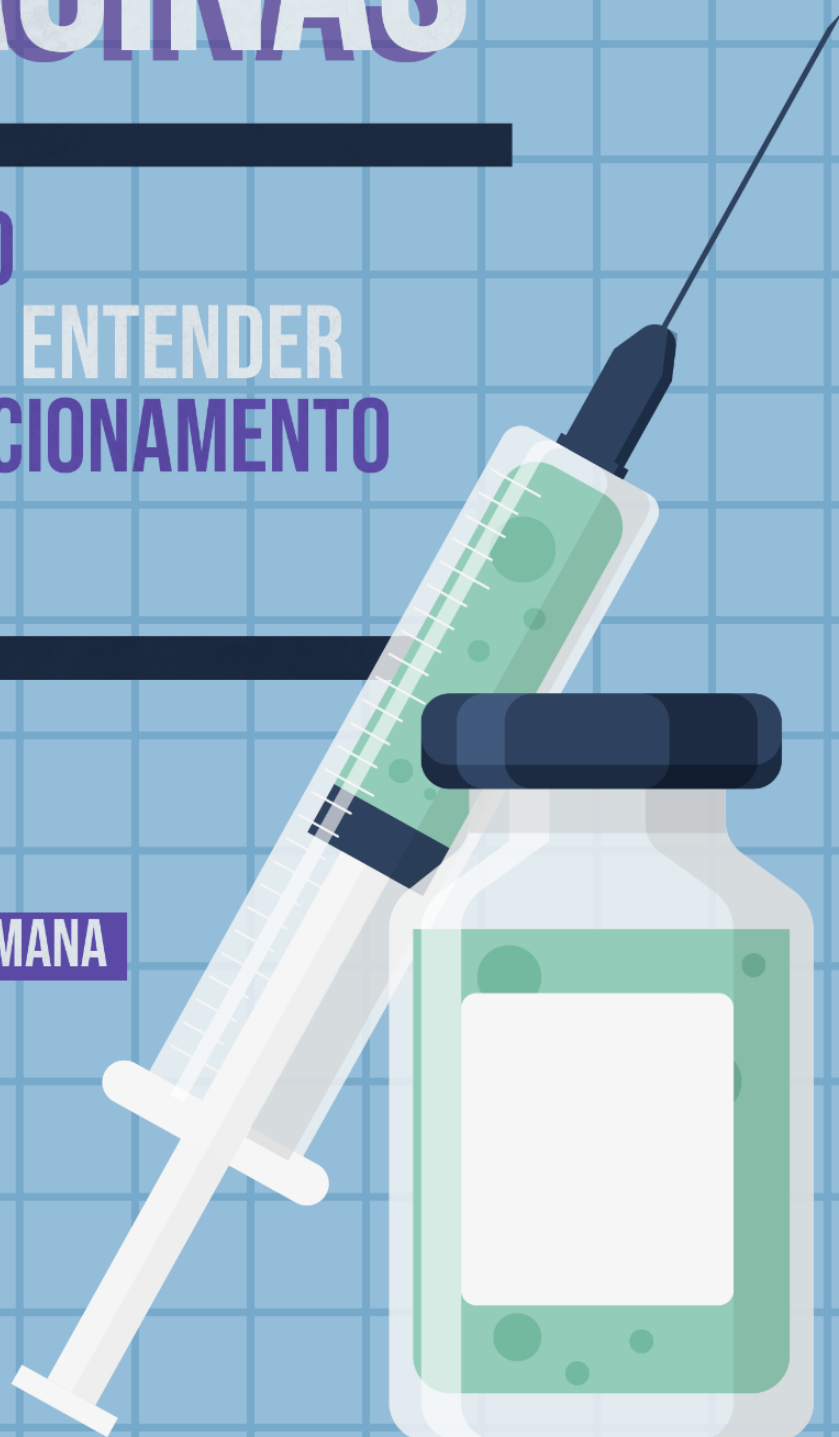


IMUNOLOGIA DAS VACINAS

UMA INTRODUÇÃO
PARA QUEM QUER ENTENDER
A CRIAÇÃO E FUNCIONAMENTO
DAS VACINAS

EBOOK GRATUITO DA
SOCIEDADE BRASILEIRA
DE IMUNOLOGIA (SBI)
PRODUZIDO PARA A 19ª SEMANA
NACIONAL DE CIÊNCIA
E TECNOLOGIA (SNCT)



