COVID-19 vaccines | Graña, Carolina et al. | <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> | Revisão bibliográfica |
| Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. | Fiolet, Thibault et al. | <i>Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> | Revisão bibliográfica |
| COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments. | Szabó, Gábor Tamás et al. | <i>Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy</i> | Revisão bibliográfica |
| Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. | Hadj Hassine, Ikbel. | <i>Reviews in medical virology</i> | Revisão bibliográfica |
| A Comprehensive Review of mRNA Vaccines. | Gote, Vrinda et al. | <i>International journal of molecular sciences</i> | Revisão bibliográfica |
| mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. | Wang, Yang et al. | <i>Molecular cancer</i> | Revisão bibliográfica |
| COVID-19 Vaccination in Pregnancy, Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 | Luxi, Nicoletta et al. | <i>Drug safety</i> | Revisão bibliográfica |



| | | | |
|--|-----------------------------------|---|----------------------------|
| Infection: Overview of Current Recommendations and Pre- and Post-Marketing Evidence for Vaccine Efficacy and Safety. | | | |
| Efficacy of mRNA, adenoviral vector, and perfusion protein COVID-19 vaccines. | Zinatizadeh, Mohammad Reza et al. | <i>Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie</i> | Revisão bibliográfica |
| Safety and efficacy of the BNT162b mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. | Benjamini, Ohad et al. | <i>Haematologica</i> | Ensaio clínico randomizado |

Fonte: Autoria própria, 2024.

4 DISCUSSÃO

Esse fragmento do artigo irá discutir alguns tópicos importantes ao que tange a eficácia e aplicabilidade das vacinas de mRNA, comparando-a com os diferentes tipos de plataformas vacinais, bem como características relacionadas ao seu mecanismo de imunogenicidade, logística de produção e distribuição.

4.1 Mecanismo de imunogenicidade da vacina de mRNA e comparação com outros tipos de vacina

O surgimento das vacinas de mRNA representou uma mudança de paradigma no campo da imunização, destacando-se por sua abordagem única e distinta em relação às vacinas tradicionais, como as inativadas, atenuadas e as baseadas em vetores virais. O desenvolvimento dessas vacinas acelerou-se com a pandemia de COVID-19, levando a



uma nova era de imunização que utiliza o material genético do patógeno para desencadear uma resposta imunológica sem a necessidade de componentes infecciosos vivos. O sucesso das vacinas de mRNA no combate à pandemia de COVID-19 destaca não apenas sua eficácia, mas também sua flexibilidade para rápida adaptação a novas variantes e outras doenças emergentes.

4.1.1 Imunogenicidade das Vacinas de mRNA

O mecanismo de ação das vacinas de mRNA envolve a introdução de uma sequência de RNA mensageiro encapsulada em nanopartículas lipídicas, que codifica a proteína spike (S) do vírus SARS-CoV-2. Após a administração, as nanopartículas lipídicas permitem que o mRNA penetre nas células apresentadoras de antígeno (APCs), como as células dendríticas, sem ser degradado rapidamente pelo ambiente extracelular. No citoplasma das APCs, o mRNA é traduzido em proteína spike, que é posteriormente processada e apresentada na superfície celular por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I e II. Esse processo ativa duas vias principais da resposta imunológica: a resposta celular mediada por células T citotóxicas (CD8+) e a resposta humoral, por meio da ativação de células T auxiliares (CD4+) e de células B, que produzem anticorpos neutralizantes.

Em comparação com outras plataformas de vacinas, as vacinas de mRNA têm se mostrado capazes de induzir uma resposta imunológica muito robusta e específica, com níveis elevados de anticorpos neutralizantes e uma forte resposta de células T. Estudos de fase 3 das vacinas de mRNA contra a COVID-19, como a vacina BNT162b2 da Pfizer-BioNTech e a mRNA-1273 da Moderna, demonstraram taxas de eficácia superiores a 94% na prevenção da infecção sintomática. Além disso, observou-se uma excelente resposta imunológica em faixas etárias mais vulneráveis, como idosos, que geralmente apresentam respostas mais fracas a vacinas tradicionais.

4.1.2 Comparação com Vacinas Inativadas

As vacinas inativadas, como a CoronaVac (produzida pela Sinovac), utilizam uma abordagem mais tradicional, em que o vírus SARS-CoV-2 é cultivado e, posteriormente,



inativado quimicamente, tornando-o incapaz de se replicar. Essas vacinas contêm o patógeno inteiro, mas em uma forma "morta", que não prossegue com a infecção. Ao serem administradas, estimulam o sistema imunológico a reconhecer e combater o vírus. Embora essa tecnologia seja eficaz em várias doenças, como poliomielite e hepatite A, no caso da COVID-19, as vacinas inativadas demonstraram níveis de eficácia mais baixos em comparação com as vacinas de mRNA. Estudos indicam que a CoronaVac, por exemplo, possui eficácia geral na prevenção de infecções sintomáticas em torno de 50% a 60%, dependendo do cenário estudado.

