

## DESVENDANDO O POTENCIAL DAS MEMBRANAS PEPTÍDICAS: UMA NOVA FRONTEIRA NA PRODUÇÃO DE VACINAS

*Amanda Daniella Nasser Buarque<sup>1</sup>  
Ellen de Sousa Monteiro<sup>1</sup>  
Laís Silva dos Santos<sup>1</sup>  
Milena Paiva Bagnete<sup>1</sup>  
Elias Rafael de Sousa<sup>2</sup>*

**RESUMO:** Os peptídeos são biomoléculas formadas por aminoácidos que desempenham funções diversas, incluindo a atuação como neurotransmissora e reguladores hormonais. As propriedades dos aminoácidos influenciam na formação de estruturas complexas, como membranas peptídicas, que são dinâmicas e versáteis, desempenhando papéis importantes em diversos processos biológicos. As vacinas por peptídeos são uma nova e promissora maneira de imunização, oferecendo vantagens sobre as tradicionais, esse artigo dispõe de conceito, definição, estrutura e desenvolvimento acerca das vacinas a base de peptídeos. A metodologia utilizada consiste em uma revisão bibliográfica que se baseia em livros, artigos científicos e teses obtidas por meio de buscas nas bases de dados eletrônicas *Lilacs*, PubMed e na biblioteca eletrônica *SciELO*, *Elsevier*. O objetivo desse estudo propõe uma revisão bibliográfica para investigar as pesquisas recentes que utilizam membranas peptídicas na fabricação de vacinas, com o intuito de desenvolver vacinas mais seguras e eficientes.

**Palavras –chave:** Membranas peptídicas. Vacinas. Peptídeos. Imunização Vacina Peptídica.

---

### **UNVEILING THE POTENTIAL OF PEPTIDE MEMBRANES: A NEW FRONTIER IN VACCINE DEVELOPMENT**

**ABSTRACT:** *Peptides are biomolecules made up of amino acids that perform various functions, including acting as neurotransmitters and hormonal regulators. The properties of amino acids influence the formation of complex structures, such as peptide membranes, which are dynamic and versatile, playing important roles in various biological processes. Peptide-based vaccines are a new and promising method of immunization, offering advantages over traditional vaccines. This article provides concepts, definitions, structure, and development regarding peptide-based vaccines. The methodology used consists of a literature review based on books, scientific articles, and theses obtained through searches in the electronic databases Lilacs, PubMed, and the SciELO, Elsevier electronic library. The aim of this study is to propose a literature review to investigate recent research using peptide membranes in vaccine*

---

<sup>1</sup> Discentes do Centro Universitário Alfredo Nasser.

<sup>2</sup> Professor Doutor do Departamento de Ciências Exatas do Centro Universitário Alfredo Nasser.

*production, with the goal of developing safer and more efficient vaccines.*

**Keywords:** *Peptide membranes. Vaccines. Peptides. Peptide Vaccine Immunization.*

## 1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história da humanidade, as vacinas desempenharam e continuam a desempenhar um papel fundamental na redução da incidência de inúmeras doenças, posicionando-se atualmente como a intervenção mais eficaz em saúde pública (Pontes, 2022). A imunização se destaca como uma das estratégias mais eficientes para erradicar enfermidades e controlar a disseminação de microrganismos prejudiciais, pois estimula o sistema imunológico a desenvolver uma resposta protetora contra agentes patogênicos. Quando uma pessoa é vacinada, ela não só diminui significativamente as chances de contrair determinada doença, como também contribui para a proteção de familiares e da comunidade em geral, uma vez que muitas doenças infecciosas se espalham principalmente por meio do contato direto ou da transmissão no ar. Adicionalmente, a vacinação promove a imunidade coletiva, um fenômeno que ocorre quando a alta cobertura vacinal dificulta a circulação dos agentes patogênicos, oferecendo proteção até mesmo àqueles que não podem ser imunizados por razões médicas. Dessa forma, a vacinação beneficia a saúde individual e fortalece a proteção coletiva, permitindo que futuras gerações vivam livres das ameaças representadas por doenças que, graças a essa estratégia, foram erradicadas ou significativamente controladas, como é o caso da varíola (Butantan, 2021; Pontes, 2022).

Os primeiros registros sobre vacinas datam do século X na China, onde surgiu o conceito inicial de imunização, com o objetivo de combater a varíola, uma doença provocada pelo vírus *Orthopoxvirus variolae*. No entanto, o método utilizado, embora se baseasse em uma versão de vacina com vírus atenuado, era bastante distinto da técnica aplicada atualmente. Na época, os cientistas utilizavam fragmentos das erupções cutâneas provocadas pelo vírus em indivíduos contaminados e os inocularam em pessoas saudáveis, com o intuito de estimular o sistema imunológico a gerar uma resposta protetora contra a varíola. Esse procedimento ficou conhecido como variolação (Pontes, 2022; Santos, 2024).

Edward Jenner (1749–1823), naturalista e médico britânico, é reconhecido como o "pai da imunologia" devido à sua descoberta pioneira no campo da vacinação. Em 1789, ao investigar relatos sobre trabalhadores rurais responsáveis pela ordenha de vacas, observou que

esses indivíduos não apresentavam casos de varíola, uma doença causada pelo vírus *Orthopoxvirus variolae*. Jenner identificou que as vacas apresentavam lesões cutâneas semelhantes às provocadas pela varíola em humanos, resultado da infecção por varíola bovina, uma forma mais branda da doença que parecia conferir imunidade aos trabalhadores (Instituto Jenner, 2018). Com base em anos de observações, em 1796, Jenner realizou seu experimento pioneiro. Ele inoculou material biológico extraído das lesões das vacas em cortes realizados no braço de James Phipps, um menino de oito anos. Apesar de apresentar sintomas leves, como febre e algumas lesões, o garoto recuperou-se rapidamente. Posteriormente, Jenner expôs Phipps ao líquido retirado de uma lesão de um paciente infectado com varíola e, semanas depois, constatou que o indivíduo permaneceu imune à doença. Esse experimento revolucionário demonstrou a propriedade de imunização e lançou as bases para o desenvolvimento da vacinação moderna (Pontes, 2022; Santos, 2024)

Em meados de 1878, durante um surto de cólera aviária, Louis Pasteur, investigou a causa das mortes de aves e identificou a bactéria *Pasteurella multocida* como a principal responsável, introduzindo o conceito de virulência para descrever a multiplicação de patógenos. Pasteur observou que a virulência diminuía com o tempo, à medida que os patógenos envelheciam e perdiam a capacidade de se reproduzir. Ele comprovou essa teoria ao inocular bactérias envelhecidas em aves saudáveis, que não adoeceram e, em vez disso, desenvolveram imunidade. Essa descoberta resultou na criação da técnica de atenuação, um método de enfraquecer patógenos para gerar uma resposta imunológica sem causar a doença, sendo fundamental para a vacinação moderna (Santos, 2024).

As vacinas nos dias atuais, ao contrário dos tempos antigos, utilizam métodos biotecnológicos e avanços nos estudos imunológicos para garantir cada vez mais eficácia e segurança (Brasil, 2013). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas últimas cinco décadas, as vacinas já salvaram mais de 154 milhões de vidas, graças à sua capacidade de estimular o organismo a produzir anticorpos específicos para identificar e combater vírus e bactérias em infecções futuras (OMS, 2024).

