

## TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

### O DESAFIO NA PRODUÇÃO DE VACINAS ANTIVIRAIS COM FOCO EM HIV E EBOLA

The challenge in producing antiviral vaccines focusing on HIV and Ebola

Giovanna Sousa Maia<sup>1</sup>

Maria Creuza Barros<sup>2</sup>

#### RESUMO

Este trabalho tem como objetivo discutir os principais desafios no desenvolvimento de vacinas, com foco específico nos vírus HIV e Ebola, proporcionando uma compreensão dos obstáculos científicos e tecnológicos nesse campo. A metodologia utilizada baseou-se em uma revisão bibliográfica, e apresenta-se um histórico sobre o desenvolvimento de vacinas, seguido pela descrição da composição dessas imunizações e dos passos necessários para sua aprovação no Brasil. A análise da produção de vacinas contra o HIV foca na complexa estrutura do vírus, nas dificuldades em induzir uma resposta imunológica eficaz e nos desafios dos ensaios clínicos. Da mesma forma, os obstáculos na criação de vacinas contra o Ebola são abordados, considerando a estrutura viral, sua alta virulência, as respostas imunológicas geradas e as vacinas desenvolvidas. O papel do biomédico é destacado, mostrando sua relevância desde a pesquisa inicial até o controle de qualidade final. Este trabalho conclui que, apesar dos avanços significativos, a produção de vacinas eficazes para o HIV e o Ebola ainda enfrenta grandes desafios, exigindo um esforço contínuo da comunidade científica e a colaboração entre diferentes áreas para a superação dessas barreiras.

**Palavras-chaves:** HIV; Ebola; Vacinas antivirais; Desenvolvimento de vacinas; Biomédico.

#### ABSTRACT

This work aims to discuss the main challenges in vaccine development, with a specific focus on the HIV and Ebola viruses, providing an understanding of the scientific and technological obstacles in this field. The methodology used was based on a bibliographic review, and a history of vaccine development is presented, followed by a description of the composition of these immunizations and the steps necessary for their approval in Brazil. Analysis of the production of HIV vaccines focuses on the complex structure of the virus, the difficulties in inducing an effective immune response and the challenges of clinical trials. Likewise, obstacles in creating vaccines against Ebola are addressed, considering the viral structure, its high virulence, the immune responses generated and the vaccines developed. The role of the biomedical is highlighted, showing its relevance from initial research to final quality control. This work concludes that, despite significant advances, the production of effective vaccines for HIV and Ebola still faces major challenges, requiring a continuous effort from the scientific community and collaboration between different areas to overcome these barriers.

**Keywords:** HIV; Ebola; Antiviral vaccines; Vaccine development; Biomedical.

---

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

<sup>2</sup> Professora do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

## 1 INTRODUÇÃO

A primeira vacina antiviral foi desenvolvida em 1796 por Edward Jenner, um médico britânico que utilizou o vírus *vaccinia*, encontrado em pústulas de vacas, para prevenir a varíola, uma doença devastadora. Antes da vacina de Jenner, a prática da variolização era comum. Essa técnica envolvia a inoculação de uma forma benigna da doença, embora apresentasse riscos, pois muitas vezes resultava em novas infecções graves e em altos índices de mortalidade. Jenner inovou ao utilizar pústulas de vacas infectadas pelo vírus *vaccinia*, conferindo imunidade contra a varíola humana sem os riscos associados à variolização, marcando o início da vacinação científica (BRASIL, 2013. FERNANDES, 1999).

A vacina chegou ao Brasil em 1804, trazida pelo Barão de Barbacena, mas enfrentou resistência popular, principalmente durante a Revolta da Vacina em 1904, devido à desconfiança e às políticas autoritárias da época. Mesmo assim, essa introdução foi um marco importante no controle de epidemias no país. O avanço na aceitação e na implementação da vacinação levou, em agosto de 1966, ao lançamento da Campanha de Erradicação da Varíola (CEV) no Brasil. Este foi um esforço massivo e coordenado pelo governo, que envolveu a vacinação e a revacinação de mais de 80 milhões de pessoas entre 1966 e 1973 (HOCKMAN, 2010).

O impacto da campanha foi enorme e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1973, a varíola foi declarada erradicada nas Américas. Este sucesso regional fez parte de um esforço global que culminou na erradicação mundial da varíola em 1980, tornando-se a primeira doença infecciosa a ser completamente erradicada por meio da vacinação. Este marco histórico não só salvou incontáveis vidas, mas também demonstrou o poder da vacinação em controlar e eliminar doenças infecciosas. Após a erradicação da varíola, a sociedade continuou a engajar-se não apenas na vacinação de rotina, mas também em campanhas públicas contra doenças como poliomielite, sarampo, rubéola, influenza e outras doenças preveníveis por vacina. A eficácia dessas iniciativas é comprovada pelos altos índices de cobertura vacinal e pelo controle das doenças, contribuindo potencialmente para a erradicação dessas doenças no Brasil. O sucesso alcançado reforçou a confiança pública na importância da imunização (HOCKMAN, 2010).

Com o avanço da tecnologia e dos estudos na área de produção de vacinas, foram desenvolvidas imunizações eficazes contra diversas doenças, resultando em uma significativa redução na mortalidade. Um exemplo notável é a vacina contra o sarampo, que levou a uma queda de 80% no número de óbitos causados pela doença no mundo entre 2000 e 2017, segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, sd).

No entanto, a produção de uma vacina eficaz e segura enfrenta diversas dificuldades. Entre os principais desafios estão os obstáculos biológicos, como a rápida evolução dos vírus devido às frequentes mutações, o que torna difícil a criação de uma vacina duradoura e abrangente. Além disso, garantir a segurança da vacina é uma prioridade, exigindo testes clínicos para monitorar e avaliar os possíveis efeitos adversos. Esse processo de testes é frequentemente longo e rigoroso, podendo levar décadas para assegurar que a vacina seja não apenas eficaz, mas também segura para a população em geral. Adicionalmente, os recursos econômicos necessários para financiar todo o processo de desenvolvimento de vacinas são consideravelmente altos. A pesquisa científica, os ensaios clínicos, a fabricação e a logística de distribuição demandam investimentos substanciais. A disponibilidade de

financiamento adequado é crucial para acelerar o desenvolvimento e garantir que as vacinas possam ser produzidas e distribuídas de maneira eficiente e equitativa (SILVEIRA, 2020).

Embora muitas vacinas tenham sido desenvolvidas com sucesso, algumas doenças virais continuam a representar grandes desafios para a ciência moderna. Entre essas, o HIV (vírus da imunodeficiência humana) e o Ebola se destacam devido à complexidade biológica dos vírus às interações com a resposta imunitária e às dificuldades inerentes ao desenvolvimento de vacinas eficazes (CRUZ, 2015. PEREIRA, 2015).