EDITORIAL

Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)

Pesquisa e Redação

Letícia Serafim

Revisão Textual

Rafaela Garcia

Diagramação

Paula Vinhas

Apoio

Semana Nacional de Ciência e Tecnologia 2022

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI)

Diretoria Responsável da SBI

Ana Caetano Faria

Alexandre Basso

João Trindade Marques

Tatiani Maioli

Walderez Dutra



SUMÁRIO

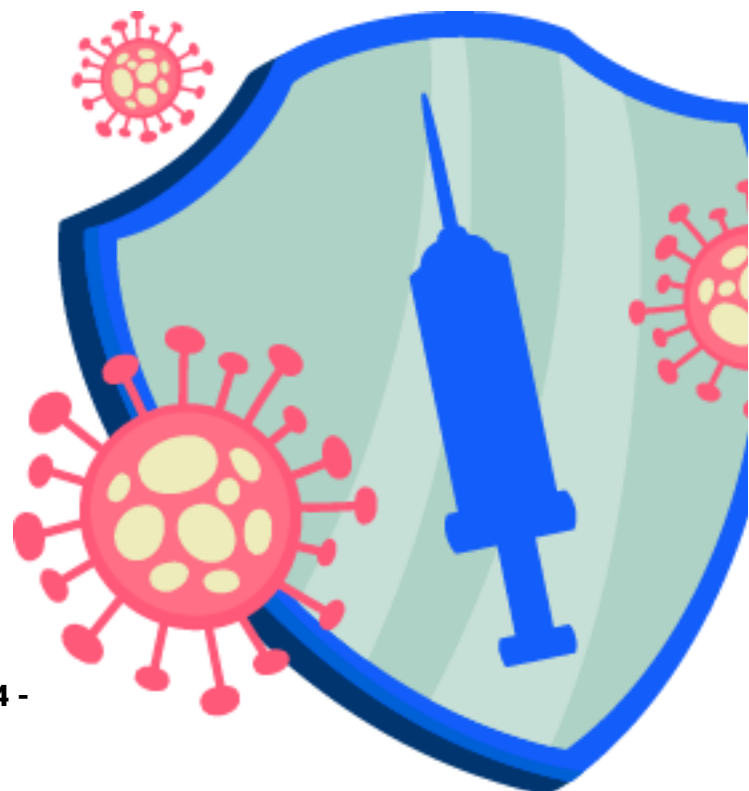
Introdução.....	4
Como as Vacinas Funcionam.....	5
Conceitos Importantes.....	6
Composição das Vacinas.....	7
Tipos de Vacina.....	9
Desenvolvimento de Vacinas.....	12
Técnicas Utilizadas na Produção de Vacinas.....	14
Aprovação e registro Sanitário.....	16
Armazenamento e Distribuição.....	17

Sociedade Brasileira de Imunologia



INTRODUÇÃO

A palavra “vacina” foi muito mencionada nos últimos anos devido a pandemia de COVID-19 e junto com ela muitas dúvidas também surgiram. Apesar da história da vacinação ser bem antiga, não é comum que a população saiba quais são os processos que precedem a aplicação das vacinas. Existe um longo caminho, que será detalhado posteriormente, mas podemos destacar algumas dessas etapas: pesquisa, desenvolvimento, avaliação e distribuição. Um breve conhecimento sobre esses processos é importante na aderência da população a vacinação, deixando o indivíduo ciente do que estará recebendo e o que levou aquela vacina até ele.