Atualmente, diversas técnicas avançadas são empregadas na produção de vacinas, classificadas de acordo com a tecnologia utilizada. Entre elas estão: vacinas vivas atenuadas, vacinas inativadas ou mortas, vacinas de subunidade, vacinas conjugadas e vacinas de ácidos nucleicos (Schatzmayr, 2003).

As vacinas vivas atenuadas contêm em sua formulação o patógeno enfraquecido, embora ativo, com sua capacidade de multiplicação significativamente reduzida. O processo de atenuação envolve repetidas infecções em culturas celulares *in vitro* ou em ovos embrionados,

resultando em cepas com virulência diminuída devido a mutações genéticas que eliminam características que poderiam causar doenças. Essa abordagem garante níveis seguros para aplicação clínica. Exemplos notáveis de vacinas vivas atenuadas incluem as vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola (MMR) e poliomielite oral (VOP) (Schatzmayr, 2003; Fiocruz, 2022). Esses avanços refletem a aplicação de técnicas biotecnológicas e imunológicas que oferecem soluções eficazes para o combate a várias doenças infecciosas.

As vacinas inativadas e as vacinas de subunidades representam importantes avanços tecnológicos no campo da imunização. Nas vacinas inativadas, o patógeno, seja um vírus ou bactéria, passa por um processo de inativação utilizando agentes físicos (como calor) ou químicos (como formaldeído). Isso resulta em uma formulação onde o agente infeccioso está morto e, portanto, incapaz de causar a doença. Por outro lado, as vacinas de subunidades utilizam antígenos purificados, que são fragmentos específicos do patógeno isolados para estimular o sistema imunológico. Apesar de não imitarem completamente o ciclo da doença, ambas as vacinas proporcionam uma resposta imune eficaz, na qual o organismo identifica os componentes como uma ameaça e ativa mecanismos protetores. Exemplos de vacinas inativadas incluem as vacinas contra poliomielite injetável (VIP), hepatite A, gripe e raiva. Já as vacinas de subunidades incluem as vacinas contra o HPV e a meningite meningocócica, destacando-se por sua capacidade de proteger contra infecções de maneira específica e segura (Schatzmayr, 2003; Fiocruz, 2022).

As vacinas de ácidos nucleicos representam uma abordagem inovadora no campo da imunização, utilizando o material genético de patógenos para induzir uma resposta imune eficaz. Nesse contexto, as vacinas de RNA ou DNA, ao serem administradas no organismo, fazem uso da maquinaria celular do hospedeiro para codificar proteínas específicas do patógeno. Essas proteínas sintetizadas atuam como antígenos, desencadeando uma resposta imunológica que estimula a produção de anticorpos protetores. Essa tecnologia destaca-se por sua rapidez no desenvolvimento e adaptação a novos patógenos, características essenciais para o enfrentamento de surtos e pandemias emergentes (Almeida, 2022).

**Figura 1:** Apresenta as vacinas atenuadas que utilizam vírus modificados em laboratório para não causarem doenças. As vacinas inativadas que utilizam vírus que não possuem a capacidade de se reproduzirem no nosso organismo. E as vacinas de RNA que utilizam apenas o material genético do vírus. A figura demonstra os tipos de vacinas convencionais que circulam no mercado atualmente.



**Fonte:** Aguiar, 2022.

Apesar dos avanços significativos proporcionados pelas vacinas convencionais no controle de doenças infecciosas e na redução de morbidade e mortalidade, os desafios associados a essas formulações têm impulsionado o desenvolvimento de novas abordagens tecnológicas. As vacinas tradicionais têm desempenhado um papel crucial ao longo de décadas, contribuindo significativamente para a redução da mortalidade e morbidade associadas a diversas doenças infecciosas. No entanto, um dos principais desafios das vacinas convencionais é a introdução de uma carga antigênica desnecessária, decorrente do uso de organismos inteiros ou grandes proteínas em sua formulação. Isso ocorre porque, dependendo do patógeno utilizado na fabricação da vacina, essas formulações podem conter dezenas ou até centenas de proteínas. No entanto, para induzir a resposta imunológica desejada, são necessárias apenas algumas proteínas específicas (Li *et al.*, 2014). Essa característica pode resultar em efeitos adversos, incluindo reações alérgicas ou imunológicas indesejadas, o que pode impactar negativamente a adesão vacinal de certos grupos populacionais. Por exemplo, indivíduos alérgicos a ovos não podem receber a vacina contra a influenza devido à presença de proteínas derivadas desse alimento em sua composição (Li *et al.*, 2014).

Considerando as limitações associadas às vacinas convencionais, iniciaram-se estudos voltados ao desenvolvimento de vacinas peptídicas. O principal objetivo dessas vacinas é utilizar fragmentos peptídicos curtos, compreendendo sequências de 20 a 30 aminoácidos, que apresentam determinantes antigênicos (epítomos) específicos do antígeno. Esses epítomos, por

serem as menores sequências capazes de serem reconhecidas pelos receptores imunológicos, induzem uma resposta imune direcionada. Tal especificidade permite que as vacinas peptídicas estimulem a imunidade de forma precisa, minimizando o risco de reações alérgicas ou imunológicas adversas, geralmente associadas a componentes mais complexos das vacinas tradicionais (Li *et al.*, 2014).

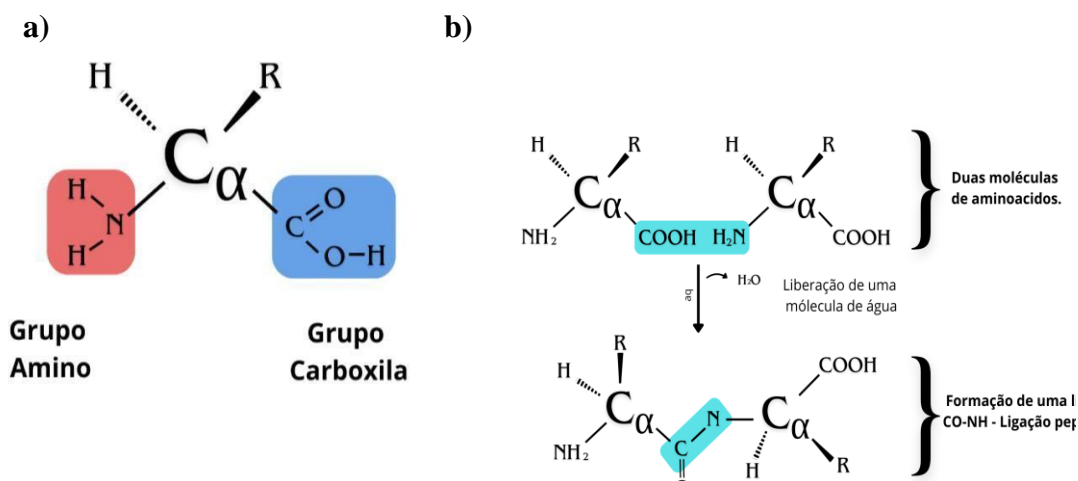
Deste modo, este estudo propõe uma revisão bibliográfica para investigar as pesquisas recentes que utilizam membranas peptídicas na fabricação de vacinas, com o intuito de desenvolver vacinas mais seguras e eficientes.