O HIV, responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), é um retrovírus de RNA (ácido ribonucleico) da família *Retroviridae* e subfamília *Lentivirinae*. É considerado um dos vírus mais desafiadores para a produção de vacinas devido a várias características biológicas. Entre elas, destaca-se a alta variabilidade genética que resulta em uma elevada taxa de mutações. Além disso, o vírus sofre alterações conformacionais ao se ligar aos receptores dos linfócitos T CD4+, o que lhe permite escapar do sistema imunológico e comprometer a resposta imunológica do organismo. Esses fatores tornam extremamente difícil a criação de uma vacina universal eficaz contra a doença (CRUZ, 2015. BRASIL, 2003).

De forma semelhante ao HIV, o vírus causador da ebola apresenta diversos desafios significativos para a produção de vacinas. Sua alta periculosidade exige laboratórios de nível de biossegurança 4 (NBS-4) para estudo, restringindo a pesquisa experimental. A pleomorfia do vírus, causada pela proteína VP40, complica o design de vacinas eficazes, pois essas vacinas precisam considerar as diversas formas morfológicas do vírus. Além disso, a alta densidade de glicoproteínas no envelope viral impede a ligação eficiente dos anticorpos. A infecção pelo vírus Ebola requer poucas partículas virais, que são rapidamente internalizadas pelas células através da macropinocitose, que é um mecanismo induzido pelo vírus para a absorção de fluidos e solutos, reduzindo a probabilidade de interação com os anticorpos. O vírus também possui um tropismo celular variado, infectando múltiplos órgãos e exigindo uma resposta imunológica dispersa. Além disso, o mecanismo de evasão imunológica do vírus, mediado pela proteína sGP, cria uma "armadilha" para o sistema imunológico, dificultando ainda mais o desenvolvimento de uma vacina (PEREIRA, 2015. GONÇALVES, 2015).

Diante desses desafios, o objetivo desta revisão é discutir os principais desafios no desenvolvimento de vacinas para doenças virais, com um enfoque específico nos vírus HIV e Ebola, proporcionando uma compreensão dos desafios científicos e tecnológicos presentes nesse campo de pesquisa e desenvolvimento.

## 2 MÉTODO

A metodologia deste trabalho baseou-se em uma revisão bibliográfica, com o intuito de analisar as principais questões relacionadas ao desenvolvimento de vacinas para doenças virais, focando-se nos vírus HIV e Ebola. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS-Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed (National Library of Medicine and The National Institute of Health). Além dessas, foram consultados sites especializados, como os do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Mundial da Saúde (OMS), para obtenção de diretrizes e dados epidemiológicos atualizados. Foram incluídas publicações dos últimos 15 anos, com exceção de algumas fontes mais antigas utilizadas para contextualização histórica. Os artigos revisados foram escritos em português e inglês, e as palavras-chave utilizadas nas buscas foram: "Vacinas", "Imunização", "Doenças virais", "Tipos de vacinas", "HIV" e "Ebola".

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Histórico das vacinas:

O marco inicial da vacinação ocorreu em 1796, quando o médico inglês Edward Jenner desenvolveu a primeira vacina contra a varíola. Jenner foi um médico britânico cujos trabalhos pioneiros estabeleceram as bases para a vacinação moderna. Antes de suas descobertas, a varíola era uma das doenças mais devastadoras, causando altas taxas de mortalidade e deformidades (PINTO; MATTA; DA-CRUZ, 2011).

Jenner notou que as ordenhadoras que contraíam varíola bovina (cowpox) pareciam estar protegidas contra a varíola humana. A varíola bovina causava uma doença leve em humanos e estava associada à imunidade à varíola humana, uma observação feita anteriormente, mas não investigada cientificamente até então (PINTO; MATTA; DA-CRUZ, 2011). O vírus *vaccinia*, embora seja de uma espécie diferente do vírus da varíola humana, o *variola*, pertence à mesma família de vírus, a *Poxviridae*. A relação estreita entre esses vírus permitiu que o *vaccinia* induzisse uma resposta imune protetora contra o vírus da varíola humana (DURÃES; OLIVEIRA; MONTEIRO, 2019. BRASIL, 2010).

Em 1796, Jenner realizou seu experimento coletando material das lesões de varíola bovina nas mãos de Sarah Nelmes, uma ordenhadeira, e inoculou em James Phipps, um garoto de oito anos. Phipps desenvolveu sintomas leves de varíola bovina, mas se recuperou rapidamente. Algumas semanas depois, Jenner expôs Phipps à varíola humana, mas o menino não adoeceu. Este experimento recebeu o termo "vacina" a partir do latim "vacca" e forneceu a primeira evidência científica de que a inoculação com varíola bovina poderia proteger contra a varíola humana (ALIAGA; SOUZA, 2021).

Posteriormente, Louis Pasteur fez avanços significativos na vacinação no século XIX. Em 1879, Pasteur descobriu que culturas envelhecidas de *Pasteurella multocida*, bactéria da cólera aviária, perdiam a virulência. Ao inocular galinhas com essas culturas atenuadas, ele observou que elas ficavam protegidas contra infecções futuras com culturas virulentas. Este experimento foi um avanço significativo, pois demonstrou que a exposição a uma forma atenuada do patógeno poderia proporcionar imunidade sem causar a doença severa. Este conceito de atenuação foi fundamental para o desenvolvimento de vacinas (PINTO; MATTA; DA-CRUZ, 2011).

Após ter desenvolvido o princípio geral da vacinação, Pasteur aplicou seus conhecimentos para produzir mais outras duas vacinas, sendo elas contra a raiva e contra o carbúnculo hemático (PINTO; MATTA; DA-CRUZ, 2011).

Atualmente, no século XXI, existem mais de 50 vacinas disponíveis para diferentes doenças, acompanhadas de campanhas e programas de vacinação que têm sido essenciais na prevenção de doenças, tanto a nível nacional, quanto a nível internacional (ALIAGA; SOUZA, 2021).

Apesar dos avanços, ainda existem desafios na vacinação, como a necessidade de desenvolver vacinas para novas doenças emergentes e encontrar soluções para doenças antigas que ainda não têm vacinas amplamente eficazes, como o HIV e o Ebola. Nos últimos anos, a pesquisa e desenvolvimento de vacinas têm sido intensificados, com incentivos permanentes à vacinação como uma estratégia crucial para a saúde pública global (ALIAGA; SOUZA, 2021).

### 3.2 Composição das vacinas e passos para a sua aprovação no Brasil:

As vacinas são desenvolvidas usando pequenos fragmentos do organismo responsável pela doença ou materiais que permitem a produção desses fragmentos no corpo. Esses fragmentos são chamados de antígenos e podem ser proteínas, pedaços do material genético ou formas enfraquecidas ou inativadas do próprio organismo causador da doença. Além desses componentes principais, as vacinas contêm ingredientes adicionais que são essenciais para garantir que a vacina seja segura e funcione de forma eficaz (OMS, 2020a).

