

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 12

VACINAS DE RNA: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

ANA VALÉRIA SANTOS DOS REIS¹
ALEX RICARDO FERREIRA²

1. Discente – Medicina da Universidade Tiradentes.

2. Docente – Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes.

Palavras-chave

Vacinação; Vacinas de mRNA; Imunização.

DOI

10.59290/0908151225

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A descoberta da vacinação no final do século XVII representou um divisor de águas na história da medicina. Após um experimento pioneiro em 1796, que inoculou material de lesões de vaca infectada por *cowpox* em um jovem, percebeu-se que a exposição prévia a essa forma branda de vírus conferia proteção contra a varíola (RAJA & JOTHY, 2024). Essa inovação científica, baseada em observação clínica e experimentação controlada, estabeleceu as bases conceituais da imunização e abriu caminho para o desenvolvimento de vacinas contra inúmeras outras enfermidades infecciosas (MONTEIRO *et al.*, 2023).

A importância das vacinas transcende a dimensão individual e manifesta-se no impacto coletivo sobre a humanidade. Graças a programas de imunização em massa, foi possível erradicar ou reduzir drasticamente doenças como o sarampo, a difteria e a coqueluche (FACCIOLÀ & VISALLI, 2023). Por tal motivo, a vacinação está consolidada como a ferramenta preventiva mais eficaz da medicina moderna, contribuindo para o aumento da expectativa de vida e a melhoria da qualidade de vida e saúde em escala global (RAJA & JOTHY, 2024).

Inseridas nesse panorama, as vacinas de RNA mensageiro (mRNA) representam um novo marco na história da imunização, fruto de avanços científicos que começaram a ser delineados ainda no final do século XX. Inicialmente consideradas instáveis e de difícil aplicação clínica, essas vacinas só ganharam força a partir de melhorias no desenho molecular, na estabilização de nucleotídeos e no uso de nanopartículas lipídicas como veículos de entrega, fatores que permitiram sua consolidação como uma plataforma inovadora em imunização preventiva e terapêutica (MARIUZZO *et al.*, 2024).

A emergência sanitária global causada pelo vírus SARS-CoV-2, caracterizada como pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), acelerou de maneira inédita o desenvolvimento e a aplicação dessa tecnologia. Em poucos meses, vacinas como a BNT162b2 (Pfizer – BioNTech) e a mRNA-1273 (Moderna) impactaram a comunidade científica apresentando eficácia superior a 90% em ensaios clínicos de fase III, o que comprovava a viabilidade da plataforma de RNA em larga escala (BLAKNEY *et al.*, 2021).

A aplicação em massa durante a pandemia demonstrou não apenas a eficácia contra a infecção pelo SARS-CoV-2, mas também a capacidade de adaptação rápida frente ao surgimento de variantes. Essa flexibilidade, derivada da facilidade em redesenhar a sequência genética do antígeno de interesse, posicionou as vacinas de mRNA como ferramentas estratégicas para o enfrentamento de epidemias futuras (CHEN *et al.*, 2024).

Apesar do protagonismo na luta contra a Covid-19, a relevância das vacinas de RNA ultrapassa o contexto pandêmico. Pesquisas recentes investigam sua aplicabilidade em diversas áreas, ao exemplo de seu uso no tratamento de cânceres e na prevenção de outras doenças infecciosas (WEI & HUI, 2022). Tal versatilidade confirma a mudança de paradigma no campo da imunização, antes centrado em plataformas proteicas e virais tradicionais.

Dessa forma, as vacinas de RNA consolidam-se como uma das mais promissoras inovações da medicina contemporânea. Sua rápida produção, elevada eficácia, segurança e potencial de aplicação em múltiplos cenários de saúde pública reforçam a expectativa de que desempenharão papel central no enfrentamento de doenças infecciosas e crônicas nas próximas décadas (WANG & YUAN, 2024).