## 2 ESTRUTURAS PEPTÍDICAS

Os peptídeos são biomoléculas formadas por aminoácidos que desempenham papéis cruciais em diversos processos biológicos. Suas funções incluem a atuação como neurotransmissores, reguladores hormonais, facilitadores da defesa imunológica e uma ampla variedade de aplicações terapêuticas (Nelson, Cox e Hoskins, 2019, Sousa, 2024.). Cada aminoácido, unidade fundamental para a formação das proteínas, possui uma estrutura molecular básica caracterizada por um grupo carboxila (-COOH), um grupo amina (-NH<sub>2</sub>), um átomo de hidrogênio e uma cadeia lateral específica (R), todos conectados a um átomo central de carbono (C $\alpha$ ) (Li *et al.*, 2020, Sousa *et al.*, 2022, Sousa *et al.*, 2024.). Essa configuração estrutural é essencial para a diversidade funcional que os peptídeos e proteínas apresentam no organismo. A ilustração dessa estrutura molecular pode ser observada na figura 2(a).

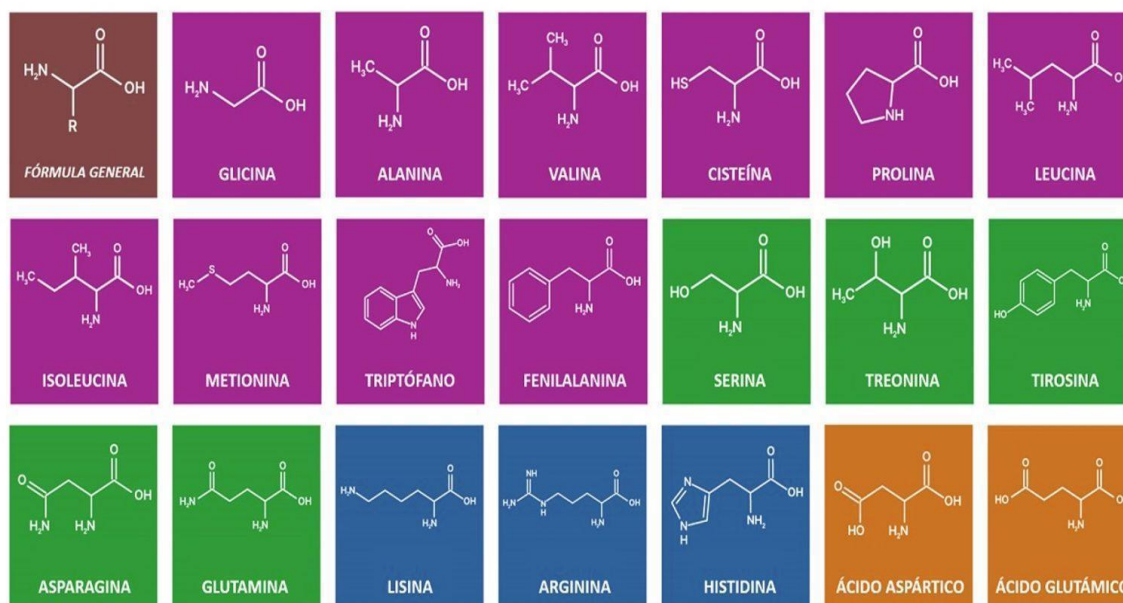
De acordo com Harper (2019), os peptídeos são formados pela ligação covalente entre os grupos carboxila (-COOH) de um aminoácido e o grupo amina de outro aminoácido (-NH<sub>2</sub>), em um processo denominado ligação peptídica. Essa reação resulta na eliminação de uma molécula de água (H<sub>2</sub>O) (figura 2b). Durante esse processo, o grupo carboxila de um aminoácido perde um átomo de hidrogênio e um grupo hidroxila (-OH), enquanto o grupo amina de outro aminoácido perde um átomo de hidrogênio (H). Os carbonos *alfa* dos aminoácidos envolvidos na ligação se conectam por meio de uma ligação covalente, formando a estrutura fundamental de um peptídeo. A figura 2 (b) ilustra o processo explicado acima.

**Figura 2:** (a) Forma estrutural geral dos aminoácidos. Em vermelho o grupamento amina, em azul o grupamento ácido carboxílico e o C $\alpha$  que representa o carbono central. (b) Formação de uma ligação peptídica. Em azul, demonstram-se os grupos funcionais ácido carboxílico e amina, se unindo a partir da perda de uma molécula de água.



**Fonte:** Sousa, 2024.

De acordo com Sousa (2024), os aminoácidos apresentam uma ampla gama de características físicas, químicas e biológicas, determinadas pelas propriedades de suas cadeias laterais, que podem ser apolares, polares neutras, carregadas positivamente ou negativamente, além de variar em tamanho e forma. Essas características particulares influenciam diretamente na formação de estruturas dinâmicas e versáteis, como as membranas peptídicas, que desempenham papéis fundamentais em diversos processos biológicos. A auto-organização dessas membranas é um atributo que as torna ferramentas altamente promissoras para aplicações em áreas como biologia, medicina e nanotecnologia. Pesquisas relacionadas ao fenômeno da auto-organização revelam uma tendência à formação de estruturas específicas, como hidrogéis, nanofitas, nanotubos, nanofibras, nanovesículas, micelas e nanomembranas (Sousa, 2024). Embora muitos aminoácidos tenham sido identificados a partir de fontes naturais, apenas 20 são codificados pelo genoma humano, cuja fórmula molecular é exibida na figura 3.

**Figura 3:** Estrutura geral dos 20 aminoácidos sintetizados pelo genoma humano.

**Fonte:** SABER ES PRÁCTICO, 2024.

A nanotecnologia tem experimentado avanços significativos nos últimos anos, com inovações notáveis em diversas áreas, incluindo a saúde. A capacidade de manipular materiais em escala nanométrica possibilitou o desenvolvimento de soluções mais eficientes e inovadoras, especialmente no campo da produção de fármacos. Esse crescimento contínuo tem o potencial de transformar a maneira como enfrentamos desafios complexos, oferecendo novas oportunidades e benefícios em múltiplos setores. No contexto da saúde, a nanotecnologia tem sido amplamente aplicada no desenvolvimento de medicamentos voltados ao tratamento de doenças como Alzheimer, Parkinson e câncer, entre outras (Sbalqueiro *et al.*, 2018). Pesquisas apontam que as nanopartículas apresentam eficácia terapêutica superior em relação aos métodos convencionais, destacando seu grande potencial para aprimorar resultados clínicos e proporcionar maior precisão nos tratamentos de diversas condições. Dessa forma, o impacto da nanotecnologia no campo da saúde reafirma seu papel como uma ferramenta essencial para enfrentar os desafios médicos do futuro, promovendo avanços significativos na ciência e na qualidade de vida.

### 3 VACINAS PEPTÍDICAS

O avanço das terapias vacinais têm impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias voltadas para a prevenção de doenças. Entre essas inovações, destacam-se as vacinas

peptídicas, que surgem como uma alternativa promissora. Esses imunizantes são projetados com base em sequências específicas de peptídeos, com o intuito de estimular uma resposta imunológica eficaz contra patógenos.