Esses ingredientes adicionais incluem conservantes, estabilizadores, surfactantes, diluentes e adjuvantes. Primeiramente, os conservantes impedem a contaminação da vacina por outros microrganismos, enquanto os estabilizadores previnem reações químicas e evitam que os componentes da vacina se fixem nas paredes do frasco. Além disso, os surfactantes garantem que os ingredientes da vacina permaneçam misturados de forma homogênea. Já os diluentes, por sua vez, são líquidos utilizados para ajustar a vacina à concentração correta, e os adjuvantes têm a função de melhorar a resposta imunológica do corpo. Vale destacar que esses ingredientes possuem um histórico de uso seguro e eficaz em bilhões de doses de vacinas aplicadas ao longo de várias décadas (BRASIL, 2022. OMS, 2020a).

Cada componente da vacina é cuidadosamente escolhido e cada ingrediente passa por rigorosos testes de segurança e eficácia durante o processo de fabricação. Esses testes garantem que as vacinas não apenas protejam contra doenças, mas também sejam seguras para uso em pessoas de todas as idades. O desenvolvimento e a produção de vacinas seguem padrões e regulamentos internacionais rigorosos para assegurar a qualidade e a segurança em todas as etapas (OMS, 2020a).

A aprovação de uma vacina no Brasil é um processo rigoroso e detalhado, conduzido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Tudo começa na fase de pesquisa e desenvolvimento, onde a vacina é primeiramente testada em laboratório e aplicada em animais de experimentação. Essa fase pré-clínica, tem como objetivo investigar a ação e a segurança da molécula em laboratório e determinar a dose adequada a ser administrada, avaliando como o organismo responde à vacina. Além disso, os pesquisadores investigam o mecanismo de ação do produto, buscando entender como ele induz uma resposta imunológica que possa proteger contra a doença-alvo. Somente após essa avaliação completa é que a vacina pode passar para os ensaios clínicos, onde será testada em voluntários humanos (IBES, 2020).

Antes que uma vacina possa ser testada em humanos, é necessário obter uma autorização específica dos órgãos reguladores. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e/ou Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) são as principais entidades envolvidas nesse processo. O pedido de autorização para iniciar os ensaios clínicos, que compreendem as fases de teste em humanos, é submetido por meio de um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos (DDCM), que traz informações detalhadas sobre o medicamento e sobre o estudo (GUIMARÃES, 2020).

Após a conclusão da fase pré-clínica, a vacina entra nos ensaios clínicos, que são divididos em três fases principais. Por métodos tradicionais, esse processo pode levar em média de 10 a 15 anos para ser concluído. Na Fase 1, a vacina é administrada a um pequeno grupo de voluntários saudáveis para avaliar sua segurança e determinação do tipo de resposta imune provocada pela vacina. A Fase 2 envolve um grupo maior de voluntários e a vacina já é administrada no público alvo. O objetivo dessa fase é avaliar a segurança da vacina, a

imunogenicidade, a dosagem e o modo de administração. Já na Fase 3, a vacina é testada em milhares de voluntários, buscando confirmar sua eficácia e segurança em uma amostra mais ampla e diversa da população com o mínimo possível de reações adversas. Esta etapa é crucial, pois valida os resultados obtidos nas fases anteriores (IBES, 2020. GUIMARÃES, 2020. BRASIL, sda).

Se a vacina completar todas essas etapas com sucesso, a Anvisa concede o registro sanitário, que oficializa a autorização para sua comercialização e distribuição em todo o Brasil. Essa aprovação confirma que a vacina atende aos rigorosos padrões de segurança, eficácia e qualidade exigidos, permitindo que ela seja disponibilizada para o público (IBES, 2020).

### **3.3 Desafios na produção de vacinas contra o HIV**

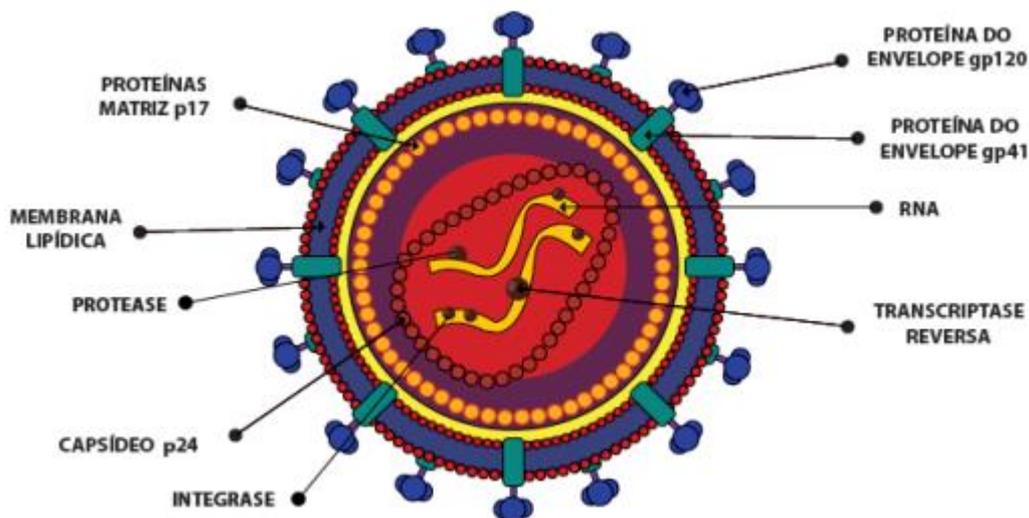
#### **3.3.1 Estrutura do vírus HIV**

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e faz parte do grupo de doenças infecciosas para as quais ainda não existe prevenção ou um tratamento de cura, também considerada uma das pandemias mais devastadoras da atualidade (CRUZ, 2015). Segundo a UNAIDS (2024), desde a descoberta do HIV nos anos 1980, 40,4 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS, e em 2022 haviam 39 milhões de pessoas globalmente vivendo com o HIV. Existem 2 tipos de HIV, os quais tiveram origem a partir do Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV), sendo o HIV-1 o mais prevalente na pandemia e o HIV-2 o mais comum na África do Sul (SANTANA; VASCONCELOS; LIMA, 2024).

Em resumo, o HIV ataca o sistema imunológico, especificamente as células T CD4+, juntamente com co-receptores CCR5 ou CXCR4, incluindo também as células T helper e as células microgliais do sistema nervoso, enfraquecendo a capacidade do corpo de combater infecções oportunistas que normalmente não afetam indivíduos imunocompetentes e a outras doenças (SANTANA; VASCONCELOS; LIMA, 2024. GONÇALVES, 2015).

O HIV é composto por um envelope lipídico que envolve um núcleo cônico contendo duas fitas de RNA de cadeia simples, proteínas virais e várias enzimas essenciais para a replicação do vírus, como a transcriptase reversa, integrase e protease. O envelope é revestido por glicoproteínas, principalmente a gp120 e a gp41, que são cruciais para a entrada do vírus na célula hospedeira. Essa fusão ocorre quando a proteína gp120 na superfície do vírus se liga ao receptor CD4 na célula hospedeira, junto com um co-receptor, geralmente CCR5 ou CXCR4. Esta interação permite que a proteína gp41 facilite a fusão do envelope viral com a membrana celular, permitindo que o material genético do vírus entre na célula do hospedeiro. Uma vez no interior da célula hospedeira, o RNA viral é convertido em DNA (ácido desoxirribonucleico) pela enzima transcriptase reversa. Esse DNA viral, então, se integra ao DNA da célula hospedeira, um processo mediado pela enzima integrase. Por conseguinte, o DNA viral integrado pode permanecer latente ou utilizar os mecanismos celulares para produzir novas partículas virais durante toda a vida da célula. As primeiras células a serem infectadas geralmente são células imunes locais, como células dendríticas e monócitos. Após a infecção, essas células migram para os linfonodos, onde o HIV continua seu ciclo de infecção, direcionando-se aos linfócitos T CD4+ (CRUZ, 2015. FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010).