O objetivo deste estudo foi abordar as perspectivas futuras para as vacinas de RNA, já que essa plataforma está em foco no meio científico, inseridas em um amplo leque de possibilidades para sua aplicação no âmbito da saúde mundial. Assim, a construção do presente capítulo pretende contemplar as novas variantes das vacinas de RNA e suas funções, além de explorar o uso dessas plataformas no combate a doenças de origem infecciosa ou não.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de junho a setembro de 2025, na qual foram empregadas as plataformas CAPES e Science.gov, junto das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed) e SciELO. Utilizou-se os descritores: Vacinas, Vacinas de mRNA, RNA Circular, Vacinas contra Covid-19, Vacinas Anticâncer. Desta busca, foram encontrados 410 periódicos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão aplicados foram: artigos em português e inglês, publicados no período de 2020 a 2025 e que abordavam de forma integral as temáticas propostas para esta pesquisa, sendo estudos do tipo metanálise, ensaio clínico randomizado ou revisão de literatura, disponibilizados gratuitamente na íntegra. Já os critérios de exclusão consistiram em artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 26 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando mecanismo de ação das vacinas de mRNA, aplicações da mes-

ma em doenças infecciosas no pós-pandemia, novas variantes das vacinas de mRNA, o emprego das vacinas de RNA no combate ao câncer e os desafios que essa plataforma ainda enfrenta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismo de ação das vacinas de mRNA

Entende-se que as vacinas de RNA mensageiro (mRNA) utilizam o próprio maquinário celular do hospedeiro para produzir antígenos específicos, desencadeando respostas imunológicas adaptativas robustas. Diferentemente das vacinas convencionais, que introduzem antígenos prontos ou patógenos atenuados, as vacinas de mRNA entregam sequências genéticas que codificam proteínas virais de interesse, como a proteína *spike* do SARS-CoV-2, possibilitando uma resposta imune semelhante àquela gerada em infecções naturais, mas sem risco de doença (BETTINI & LOCCI, 2021).

Após a administração, geralmente por via intramuscular, o mRNA encontra-se encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNPs). Essas estruturas possuem função dupla: proteger a molécula de mRNA da degradação por ribonucleases e facilitar sua internalização pelas células do hospedeiro, especialmente células musculares e apresentadoras de antígeno. Além disso, as LNPs apresentam propriedades imunomodulatórias, atuando como adjuvantes ao estimular receptores da imunidade inata (WANG & YUAN, 2024).

Uma vez internalizado, o complexo LNP-mRNA sofre endocitose e, subsequentemente, fusão com membranas endossomais, liberando o mRNA no citoplasma (WANG & YUAN, 2024). Diferentemente dos vetores de DNA, não há necessidade de entrada nuclear, visto que a tradução do mRNA ocorre diretamente

nos ribossomos citoplasmáticos. Essa característica confere rapidez ao processo de síntese antigênica e reduz potenciais riscos de integração genômica (MARIUZZO *et al.*, 2024).

O mRNA liberado é traduzido em proteínas virais que sofrem processamento intracelular e são expostas na superfície celular por meio das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Antígenos endógenos são apresentados no MHC classe I, ativando linfócitos T CD8+, enquanto proteínas secretadas ou fagocitadas podem ser processadas e apresentadas em MHC classe II, estimulando linfócitos T CD4+ auxiliares (BLAKNEY *et al.*, 2021).

A ativação dos linfócitos T auxiliares é crucial, pois promove a maturação de linfócitos B nos centros germinativos dos linfonodos. Esse processo resulta na produção de plasmócitos secretando anticorpos neutralizantes de alta afinidade e na formação de células B de memória, responsáveis por respostas rápidas em exposições subsequentes ao patógeno. Dessa forma, há indução coordenada de imunidade humoral e celular, aumentando a eficácia protetora da vacina (BETTINI & LOCCI, 2021).

Outro ponto crucial para a eficácia das vacinas de mRNA relaciona-se às alterações químicas incorporadas às moléculas. A substituição de nucleosídeos naturais por análogos, como a N1-metil-pseudouridina, aumenta a estabilidade do mRNA e reduz a ativação exacerbada de sensores da imunidade inata, como os receptores *toll-like* (TLRs) e o RIG-I. Essas modificações permitem maior produção de antígeno com menor reatogenicidade, favorecendo o equilíbrio entre imunogenicidade e segurança (CHEN *et al.*, 2024).