Essas vacinas são desenvolvidas a partir de fragmentos de peptídeos voltados para tratar uma enfermidade específica, ou seja, pequenas cadeias de aminoácidos concebidas para induzir a imunização contra determinada doença. Elas são constituídas por aminoácidos sintéticos que reproduzem os epítomos, regiões do antígeno responsáveis por se ligar aos anticorpos e serem identificadas pelo sistema imunológico, sendo originadas de antígenos específicos de patógenos (Ohtake ; Sasada, 2017).

Dessa maneira, o desenvolvimento dessas vacinas ocorre de forma altamente direcionada, pois os antígenos peptídicos são capazes de estimular os receptores localizados na superfície celular. Além disso, os peptídeos utilizados nesses imunizantes são sintetizados para formar uma molécula imunogênica que representa o epítomo característico de um antígeno, sendo uma fração antigênica essencial em proteínas maiores. Tais peptídeos ativam tanto as respostas celulares quanto as humorais de forma adequada, ao mesmo tempo em que minimizam o risco de reações alérgicas e/ou reatogênicas. Sob outra perspectiva, embora os peptídeos possuam tamanho relativamente pequeno, frequentemente apresentam propriedades imunogênicas por si só. Contudo, para assegurar estabilidade química e induzir uma resposta imunológica robusta, faz-se necessário o uso de moléculas transportadoras e de um adjuvante capaz de intensificar a resposta imune (Li *et al.* , 2020; Murthy., 2014).

O processo de desenvolvimento de vacinas peptídicas é meticuloso e envolve múltiplas etapas para garantir sua eficácia e segurança. Inicialmente, é realizada a identificação, seleção e construção de epítomos candidatos ou antígenos, seguida pela síntese química dos peptídeos antigênicos. O imuno perfilamento das estruturas resultantes é conduzido *in vitro* e em modelos animais, com o objetivo de avaliar seu perfil de segurança e eficácia. Após esses testes iniciais, o desenvolvimento segue para os ensaios pré-clínicos e clínicos (Nelde *et al.*, 2021).

O processo de desenvolvimento de vacinas peptídicas é meticuloso e envolve múltiplas etapas para garantir sua eficácia e segurança. Inicialmente, é realizada a identificação, seleção e construção de epítomos candidatos ou antígenos, seguida pela síntese química dos peptídeos antigênicos. O imunoperfilamento das estruturas resultantes é conduzido *in vitro* e em modelos animais, com o objetivo de avaliar seu perfil de segurança e eficácia. Após esses testes iniciais, o desenvolvimento segue para os ensaios pré-clínicos e clínicos (Nelde *et al.*, 2021).

Esse processo demanda considerações complexas, como a seleção de domínios imunodominantes, que podem ser baseados em células B, células T ou citotóxicas, sendo essas

últimas responsáveis por induzir a resposta imunológica. Por exemplo, domínios imunodominantes de células B desempenham um papel crucial na defesa contra regiões conservadas, como em certos tipos de câncer, enquanto os domínios relacionados às células T são essenciais para o combate a patógenos intracelulares, como vírus e células tumorais. Além disso, o uso de ferramentas avançadas de bioinformática desempenha um papel fundamental na previsão e otimização das respostas imunológicas. Essas ferramentas incluem, entre outras, a previsão de translocação de peptídeos para o retículo endoplasmático (MHC-I), clivagem em compartimentos lisossômicos (MHC-II), ligação do antígeno aos complexos MHC I e MHC II, especificidade do haplótipo HLA e o reconhecimento pelos receptores de células T (Hamley, 2021). Assim, o uso integrado de bioinformática e imunologia molecular é essencial para superar os desafios no desenvolvimento de vacinas mais específicas e eficazes.

Dado o rigor envolvido no desenvolvimento das vacinas peptídicas, que abrange desde a identificação de epítomos imunodominantes até o uso avançado de ferramentas bioinformáticas, torna-se evidente o potencial transformador dessa abordagem. A aplicação de peptídeos sintéticos, aliados à previsibilidade imunológica proporcionada por modelos moleculares, não só oferece maior especificidade e segurança, como também minimiza efeitos adversos, ampliando o alcance dessas soluções. Essa inovação, alinhada às demandas crescentes por imunizantes mais precisos, abre caminho para compreender e discutir a importância das vacinas à base de peptídeos como um marco promissor na ciência médica e na imunização global.

#### **4 IMPORTÂNCIA DAS VACINAS A BASE DE PEPTÍDEOS**

O desenvolvimento de vacinas peptídicas representa um avanço significativo na medicina moderna, especialmente no combate a doenças infecciosas e no tratamento de condições de elevada complexidade, como o câncer. Compostas por fragmentos específicos de proteínas, essas vacinas apresentam vantagens substanciais em comparação às formulações convencionais, destacando-se por sua segurança e elevada especificidade. As vacinas tradicionais, como aquelas empregadas contra a leishmaniose, frequentemente utilizam patógenos vivos, atenuados ou inativados, o que pode ocasionar efeitos adversos indesejados. Por outro lado, as vacinas peptídicas utilizam epítomos altamente específicos, ou seja, fragmentos de proteínas que são reconhecidos de maneira precisa pelo sistema imunológico, reduzindo significativamente o risco de reações adversas (Brito *et al.*, 2018). Essa abordagem é especialmente relevante para grupos vulneráveis, como indivíduos imunocomprometidos,

idosos e crianças, que tendem a ser mais suscetíveis aos efeitos colaterais das vacinas tradicionais (Brito *et al.*, 2018; Nelde *et al.*, 2021).

Outra razão pela qual o desenvolvimento das vacinas peptídicas é crucial é a capacidade de abordar doenças complexas e de difícil tratamento, como os diversos tipos de cânceres. Através da identificação e segmentação de peptídeos específicos expressos por células cancerígenas, essas vacinas podem ativar o sistema imunológico para combater tumores de maneira altamente eficaz e direcionada, evitando danos nas demais células do corpo. Essa abordagem terapêutica também permite a personalização do tratamento, sendo possível criar uma vacina específica para cada indivíduo de acordo com perfil genético e as mutações da doença (NELDE; RAMMENSEE; WALZ, 2021).

As imunizações à base de peptídeos representam uma possibilidade promissora para o futuro da vacinação. A segurança, especificidade e a capacidade de personalização dessas vacinas deixam clara a importância de se aprimorar e investir mais nos estudos relacionados a elas. Apesar de ainda existirem desafios relacionados a esse tipo de vacina, como a baixa imunogenicidade dos peptídeos isolados e a necessidade de adjuvantes, é possível que o avanço das tecnologias nos permita superar essas barreiras e possamos criar vacinas eficazes, seguras e acessíveis, com potencial para melhorar significativamente a saúde pública global (BRITO *et al.*, 2018).