Figura 1: Estrutura do vírus HIV



FONTE: BRASIL, 2014.

### 3.3.2 Resposta imunológica contra o HIV

A produção de uma vacina antiviral contra o HIV é desafiadora e complexa devido a uma série de fatores biológicos e técnicos. Primeiramente, o HIV possui uma alta capacidade de replicação viral, que conseqüentemente leva a uma maior taxa de mutação devido a falhas da transcriptase reversa, o que resulta em uma diversidade genética significativa e a constante emergência de novas variantes virais (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010). Além disso, as mutações levam à produção de cópias do vírus que as células imunológicas não são capazes de identificar e destruir de forma imediata quanto o necessário. Tendo em vista também a capacidade do HIV de escapar do sistema imunológico, um dos principais mecanismos de evasão do vírus é utilizar células do próprio sistema imunitário como células hospedeiras (CRUZ, 2015).

Outro fator que desempenha um papel crucial na entrada do vírus nas células hospedeiras e na evasão da resposta imune humoral é a proteína de envelope do HIV, conhecida como Env. Cada trímero de Env é densamente coberto por glicosilações, cadeias de açúcar que constituem aproximadamente metade de sua massa. Essas glicosilações não apenas conferem estabilidade estrutural ao trímero, mas também formam um escudo protetor ao redor das subunidades gp120 e gp41. Esse escudo, juntamente ao elevado grau de variabilidade genética entre as estirpes virais, dificulta a ligação eficaz de anticorpos neutralizantes às regiões antigênicas do vírus. Como resultado, o HIV consegue evitar a neutralização pelos anticorpos produzidos pelo sistema imunológico, contribuindo para sua persistência e para os desafios no desenvolvimento de vacinas eficazes contra o vírus (CRUZ, 2015).

Ao longo dos anos, mais de 200 ensaios de vacinas foram conduzidos, explorando diversas abordagens, como a indução de anticorpos neutralizantes e respostas de células T citotóxicas (SANTANA; VASCONCELOS; LIMA, 2024). Isso reflete um esforço considerável apesar das sérias dificuldades enfrentadas. A principal delas é a ausência de um modelo de imunidade eficaz contra o HIV, uma vez que a grande maioria das pessoas expostas ao vírus acaba se infectando e desenvolvendo a doença. As abordagens tradicionais para o desenvolvimento de vacinas não têm alcançado resultados satisfatórios devido à

complexidade da resposta imune natural inadequada ao HIV, sua variabilidade genética significativa, alta velocidade de replicação e taxa elevada de mutações. No entanto, houve avanços significativos com o uso de tecnologias, como a criomicroscopia eletrônica (crio-ME) para estudar a estrutura do trímero de Env, uma das principais proteínas de envelope do HIV. Esses avanços permitem reconstruções detalhadas que ajudam a diferenciar os segmentos estruturais do trímero e a obter informações cruciais para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes (CRUZ, 2015).

### **3.3.3 Vacinas para HIV e ensaios clínicos relacionados**

Ao longo das últimas décadas, diversos ensaios clínicos foram realizados para testar potenciais vacinas contra o HIV. No entanto, até agora, esses esforços não resultaram em uma vacina de eficácia comprovada. As dificuldades são numerosas e refletem a complexidade do próprio vírus, bem como os desafios na indução de uma resposta imunológica eficaz. (CRUZ, 2015) Investimentos anuais significativos são essenciais para o desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura contra o HIV, ressaltando a importância contínua dos avanços em biologia molecular e tecnologias de investigação para superar os desafios persistentes. Na última década, os investimentos médios foram cerca de 900 milhões de dólares por ano, representando menos de 5% do total de recursos necessários para a resposta à AIDS, conforme dados da UNAIDS (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids). A ampliação desses investimentos em pesquisa de vacinas contra o HIV, com diversificação no financiamento e atração de cientistas de excelência global, pode viabilizar o desenvolvimento dessa tão aguardada vacina (UNAIDS, 2018). Entre os principais ensaios clínicos e vacinas testadas, destacam-se:

- **Ensaio VAX003**

A vacina AIDSVAX, desenvolvida pela VaxGen, é uma vacina do tipo recombinante para o HIV, que obteve maior repercussão utilizando a proteína gp120 com versões diferentes para diferentes clados e foi uma das primeiras candidatas a vacina contra o HIV a alcançar ensaios clínicos de fase 3 (SILVA; RICHTMANN, 2006). As vacinas do tipo recombinante são uma inovação significativa no campo da imunização, utilizando tecnologia genética avançada para produzir antígenos protetores em larga escala. Esse método permite a produção de proteínas virais em células de levedura, insetos, mamíferos e até plantas, garantindo um processo eficiente e seguro (SCHATZMAYR, 2003). O processo envolve identificar os antígenos que induzem imunidade contra o patógeno e manipular geneticamente as células hospedeiras para que produzam esses antígenos em grande quantidade. A purificação subsequente das proteínas é essencial para garantir a segurança e eficácia da vacina. Em algumas aplicações, como a produção em células de mamíferos, há preocupações com a presença de fatores oncogênicos que podem ser transmitidos na vacinação, exigindo cuidados adicionais no processo de produção (SCHATZMAYR, 2003).

O ensaio clínico VAX003, conduzido entre o final dos anos 1990 e início dos anos 2000, avaliou a vacina AIDSVAX B/E, que é baseada na proteína gp120 do HIV. No estudo, participaram 2.527 voluntários que não eram portadores do vírus e que atendiam aos critérios de inclusão: ter entre 20 e 60 anos, fazer uso de drogas injetáveis e, no caso das mulheres, não estar grávidas ou em período de amamentação. A vacina foi administrada em sete momentos ao longo do estudo, nos meses 0, 1, 6, 12, 18, 24 e 30. Os resultados publicados indicaram que a vacina não gerou efeitos colaterais significativos, mas mostrou-se ineficaz,

com 106 infecções por HIV-1 ocorrendo no grupo vacinado e 105 no grupo placebo, demonstrando que, apesar de segura, a vacina não conseguiu prevenir a infecção ou reduzir a carga viral nos participantes (CRUZ, 2015).