Além disso, o desenho antigênico desempenha papel central. No caso das vacinas contra a Covid-19, optou-se por utilizar versões estabilizadas da proteína *spike* em conformação de pré-fusão, garantindo maior exposição de epítomos

neutralizantes e, consequentemente, maior eficácia na geração de anticorpos neutralizantes (MCCAFFERTY *et al.*, 2022). Essa estratégia de engenharia molecular exemplifica como o conhecimento estrutural do patógeno orienta o sucesso da plataforma de mRNA.

É importante destacar que as vacinas de mRNA também apresentam capacidade de induzir respostas imunológicas de longa duração. Estudos clínicos demonstraram a persistência de células T de memória e níveis significativos de anticorpos neutralizantes meses após a imunização. Embora ocorra declínio gradual da imunidade humoral, a memória celular contribui para proteção sustentada contra formas graves da doença (BUTT *et al.*, 2022).

Em síntese, o mecanismo de ação das vacinas de mRNA combina inovação biotecnológica e fundamentos da imunologia adaptativa (LEONARDELLI *et al.*, 2021). O emprego de nanopartículas lipídicas, modificações estruturais do mRNA, seleção criteriosa de antígenos e indução coordenada de respostas celulares e humorais explica a alta eficácia dessas vacinas frente à Covid-19 e sustenta sua expansão para outras áreas, como a oncologia e a prevenção de doenças autoimunes (CHANDRA *et al.*, 2024).

Novas aplicações das vacinas de RNA em doenças infecciosas no pós-Covid-19

Entre os principais alvos explorados para essa modalidade de imunização, destaca-se o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Apesar de décadas de pesquisa, ainda não existe uma vacina eficaz aprovada contra o HIV (MU *et al.*, 2021). Nesse contexto, a tecnologia de vacinas de mRNA oferece vantagens, como a possibilidade de induzir respostas humorais e celulares efetivas e a flexibilidade para inserir múltiplos antígenos em uma mesma formulação. As estratégias desenvolvidas até o momento visam estimular a produção de anticorpos

amplamente neutralizantes (bnAbs), capazes de bloquear diferentes variantes do vírus, e a ativação de linfócitos T citotóxicos, fundamentais para a eliminação de células infectadas (MU *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de vacinas de mRNA contra o HIV enfrenta, no entanto, desafios específicos. A diversidade genética do vírus e sua capacidade de escapar da resposta imune dificultam a indução de bnAbs eficazes. Para contornar essa limitação, pesquisas recentes têm explorado protocolos de imunização sequencial, nos quais diferentes imunógenos são administrados de forma programada, guiando o amadurecimento de células B até a produção de anticorpos neutralizantes de amplo espectro (MU *et al.*, 2021).

Outro exemplo que vem sendo estudado é a aplicação dessa plataforma contra o vírus da raiva. Vacinas de mRNA contra a raiva têm se mostrado promissoras em modelos pré-clínicos, proporcionando respostas imunológicas rápidas e potentes, com potencial de substituir as formulações convencionais e de aumentar a cobertura vacinal em regiões endêmicas (FANG *et al.*, 2024).

Além de HIV e raiva, há um crescente interesse em aplicar vacinas de mRNA em outras doenças infecciosas, como zika, influenza e vírus sincicial respiratório (RSV) (CHAUDHARY *et al.*, 2021). No caso da influenza, por exemplo, vacinas de mRNA já demonstraram induzir respostas de células T foliculares auxiliares e a formação de centros germinativos, elementos fundamentais para a geração de memória imunológica duradoura. Essa característica pode superar limitações das vacinas tradicionais, que frequentemente apresentam eficácia reduzida devido à variabilidade antigênica sazonal do vírus (LEONARDELLI *et al.*, 2021). O RSV tem sido alvo de ensaios pré-clínicos com vacinas de mRNA capazes de induzir altos

títulos de anticorpos neutralizantes (LEONARDELLI *et al.*, 2021).