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com base nos trabalhos analisados nas principais bases de dados científicas, como Lilacs, PubMed, SciELO e Elsevier, observa-se que a pesquisa relacionada às vacinas peptídicas concentra-se na identificação de tipos específicos e nas estratégias associadas ao seu desenvolvimento. O uso de descritores como "membranas peptídicas", "peptídeos" e "vacina" tem permitido uma ampla exploração do tema, contribuindo para o avanço do conhecimento nesse campo. O presente estudo é uma revisão sistemática, e os estudos foram selecionados de forma independente por três revisores, nas bases de dados: Lilacs, PubMed, SciELO e Elsevier. Os descritores controlados foram padronizados utilizando os termos: “*Peptides*”, “*Peptide Vaccines*” e “*Peptide Vaccine Immunization*”.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais, estudos experimentais e observacionais, disponíveis na íntegra, que abordassem a terapia com peptídeos e o

aminoácido lisina, além de vacinas peptídicas, disponibilizados gratuitamente, publicados entre 2000 e 2024, e em idiomas português e inglês. O objetivo da abrangência foi apresentar a evolução das pesquisas sobre o tema. A busca pelos artigos foi realizada em outubro de 2024. Os critérios de exclusão adotados incluíram: artigos incompletos, duplicados ou que não respondessem à pergunta norteadora estabelecida pela estratégia de pesquisa. A tabela a seguir apresenta uma visão detalhada das categorias de vacinas peptídicas analisadas, destacando as abordagens inovadoras exploradas e os principais desafios enfrentados na aplicação dessa tecnologia (Fonseca, 2002).

**Tabela 1:** Estudos que analisam o impacto do uso de peptídeos em vacinas.

Doença	Vacina	Peptídeos	Sequência peptídica	Mecanismo de ação	Autores
Influenza	Vacina M2e-Q11.	Peptídeo M2e (23 aminoácidos) Peptídeo Q11 (fibrilizado)	M2e-Q11: SLLTEVETP IRNEWGCR CNDSSDSGS GQQKFQFQ FEQQ Q11: QQKFQFQF EQQ	As nanopartículas M2e-Q11 induzem a produção de anticorpos que reconhecem epítomos de diferentes subtipos de vírus da influenza.	WANG <i>et al.</i> 2020
Malária	Mosquirox	MAP4(NANP) e MAP-PfA (contendo sequências repetitivas de NANP).	Asn-Ala-Asn-Pro (NANP)	Os MAPs aumentam a imunogenicidade ao induzir uma resposta de anticorpos mais forte em comparação com peptídeos lineares, superando restrições genéticas.	LAURENS, 2019
Tuberculose	pPES	ESAT-6 Ag85B PPE25 PE19 MTB10.4	ESAT-6: MTEQQWNF AGIEAAAS AIQG Ag85B: 241–255: VANNTRLW VYCGNGT 96–111: QDAYNAAG GHNAVFN PPE25: AQFFASIAQ QLTFGP PE19: VTTQPEAL AAAAANL MTB10.4: QIMYNYPA M	Os peptídeos induzem a ativação de células T CD4+ e CD8+, promovendo a produção de citocinas e a geração de células T de memória. Isso resulta em uma resposta imune adaptativa robusta, capaz de reconhecer e eliminar células infectadas pelo patógeno da tuberculose.	GONG <i>et al.</i> , 2022
Câncer de mama	NeuVax <sup>TM</sup> .	Nelipepimut-S (E75): um peptídeo de nove aminoácidos	Nelipepimut-S: KIFGSLAFL (HER2 p369-377).	A vacina utiliza nelipepimut-S em combinação com o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-	SCHNEBL E <i>et al.</i> , 2014

		derivado da proteína HER2.		CSF) para aumentar a apresentação de antígenos e ativar CTLs.	
Melanoma metastático, câncer de mama e câncer de próstata.	Vacina com células dendríticas (DCs) carregadas com peptídeos tumorais, especificamente o peptídeo GP2	Peptídeo Wild-Type: GP2 (IISAVVG IL) Peptídeo Alterado: I2L (substituições em posições 2 e 9)	GP2: IISAVV GIL I2L: Alterações em resíduos específicos para melhorar a estabilidade e a ligação ao MHC.	Os peptídeos atuam ativando células T e B, promovendo a produção de anticorpos específicos que podem induzir a morte celular em células tumorais.	SERODY <i>et al.</i> , 2000
Leucemia Mieloide Aguda, mesotelioma	Vacina baseada em peptídeos WT1 emulsionados com adjuvante Montanid e ISA51.	Peptídeo natural WT1 e Peptídeo modificado WT1	Natural: CMTWNQM NL Modificado: CYTWNQM NL	A vacina induz a produção de linfócitos T citotóxicos específicos para WT1, que atacam células tumorais sem danificar tecidos normais.	Oka <i>et al.</i>
Câncer epitelial de ovário (EOC).	Vacina baseada em NY-ESO-1.	NY-ESO-1	p157–167: SLLMWITQ CFL p157–165: SLLMWITQ C p155–163: QLSLLMWIT	O mecanismo envolve a indução de respostas imunes específicas, incluindo a ativação de células T CD8+ e a produção de anticorpos.	(LIU <i>et al.</i> , 2024)
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)	VAC-3S	3S gp41 HIV-1 (16-mer).	derivado do gp41 do HIV-1.	O objetivo é induzir uma resposta imunológica, aumentando a produção de anticorpos anti-3S e promovendo a ativação de células T CD4+, melhorando assim a sobrevivência e a	Viillard <i>et al.</i> 2019

				função dessas células em pacientes HIV-1.	
--	--	--	--	---	--

**Fonte:** AUTORES, 2024;

Para o desenvolvimento de vacinas com essa tecnologia, são necessárias etapas como a identificação de antígenos específicos, a síntese de peptídeos otimizados, o uso de adjuvantes ou veículos de entrega, como, por exemplo, nanopartículas, e a realização de testes pré-clínicos e clínicos para avaliar a segurança e a eficácia das vacinas. Dessa forma, as vacinas peptídicas têm se mostrado de grande potencial para terapias oncológicas e para o tratamento de doenças infecciosas.

A proposta do artigo de Wang et al. (2020) é desenvolver uma vacina nanoparticulada baseada no epítipo M2e da influenza, com o objetivo de induzir uma resposta imunológica ampla e eficaz. Os peptídeos estudados na pesquisa são: M2e-Q11, Q11 e M2e, cujas sequências peptídicas são as seguintes: M2e-Q11: SLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSDSGSGQQKFQFQFEQQ; Q11: QQKFQFQFEQQ; M2e (Avian): N-SLLTEVETPTRTGWECNCSGSSD; M2e (Swine): N-SLLTEVETPTRSEWECRCGSSD. A vacina M2e-Q11 atua no sistema imunológico, visando induzir uma resposta imune específica contra o epítipo M2e do vírus da influenza. Os peptídeos são utilizados para promover a auto-organização em nanopartículas, aumentando a imunogenicidade do epítipo M2e e evitando reações adversas associadas a portadores imunogênicos. O objetivo é gerar uma resposta imune eficaz e duradoura, proporcionando proteção contra diferentes subtipos do vírus da influenza. A vacina M2e-Q11 foi desenvolvida e demonstrou eficácia em estudos pré-clínicos, mas ainda se encontra em fase de pesquisa e desenvolvimento.

A proposta do artigo de Laurens (2019) investiga a imunogenicidade de peptídeos sintéticos, especificamente o peptídeo repetitivo NANP do *Plasmodium falciparum*, e compara a eficácia de peptídeos lineares com peptídeos de antígenos múltiplos (MAP) em induzir respostas imunes em camundongos. Os peptídeos estudados são MAP4(NANP) e MAP-PfA (contendo sequências repetitivas de NANP), além de outros MAPs com sequências repetitivas de CS de diferentes espécies de *Plasmodium*. A sequência dos peptídeos é repetitiva e composta por NANP (Asn-Ala-Asn-Pro) repetido até 40 vezes. Os resíduos de lisina foram utilizados como pontos de anexo para a síntese de cadeias peptídicas, aumentando a imunogenicidade dos peptídeos ao permitir a formação de estruturas ramificadas que melhoram a resposta imune. Os

peptídeos sintéticos e os MAPs têm potencial para serem utilizados no desenvolvimento de vacinas contra a malária, visando induzir altos títulos de anticorpos específicos.

