

PREVENÇÃO DO CÂNCER POR MEIO DE VACINAS

AUTOR

José Eduardo Azero ALSSUFFI

Rafaela Alves da SILVA

Pedro Victorelli EL-KADRE

Discentes do Curso de Medicina- UNILAGO

Silvia Messias BUENO

Docente do Curso de Medicina- UNILAGO

RESUMO

O artigo explora os significativos avanços na área de imunização como estratégia de prevenção do câncer, destacando o sucesso das vacinas contra o HPV na redução de incidências de câncer cervical e hepático, respectivamente. Além de detalhar os mecanismos de ação dessas vacinas, o artigo discute os desafios e embates que ainda permeiam o campo, como a aceitação pública, questões éticas relacionadas à vacinação em massa, a necessidade de mais pesquisas para desenvolver vacinas contra outros tipos de câncer e a disparidade no acesso a essas tecnologias em diferentes regiões do mundo. A análise abrange tanto os progressos científicos quanto as barreiras sociais e logísticas, enfatizando a importância de políticas públicas eficazes e campanhas educativas para ampliar a cobertura vacinal e, conseqüentemente, o impacto positivo na saúde pública global.

PALAVRAS - CHAVE

Câncer; Vacinas; Tecnologia

ABSTRACT

The article explores the significant advances in the area of immunization as a cancer prevention strategy, highlighting the success of vaccines against HPV in reducing the incidence of cervical and liver cancer, respectively. In addition to detailing the mechanisms of action of these vaccines, the article discusses the challenges and conflicts that still permeate the field, such as public acceptance, ethical issues related to mass vaccination, the need for more research to develop vaccines against other types of cancer and the disparity in access to these technologies in different regions of the world. The analysis covers both scientific progress and social and logistical barriers, emphasizing the importance of effective public policies and educational campaigns to expand vaccination coverage and, consequently, the positive impact on global public health.

Keywords: Cancer; Vaccines; Technology

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, com milhões de novos casos diagnosticados anualmente. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que cerca de 625 mil novos casos surgirão em 2023, com neoplasias malignas afetando diversas regiões anatômicas. Globalmente, o cenário é igualmente alarmante, com mais de 19 milhões de novos casos e aproximadamente 10 milhões de mortes relacionadas ao câncer em 2020, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Esses números ressaltam a urgência de estratégias eficazes de prevenção, capazes de reduzir a incidência e a mortalidade associadas à doença (KENSLE et al., 2016; ZARDO et al., 2014).

O câncer resulta de mutações genéticas que levam à proliferação descontrolada de células anormais. Essas mutações podem ser causadas por fatores genéticos, ambientais ou infecciosos. As vacinas contra o câncer funcionam estimulando o sistema imunológico a reconhecer e combater agentes infecciosos ou células cancerígenas específicas. Existem dois tipos principais de vacinas: profiláticas e terapêuticas. As vacinas profiláticas, como a do HPV, previnem infecções que podem levar ao desenvolvimento de câncer, introduzindo antígenos virais que induzem a produção de anticorpos. Quando o organismo é exposto ao vírus real, o sistema imunológico já está preparado para atacá-lo, impedindo a infecção e, conseqüentemente, o desenvolvimento do câncer. As vacinas terapêuticas, por outro lado, são administradas após o diagnóstico do câncer e têm como objetivo estimular o sistema imunológico a reconhecer e destruir células tumorais existentes. Elas utilizam antígenos tumorais específicos para treinar as células T do sistema imunológico a identificar e atacar as células cancerosas, contribuindo para a regressão do tumor e a prevenção de recidivas (FINN, 2014; PARDOLL, 1998; WEINER; SURANA; MURRAY, 2010).