- Ensaio RV144

O estudo RV144, conduzido na Tailândia, foi um dos ensaios clínicos de maior destaque. Iniciado em 2003, este estudo utilizou uma combinação de duas vacinas: AIDSVAX B/E, uma vacina de proteína gp120, já citada anteriormente, e a ALVAC-HIV que é uma vacina quimérica, a qual o termo se refere ao fato de que ela utiliza um vetor viral modificado, neste caso, o vírus da varíola canária, canarypox que foi geneticamente alterado para incluir genes de outro vírus, o HIV (CRUZ, 2015). As vacinas de quimeras virais representam uma abordagem inovadora na imunização. Essas vacinas são desenvolvidas combinando partes de diferentes vírus, podendo ser ou não da mesma família, para criar uma nova entidade, a quimera, que possa induzir uma resposta imunológica eficaz contra a doença alvo. Esta tecnologia tem sido amplamente utilizada, empregando vírus do grupo pox, cuja estrutura e tamanho permitem a expressão de vários antígenos de outros grupos virais. Por exemplo, o poxvírus de aves, como o canarypox, replicam de forma limitada em células humanas, o que os torna adequados para uso até mesmo em indivíduos com deficiências imunológicas (SCHATZMAYR, 2003).

Os resultados publicados do ensaio RV144 mostraram uma redução de 60.5% no risco de infecção por HIV entre os vacinados comparados com o grupo placebo, ao fim do período de 6 meses. Porém, após o período de 42 meses, a capacidade de prevenção baixou para os 31.2%. Embora os resultados não fossem suficientemente fortes para a aprovação da vacina, o estudo forneceu insights valiosos para futuras pesquisas (CRUZ, 2015. GOMES, 2015).

- Ensaio HVTN505

O ensaio HVTN 505, iniciado em 2009, conduzido em 19 cidades dos EUA e patrocinado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), avaliou um regime de vacinação prime-boost contra o HIV. Neste ensaio, o componente prime foi uma vacina de DNA que codificava proteínas tanto internas quanto de superfície do HIV. Durante a fase inicial de oito semanas, os participantes receberam três doses da vacina de DNA, e na vigésima quarta semana, os participantes receberam o boost, que consistia em uma vacina recombinante utilizando um vetor adenoviral do tipo 5 (Ad5) atenuado para entregar o material genético capaz de expressar antígenos específicos do HIV. Em 2013, o estudo foi interrompido após uma análise independente mostrar que a vacina não ofereceu proteção contra a infecção por HIV e não reduziu a carga viral entre aqueles que se infectaram. Além disso, observou-se que a taxa de infecção por HIV no grupo que recebeu a vacina foi superior à do grupo que recebeu o placebo (CRUZ, 2015. GOMES, 2015. HIV GOV, 2013).

- Ensaios HVTN 702, o HVTN 705 e HVTN 706

Os ensaios HVTN 702, HVTN 705 e HVTN 706 são alguns dos mais recentes estudos que testaram candidatas a vacinas contra o HIV em diferentes regiões, mas todos foram descontinuados ou interrompidos devido à falta de eficácia. O HVTN 702, conhecido como Uhambo, foi conduzido na África do Sul utilizando uma versão modificada do regime de vacina do estudo RV144, foram utilizadas a ALVAC-HIV, já citada anteriormente, e a bivalente subtipo C gp120-MF59 que é uma combinação de 100µg de cada um dos subtipos C gp120 do HIV-1 das cepas TV1.C e 1086.C. com o adjuvante MF59. O HVTN 705, ou Imbokodo, iniciado em 2017 testou uma vacina baseada em vetor adenoviral (Ad26.Mos4.HIV) que utiliza um vírus relacionado ao resfriado comum, mas inofensivo para entregar um conjunto de imunógenos

otimizados do HIV combinada à vacina de subunidade Clade C gp140 contendo a proteína gp140 do HIV em mulheres jovens na África Subsaariana. O HVTN 706, conhecido como mosaico, também utilizou uma combinação de vetor adenoviral (Ad26.Mos4.HIV) junto com a vacina bivalente anti-HIV Clade C e Mosaic gp140, sendo testado em diversos países, como Argentina, Brasil, Itália, México, Peru, Polônia, Espanha e Estados Unidos. Apesar das esperanças iniciais, nenhum desses ensaios conseguiu demonstrar proteção significativa contra a infecção por HIV, levando à sua interrupção (PAGE, 2023. AVAC, 2022. GRAY *et al.*, 2021. IAS, 2020. HIGHLEYMAN, 2019).

### **3.4 Desafios na produção de vacinas contra o Ebola**

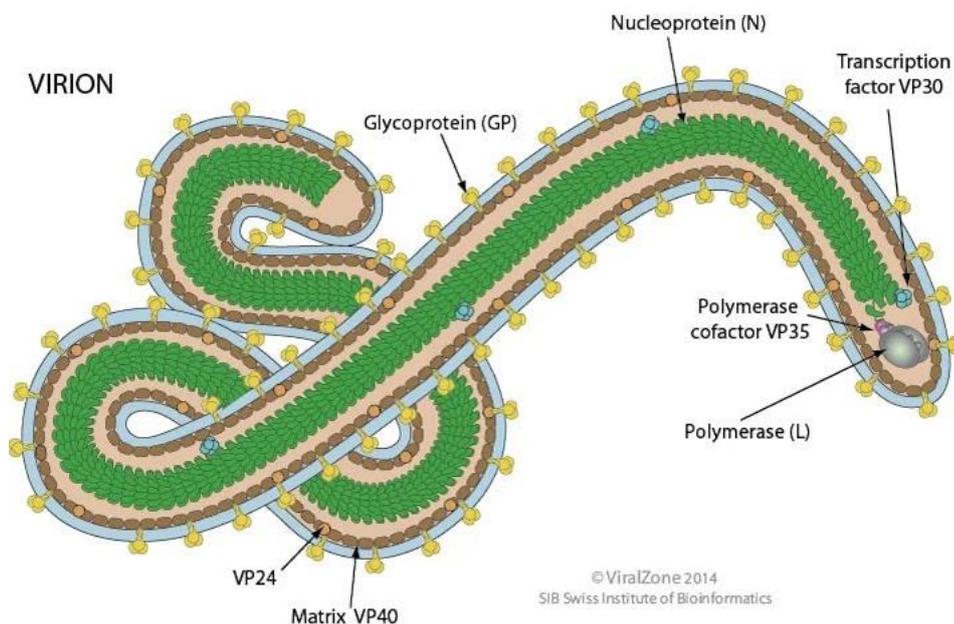
#### **3.4.1 Estrutura do vírus e a virulência do Ebola**

Segundo o Ministério da Saúde, a Doença pelo Vírus Ebola (DVE) é uma zoonose grave que pertence à família *Filoviridae* e ao gênero *Ebolavirus*. Os morcegos, por sua vez, são considerados os reservatórios naturais mais prováveis do vírus. O Ebola foi descoberto em 1976, após surtos no Sudão e na República Democrática do Congo. Além disso, entre as cinco espécies de *Ebolavirus* identificadas, quatro são capazes de infectar humanos, enquanto uma delas infecta apenas primatas. O vírus Ebola é extremamente virulento e se propaga principalmente através do contato com fluidos corporais de animais infectados, como chimpanzés, gorilas, morcegos-gigantes, antílopes e porcos-espinho (BRASIL, sd).