Gong et al. (2022) propõem o desenvolvimento de vacinas peptídicas voltadas para induzir respostas imunes robustas contra patógenos, com foco na identificação de epítomos imunodominantes e no uso de proteínas transmembranas como alvos. Os peptídeos estudados e suas respectivas sequências incluem: MPT64 190-198 (FAVTNDGVI), uma proteína secretada por *Mycobacterium tuberculosis*, considerada imunogênica; ESAT-6 1-20 (MTEQQWNFAGIEAAASAIQG), uma proteína secretada por *Mycobacterium tuberculosis* que desempenha um papel crucial na interação da bactéria com o sistema imunológico do hospedeiro; e Ag85B 241-255 (VANNTLWVYCGNGT), uma proteína envolvida na síntese da parede celular de *Mycobacterium tuberculosis*, além de diversos outros peptídeos de PE/PPE, como os de Rv0203 e Rv3106, que são componentes de *Mycobacterium tuberculosis* envolvidos na interação da bactéria com o sistema imunológico do hospedeiro. Os peptídeos derivados de genes como Rv0203 e Rv3106 foram escolhidos devido à sua imunogenicidade, sendo capazes de induzir respostas imunes tanto celulares quanto humorais. Esses resíduos foram selecionados por sua capacidade de induzir respostas imunitárias específicas, especialmente de células T, fundamentais para a proteção contra infecções. Tais peptídeos são empregados na formulação de vacinas peptídicas com o objetivo de gerar respostas imunes direcionadas e eficazes, contribuindo para a proteção contra doenças como a tuberculose.

O estudo de Schneble et al. (2014) avalia a eficácia da vacina nelipepimut-S (E75) em pacientes com câncer de mama em risco de recidiva, focando na resposta imunológica e na correlação com a sobrevida livre de doença. O peptídeo investigado, E75 (369-377), é derivado da proteína HER2 e contém um epítomo específico dessa proteína, essencial para ativar a resposta imune contra células tumorais que expressam HER2. Os resíduos selecionados dessa sequência de nove aminoácidos foram escolhidos por sua capacidade de induzir uma resposta imune direcionada, estimulando a produção de linfócitos T citotóxicos, que visam prevenir recidivas em pacientes de alto risco após o tratamento inicial do câncer de mama. O peptídeo é utilizado na vacina NeuVax™ para melhorar a eficácia da resposta imunológica.

Serody e colaboradores (2000) propõem investigar a eficácia de diferentes peptídeos, com foco no peptídeo GP2, na indução de respostas de células T citotóxicas (CTL) em modelos murinos, ressaltando a apresentação do antígeno por células dendríticas (DCs) e a influência do modo de administração. O estudo inclui o peptídeo wild-type GP2 (IISAVVGIL) e o peptídeo alterado I2L, que apresenta substituições nas posições 2 e 9 do GP2. Esses peptídeos são selecionados para melhorar a interação com a molécula HLA-A2, aumentando a estabilidade

do complexo MHC-peptídeo e, conseqüentemente, a imunogenicidade. Na vacina, os peptídeos atuam como antígenos específicos, estimulando uma resposta imunológica direcionada ao induzir células T (CD4+ e CD8+) a identificar e eliminar células tumorais, como as que expressam HER-2/neu em câncer de mama. A escolha de peptídeos imunodominantes é essencial para uma resposta imune eficaz, garantindo vacinas específicas e com menor risco de efeitos adversos, com o objetivo de proteger o organismo contra infecções e doenças, como o câncer.

O artigo de Oka et al. (2004) tem como objetivo investigar a eficácia da imunoterapia baseada em peptídeos WT1 em pacientes com câncer, avaliando a segurança e a resposta imunológica ao tratamento. Os peptídeos estudados na pesquisa foram o peptídeo natural WT1 e o peptídeo modificado WT1, cujas sequências são, respectivamente, CMTWNQMNL (aminoácidos 235–243) e CYTWNQMNL (com a substituição de M por Y na posição 2). Os resíduos foram escolhidos devido à sua capacidade de induzir uma resposta imune mais robusta, especialmente o peptídeo modificado, que demonstrou maior atividade de células T citotóxicas (CTL) contra células tumorais que expressam WT1. A aplicação foi realizada por meio de vacinação intradérmica, com o objetivo de estimular a resposta imunológica nos pacientes, visando à destruição de células tumorais que expressam o antígeno WT1.

O artigo de Liu et al. (2024) avalia os efeitos da imunização ativa com peptídeos NY-ESO-1 em pacientes com câncer, visando induzir respostas imunes específicas e potencialmente estabilizar a doença, tanto em pacientes positivos quanto negativos para anticorpos NY-ESO-1. Foram estudados três peptídeos processados naturalmente do NY-ESO-1, apresentados por HLA-A2, cujas sequências peptídicas são: p157–167: SLLMWITQCFL, p157–165: SLLMWITQC e p155–163: QLSLLMWIT. Esses peptídeos foram escolhidos por sua capacidade de se ligarem ao HLA-A2, facilitando a apresentação do antígeno e ativando células T CD8+. O NY-ESO-1, uma proteína tumor-antígeno frequentemente superexpressa em vários tipos de câncer, como melanoma e câncer de pulmão, serve como epítipo para ativar a resposta imune. Quando apresentados pelas células dendríticas, esses peptídeos ativam as células T citotóxicas, responsáveis por reconhecer e destruir células tumorais que expressam o antígeno NY-ESO-1. Dessa forma, os peptídeos ajudam a induzir uma resposta imune específica e direcionada, visando à regressão ou estabilização do tumor, sem afetar células saudáveis, o que torna a terapia mais eficaz e com menores riscos de efeitos colaterais indesejados.

O artigo de Vieillard et al. (2019) propõe investigar a eficácia da vacina terapêutica VAC-3S, que utiliza peptídeos derivados do gp41 do HIV-1, com o objetivo de melhorar a resposta imunológica em pacientes com HIV-1 em tratamento antirretroviral. O principal

peptídeo estudado é o 3S gp41 HIV-1 (16-mer), derivado do gp41 do HIV-1. Os resíduos do gp41 foram selecionados por sua capacidade de induzir uma resposta imunológica específica contra o HIV, potencializando a produção de anticorpos e a ativação de células T. Os peptídeos na vacina, como o gp41, atuam como antígenos que estimulam a resposta imunológica, promovendo a produção de anticorpos específicos. O gp41, em particular, é uma parte conservada do HIV que, ao ser reconhecida pelo sistema imunológico, pode ajudar a proteger as células T CD4+ e melhorar a sobrevivência celular, reduzindo a ativação imune e a inflamação. Isso contribui para a reconstituição da função imunológica em pacientes infectados pelo HIV, potencialmente melhorando sua saúde geral e resposta ao tratamento.