Estudos têm demonstrado sua eficácia na prevenção de infecções persistentes por HPV e, conseqüentemente, na redução da incidência de câncer cervical. Além disso, a vacina é segura e bem tolerada, com eventos adversos geralmente limitados a reações locais leves no local da aplicação. A implementação de programas de vacinação em larga escala tem mostrado uma diminuição significativa nos casos de câncer relacionados ao HPV em diversos países, reforçando o valor dessa intervenção preventiva. No entanto, o uso de vacinas para a prevenção do câncer enfrenta vários embates. A hesitação vacinal, alimentada por desinformação e medos infundados sobre segurança, representa uma barreira significativa. Questões éticas também surgem, especialmente em relação à vacinação obrigatória em adolescentes. Além disso, a disparidade no acesso às

vacinas entre diferentes regiões e grupos socioeconômicos compromete a equidade dos benefícios proporcionados por essas intervenções (LUVISARO, 2015; NANNI et al., 2007; PORIA et al., 2024).

Expandir o uso de vacinas relacionadas ao câncer requer estratégias multifacetadas. Campanhas educativas robustas são essenciais para combater a desinformação e aumentar a aceitação pública. Políticas de saúde pública devem garantir acesso equitativo às vacinas, independentemente da localização geográfica ou condição socioeconômica. Investimentos contínuos em pesquisa são necessários para desenvolver novas vacinas contra outros tipos de câncer e melhorar as existentes. Enfrentar os embates relacionados ao uso de vacinas exige colaboração entre governos, organizações de saúde e comunidades, promovendo um ambiente de confiança e conscientização sobre os benefícios da imunização na prevenção do câncer (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011; FINN, 2017).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre o uso da vacina na prevenção do câncer.

2. METODOLOGIA

Este artigo é uma revisão bibliográfica sistemática para investigar a prevenção do câncer por meio de vacinas. A pesquisa foi conduzida em diversas bases de dados acadêmicas renomadas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar. Foram utilizados termos de busca como "vaccine", "cancer prevention", "HPV vaccine", e "cancer immunization". Os artigos foram selecionados com base em critérios de inclusão que consideravam estudos publicados nos últimos anos, artigos revisados por pares, e pesquisas que abordassem diretamente a eficácia, mecanismos de ação, benefícios, e desafios das vacinas contra o câncer.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Atualmente, a definição científica de câncer refere-se ao termo neoplasia, especificamente aos tumores malignos, como sendo uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células transformadas. Estatisticamente, em pesquisa realizada pela Organização Mundial da Saúde, o câncer é a terceira causa de óbitos no mundo e a segunda causa de mortes por doença no Brasil. Os fatores de risco de câncer podem ser encontrados no meio ambiente ou podem ser hereditários. A maioria dos casos (cerca de 80%) está relacionada ao meio ambiente, onde encontramos um grande número de fatores de risco. As alterações que geram as neoplasias podem ocorrer em genes especiais denominados protooncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os protooncogenes transformam-se em oncogenes, responsáveis pela malignização (transformação) das células normais, essas células alteradas passam então a se comportar de forma anormal, multiplicando-se de maneira descontrolada (ALMEIDA et al., 2005).

O cancro é um problema de saúde pública na nossa sociedade com uma incidência cada vez maior, com estimativas de cerca de 21,6 milhões de novos casos até 2030. Uma consideração importante ao abordar esta doença são as consideráveis repercussões negativas na qualidade de vida dos pacientes, devido ao próprio processo da doença, ao seu tratamento e à sua duração (OLIVEIRA et al., 2019).

O sistema imunológico desempenha um papel crucial na vigilância contra células anormais ou transformadas, um processo conhecido como imunovigilância do câncer. Inicialmente, alterações na homeostase tecidual causadas por inflamações ou infecções podem ser detectadas pelo sistema imunológico através do reconhecimento de moléculas antigênicas, incluindo antígenos tumorais, expressos por células anormais. À

medida que as células tumorais evoluem, no entanto, elas podem adquirir modificações antigênicas que permitem escapar da eliminação imunológica. Para direcionar esse processo em direção à eliminação, vacinas baseadas em antígenos tumorais têm sido desenvolvidas. Embora as vacinas terapêuticas contra o câncer tenham sido amplamente testadas em pacientes com câncer avançado, enfrentaram desafios significativos devido ao ambiente tumoral imunossupressor. Portanto, a administração de vacinas preventivas durante estágios pré-malignos da doença mostra-se promissora, agindo antes que a supressão imunológica associada ao tumor se estabeleça. Esta abordagem tem potencial para melhorar a imunovigilância do câncer, como demonstrado por resultados encorajadores em estudos imunológicos e clínicos recentes (FINN, 2017).