O mecanismo imunogênico das vacinas inativadas é mais limitado, muitas vezes gerando uma resposta imune mais baixa em termos de anticorpos neutralizantes e uma menor ativação de células T, especialmente em comparação com as vacinas de mRNA. Isso pode ser parcialmente atribuído ao fato de que as vacinas inativadas não induzem a produção de proteínas virais dentro das células, o que resulta em menor apresentação de antígenos pelas moléculas MHC de classe I, fundamentais para a ativação de células T citotóxicas. Além disso, essas vacinas frequentemente necessitam de múltiplas doses e a inclusão de adjuvantes para aumentar a imunogenicidade. Apesar disso, as vacinas inativadas têm mostrado bons resultados na prevenção de casos graves e hospitalizações, particularmente em países de baixa e média renda, onde sua facilidade de armazenamento e logística são grandes vantagens.

4.1.3 Comparação com Vacinas Baseadas em Vetores Virais

As vacinas baseadas em vetores virais, como a vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) e a Sputnik V, utilizam adenovírus geneticamente modificados que são incapazes de se replicar, mas servem como veículo para introduzir o gene que codifica a proteína spike nas células do receptor. Semelhante às vacinas de mRNA, as vacinas de vetor viral também envolvem a produção intracelular da proteína spike, que é então apresentada à superfície celular, desencadeando uma resposta imune celular e humoral.

Apesar de induzirem uma resposta imunológica semelhante, as vacinas baseadas em vetores virais enfrentam desafios específicos. Um deles é o risco de imunogenicidade contra o próprio vetor viral. Como o adenovírus é um vírus comum, indivíduos



previamente expostos podem ter anticorpos preexistentes contra o vetor, o que pode reduzir a eficácia da vacina. Isso foi observado em estudos com a vacina da AstraZeneca, onde a eficácia geral foi de aproximadamente 70%, inferior à das vacinas de mRNA. Outro ponto de atenção é a possível diminuição da eficácia com doses de reforço, uma vez que a imunidade ao vetor pode aumentar após a primeira dose, limitando a eficácia das subsequentes.

Ainda assim, as vacinas baseadas em vetores virais mostraram-se bastante eficazes na prevenção de formas graves de COVID-19 e hospitalizações, sendo uma opção importante em países onde o custo e a infraestrutura de armazenamento das vacinas de mRNA são obstáculos. Além disso, a tecnologia de vetor viral oferece um processo de produção relativamente rápido e escalável, o que facilitou a rápida distribuição dessas vacinas durante a pandemia.

4.2 Vantagens e Desafios das Vacinas de mRNA

As vacinas de mRNA apresentam diversas vantagens em relação às outras plataformas. Primeiramente, sua rapidez de desenvolvimento é uma característica crucial em resposta a pandemias. Enquanto vacinas tradicionais podem levar anos para serem desenvolvidas, as vacinas de mRNA podem ser adaptadas rapidamente a novos patógenos, uma vez que o processo de produção envolve a síntese de uma sequência genética em vez de cultivar o vírus em grandes quantidades. Essa flexibilidade também permite que as vacinas de mRNA sejam facilmente ajustadas para novas variantes virais, como tem sido observado na resposta às variantes emergentes do SARS-CoV-2.

No entanto, as vacinas de mRNA não estão isentas de desafios. A necessidade de armazenamento em temperaturas ultrabaixas ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ no caso da vacina da Pfizer-BioNTech) impõe dificuldades logísticas significativas, especialmente em regiões com infraestrutura limitada. Embora a vacina da Moderna tenha um requisito de temperatura menos restritivo ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$), ainda assim representa um desafio para países de baixa e média renda. Além disso, a hesitação vacinal e a desinformação sobre a nova tecnologia também são barreiras que precisam ser superadas para uma implementação mais ampla.



Outro desafio a ser observado é o perfil de segurança. Embora as vacinas de mRNA sejam, de maneira geral, seguras, efeitos adversos raros, como a miocardite, têm sido relatados, especialmente entre homens jovens após a segunda dose. A longo prazo, ainda é necessário acompanhar a segurança dessas vacinas, à medida que dados contínuos de farmacovigilância são coletados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As vacinas de RNA mensageiro (mRNA) representaram um avanço sem precedentes no campo da imunização, oferecendo uma nova abordagem para a prevenção de doenças infecciosas, em especial no combate à pandemia de COVID-19. A capacidade dessas vacinas de gerar uma resposta imunológica robusta e eficaz, combinada com a rapidez no desenvolvimento e a adaptabilidade a novas variantes, destaca seu potencial transformador. Os estudos clínicos e observacionais realizados até o momento demonstraram que as vacinas de mRNA induzem altos níveis de anticorpos neutralizantes e uma resposta celular potente, com taxas de eficácia superiores às de vacinas inativadas e comparáveis ou superiores às de vacinas baseadas em vetores virais.