Os estudos analisados destacam o potencial das vacinas baseadas em peptídeos como uma abordagem terapêutica altamente eficaz e específica para o tratamento de condições complexas, como cânceres e infecções virais. Essas características não apenas aumentam a eficácia no combate a tumores ou patógenos, mas também reduzem os riscos de efeitos colaterais indesejados, tornando essas vacinas mais seguras, inclusive para pacientes imunocomprometidos. Assim, o progresso nas imunoterapias baseadas em peptídeos reforça sua importância como ferramentas promissoras para a medicina de precisão e para o desenvolvimento de soluções terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa sobre vacinas peptídicas destaca uma abordagem inovadora e promissora no desenvolvimento de imunizações mais seguras e eficazes. Diferentemente das vacinas tradicionais, que utilizam patógenos atenuados ou inativados, as vacinas peptídicas são formuladas com base em sequências específicas de peptídeos, pequenos fragmentos proteicos que mimetizam os epítomos dos patógenos. Essa característica confere a essas vacinas vantagens significativas, como maior segurança e especificidade. A abordagem permite a indução de uma resposta imunológica altamente direcionada, minimizando o risco de reações adversas e tornando as vacinas particularmente relevantes para grupos vulneráveis, como indivíduos imunocomprometidos, idosos e crianças. Os estudos realizados demonstram a eficácia das vacinas peptídicas em múltiplos contextos, desde a prevenção de doenças infecciosas até o tratamento de condições complexas, como diversos tipos de câncer. O processo de desenvolvimento dessas vacinas envolve etapas essenciais, incluindo a identificação de antígenos específicos, a síntese de peptídeos otimizados e a utilização de adjuvantes ou veículos de entrega. A síntese química, por sua vez, permite a produção de peptídeos de forma rápida e

com rigoroso controle de qualidade e pureza, sendo particularmente útil em cenários que demandam fabricação em larga escala e prazos reduzidos, como em períodos pandêmicos. Essas características reforçam o potencial das vacinas peptídicas como uma solução avançada e eficiente no campo da imunização.

As vacinas peptídicas representam uma inovação promissora no campo da imunização, oferecendo vantagens significativas em relação às vacinas convencionais. Sua especificidade, segurança e capacidade de personalização posicionam essas vacinas como uma alternativa viável para enfrentar uma ampla gama de doenças infecciosas e condições complexas, incluindo cânceres e infecções virais. Apesar das promessas e avanços significativos observados, o campo das vacinas peptídicas ainda enfrenta desafios importantes, como a baixa imunogenicidade dos peptídeos isolados, a necessidade de adjuvantes eficazes e a identificação precisa de epítomos imunodominantes. Essas limitações evidenciam a importância de intensificar os investimentos em pesquisa e no desenvolvimento de tecnologias inovadoras que busquem superar tais barreiras. Ao mesmo tempo, é crucial fortalecer a capacitação de profissionais de saúde e implementar estratégias eficazes de comunicação para ampliar a cobertura vacinal e promover a aceitação das vacinas peptídicas pela população. Com o avanço das pesquisas, o aprimoramento das ferramentas bioinformáticas e a integração de abordagens terapêuticas complementares, essas vacinas têm o potencial de revolucionar a imunização, proporcionando soluções mais eficazes, seguras e personalizadas.

Em conclusão, as vacinas peptídicas configuram-se como uma estratégia inovadora e transformadora, essencial para enfrentar os desafios globais em saúde pública. Seu desenvolvimento contínuo promete transformar as práticas médicas e promover melhorias significativas na qualidade de vida, marcando um avanço crucial na luta contra doenças e epidemias. Desse modo, essas vacinas não apenas representam uma oportunidade científica, mas também uma esperança tangível para o futuro da saúde global.

## **5 DECLARAÇÃO SOBRE O USO DE TECNOLOGIAS DE IA GENERATIVA E ASSISTIDA POR IA NO PROCESSO DE ESCRITA**

Durante a preparação deste manuscrito, os autores utilizaram o ChatGPT para aprimorar o fluxo, revisar a gramática, pontuação e a concordância verbal, além de condensar certas passagens. Após o uso dessa ferramenta/serviço, os autores revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo da publicação.

**REFERÊNCIAS**

- AGUIAR, R. **Como as vacinas funcionam? - Teste da Bochechinha**. Disponível em: <<https://testedabochechinha.com.br/como-as-vacinas-funcionam/>>. Acesso em: 9 set. 2024.
- ALMEIDA, L. **Vacina RNA e DNA: afinal, qual a diferença entre elas?** Disponível em: <<https://nexxto.com/vacina-rna-e-dna-afinal-qual-a-diferenca-entre-elas/>>.
- ANTONELLO PESSI *et al.* Lack of H-2 restriction of the *Plasmodium falciparum* (NANP) sequence as multiple antigen peptide. **European Journal of Immunology**, v. 21, n. 9, p. 2273–2276, 1 set. 1991.
- ATKINS, Peter; LAVERMAN, Leroy; JONES, Loretta. **Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 7. Porto Alegre: Bookman, 2018, 830 p.
- BUZON, V. *et al.* Crystal Structure of HIV-1 gp41 Including Both Fusion Peptide and Membrane Proximal External Regions. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 5, p. e1000880, 6 maio 2010.
- CHOI, K. *et al.* Challenges and Opportunities in Peptide Vaccine Development: Insights from Recent Studies. **Vaccine Perspectives**, v. 17, n. 3, p. 112-129, 2020.
- DE BRITO, R. C. F. *et al.* Peptide Vaccines for Leishmaniasis. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 11 maio 2018.
- DOS SANTOS, V. S. Aminoácidos. Disponível em: <<https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/aminoacidos.htm>>. Acesso em: 14 maio. 2024.
- FIOCRUZ. **Vacinas virais**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>>.
- GARCIA, M. *et al.* Peptide Vaccines: Current Status and Future Perspectives. **Frontiers in Immunology**, v. 15, n. 4, p. 220-235, 2021
- GONG, W. *et al.* Peptide-Based Vaccines for Tuberculosis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 31 jan. 2022.
- HAMLEY, I. W. Lipopeptides for Vaccine Development. **Bioconjugate Chemistry**, v. 32, n. 8, p. 1472–1490, 6 jul. 2021.
- JENNER, INSTITUTO. **Quem foi Edward Jenner?** Disponível em: <<https://www.institutojenner.pt/o-instituto/quem-foi-edward-jenner/>>.
- Ahmad, M., Rees, R. C., and Ali, S. A. (2004) Escape from immunotherapy: possible mechanisms that influence tumor regression/progression. **Cancer Immunol. Immunother.** 53, 844–854.
- JONES, R. *et al.* Challenges in Traditional Vaccine Development: A Comprehensive Review. **Vaccine Research**, v. 12, n. 2, p. 87-102, 2018.
- LEE, S.; KIM, H. Peptide-Based Immunotherapy: A Review. **Immunotherapy Reviews**, v. 8, n. 1, p. 45- 58, 2019.

LI, J. *et al.* Surfactant-like peptides: From molecular design to controllable self-assembly with applications. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 421, p. 213418, 15 out. 2020.