O EBOV (vírus Ebola) é um vírus de RNA de cadeia simples e contém sete genes que codificam proteínas estruturais e não estruturais: nucleoproteína (NP), proteína viral 35 (VP35), proteína viral 40 (VP40), glicoproteínas de superfície (GP1-2, sGP e GPΔ), proteína viral 30 (VP30), proteína viral 24 (VP24) e RNA polimerase (L). O vírus possui tropismo por macrófagos, monócitos e células dendríticas que servem como meio de replicação viral. A entrada do vírus na célula do hospedeiro ocorre por intermédio das glicoproteínas de superfície, e devido a rápida replicação viral e a falha na resposta imune causa uma febre hemorrágica severa nos humanos, caracterizada por imunossupressão e uma intensa resposta inflamatória, frequentemente levando à morte. O diagnóstico é complicado, pois os sintomas iniciais, como febre de início súbito, astenia, mialgia, cefaleia e dor de garganta, podem imitar outras doenças comuns (PIUS; CAVEIÃO; RIBAS, 2018. PEREIRA, 2015. BAYLÃO *et al.*, 2014).

Embora a taxa de mortalidade chegue a 90%, ainda não existe um tratamento eficaz ou método de prevenção aprovado mundialmente devido às dificuldades encontradas para a produção de uma vacina eficaz contra o Ebola. Primeiramente, a alta virulência do vírus exige que a pesquisa e o desenvolvimento ocorram em laboratórios de nível de biossegurança 4 (BSL-4), que são os mais seguros e altamente especializados, mas também raros e extremamente caros para construir e manter. Esses laboratórios são projetados para conter os patógenos mais perigosos e atualmente existem cerca de apenas 60 NB4s espalhados pelo mundo, em locais como a Europa, América do Norte e África (SILVA, 2024. PEREIRA, 2015).

Figura 2: Estrutura do vírus Ebola



FONTE: ARYAL, 2022.

### 3.4.2 Resposta imunológica contra o Ebola

Além da alta virulência, a resposta imunológica ao vírus Ebola é complexa. O vírus, através da glicoproteína solúvel (sGP), emprega um mecanismo de evasão imune que funciona como uma "armadilha" para o sistema imunológico, confundindo e desviando a resposta imunológica. Um estudo feito em 2007 por Gupta e seus colaboradores, demonstrou que 20 a 30% das células TCD4 e TCD8 morreram durante o curso da infecção pelo vírus Ebola e 70 a 80% dos macrófagos sofreram apoptose no oitavo dia pós-infecção. Esse mecanismo é um dos responsáveis pela complexidade no desenvolvimento de uma vacina que consiga tanto prevenir a infecção quanto minimizar os efeitos adversos (PEREIRA, 2015. GUPTA; SPIROPOULOU; ROLLIN, 2007).

Uma vacina ideal para o Ebola seria aquela considerada multivalente, devido às diferenças genéticas e imunológicas entre as cepas do *Ebolavirus*, que incluem Zaire, Sudão, Taï Forest, Bundibugyo e Reston, sendo a última a que infecta apenas primatas. Entretanto, várias vacinas e tratamentos experimentais estão em desenvolvimento e alguns estudos clínicos mostraram resultados promissores (PEREIRA, 2015. BRASIL, sdb).

Entre esses, destaca-se o ZMapp, o qual é um tratamento experimental composto por uma combinação de três anticorpos monoclonais que demonstrou eficácia no controle do Ebola. Esses anticorpos são proteínas produzidas especificamente para se ligar à proteína GP do vírus Ebola, bloqueando sua capacidade de infectar células humanas. O processo de produção desses anticorpos é realizado em plantas transgênicas chamadas *Nicotiana benthamiana*, que foram geneticamente modificadas para produzir grandes quantidades dos anticorpos necessários. Este tratamento experimental foi administrado em poucos pacientes humanos, com a maioria deles apresentando uma melhora clínica significativa. Embora ainda não esteja claro se essa melhora foi diretamente devido ao ZMapp ou a outros fatores

endógenos, o ZMapp representa uma esperança promissora para o futuro tratamento da infecção pelo Ebola (BAYLÃO et al., 2014).

### 3.4.3 Vacinas para Ebola e ensaios clínicos relacionados

Ao longo das últimas décadas, inúmeros ensaios clínicos foram conduzidos e várias vacinas experimentais contra o Ebola foram desenvolvidas. Contudo, até o momento, apenas uma vacina foi aprovada para uso, a Ervebo (rVSV-ZEBOV), nos Estados Unidos em 2019. Esta vacina oferece imunidade contra o *Zaire ebolavirus*, a espécie do vírus Ebola mais associada aos surtos letais, como o ocorrido na África Ocidental entre 2013 e 2016. Embora a Ervebo represente um avanço significativo na prevenção do Ebola, sua eficácia é limitada a essa única espécie viral. Mesmo assim, sua aprovação é um marco crucial na luta contra a doença, proporcionando uma ferramenta essencial para mitigar surtos futuros. As pesquisas continuam em busca de vacinas que ofereçam proteção mais abrangente contra as demais espécies do vírus Ebola (SAVOY, 2023. QUEIROZ, 2019. PEREIRA, 2015.). Entre as principais vacinas testadas, destacam-se:

- VSV-ZEBOV

A VSV-ZEBOV, também conhecida como Ervebo, é uma vacina recombinante contra o Ebola que utiliza o vírus da estomatite vesicular (VSV) como vetor, geneticamente modificado para expressar a glicoproteína do envelope do *Zaire ebolavirus* (PEREIRA, 2015). A vacina foi inicialmente desenvolvida pela Agência de Saúde Pública do Canadá (PHAC) para combater surtos do vírus Ebola. A tecnologia foi licenciada para a BioProtection Systems, uma subsidiária da NewLink Genetics, e depois sublicenciada para a empresa americana Merck, que conduziu as fases finais de desenvolvimento clínico. Os testes clínicos da vacina VSV-ZEBOV foram realizados em dois ensaios de fase 1, controlados por placebo e duplo-cegos. Ao todo, 78 adultos foram divididos igualmente entre dois locais, com grupos de 13 voluntários. Os participantes receberam uma das três doses da vacina (3, 20 ou 100 milhões de unidades formadoras de placas, ou PFU, uma medida da quantidade de vírus ativo capaz de infectar células) ou um placebo. Em um dos locais, os voluntários receberam uma segunda dose no dia 28 para avaliação da resposta. Os ensaios de Fase II demonstraram que a vacina induz uma resposta imunológica forte e rápida, com produção significativa de anticorpos específicos contra o vírus Ebola. Os ensaios de Fase III, conduzidos durante o surto de Ebola na África Ocidental, confirmaram sua alta eficácia em prevenir a infecção em indivíduos expostos ao vírus. A VSV-ZEBOV foi administrada em um esquema de vacinação em anel, onde as pessoas em contato com casos confirmados de Ebola foram vacinadas, resultando em uma eficácia de cerca de 100% na prevenção da doença em indivíduos vacinados. Com base nesses resultados, a VSV-ZEBOV foi aprovada em 2019, tornando-se a primeira vacina licenciada contra o Ebola, conhecida por sua capacidade de proteger rapidamente em cenários de emergência (SAVOY, 2021. REGULES *et al.*, 2017. HENAO-RESTREPO *et al.*, 2015).