COMO AS VACINAS FUNCIONAM

A vacinação utiliza um princípio da imunologia conhecido como **imunidade ativa**, pois é uma forma de imunidade na qual o indivíduo é exposto a um antígeno e a partir disso, tem participação ativa na formação da resposta imune. O processo, de modo simplificado, se baseia na administração de um antígeno capaz de gerar uma resposta imune específica, e em seguida espera-se que o indivíduo produza essa resposta, através da identificação desse antígeno e através da produção de uma resposta específica mediada por anticorpos ou por células (linfócitos T). A partir deste ponto, é criada uma memória nas células do sistema imune (em geral, os leucócitos que fazem parte dos leucócitos do sangue) que será responsável por criar uma resposta de ataque rápido caso o indivíduo entre em contato com o microrganismo utilizado na produção da vacina naturalmente. Esse é o maior objetivo da vacinação: deixar o corpo do indivíduo preparado para responder rapidamente a um microrganismo, evitando ou pelo menos atenuando a infecção e seus sintomas.

Um dos maiores objetivos da vacinação é o que chamamos de **imunização coletiva**. Esta acontece quando uma grande parte da população passa pelo processo de imunização ativa por vacinas, tornando-os imune a um determinado agente infeccioso, como vírus e bactérias. A imunidade coletiva é responsável por diminuir a transmissão desses agentes, já que quanto mais pessoas imunizadas contra o microrganismo, menos pessoas serão capazes de desenvolver uma infecção, e conseqüentemente, transmiti-la para outras pessoas. Esse conceito destaca-se principalmente quando estamos falando de agentes altamente transmissíveis, como o caso atual do vírus causador do COVID-19, ou até mesmo a varíola, uma doença completamente erradicada no Brasil graças à vacinação. Inclusive, a varíola que também tem sido discutida atualmente, foi a primeira doença que gerou a produção de uma vacina em 1796, através de um experimento realizado por Edward Jenner, conhecido por ser o pioneiro no conceito de vacinação.

CONCEITOS IMPORTANTES

Antes de entrarmos nas definições dos tipos de vacinas existentes, é importante destacar alguns termos ou conceitos de imunologia para um melhor entendimento dos processos que envolvem o desenvolvimento de uma vacina:

- **Imunógeno:** é qualquer substância estranha ao corpo capaz de induzir resposta imunológica mediada por anticorpos ou por linfócitos T.
- **Anticorpo:** moléculas produzidas por linfócitos B, capazes de inativar microrganismos estranhos ao corpo ou de ativar outras respostas imunes.
- **Epítopo:** é a menor porção de um antígeno com potencial de gerar a resposta imune e a área da molécula do antígeno que se liga aos receptores celulares e aos anticorpos.
- **Resposta imune:** processo de defesa do corpo humano em reação a infecções ou inflamações.
- **Imunogenicidade:** é a capacidade de uma substância estranha, como um antígeno, de provocar uma resposta imune no corpo de um ser humano ou de outro animal.



COMPOSIÇÃO DAS VACINAS

A composição das vacinas pode variar dependendo do tipo de vacina a ser produzida, porém, alguns itens são utilizados na maioria das vacinas, constituindo então sua composição básica, sendo eles:

Antígeno

Todas vacinas possuem um antígeno, o componente ativo responsável por gerar a resposta imune específica, ou uma matriz para produção do componente ativo pelo próprio indivíduo imunizado. O antígeno pode ser parte do agente infeccioso, como pequenos fragmentos específicos (como a *spike*, proteína presente no coronavírus) ou até mesmo o agente infeccioso inteiro, porém em uma forma atenuada ou inativa (como o vírus *Influenza*, utilizado na vacina contra gripe).

Conservantes

Os conservantes são adicionados nas vacinas com a finalidade de impedir que a vacina seja contaminada depois que seu frasco tenha sido aberto, como no caso de vacinas em que um frasco contém mais de uma dose, que será utilizada em várias pessoas. Um dos conservantes mais utilizados em vacinas é o 2-fenoxietanol devido a sua baixa toxicidade em humanos.

Estabilizantes

Os estabilizantes são responsáveis por impedir que ocorram reações químicas na vacina, o que poderia ocasionar em perda da integridade da mesma. Eles também impedem que os componentes da vacina se adiram nas paredes do frasco. Os estabilizadores podem ser açúcares (lactose ou sucrose), aminoácidos (glicina), gelatina ou proteínas (albumina).

Surfactantes

Os surfactantes tem a função de manter todos os ingredientes da vacina misturados, impedindo o depósito e a aglutinação dos elementos constituintes da forma líquida da vacina.