Variantes das vacinas de RNA

Constatou-se, na revisão de literatura, o fato de que as limitações inerentes ao mRNA linear, como sua instabilidade frente a ribonucleases e a necessidade de doses relativamente altas, impulsionaram o desenvolvimento de novas variantes da plataforma de RNA, principalmente as vacinas de RNA circular (circRNA) e as vacinas de RNA autoamplificante (repRNA ou saRNA) (BLAKNEY *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2024).

O circRNA se trata de uma molécula de RNA em forma de anel, caracterizada pela ausência de extremidades 5' e 3', o que lhe confere alta resistência à degradação enzimática. Essa estabilidade prolonga sua meia-vida intracelular, permitindo maior tempo de tradução proteica e, conseqüentemente, resposta imunológica mais duradoura quando comparado ao mRNA linear (LIU *et al.*, 2022). Ademais, essas moléculas podem ser sintetizadas artificialmente com a inclusão de elementos como sítios internos de entrada de ribossomo (IRES), que permitem a tradução independente de cap, aumentando a flexibilidade na expressão de antígenos (ZHANG *et al.*, 2024).

As pesquisas recentes demonstraram que vacinas baseadas em circRNA não apenas mantêm níveis sustentados de expressão antigênica, mas também induzem respostas humorais e celulares mais completas. Estudos comparativos indicam que doses equivalentes de circRNA produzem maior proporção de anticorpos neutralizantes do que vacinas de mRNA, sugerindo maior eficiência imunológica (BU *et al.*, 2025). Tal característica é especialmente relevante em contextos de doenças infecciosas de rápida disseminação e em imunoterapia contra tumores,

nos quais a persistência do antígeno é fundamental.

Outro desenvolvimento inovador corresponde às vacinas de RNA replicativo (repRNA ou saRNA), derivadas de vírus de RNA de fita simples. Essas moléculas contêm regiões não estruturais que codificam polimerases dependentes de RNA, conferindo-lhes a capacidade de autorreplicação no citoplasma da célula hospedeira (TANG *et al.*, 2025). Dessa forma, uma única molécula de repRNA pode originar milhões de cópias intracelulares, aumentando significativamente a produção do antígeno e reduzindo a necessidade de doses elevadas (BLAKNEY *et al.*, 2021).

As vacinas repRNA apresentam vantagens adicionais, como a indução de imunidade celular mais pronunciada, especialmente respostas mediadas por linfócitos T CD8+, fundamentais na defesa contra vírus intracelulares e células tumorais. Além disso, a produção de RNA de dupla fita durante a replicação funciona como adjuvante natural, estimulando vias inatas do sistema imune (TANG *et al.*, 2025).

Apesar das vantagens, tanto as vacinas de circRNA quanto as de repRNA ainda se encontram em estágios iniciais de desenvolvimento clínico. A circularização de RNAs *in vitro* ainda apresenta baixa eficiência, e os sistemas de entrega carecem de maior especificidade para diferentes tecidos. No caso das vacinas repRNA, a resposta imune inata exacerbada pode limitar a expressão prolongada dos antígenos e gerar efeitos adversos, exigindo formulações otimizadas que equilibrem segurança e eficácia (BU *et al.*, 2025).

Do ponto de vista de aplicabilidade, essas novas variantes de vacinas de RNA apresentam enorme potencial não apenas contra agentes infecciosos, mas também na oncologia, dada sua capacidade de induzir respostas imunes celula-

res robustas e sustentadas. Ensaios recentes sugerem que circRNA e repRNA podem ser integrados a estratégias de vacinas terapêuticas contra diferentes tipos de câncer, expandindo o espectro da imunoterapia de precisão (BU *et al.*, 2025; TANG *et al.*, 2025).

Uso de vacinas de RNA no combate ao câncer

O sucesso das vacinas de RNA contra o SARS-CoV-2 acelerou a translação dessa tecnologia para a oncologia, permitindo o desenvolvimento de formulações personalizadas (HUFF *et al.*, 2022). Foi observado que essas vacinas atuam por meio da entrega de sequências sintéticas que codificam antígenos tumorais, possibilitando que as células hospedeiras traduzam essas proteínas e as apresentem ao sistema imunológico. Essa estratégia estimula a resposta de linfócitos T citotóxicos e auxiliares, bem como a produção de anticorpos específicos, favorecendo o reconhecimento e a destruição das células neoplásicas. A ausência de risco de integração genômica e a rápida degradação do RNA contribuem para a segurança do seu uso em comparação com vacinas de DNA ou baseadas em vetores virais (LAILA *et al.*, 2024).