No entanto, é crucial reconhecer que o sucesso das vacinas de mRNA também está relacionado a desafios significativos. Do ponto de vista logístico, a exigência de armazenamento em temperaturas ultrabaixas impõe barreiras para sua distribuição em escala global, especialmente em países de baixa e média renda. Além disso, a aceitação pública e a hesitação vacinal, agravadas pela desinformação sobre essa nova tecnologia, precisam ser abordadas com campanhas de conscientização claras e baseadas em evidências científicas.

Outro ponto relevante são os eventos adversos raros, como a miocardite, que, embora tenham uma incidência baixa, destacam a necessidade de um monitoramento contínuo da segurança das vacinas de mRNA a longo prazo. A farmacovigilância rigorosa e estudos de seguimento serão essenciais para garantir a confiança pública e para ajustar possíveis protocolos de administração, se necessário.



Em termos comparativos, embora as vacinas de mRNA tenham demonstrado uma superioridade na eficácia geral contra o SARS-CoV-2, as vacinas inativadas e de vetor viral continuam desempenhando um papel importante em locais onde as vacinas de mRNA não são tão acessíveis. A combinação de diferentes plataformas vacinais pode ser uma estratégia eficaz para controlar pandemias futuras e garantir maior cobertura vacinal global.

As vacinas de mRNA apresentam um imenso potencial para além da COVID-19. A flexibilidade dessa plataforma para o desenvolvimento de imunizações contra outras doenças infecciosas, bem como seu uso emergente na imunoterapia contra o câncer e doenças autoimunes, abre novas perspectivas para a medicina preventiva e personalizada. A rápida modificação do mRNA para novas variantes de vírus ou mesmo para doenças diferentes faz com que essa tecnologia se destaque como uma das mais promissoras do século XXI.

Conclui-se, portanto, que as vacinas de mRNA não apenas transformaram o combate à pandemia de COVID-19, mas também oferecem um caminho promissor para o futuro da saúde pública global. Ainda que desafios logísticos e de segurança precisem ser enfrentados, os avanços contínuos no desenvolvimento e na aplicação desta tecnologia indicam que as vacinas de mRNA têm o potencial de revolucionar a prevenção de doenças em escala mundial. É fundamental que governos, instituições de saúde e a comunidade científica colaborem para superar as barreiras remanescentes, garantindo que os benefícios dessa tecnologia inovadora sejam acessíveis a todas as populações.

REFERÊNCIAS

1. POLACK, Fernando P. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. **New England journal of medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603-2615, 2020.



2. COCHRANE EMERGENCY AND CRITICAL CARE GROUP *et al.* Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2023, n. 3, 1996.
3. FIOLET, Thibault *et al.* Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 2, p. 202-221, 2022.
4. SZABÓ, Gábor Tamás; MAHINY, Azita Josefine; VLATKOVIC, Irena. COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments. **Molecular Therapy**, v. 30, n. 5, p. 1850-1868, 2022.
5. ALAMEH, Mohamad-Gabriel *et al.* Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. **Immunity**, v. 54, n. 12, p. 2877-2892. e7, 2021.
6. HADJ HASSINE, Ikbel. Covid-19 vaccines and variants of concern: a review. **Reviews in medical virology**, v. 32, n. 4, p. e2313, 2022.
7. GOTE, Vrinda *et al.* A comprehensive review of mRNA vaccines. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 3, p. 2700, 2023.
8. WANG, Yang *et al.* mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. **Molecular cancer**, v. 20, n. 1, p. 33, 2021.
9. PARK, Jung Woo *et al.* mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. **International journal of biological sciences**, v. 17, n. 6, p. 1446, 2021.
10. HAMED AZZAM, Shirin *et al.* Influence of COVID-19 mRNA vaccination on the efficacy and safety of Botulinum toxin type A injections. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 21, n. 9, p. 3663-3666, 2022.
11. LUXI, Nicoletta *et al.* COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: overview of current recommendations and pre-and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety. **Drug safety**, v. 44, n. 12, p. 1247-1269, 2021.
12. ZHOU, Wenshuo *et al.* Vaccines' new era-RNA vaccine. **Viruses**, v. 15, n. 8, p. 1760, 2023.
13. KON, Edo; ELIA, Uri; PEER, Dan. Principles for designing an optimal mRNA lipid nanoparticle vaccine. **Current opinion in biotechnology**, v. 73, p. 329-336, 2022.
14. YADAV, Tushar *et al.* Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 19, n. 1, p. 2191577, 2023.
15. KACKOS, Christina M. *et al.* mRNA vaccine mitigates SARS-CoV-2 infections and COVID-19. **Microbiology spectrum**, v. 11, n. 1, p. e04240-22, 2023.
16. ZINATIZADEH, Mohammad Reza *et al.* Efficacy of mRNA, adenoviral vector, and perfusion protein COVID-19 vaccines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112527, 2022.
17. CHEN, Jinjin; CHEN, Jianzhu; XU, Qiaobing. Current developments and challenges of mRNA vaccines. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v. 24, n. 1, p. 85-109, 2022.