Resíduos

Os resíduos são quantidades mínimas de substâncias utilizadas no processo de produção das vacinas, mas que não são de fato ingredientes incorporados nela, como por exemplo, vestígios de proteínas de ovos (utilizado na fabricação de alguns tipos de vacina, como a da febre amarela) ou antibióticos.

Diluentes

Um diluente é um líquido utilizado para diluir a vacina até a concentração correta de seu princípio ativo e geralmente é adicionado imediatamente antes do seu uso. O mais comum diluente utilizado é água esterilizada.

Adjuvantes

Os adjuvantes são substâncias que podem otimizar a resposta imunológica à vacina, além da resposta gerada pelo antígeno. Isso pode acontecer quando o adjuvante mantém o antígeno em contato com o sistema imunológico por mais tempo, ou quando o próprio adjuvante induz alguma resposta potencializadora. Um exemplo de adjuvante muito utilizado são os sais de alumínio. Ao serem adicionados na composição da vacina, eles também podem diminuir a quantidade necessária de antígeno a ser utilizado na vacina, reduzindo custos e processos de produção.

TIPOS DE VACINA

Atualmente, a maioria das vacinas é baseada na indução de imunidade humoral, ou seja, mediada por anticorpo, já que estes são eficientes em barrar a infecção ao combater o agente infeccioso rapidamente. Existem vacinas que estimulam também a imunidade celular, ou seja, a indução de linfócitos T específicos para o microrganismo causador da doença. Um exemplo desse tipo de vacina seria a BCG que é utilizada contra a tuberculose. Porém, a eficácia das vacinas depende também de fatores intrínsecos ao microrganismo, como alta taxa de mutação gênica e variação antigênica. Isso acontece comumente em vírus que se mutam com muita facilidade, alterando seus antígenos responsáveis por gerar a resposta imune. Assim são geradas as variantes, que também ficaram conhecidas durante as pandemias de gripe causadas pelo vírus *Influenza A* e de COVID-19 causada pelo *Sars-CoV2*. Diante disso, surge a necessidade de adaptar e produzir novas metodologias vacinais com a finalidade de melhorar eficácia das vacinas. A seguir, iremos nos aprofundar um pouco nas abordagens vacinais utilizadas e estudadas atualmente.

Vacinas com microrganismos atenuados/inativados

Uma das primeiras vacinas desenvolvidas continha microrganismos inteiros que passaram por um processo de inativação, fazendo com que assim eles não fossem capazes de causar a doença, mas ainda tinham a capacidade de produzir imunogenicidade no hospedeiro (vacinas de primeira geração). Em geral, essas vacinas produzem uma boa resposta imunológica, pois induzem tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa, o que aconteceria na infecção causada diretamente pelo microrganismo vivo. As vacinas de bactérias inativadas (como a contra cólera) não induzem uma resposta tão efetiva, pois costuma durar por pequenos períodos, já as vacinas contendo vírus atenuados ou inativados apresentam uma grande eficácia e muitas delas são utilizadas rotineiramente nos dias atuais, como as vacinas contra poliomielite, sarampo e febre amarela.

Uma outra vacina inativada utilizada atualmente é a vacina contra o vírus influenza. Devido a alta taxa de mutação desses vírus, anualmente é produzida uma vacina contendo três cepas encontradas na população naquele ano, que são inativadas e incorporadas na vacina.

Vacinas de antígeno purificado

Devido as questões de segurança relativas as vacinas de primeira geração (atenuadas ou inativadas), foram estudadas novas estratégias de imunização, dando origem às vacinas de segunda geração, conhecidas por vacinas de antígeno purificado ou vacinas de subunidades. Essas vacinas são compostas por antígenos purificados (“pedaços” do microrganismo que são isolados) ou toxinas inativadas (como a vacina contra tétano). Essas vacinas são comumente utilizadas na prevenção de doenças causadas por toxinas bacterianas, como a difteria e o tétano e o uso de adjuvantes também é corriqueiro nesse tipo de vacinas. Já as vacinas contendo antígenos polissacarídeos bacterianos como as utilizadas contra pneumococo e meningococo são geralmente produzidas na forma de vacinas conjugadas. Por causa da fraca eficiência dos antígenos polissacarídeos em produzir uma resposta imune efetiva, é necessário acoplar uma proteína a esses antígenos, com a finalidade de ampliar e otimizar a resposta imunológica causada pela vacina. Essa combinação é o que caracteriza as vacinas conjugadas.