Também, as vacinas podem ser desenhadas para codificar neoantígenos derivados de mutações tumorais específicas de cada paciente, o que representa uma abordagem altamente individualizada. Ensaios clínicos com vacinas de RNA personalizadas mostraram a indução de respostas de células T específicas em tumores como melanoma e adenocarcinoma pancreático, que historicamente apresentam resistência a terapias convencionais (HUFF *et al.*, 2022).

Além do mRNA linear convencional, as novas variantes tecnológicas vêm sendo exploradas para essa finalidade. O circRNA, por apresentar maior estabilidade, é citado em diversos

estudos recentes, indicando seu potencial em tumores de difícil tratamento, como o melanoma, com resultados encorajadores em modelos pré-clínicos (ZHANG *et al.*, 2024).

Ainda, tem-se estudado o uso de vacinas com RNA autoamplificante (*self-amplifying mRNA* – SAM) que, por sua vez, é derivado de vírus de RNA de fita simples positiva e tem a capacidade de se replicar no interior da célula, aumentando de forma significativa a produção de proteínas tumorais-alvo. A utilização de SAM no contexto oncológico tem mostrado resultados promissores, sobretudo pela capacidade de induzir respostas imunes prolongadas e potentes (YANG & CUI, 2024).

Outra variante promissora é a RepRNA, que potencializa a expressão de antígenos tumorais por meio da atividade de polimerases virais preservadas em sua construção. Estudos demonstram que essa plataforma é capaz de induzir respostas celulares e humorais mais amplas e duradouras, configurando-se como uma ferramenta altamente atrativa para imunoterapia contra o câncer (TANG *et al.*, 2025).

O sucesso das vacinas de RNA também depende da escolha dos antígenos tumorais-alvo. Estratégias analisadas recentemente concentram-se no uso de neoantígenos, que não estão presentes em células normais e, portanto, são reconhecidos de forma mais eficiente pelo sistema imunológico. Essa abordagem minimiza a tolerância imunológica e amplia as chances de resposta antitumoral efetiva. Junto a isso, a combinação de múltiplos epítomos em uma única formulação vem sendo explorada para ampliar a resposta (LAILA *et al.*, 2024).

Do ponto de vista clínico, as vacinas de RNA vêm sendo testadas tanto em regimes isolados quanto em combinação com outras modalidades de imunoterapia, como inibidores de *checkpoint* imunológico (anti-PD-1/PD-L1 e

anti-CTLA-4). Os resultados preliminares sugerem sinergia entre as abordagens, uma vez que o RNA estimula a geração de células T específicas, enquanto os bloqueadores de *checkpoint* previnem a exaustão dessas células (WEI & HUI, 2022). Essa integração poderá representar um novo paradigma no tratamento oncológico.

Principais desafios da empregabilidade das vacinas de RNA

Na literatura, observa-se que dentre os principais entraves destacam-se questões relacionadas à estabilidade do RNA, complexidades na cadeia de distribuição, segurança em longo prazo e aceitação pública (KNEZEVIC *et al.*, 2021; MARIUZZO *et al.*, 2024).

Um dos obstáculos mais significativos refere-se à instabilidade intrínseca do RNA, que o torna suscetível à degradação por nucleases. Isso exige formulações sofisticadas, como nanopartículas lipídicas (LNPs), e condições rígidas de armazenamento e transporte. Tais fatores elevam os custos e dificultam a logística, sobretudo em países de baixa e média renda, comprometendo a equidade no acesso global às vacinas (LEONARDELLI *et al.*, 2021).

Outro desafio central reside na compreensão incompleta dos mecanismos de ação dessas vacinas. Embora estudos demonstrem elevada imunogenicidade, induzindo respostas humorais e celulares robustas, ainda existem lacunas quanto à duração da imunidade e aos possíveis efeitos adversos de longo prazo (CHANDRA *et al.*, 2024). Isso é particularmente relevante quando se considera a aplicação da plataforma de mRNA em contextos além das doenças infecciosas, como câncer e doenças autoimunes (WEI & HUI, 2022).