LI, W. *et al.* Peptide vaccine: Progress and challenges. *Vaccines*, v. 2, n. 3, p. 515–536, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26344743/>

LIU, D. *et al.* Advancements and Challenges in Peptide-Based Cancer Vaccination: A Multidisciplinary Perspective. *Vaccines*, v. 12, n. 8, p. 950–950, 22 ago. 2024.

MILES, K. M. *et al.* Real time detection of peptide–MHC dissociation reveals that improvement of primary MHC-binding residues can have a minimal, or no, effect on stability. *Molecular Immunology*, v. 48, n. 4, p. 728–732, 5 dez. 2010.

NELDE, A.; RAMMENSEE, H.-G.; WALZ, J. S. The Peptide Vaccine of the Future. *Molecular & Cellular Proteomics*, v. 20, p. 100022, 2021.

NELSON, D. L.; COX, M. M.; HAWKINS, L. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. 2024 2025.

Gouttefangeas, C., and Rammensee, H.-G. Personalized cancer vaccines: adjuvants are important, too. *Cancer Immunol. Immunother.* 67, 1911–1918, 2018.

ODUNSI, K. *et al.* Epigenetic Potentiation of NY-ESO-1 Vaccine Therapy in Human Ovarian Cancer. *Cancer Immunology Research*, v. 2, n. 1, p. 37–49, 1 jan. 2014.

OKA, Y. *et al.* Induction of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 101, n. 38, p. 13885–13890, 13 set. 2004.

OMS: **OMS: Vacinas salvaram 154 milhões de vidas em 50 anos**. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2024-04/oms-vacinas-salvaram-154-milhoes-de-vidas-em-50-anos>>. Acesso em: 2 set. 2024.

PAMELA C. Champe, RICHARD A. Harvey, DENISE R. Ferrier, *Bioquímica ilustrada*, 4<sup>a</sup> Edição, 2009, Artmed, Porto Alegre, RS

PONTE, G. **Vacinas: as origens, a importância e os novos debates sobre seu uso**. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1263-vacinas-as-origens-a-importancia-e-os-novos-debates-sobre-seu-uso?start=1>>.

RODWELL, V. W. *et al.* *Bioquímica ilustrada de Harper*. 31. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2021. 790p.

SABER ES PRÁCTICO. Los 20 aminoácidos naturales (listado, tabla y clasificación) — Saber es práctico. Disponível em: <<https://www.saberespractico.com/bioquimica/aminoacidos-naturales/>>.

SANTOS, V. A. R.; ALMEIDA, M. E. F. DE. A história da vacina e seus benefícios. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 1, p. e12913144652–e12913144652, 28 jan. 2024.

SBALQUEIRO, G.; BALVEDI, L.; BETTIATO, R.; RIBAS, J. Uso da nanotecnologia para o desenvolvimento de fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 12, n. 10, p. 242–252, 2018. Disponível em: <https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/881>.

SERODY, J. S. *et al.* T Cell Activity After Dendritic Cell Vaccination Is Dependent on Both the Type of Antigen and the Mode of Delivery. **The Journal of Immunology**, v. 164, n. 9, p. 4961–4967, 1 maio .

Bilich, T., Nelde, A., Kowalewski, D. J., Kanz, L., Rammensee, H.-G., Stevanović, S., Salih, H. R., and Walz, J. S. Definition and characterization of a peptide warehouse for the patient-individualized peptide vaccination study (iVAC-L-CLL01) after first line therapy of CLL. *Blood* 130(Suppl 1), 5346, 2017.

SMITH, J. Advances in Peptide-Based Vaccines: Potential and Challenges. **Journal of Immunology**, v. 25, n. 3, p. 112-125, 2020.

SOUSA, E. Membranas formadas por peptídeos ácido glutâmico (E), fenilalanina (F) e lisina (K): um estudo energético e estrutural via dinâmica molecular. Disponível em: <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/items/83636c29-cd34-421a-9c84-d178c56d84a2/full>>. Acesso em: 9 mar. 2025.

SOUSA, Elias Rafael de; COLHERINHAS, Guilherme. Theoretical study on symmetric and asymmetric stacking in the self-assembly of bola-amphiphilic peptides into membranes with mixtures of EF4E and KF4K. *Journal of Molecular Liquids*, v. 400, p. 124535, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124535>. Acesso em: 19 ago. 2025.

SOUSA, Elias Rafael de; ANDRADE, Douglas Xavier de; COLHERINHAS, Guilherme. EF4K bola-amphiphilic peptide nanomembrane: structural, energetic and dynamic properties using molecular dynamics. *Journal of Molecular Liquids*, v. 368, pt. A, p. 120651, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120651>. Acesso em: 19 ago. 2025.

WANG, Q. *et al.* Self-Assembly M2e-Based Peptide Nanovaccine Confers Broad Protection Against Influenza Viruses. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 14 ago. 2020.

WENHAM, C.; SMITH, J.; MORGAN, R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, mar. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30526-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30526-2/fulltext)  
SLANSKY, J. E.; NAKAYAMA, M. Peptide mimotopes alter T cell function in cancer and autoimmunity. *Seminars in immunology*, v. 47, p. 101395–101395, 1 fev. 2020.

Shraibman, B., Melamed Kadosh, D., Barnea, E., and Admon, A. HLA peptides derived from tumor antigens induced by inhibition of DNA methylation for development of drug-facilitated immunotherapy. *Mol. Cell. Proteomics* 15, 3058–3070, 2016.

FONSECA, J. J. S. Metodologia da pesquisa científica. Fortaleza: UEC, 2002. Apostila

AraújoG. M.; SilvaD. C. G. da; CarneiroT. A.; NevesW. C.; BarbosaJ. de S. P. A importância da vacinação como promoção e prevenção de doenças: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Enfermagem**, v. 19, p. e10547, 28 jul. 2022.

GUGEL, S. et al. Percepções acerca da importância da vacinação e da recusa vacinal: uma revisão bibliográfica / perceptions about the importance of vaccination and vacinal refusal: a bibliographic review. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 3, p. 22710–22722, 2021.

SATO, A. P. S. What is the importance of vaccine hesitancy in the drop of vaccination coverage in Brazil? **Revista de Saúde Pública**, v. 52, p. 96–96, 22 nov. 2018.

TORABI, A.; PLATTS, J. A.; JONES, A. T. *et al.* Manufacturing and financial evaluation of peptide-based neoantigen cancer vaccines for triple-negative breast cancer in the United Kingdom: Opportunities and challenges. *npj Vaccines*, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00666-4>

FEITOSA, L. N. M. *et al.* Análise prospectiva científica e tecnológica sobre o uso de bioinformática para o desenho de vacinas peptídicas. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 12, n. 3, e13912340287, 2023. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i3.40287>. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i3.40287>.

MALONIS, Robert J.; LAU, Jennifer L.; VIRGINIA, W. Peptide-based vaccines: current progress and future challenges. *Chemical Reviews*, v. 120, n. 16, p. 3210–3229, 2019. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.9b00472>.

FIFARMA. Impacto de la Vacunación en el Bienestar Económico y Social - FIFARMA. Disponível em: <https://fifarma.org/pt/impacto-de-la-vacunacion-en-el-bienestar-economico-y-social/>.

SBIm - Sociedade Brasileira de Imunizações. Disponível em: <https://sbim.org.br/home>.

Peptide Vaccine - an overview | ScienceDirect Topics. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/peptide-vaccine>