A vacinação profilática tem mostrado serem altamente eficaz e segura em modelos animais, indicando que indivíduos saudáveis podem gerar respostas imunes contra antígenos tumorais expressos em tumores, respostas estas que não causam autoimunidade e podem reduzir significativamente o risco de câncer. Portanto, vacinas baseadas em antígenos tumorais diferencialmente expressos entre tumores e células normais, e cuja segurança e eficácia foram comprovadas em modelos animais e, na medida do possível, em ensaios clínicos, devem ser consideradas como principais candidatas para a prevenção profilática do câncer (FINN, 2014).

A aplicação de vacinas profiláticas, que visam impedir a ocorrência de câncer ou a progressão de doenças pré-malignas, tem sido considerada há quase duas décadas. No entanto, dois conceitos dominantes atrasaram seu desenvolvimento: a ideia de que antígenos não virais e não mutados associados a tumores são muito semelhantes a autoantígenos, podendo causar autoimunidade, e a crença de que a indução de autoimunidade é necessária para o efeito antitumoral. Esses conceitos levaram à aceitação das vacinas contra o câncer apenas em pacientes com doença avançada, com poucas opções restantes. No entanto, modelos animais, que se tornaram progressivamente mais representativos das doenças humanas, mostraram que a vacinação profilática contra antígenos tumorais não virais e não mutados pode ser altamente eficaz e segura. Estes modelos também revelaram que, embora tumores estabelecidos respondam marginalmente à vacinação terapêutica, a prevenção do câncer é significativamente eficaz. Além disso, estudos em humanos demonstram que respostas imunes espontâneas contra antígenos tumorais no momento do diagnóstico estão associadas a prognósticos favoráveis, sugerindo várias etapas na evolução do tumor em que as vacinas poderiam ser aplicadas para interceptar a progressão do câncer (FINN, 2014).

Vacinas profiláticas desenvolvidas para prevenir o câncer podem também demonstrar eficácia terapêutica contra metástases estabelecidas, mesmo que sua ação seja limitada em estágios iniciais do câncer. A vacina anti-HER-2/neu testada em camundongos transgênicos mostrou uma significativa inibição no desenvolvimento de metástases pulmonares, especialmente quando combinada com anticorpos anti-CD25 para suprimir células T reguladoras. Esse efeito terapêutico foi acompanhado por uma ativação robusta do sistema imunológico, incluindo células T auxiliares, citocinas como IFN- γ e IL-4, e produção de anticorpos anti-HER-2/neu. Avanços recentes revelam que vacinas projetadas para imunoprevenção, como aquelas direcionadas contra HER-2/neu, não apenas protegem contra a formação de tumores primários, mas também demonstram potencial terapêutico significativo contra metástases, embora por meio de mecanismos imunológicos distintos. Esses achados sugerem um novo caminho promissor para a aplicação clínica de vacinas imunopreventivas como uma estratégia multifacetada no tratamento do câncer (NANNI et al., 2007).

As células T citotóxicas (CTL) de pacientes com adenocarcinomas epiteliais conseguem reconhecer a expressão anormal das moléculas de mucina MUC1 em células cancerígenas, direcionando-as para destruição. Após essa descoberta, a clonagem do primeiro gene que codifica um antígeno em células de melanoma humano confirmou a capacidade das células T humanas de reconhecer antígenos tumorais. Com a caracterização dos

primeiros antígenos tumorais definidos molecularmente, houve uma explosão de descobertas na área, resultando na identificação de centenas de antígenos candidatos e no desenvolvimento de novos métodos de detecção. O entusiasmo em torno da identificação de antígenos tumorais específicos se deu pelo seu potencial de serem incorporados em vacinas de nova geração, como proteínas, peptídeos, DNA ou RNA, que poderiam estimular ou aumentar a imunidade antitumoral existente, levando à eliminação do câncer e à criação de memória imunológica de longo prazo para prevenir recidivas (PARDOLL, 1998).