- Ad26-EBOV e MVA-EBOV

As vacinas Ad26-EBOV, desenvolvida pela Janssen Pharmaceuticals (Johnson & Johnson), e MVA-EBOV, criada pela Bavarian Nordic, representa uma estratégia de vacinação em duas doses desenvolvida para fornecer proteção robusta e duradoura contra o vírus Ebola, especificamente o *Zaire ebolavirus*. A Ad26-EBOV é administrada como a dose inicial (prime),

com o intuito de fazer o primeiro estímulo do sistema imunológico, utilizando um vetor viral baseado em adenovírus humano tipo 26 (Ad26) que foi geneticamente modificado para expressar a glicoproteína do vírus Ebola. A MVA-EBOV é uma vacina multivalente por conter um vetor baseado no vírus *vaccinia* modificado de Ankara (MVA) que expressa glicoproteínas do *Sudan ebolavirus* (SEBOV), do *Zaire ebolavirus*, do vírus Marburg e a nucleoproteína do *Tai Forest ebolavirus*, e é administrada como a segunda dose (boost). A função dessa segunda dose é reforçar a resposta imunológica inicialmente gerada pela Ad26-EBOV, prolongando e fortalecendo a imunidade contra o vírus (PEREIRA, 2015).

No estudo de Fase II, que foi conduzido em múltiplos centros de pesquisa e incluiu participantes de diferentes regiões da África Oriental e Ocidental, um total de 263 adolescentes e crianças foram aleatoriamente designados para receber as vacinas Ad26.ZEBOV e MVA-BN-Filo ou um placebo para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade do regime de duas doses. Os resultados mostraram que as vacinas foram bem toleradas, sem eventos adversos graves relacionados, e todos os vacinados desenvolveram anticorpos contra a glicoproteína do vírus Ebola, com respostas mais robustas observadas no grupo com um intervalo de 56 dias entre as doses. No entanto, uma limitação significativa do estudo foi o período de acompanhamento restrito a 365 dias, o que impediu a avaliação da durabilidade da resposta imunológica além desse tempo (ANYWAINE *et al.*, 2022).

- ChAd3-ZEBOV

A vacina ChAd3-ZEBOV foi desenvolvida pela GlaxoSmithKline (GSK) em colaboração com o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID). Trata-se de uma vacina recombinante projetada especificamente para prevenir a infecção pelo vírus Ebola, com foco na cepa Zaire ebolavirus. Esta vacina utiliza um vetor viral de adenovírus de chimpanzé (ChAd3) que foi geneticamente modificado para expressar a glicoproteína do vírus Ebola, um antígeno crucial para a indução de uma resposta imunológica protetora. (TAPIA *et al.*, 2016) A vacina foi testada em ensaios clínicos de Fase I, II e III, principalmente na África e em alguns países ocidentais e demonstraram que a ChAd3-ZEBOV é capaz de induzir uma resposta imunológica robusta, embora a durabilidade dessa imunidade tenha sido um desafio a ser superado através de regimes de vacinação combinada. Os ensaios clínicos de Fase II e III avaliaram a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina em maior escala. Na Fase II, a vacina foi testada em combinação com a MVA-EBOV para prolongar a imunidade, enquanto a Fase III confirmou sua capacidade de proteger contra o vírus em regiões de alta exposição. No entanto, a imunidade de longa duração continuou a ser um desafio, com a vacina ChAd3-ZEBOV apresentando um pico de anticorpos em 28 dias, seguido por uma queda gradual nas 12 semanas seguintes. Quando combinada com a MVA-EBOV em um regime prime-boost, os níveis de anticorpos aumentaram rapidamente em 36 vezes e se mantiveram elevados por um período mais longo, proporcionando uma proteção mais duradoura (KENNEDY, 2016. TAPIA *et al.*, 2016. PEREIRA, 2015. LEDGERWOOD *et al.*, 2014).

### 3.5 Perspectiva para vacinas contra HIV e Ebola

O HIV é um retrovírus que ataca o sistema imunológico, especificamente os linfócitos T CD4 +, levando ao desenvolvimento da AIDS se não tratado adequadamente. Atualmente, não há uma vacina considerada eficaz contra o HIV, e o tratamento consiste principalmente em terapias antirretrovirais que suprimem a replicação viral (BRASIL, 2024b). Uma vacina terapêutica que visa melhorar a função imunológica de uma pessoa HIV positiva e pode gerar controle imunológico, mesmo que não ofereça imunidade preventiva contra a infecção pelo vírus à população é um enorme avanço para a saúde pública e deve ser considerada para futuros ensaios de erradicação do HIV (ALCORN, 2021).

Recentemente, foi publicado na revista *The New England Journal of Medicine* que o Lenacapavir, medicamento utilizado no tratamento da infecção pelo HIV, foi capaz de prevenir em 100% as infecções por HIV em um grupo de meninas adolescentes e mulheres jovens na África do Sul e Uganda após a administração do fármaco por via subcutânea a cada 26 semanas. Embora o medicamento seja uma injeção utilizada para prevenir uma doença, não se trata de uma vacina, visto que não induz o sistema imunológico a produzir defesas próprias contra o HIV. O mecanismo do Lenacapavir confere na inibição do capsídeo do HIV-1, estrutura relacionada a integração do DNA viral no DNA da célula hospedeira, impedindo assim a replicação viral (BEKKER, 2024. YONESHIGUE, 2024).

O vírus Ebola causa uma febre hemorrágica grave, frequentemente fatal, e sua taxa de letalidade pode chegar a até 90%, segundo o Ministério da Saúde. A transmissão do vírus ocorre através do contato direto com o sangue, órgãos ou fluidos corporais de indivíduos infectados. (BRASIL, sd) A natureza altamente contagiosa e letal do Ébola torna o controle do surto um enorme desafio. Atualmente, vacinas como a VSV-ZEBOV têm demonstrado resultados promissores no que diz respeito à eficácia e segurança, representando um marco no combate ao Ebola e fornecendo um modelo para o desenvolvimento de vacinas contra outras doenças infecciosas (PIUS; CAVEIÃO; RIBAS, 2018. PEREIRA, 2015).

A vacinação sempre foi uma das ferramentas mais eficazes no combate às doenças infecciosas. Embora o objetivo ideal de uma vacina seja proporcionar imunidade completa contra uma doença, na realidade, muitas vacinas não tornam um indivíduo 100% imune. No entanto, mesmo as vacinas que não garantem uma proteção completa desempenham um papel importante na saúde pública. Eles podem reduzir significativamente o número de casos, a mortalidade e as chances de doenças graves. Esse efeito é suficiente para alterar o cenário de transmissão da doença e proteger indiretamente a população, pois haverá menos pessoas doentes espalhando o patógeno (OMS, 2020b).