Vacinas de antígeno sintético

As vacinas contendo antígenos sintéticos vem sendo estudadas e formuladas para facilitar sua produção. Esses estudos envolvem análises genômicas dos microrganismos, para identificar seu código genético que será utilizado para a produção em grande quantidade dos antígenos desses microrganismos através da técnica de DNA recombinante. Em resumo, a tecnologia de DNA recombinante permite que utilizemos a maquinaria de microrganismos como leveduras ou bactérias para sintetizar produtos como os antígenos, ou outros produtos como no caso da insulina, na qual é produzida deste mesmo jeito atualmente. Hoje usa-se essa técnica para produção da vacina contra Hepatite B e papilomavírus humanos (HPV).

Vacinas com vírus recombinante

Uma outra alternativa as vacinas de segunda geração são os imunizantes contendo um vetor viral, ou seja, com um vírus incapaz de causar doença carregando genes do vírus na qual queremos gerar uma resposta imunológica. Utiliza-se um vírus não patogênico para humanos contendo o material genético do vírus de interesse, assim, o indivíduo receberá um vírus capaz de produzir uma resposta imune contra ele mesmo, e também de produzir antígenos relacionados ao vírus escolhido, gerando uma resposta efetiva e duradoura. Um exemplo atual desse tipo de vacina é a vacina Astrazeneca e a vacina da Janssen contra o coronavírus. A vacina da Astrazeneca utiliza o maquinário de um adenovírus de chimpanzé (que não causa doença em humanos) carregando informações genéticas do coronavírus que serão produzidas no

hospedeiro para geração da resposta imune de interesse. Esse tipo de vacina também vem sendo aprimorado, já que tem se identificado respostas não esperadas, como a infecção de células hospedeiras e a produção de resposta contra essas células infectadas, causando danos ao hospedeiro.

Vacinas de DNA e RNA

As vacinas envolvendo inoculação de material genético são as mais recentes. O princípio dessas vacinas se baseia na administração de material genético do microrganismo no hospedeiro, dando um “molde” para que o próprio hospedeiro produza uma cópia do antígeno do microrganismo na qual deseja-se obter imunidade. No caso das vacinas de DNA, a vacina utiliza um plasmídeo como vetor do material genético (o “molde”) do vírus escolhido. Ao entrar nas células do indivíduo vacinado, o material genético será codificado e induzirá a produção do antígeno pelas células hospedeiras. Já a vacina de RNA possui o mesmo princípio, porém com uma etapa a menos do que nas vacinas de DNA. O RNA mensageiro que compõe a vacina já leva o molde pronto para as células do hospedeiro produzir o antígeno. Essas técnicas apresentam a vantagem de evitar reações adversas, já que o antígeno será produzido pelo próprio indivíduo, o que geraria menos chances de reações imunes fortes. Por anos essas vacinas se mantiveram restritas a estudos, porém, após a pandemia de COVID-19, chegou no mercado a primeira vacina de RNA mensageiro, fabricada pela Pfizer, que mostrou que a técnica utilizada pode ser muito promissora e eficaz.



DESENVOLVIMENTO

DE VACINAS

O desenvolvimento de uma vacina é constituído de várias etapas, sendo um processo que requer muita pesquisa e aprimoramento para garantir a eficácia e a segurança dos imunizantes. Em geral, podemos dividir em três etapas principais, sendo elas:

- **Primeira etapa:** Pesquisa básica de conceitos e estratégias de vacinação, modelamento do estudo pré-clínico.
- **Segunda etapa:** Conhecida como fase pré-clínica, envolve estudos in vitro e in vivo, ou seja, estudos utilizando células e animais para demonstrar a capacidade imunogênica e segurança da vacina.
- **Terceira etapa:** É a fase de estudos clínicos, ou seja, estudos envolvendo humanos, sendo essa a etapa mais longa e mais cara de todo o processo. Essa etapa se divide entre 4 importantes fases.