Vacinas contra o câncer representam uma promissora fronteira na imunoterapia, especialmente em contextos de alto risco como a doença inflamatória intestinal (DII) associada ao câncer de cólon. A estratégia de vacinação demonstra um potencial significativo ao direcionar o antígeno MUC1 em camundongos predispostos à DII e posterior câncer de cólon. Ao atrasar a progressão da inflamação inicial e prevenir a transição para o câncer, essa vacina não só induziu respostas imunes específicas contra MUC1, mas também modulou os ambientes local e sistêmico, reduzindo a presença de células supressoras e neutrófilos no microambiente tumoral. Esses achados ilustram como estratégias de vacinação podem não apenas prevenir a carcinogênese inicial, mas também ter potencial terapêutico contra estágios avançados da doença, representando uma abordagem multifacetada e promissora na luta contra o câncer (WEINER; SURANA; MURRAY, 2010).

Exemplos como sipuleucel-T, que demonstrou benefícios de sobrevivência em pacientes com câncer de próstata após terapia local definitiva e vacinas idiótípicas que suprimiram linfoma folicular, ilustram o potencial das vacinas para interferir no desenvolvimento do câncer. No entanto, desafios significativos persistem, como a necessidade de gerar imunidade eficaz contra antígenos específicos do tumor sem desencadear toxicidade autoimune assim, apesar dos obstáculos, o potencial das vacinas preventivas contra o câncer continua promissor, com implicações significativas para a saúde pública e estratégias futuras de prevenção de doenças malignas (WEINER; SURANA; MURRAY, 2010).

Este momento é transformador na prevenção do câncer, incluindo detecção precoce, impulsionado por avanços significativos em medicina de precisão e imuno-oncologia. Progressos notáveis em sequenciamento de genoma completo, análise de big data, tecnologias baseadas em sangue e compreensão aprofundada do microambiente imune tumoral (TME) abriram possibilidades sem precedentes para explorar a biologia da pré-malignidade. A rápida pesquisa e descoberta nesses campos têm sido marcadas por avanços como a detecção de mutações de driver em DNA circulante de células livres de pacientes com lesões pré-malignas, a demonstração da hematopoiese clonal como estado pré-maligno, e estudos clínicos controlados que validaram marcadores moleculares para detecção precoce de vários tipos de câncer. Além disso, a identificação do HPV como causa principal de vários tipos de câncer oferece novas oportunidades para intervenções de saúde pública eficazes. Estes avanços não apenas estão revolucionando a terapia do câncer, mas também estão moldando o futuro da prevenção do câncer, destacando a necessidade de uma abordagem integrada que inclua um Atlas do Genoma Pré-Câncer para orientar intervenções personalizadas em saúde pública (KENSLE et al., 2016).

Os avanços notáveis em tecnologias como NGS, biópsia líquida e análise computacional estão revolucionando a prevenção do câncer, através da integração da medicina de precisão e da oncologia imunológica. Estas ferramentas proporcionam uma compreensão sem precedentes da biologia da pré-malignidade, identificando eventos genômicos e epigenéticos que iniciam e impulsionam a progressão para o câncer. Estudos recentes têm destacado a detecção de mutações condutoras em pacientes com lesões pré-malignas, além de oferecer alvos moleculares cruciais para estratégias de prevenção e detecção precoce, como validação de classificadores genômicos para câncer de pulmão e perspectivas promissoras para cânceres de pâncreas, fígado e ovário. Esses avanços têm potencializado a personalização de intervenções preventivas,

incluindo o uso de agentes como aspirina e outros direcionados à via da prostaglandina. As mutações de predisposição têm orientado novas abordagens terapêuticas e preventivas, como o uso de inibidores de PARP em portadores de mutações BRCA e LS. O sucesso das vacinas contra o HPV e inibidores de checkpoint imunológico para terapia do câncer tem gerado um entusiasmo crescente pela imunoprevenção, incluindo o desenvolvimento de vacinas voltadas para drivers genéticos pré-malignos como mutações EGFR, Kras e Hras. Essas abordagens promissoras não apenas estão transformando a prevenção do câncer, mas também estão definindo uma nova era de medicina de precisão e imunoprevenção (KENSLE et al., 2016).