Do ponto de vista produtivo, a fabricação em larga escala demanda processos altamente padronizados e investimentos expressivos em

infraestrutura tecnológica. Embora a transcrição *in vitro* permita rapidez e flexibilidade, a escalabilidade e a redução de custos ainda configuram barreiras importantes. Ademais, a dependência de insumos específicos, como lipídios e enzimas, pode gerar gargalos produtivos e afetar a autonomia tecnológica de diferentes países (KNEZEVIC *et al.*, 2021).

Adicionalmente, a hesitação vacinal constitui um entrave não técnico, mas social, que impacta diretamente a empregabilidade das vacinas de RNA. A desinformação sobre segurança e eficácia, somada à desconfiança em relação às tecnologias inovadoras, reforça a necessidade de políticas de comunicação científica transparentes e de estratégias voltadas à ampliação da confiança pública (MARIUZZO *et al.*, 2024).

No campo das perspectivas futuras, merece destaque o desenvolvimento de vacinas de mucosa, especialmente as intranasais. Esse tipo de aplicação poderia induzir imunidade local, bloqueando a entrada do patógeno e reduzindo a transmissão, além de simplificar a administração ao dispensar seringas e equipes especializadas. Estudos experimentais, inclusive em modelos de SARS-CoV-2, já demonstraram respostas imunes protetoras após imunização intranasal, evidenciando a viabilidade dessa abordagem (KALIL, 2023).

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão integrativa evidenciam que as vacinas de RNA mensageiro se

consolidam como uma plataforma inovadora e altamente eficaz, cujo mecanismo de ação confere rapidez, segurança e capacidade de indução de respostas humorais e celulares duradouras.

Os resultados demonstram que, para além da Covid-19, essa tecnologia apresenta potencial contra diversas doenças infecciosas, como HIV, influenza e vírus sincicial respiratório, superando limitações de vacinas convencionais em cenários de alta variabilidade genética.

As variantes tecnológicas, como circRNA e repRNA, representam avanços importantes ao ampliar a estabilidade, a potência imunológica e a possibilidade de aplicações em áreas emergentes, sobretudo na oncologia.

Na imunoterapia contra o câncer, as vacinas de RNA se destacam pela personalização baseada em neoantígenos e pela integração com outras modalidades terapêuticas, configurando um novo paradigma no tratamento de tumores resistentes.