18. SURESHCHANDRA, Suhas et al. Single-cell profiling of T and B cell repertoires following SARS-CoV-2 mRNA vaccine. **JCI insight**, v. 6, n. 24, 2021.
19. BENJAMINI, Ohad et al. Safety and efficacy of the BNT162b mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Haematologica**, v. 107, n. 3, p. 625, 2022.
20. THOMAS, Stephen J. et al. Efficacy and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in participants with a history of cancer: subgroup analysis of a global phase 3 randomized clinical trial. **Vaccine**, v. 40, n. 10, p. 1483-1492, 2022.
21. FEIKIN, Daniel R. et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. **The lancet**, v. 399, n. 10328, p. 924-944, 2022.
22. LE GARS, Mathieu et al. Immunogenicity and efficacy of Ad26. COV2. S: An adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. **Immunological reviews**, v. 310, n. 1, p. 47-60, 2022.
23. LE GARS, Mathieu et al. Immunogenicity and efficacy of Ad26. COV2. S: An adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. **Immunological reviews**, v. 310, n. 1, p. 47-60, 2022.
24. SANTIMANO, Antonio J. et al. Efficacy and Clinical Outcomes of mRNA COVID-19 Vaccine in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Intervirology**, v. 67, n. 1, p. 40-54, 2024.
25. TSENG, Hung Fu et al. mRNA-1273 bivalent (original and Omicron) COVID-19 vaccine effectiveness against COVID-19 outcomes in the United States. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 5851, 2023.
26. FRENCK JR, Robert W. et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 3, p. 239-250, 2021.
27. ANDREWS, Nick et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B. 1.1. 529) variant. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 16, p. 1532-1546, 2022.
28. PERRY, Christopher et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Blood advances**, v. 5, n. 16, p. 3053-3061, 2021.]
29. HỒ, Nhân Thị et al. Safety, immunogenicity and efficacy of the self-amplifying mRNA ARCT-154 COVID-19 vaccine: pooled phase 1, 2, 3a and 3b randomized, controlled trials. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 4081, 2024.
30. GODA, Yasufumi et al. Efficacy and safety of the SARS-CoV-2 mRNA vaccine in lung transplant recipients: a possible trigger of rejection. **General Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 71, n. 4, p. 251-257, 2023.
31. SHI, Ruimeng et al. Long-term stability and immunogenicity of lipid nanoparticle COVID-19 mRNA vaccine is affected by particle size. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 20, n. 1, p. 2342592, 2024.



32. MCKEIGUE, Paul M. et al. Vaccine efficacy against severe COVID-19 in relation to delta variant (B. 1.617. 2) and time since second dose in patients in Scotland (REACT-SCOT): a case-control study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 6, p. 566-572, 2022.
33. TANNIS, Ayzsa. SARS-CoV-2 Epidemiology and COVID-19 mRNA Vaccine Effectiveness Among Infants and Children Aged 6 Months–4 Years—New Vaccine Surveillance Network, United States, July 2022–September 2023. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 72, 2023.
34. REYNOLDS, Lia et al. Vaccine efficacy against SARS-CoV-2 for Pfizer BioNTech, Moderna, and AstraZeneca vaccines: a systematic review. **Frontiers in Public Health**, v. 11, p. 1229716, 2023.
35. SALARI, Nader et al. Efficacy of COVID-19 vaccines by race and ethnicity. **Public Health**, v. 208, p. 14-17, 2022.
36. ZHOU, Huan et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA vaccine (Omicron BA. 5) LVRNA012: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1407826, 2024.
37. MUDD, Philip A. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans. **Cell**, v. 185, n. 4, p. 603-613. e15, 2022.
38. ULUCAY, Ayse Sena; SINGH, Gaaminepreet; KANURI, Sri Harsha. Do COVID-19 viral infection and its mRNA vaccine carry an equivalent risk of myocarditis? Review of the current evidence, insights, and future directions. **Indian Heart Journal**, 2023.
39. KYAW, Moe H. et al. Evidence synthesis and pooled analysis of vaccine effectiveness for COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 as a heterologous booster after inactivated SARS-CoV-2 virus vaccines. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 19, n. 1, p. 2165856, 2023.