O HPV é reconhecido como uma infecção prevalente globalmente, com alto potencial oncogênico ao infectar a mucosa genital, aumentando o risco de câncer cervical, que causa a morte de aproximadamente 231 mil mulheres por ano em todo o mundo, destacando-se como um grave problema de saúde pública. Para combater eficazmente essa infecção, foram desenvolvidas vacinas profiláticas, incluindo uma bivalente e outra quadrivalente, aprovadas no Brasil. Estas vacinas são projetadas para estimular uma resposta imunológica humoral, induzindo a produção de anticorpos contra partículas semelhantes ao vírus (VLPs), que imitam a estrutura do vírus sem conter seu DNA infeccioso. As VLPs são constituídas pelas proteínas L1 e L2 do capsídeo viral, utilizadas nos ensaios clínicos para desenvolver vacinas preventivas. Em contraste, vacinas terapêuticas exploram proteínas como E6 e E7, que desempenham um papel crucial na transformação celular e são alvo de resposta imunológica celular, visando sensibilizar o sistema imunológico para combater a infecção viral de forma direcionada (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011; ZARDO et al., 2014).

No Brasil, duas vacinas profiláticas contra o HPV foram aprovadas: a bivalente da GlaxoSmithKline em 2009 e a quadrivalente da Merck Sharp e Dohme em 2006. Estas vacinas são formuladas com a proteína L1 do capsídeo viral, produzidas por tecnologia recombinante para gerar partículas semelhantes ao vírus, focando nos tipos mais prevalentes associados às neoplasias cervicais, HPV16 e HPV18, que juntos são responsáveis por 70% dos casos dessas neoplasias. Com cerca de 40 genótipos de HPV que infectam a mucosa genital, incluindo 12 considerados carcinogênicos, o vírus não causa danos iniciais detectáveis, mas sua persistência pode levar a lesões no trato genital inferior, incluindo câncer. Em áreas com recursos limitados, onde programas de prevenção do câncer cervical são difíceis de implementar, as vacinas profiláticas demonstraram eficácia em países onde foram integradas ao calendário vacinal, reduzindo até 90% das manifestações do vírus. Esses resultados cientificamente comprovados destacam a importância da vacinação, especialmente em mulheres jovens sexualmente ativas, como uma estratégia eficaz para diminuir a incidência de infecções por HPV e, consequentemente, os custos associados aos tratamentos (ZARDO et al., 2014).

A vacinação contra o Papilomavírus Humano (HPV) é crucial para prevenir o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer cervical. Este estudo observacional e retrospectivo utilizou dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) entre 2013 e 2015, empregando análise de componentes principais, regressão linear multivariada e análise de séries temporais para entender as correlações e prever o impacto das variáveis estudadas ao longo do tempo. Ficou evidente que fatores como desempenho acadêmico e disponibilidade de profissionais de saúde especializados, como enfermeiros e ginecologistas, exercem uma influência significativa nas taxas de cobertura vacinal, especialmente em regiões menos desenvolvidas economicamente. Este estudo sublinha a importância de melhor informar o público-alvo sobre a vacina contra o HPV e de fortalecer a estruturação dos serviços de saúde, além de destacar a necessidade de estratégias educacionais integradas às campanhas de vacinação para maximizar a eficácia desses programas preventivos (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011; LUVISARO, 2015).

Além da vacina contra o HPV, há a vacina contra a hepatite B, sendo esta uma doença infecciosa, que aumenta as chances do desenvolvimento do câncer de fígado. A transmissão da hepatite B ocorre pelo contato com sangue contaminado e por meio do sexo sem proteção. Ela pode ser prevenida por meio da vacinação (FÁVERO, 2021).