ESTUDOS CLÍNICOS

Quando os estudos pré-clínicos demonstram segurança e eficácia inicial, inicia-se a etapa de estudos clínicos envolvendo humanos voluntários. Para dar início a esse processo, o estudo deve ser aprovado por órgãos governamentais como os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e o voluntário deve preencher e assinar um termo de consentimento atestando sua forma voluntária de participação na pesquisa (Termo de Consentimento Livre Esclarecido).

Fase 1 – Testes de segurança

Nessa fase, a vacina é testada em grupos pequenos de voluntários (20 a 100 pessoas) saudáveis. O principal objetivo dessa fase é delimitar os limites de segurança da vacina, avaliar sua imunogenicidade em humanos e fazer ajustes de dosagem.

Fase 2 – Avaliação de imunogenicidade

A partir dessa fase, grupos maiores de voluntários serão vacinados (70 a 200 pessoas) para se observar mais questões envolvendo a segurança da vacina e principalmente, sua capacidade de gerar uma resposta imune efetora nos vacinados. Nessa fase podem

ser feitos estudos com populações em diversos grupos etários para verificar as possíveis diferenças nas respostas e costuma-se comparar esses dados com um grupo de pessoas não vacinadas.

Fase 3 – Testes de eficácia

Demonstrada a imunogenicidade da vacina em grupos pequenos, inicia-se a fase 3, sendo essa a última antes da aprovação e registro sanitário. Nessa fase, milhares de voluntários serão vacinados ao redor do mundo com a finalidade de avaliar a eficácia da vacina em diversos tipos de populações. Para garantir a integridade da análise dos dados, nem o pesquisador e nem o paciente saberão se o paciente recebeu a vacina ou uma substância controle (que não causa efeito nenhum). Ao final dos estudos, os grupos vacinados e os não vacinados serão comparados para verificar se a vacina atuou de modo eficaz em pacientes que foram ocasionalmente e naturalmente infectados pelo agente infeccioso de interesse do estudo, e também serão analisados possíveis efeitos colaterais do imunizante. Caso se tenha resultados positivos, os dados deverão ser avaliados por órgãos responsáveis para seguir com sua aprovação, registro, e finalmente distribuição à população.

Fase 4 - Estudos de vigilância

Essa etapa é contínua e costuma decorrer durante toda a distribuição e aplicação dos imunizantes na população. Com o objetivo de avaliar possíveis reações adversas e eficácia a longo prazo, pessoas que receberam a vacina serão acompanhadas por anos para o monitoramento da imunização. Essa fase é essencial para delinear estratégias de imunização, analisar o impacto da vacina e para que possa ser feito uma otimização da vacina apresentada.

TÉCNICAS UTILIZADAS

NA PRODUÇÃO DE VACINAS

A depender do tipo de vacina a ser produzida, alguns processos podem exigir preparações específicas. Em geral, essa variação acontece conforme as características dos microrganismos e de seus antígenos. Como mencionado anteriormente, a constituição de uma vacina se resume ao princípio ativo do microrganismo e substâncias de conservação. No caso de vacinas bacterianas inteiras atenuadas ou inativadas, é necessária a obtenção de bactérias através do cultivo em ambientes que simulam condições de crescimento ideais. Após a obtenção da cultura de bactérias de interesse, as mesmas podem passar pelo processo de inativação ou passarem pelo processo de purificação (processo na qual permite-se o isolamento de moléculas específicas) para obter os antígenos a serem utilizados na produção de vacinas atenuadas ou inativadas e vacinas de antígeno purificado, respectivamente.

Atualmente, as vacinas bacterianas também são apresentadas em forma de vacinas de DNA recombinante, na qual vetores virais carregam material genético capaz de produzir antígenos sintéticos similares ao da bactéria alvo. Quando falamos de vacinas de DNA recombinante e vacinas de DNA ou RNA – seja bacteriana ou viral – devemos ter em mente que os processos iniciais de produção serão mais complexos, devido à necessidade de obter materiais genéticos específicos, envolve engenharia genética e diversas técnicas moleculares.