Conclui-se que, embora existam desafios relacionados à estabilidade molecular, logística de distribuição e hesitação vacinal, as vacinas de RNA representam um marco no campo da imunização e devem ocupar papel central nas estratégias de saúde global, exigindo contínuo investimento científico e tecnológico para sua plena consolidação. Estudos futuros deverão priorizar a otimização das formulações, o desenvolvimento de vias alternativas de administração e a ampliação do acesso equitativo a essa tecnologia em escala global.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, P. *et al.* Safety and immunogenicity of an optimized self-replicating RNA platform for low dose or single dose vaccine applications: a randomized, open label Phase I study in healthy volunteers. *Nature Communications*, v. 16, 2025. doi: 10.1038/s41467-025-55843-9.
- BETTINI, E. & LOCCI, M. SARS-CoV-2 mRNA vaccines: immunological mechanism and beyond. *Vaccines*, v. 9, p. 147, 2021. doi: 10.3390/vaccines9020147.
- BLAKNEY, A.K. *et al.* An update on self-amplifying mRNA vaccine development. *Vaccines*, v. 9, p. 97, 2021. doi: 10.3390/vaccines9020097.
- BU, T. *et al.* Expanding the potential of circular RNA (circRNA) vaccines: a promising therapeutic approach. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, 2025. doi: 10.3390/ijms26010379.
- BUTT, A.A. *et al.* Relative vaccine effectiveness of a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 messenger RNA vaccine booster dose against the Omicron variant. *Clinical Infectious Diseases*, v. 75, p. 2161, 2022. doi: 10.1093/cid/ciac328.
- CHANDRA, S. *et al.* mRNA vaccines: a new era in vaccine development. *Oncology Research*, v. 32, p. 1543, 2024. doi: 10.32604/or.2024.043987.
- CHEN, Z. *et al.* Global research on RNA vaccines for COVID-19 from 2019 to 2023: a bibliometric analysis. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1259788, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1259788.
- CORRÊA FILHO, H.R. & RIBEIRO, A.A. Vacinas contra a Covid-19: a doença e as vacinas como armas na opressão colonial. *Saúde em Debate*, v. 45, p. 5, 2021. doi: 10.1590/0103-1104202112800.
- FIGUEIREDO, B.Q. *et al.* Vacinas de mRNA contra a Covid-19: aberta uma nova janela no campo da imunologia. *Research, Society and Development*, v. 10, e246101018818, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i10.18818.
- KALIL, J. Vacinas passado e futuro: reflexões para discussão. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, v. 7, p. 325, 2023.
- KNEZEVIC, I. *et al.* Development of mRNA vaccines: scientific and regulatory issues. *Vaccines*, v. 9, p. 81, 2021. doi: 10.3390/vaccines9020081.
- LAILA, U.E. *et al.* Emerging prospects of mRNA cancer vaccines: mechanisms, formulations, and challenges in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1448489, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1448489.
- LEONARDELLI, L. *et al.* Literature mining and mechanistic graphical modelling to improve mRNA vaccine platforms. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 738388, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.738388.
- LIU, X. *et al.* Circular RNA: an emerging frontier in RNA therapeutic targets, RNA therapeutics, and mRNA vaccines. *Journal of Controlled Release*, v. 348, p. 84, 2022. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.05.043.
- MARIUZZO, I.C.A. *et al.* Vacinas de mRNA: mecanismo de imunogenicidade e eficácia comparada a outras plataformas vacinais. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, p. 2537, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n10p2548-2561.
- MCCAFFERTY, S. *et al.* A dual-antigen self-amplifying RNA SARS-CoV-2 vaccine induces potent humoral and cellular immune responses and protects against SARS-CoV-2 variants through T cell-mediated immunity. *Molecular Therapy*, v. 30, p. 2968, 2022. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.04.014.
- MENEGALI, B.T. *et al.* Vertical transmission of maternal COVID-19 antibodies after CoronaVac vaccine: a case report. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, e0385, 2021. doi: 10.1590/0037-8682-0385-2021.
- MU, Z. *et al.* HIV mRNA vaccines: progress and future paths. *Vaccines*, v. 9, p. 134, 2021. doi: 10.3390/vaccines9020134.
- RAJA, N. & JOTHY, A. A. Edward Jenner's discovery of vaccination: impact and legacy. *Cureus*, v. 16, e68993, 2024. doi: 10.7759/cureus.68993.
- RANDO, H.M. *et al.* The coming of age of nucleic acid vaccines during COVID-19. *mSystems*, v. 8, e00928, 2023. doi: 10.1128/msystems.00928-22.
- SOUZA, D.A.B. *et al.* Relação dos efeitos colaterais com os tipos de vacinas da Covid-19. *Research, Society and Development*, v. 12, e10121243849, 2023. doi: 10.33448/rsd-v12i12.43849.
- TANG, L. *et al.* Replicon RNA vaccines: design, delivery, and immunogenicity in infectious diseases and cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 18, p. 43, 2025. doi: 10.1186/s13045-025-01694-2.

WANG, C. & YUAN, F. A comprehensive comparison of DNA and RNA vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 210, p. 115340, 2024. doi: 10.1016/j.addr.2024.115340.

WEI, J. & HUI, A.-M. The paradigm shift in treatment from Covid-19 to oncology with mRNA vaccines. *Cancer Treatment Reviews*, v. 107, p. 102405, 2022. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102405.

YANG, X. *et al.* Bibliometric analysis of RNA vaccines for cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, v. 19, p. 2231333, 2023. doi: 10.1080/21645515.2023.2231333.

ZHANG, Z. *et al.* Advances in engineering circular RNA vaccines. *Pathogens*, v. 13, p. 692, 2024. doi: 10.3390/pathogens13080692.