O desenvolvimento de vacinas enfrenta desafios persistentes, mesmo com a eficácia demonstrada na redução de doenças patogênicas. Doenças emergentes e infecções complexas representam barreiras significativas para o desenvolvimento de vacinas eficazes, especialmente para populações com sistemas imunológicos comprometidos. Além das abordagens tradicionais, como vacinas inativadas ou vivas atenuadas, as tecnologias emergentes de vacinas não virais, como vacinas de partículas semelhantes a virais e vacinas de DNA/RNA, oferecem novas estratégias promissoras. A velocidade e eficácia demonstradas pelas vacinas de mRNA contra o SARS-CoV-2 marcaram um avanço significativo na história da vacinação. A rápida resposta ao desenvolvimento dessas vacinas, impulsionada pela tecnologia flexível de sequenciamento e produção sintética, destacou sua capacidade de adaptação às mutações virais emergentes. A aprovação e distribuição massiva dessas vacinas, como as desenvolvidas pela Moderna e Pfizer/BioNTech, não apenas mitigaram rapidamente a disseminação do vírus, mas também trouxeram esperança renovada para enfrentar futuras pandemias. O sucesso das vacinas de mRNA não só demonstrou sua eficácia na proteção contra doenças graves, mas também inspirou avanços adicionais na pesquisa e desenvolvimento de vacinas para outras doenças desafiadoras, reforçando seu potencial para transformar o futuro da saúde global (PORIA et al., 2024).

4. CONCLUSÃO

Para avançar efetivamente na prevenção do câncer através da vacinação, é crucial enfrentar os desafios existentes com abordagens inovadoras e investimentos substanciais. Um dos principais obstáculos é a seleção de antígenos tumorais adequados que possam desencadear respostas imunes potentes e específicas. Superar essa barreira requer pesquisa contínua para identificar e modificar antígenos que provoquem uma resposta imune sustentada e segura. Além disso, é fundamental entender melhor como modular os ambientes local e sistêmico para maximizar o impacto das vacinas na prevenção do câncer. Isso inclui não apenas o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, mas também a garantia de sua segurança, minimizando potenciais efeitos adversos. Para alcançar esses objetivos, é necessário aumentar significativamente os investimentos em pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra o câncer, além de promover sua popularização e aceitação pública. Estratégias educacionais robustas são essenciais para aumentar a conscientização sobre os benefícios das vacinas preventivas e mitigar preocupações sobre segurança e eficácia. Ao abordar esses desafios de maneira integrada, podemos abrir caminho para uma nova era na prevenção do câncer, transformando potencialmente o panorama da saúde global.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, V. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, 2005.

BORSATTO, A. Z.; VIDAL, M. L. B.; ROCHA, R. C. N. P. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57, n. 1, p. 67–74, 31 mar. 2011.

FÁVERO, N. **Dia da imunização: vacina como proteção ao câncer**. 2021. Disponível em: <https://ctcan.com.br/dia-da-imunizacao-vacina-como-protacao-ao-cancer/>. Acesso em: Julho de 2024.

FINN, O. J. The dawn of vaccines for cancer prevention. **Nature reviews. Immunology**, v. 18, n. 3, p. 183–194, 27 dez. 2017.

FINN, O. J. Vaccines for Cancer Prevention: A Practical and Feasible Approach to the Cancer Epidemic. **Cancer immunology research**, v. 2, n. 8, p. 708–713, 1 ago. 2014.

KENSLER, T. W. et al. Transforming Cancer Prevention through Precision Medicine and Immunoncology. **Cancer prevention research**, v. 9, n. 1, p. 2–10, 1 jan. 2016.

LUVISARO, B. M. O. Determinantes e impacto da vacina contra o HPV na mortalidade por câncer do colo uterino no Brasil. **Ufmg**, 2015.

NANNI, P. et al. Antimetastatic Activity of a Preventive Cancer Vaccine. **Cancer research**, v. 67, n. 22, p. 11037–11044, 15 nov. 2007.

OLIVEIRA, T.P.C. et al. As doenças psicossomáticas como causa do câncer de mama em mulheres. **Revista Saúde e Ciência online**, v. 8, n. 2, p.33-39, 2019.

PARDOLL, D. M. Cancer vaccines. **Nature medicine**, v. 4, n. S5, p. 525–531, 1 maio 1998.

PORIA, R. et al. Vaccine development: Current trends and technologies. **Life sciences**, v. 336, p. 122331–122331, 1 jan. 2024.

WEINER, L. M.; SURANA, R.; MURRAY, J. Vaccine Prevention of Cancer: Can Endogenous Antigens Be Targeted? **Cancer prevention research**, v. 3, n. 4, p. 410–415, 1 abr. 2010.

ZARDO, G. P. et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 9, p. 3799–3808, 1 set. 2014.