Em relação a vacinas virais, o desafio inicial é o cultivo de vírus. Vírus são microrganismos que só conseguem se replicar dentro de células, portanto, é necessário cultivá-los em meios celulares específicos que requerem muita cautela em seu manuseio. Após a obtenção das partículas virais, o caminho é o mesmo: inativação ou purificação de antígenos. Além do cultivo em células humanas, um outro método utilizado pelo Instituto Butantan para produção da vacina contra o vírus Influenza é o cultivo em ovos de galinha embrionados. Os ovos selecionados são transportados em recipientes livres de contaminação e, após uma análise prévia, são selecionados apenas os ovos com embrião vivo, pois eles carregam células específicas para a multiplicação viral. Após a seleção, os ovos são inoculados com os vírus escolhidos através de uma fina agulha que perfura suas cascas. Em seguida, os ovos são incubados e após um determinado tempo de incubação para a replicação do vírus, os ovos são colocados na câmara fria para que ocorra a morte do embrião, a retração

dos vasos sanguíneos e a liberação do vírus no líquido alantóico. O líquido alantóico é então recolhido e passa por um processo para concentrar e purificar essa solução contendo os vírus. Essa solução dará origem à vacina, a qual conterá, após processos específicos, vírus fragmentados e inativados incapazes de se replicar. O processo final é comum entre todos tipos de vacina, envolvendo a formulação da vacina e finalmente, o seu envase.



APROVAÇÃO E REGISTRO SANITÁRIO

As pesquisas clínicas (envolvendo seres humanos) devem ser previamente aprovadas por órgãos como a ANVISA. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão público responsável por fiscalizar os estudos clínicos realizados no Brasil, incluindo o desenvolvimento e produção de novas vacinas.

Antes de receber a autorização para distribuição, a vacina deve receber o seu registro sanitário. Para dar entrada nesse processo, a indústria ou órgão responsável por sua produção deve entrar com a solicitação para a ANVISA, desde que a Fase 3 dos estudos clínicos já estejam em andamento, mas preferencialmente que estejam finalizados.

É necessária a apresentação de documentos como a Certificação de Boas Práticas de Fabricação, Autorização de Funcionamento, justificativa para o registro, plano de farmacovigilância e informações gerais sobre a vacina, sendo esse último item entregue em forma de um relatório contendo a matéria-prima utilizada na fabricação do imunizante, a descrição das cepas dos microrganismos utilizados e todos os processos de desenvolvimentos envolvidos na fabricação da vacina.

Vale ressaltar que a aprovação só acontecerá mediante a apresentação de dados claros e que assegurem a eficácia e principalmente a segurança do imunizante. Durante a pandemia de COVID-19, foi autorizada a emissão de registros sanitários provisórios com a finalidade de acelerar o processo de autorização de usos das vacinas, devido à gravidade da situação, porém esse registro só é autorizado mediante caráter emergencial. Após a autorização da ANVISA, a vacina em estudo poderá ser finalmente distribuída para a população.

ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO

Após a formulação completa da vacina (princípio ativo, adjuvantes, estabilizantes e conservantes), estas seguirão para o envasamento realizado geralmente em frascos de vidro devido ao seu caráter estável capaz de manter a durabilidade e estabilidade da vacina. Em alguns casos, após o envase, as vacinas podem passar por um processo chamado de liofilização, que se resume na retirada total de umidade da fórmula transformando-a em pó, para garantir sua estabilidade por períodos mais longos. Por fim, os frascos são rotulados contendo a data de fabricação, lote, prazo de validade e tipo de vacina.

Para o armazenamento e distribuição das vacinas, é necessário grande atenção em relação às temperaturas. Dependendo do tipo de vacina, o transporte e o armazenamento devem ser em temperaturas frias, entre 2 e 8 °C. Porém, algumas vacinas (como a vacina da Pfizer contra a COVID-19) requerem um armazenamento específico em ultrafreezers que mantêm a temperatura entre -20 e -70°C. A partir desse ponto, os órgãos de saúde pública se encarregam de garantir o transporte e a infraestrutura necessária para a distribuição da vacina à população de modo a garantir sua segurança e eficácia.



Sociedade Brasileira de Imunologia



SBI 50
ANOS

© 2022 • SBI Sociedade Brasileira de Imunologia

Todos os direitos reservados