Um exemplo de vacina que segue essas características é a RTS,S/AS01, comercialmente conhecida como Mosquirix. Esta vacina foi desenvolvida para proteger contra a malária, especificamente a causada pelo *Plasmodium falciparum*, mas não proporciona imunidade completa (JOKURA, 2021). Contudo, estudos clínicos demonstraram que Mosquirix pode reduzir o número de casos de malária em crianças, especialmente em zonas endêmicas da África Subsaariana. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os resultados do estudo piloto mostraram que a vacina foi 39% eficaz na prevenção de novos casos de malária e 30% eficaz na prevenção de casos graves de malária. Esta redução é de grande importância e representa um avanço significativo em locais onde a malária é a principal causa de morte entre as crianças (JOKURA, 2022).

#### **4 Papel do biomédico na produção de vacinas**

O biomédico desempenha um papel crucial na produção de vacinas antivirais, participando de diversas etapas críticas do processo. Esses profissionais são responsáveis por estudar a biologia dos vírus, identificar alvos imunológicos e explorar as interações entre os vírus e o sistema imunológico humano, conhecimentos fundamentais para o desenvolvimento de vacinas eficazes. Durante a pandemia de COVID-19, por exemplo, biomédicos tiveram um papel essencial na rápida identificação do SARS-CoV-2 e na criação de vacinas que salvaram milhões de vidas. Além disso, eles contribuem significativamente para a produção em larga escala de vacinas, assegurando que processos como o cultivo de células, purificação de antígenos e formulação final sejam realizados de maneira segura e eficiente (LIMA; GATTI; SILVA, 2023. CRBM1, 2020).

Também é responsabilidade do biomédico conduzir ensaios pré-clínicos e clínicos para avaliar a segurança e a capacidade imunogênica das vacinas, fornecendo os dados necessários para aprovação regulatória. Dessa forma, o biomédico é uma figura central no desenvolvimento de vacinas antivirais, assegurando que cada etapa do processo contribua para a criação de imunizantes seguros e eficazes (LIMA; GATTI; SILVA, 2023. GALVÃO, 2020).

#### **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A produção de vacinas antivirais, especialmente contra vírus complexos como o HIV e o Ebola, enfrenta desafios científicos, tecnológicos e logísticos. Este trabalho demonstrou que, apesar dos avanços significativos, a criação de vacinas eficazes para essas doenças continua sendo um objetivo desafiador e de extrema importância para a saúde pública global.

No caso do HIV, a elevada taxa de mutação do vírus e sua capacidade de atacar diretamente o sistema imunológico tornam a criação de uma vacina preventiva um grande desafio. Atualmente, não há uma vacina considerada eficaz, mas abordagens terapêuticas, como o Lenacapavir, que mostrou prevenir 100% das infecções em estudos recentes, abrem novas perspectivas. Embora esse medicamento não seja uma vacina, sua ação ao impedir a replicação viral oferece um caminho promissor para futuros tratamentos que possam controlar a infecção e, quem sabe, avançar no desenvolvimento de uma vacina eficaz.

O vírus Ebola, por sua vez, apresenta um cenário diferente, mas igualmente desafiador. A vacina VSV-ZEBOV provou ser um marco importante na luta contra essa doença altamente letal, oferecendo esperança de controle durante surtos. No entanto, além dos desafios logísticos e financeiros, outro grande obstáculo é o desenvolvimento de uma vacina que ofereça proteção contra todos os tipos de vírus Ebola. As diferentes variantes do vírus exigem abordagens específicas, o que complica a criação de uma única vacina universalmente eficaz.

Este trabalho também destacou a relevância de vacinas que, embora não ofereçam imunidade completa, desempenham um papel fundamental na redução de casos e mortalidade, como é o caso da vacina RTS,S/AS01 (Mosquirix) contra a malária. Mesmo com uma eficácia parcial, essas vacinas têm um impacto positivo na saúde pública, protegendo populações vulneráveis e reduzindo a transmissão de doenças, especialmente em regiões endêmicas.

O papel do biomédico é central em todas as etapas da produção de vacinas, desde a pesquisa básica até o desenvolvimento e controle de qualidade. Esses profissionais são essenciais na busca por soluções inovadoras que possam superar os obstáculos existentes na

produção de vacinas antivirais. Com o avanço de novas tecnologias, como a engenharia genética e a imunoterapia, o campo de vacinas antivirais se aproxima de soluções cada vez mais eficazes e seguras.

Em suma, superar os desafios relacionados à produção de vacinas antivirais exige um esforço coordenado entre cientistas, governos e a indústria farmacêutica. Somente através da colaboração interdisciplinar e do desenvolvimento contínuo de novas tecnologias será possível avançar na criação de vacinas contra o HIV e o Ebola. O futuro promete novas possibilidades, e cabe à ciência, junto com os profissionais de saúde, continuar evoluindo em direção à proteção global e à erradicação dessas doenças devastadoras.

## REFERÊNCIAS

ALCORN, K. Em estudo inicial, vacina terapêutica mostra potencial para controle do HIV sem auxílio de antirretrovirais. **Boletim Vacinas Anti HIV/AIDS - Número 34**, 2021. Disponível em: <https://giv.org.br/boletimvacinas/34/vacina-terapeutica-mostra-potencial-para-controle-do-hiv-sem-auxilio-de-antirretrovirais.php>. Acesso em: agosto 2024.

ALIAGA, L; SOUZA, P. VACINA E SUAS TECNOLOGIAS. ANALECTA, v. 7, n. 2, p. 17, 2021. Centro Universitário Academia – **UniAcademia**, Juiz de Fora, 2021. Disponível em: <https://seer.uniacademia.edu.br/index.php/ANL/article/view/3097/2100#>. Acesso em: julho 2024.

ANYWAINE, Z *et al.* Safety and immunogenicity of 2-dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Ebola vaccination in children and adolescents in Africa: A randomised, placebo-controlled, multicentre Phase II clinical trial. **Journal of Medical Research**, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248676/>. Acesso em: agosto 2024.

ARYAL, S. Structure of Ebola Virus. **Microbiology Info**, 2022. Disponível em: <https://microbiologyinfo.com/structure-of-ebola-virus/>. Acesso em: outubro 2024.

AVAC. HVTN 706/ HPX3002/ Mosaico. **AVAC**. 2022. Disponível em: <https://avac.org/trial/hvtn-706-hpx3002-mosaico/>. Acesso em: agosto 2024.

BAYLÃO, A. C *et al.* Ebóla Virus: fatos, diagnóstico e tratamento. Como atua o ZMAPP?. **Congresso Médico Acadêmico UniFOA**, 2014. Disponível em: <https://conferenciasunifoa.emnuvens.com.br/congresso-medvr/article/view/771>. Acesso em: agosto 2024.

BEKKER, L *et al.* Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. **New England Journal of Medicine**, 2024. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407001>. Acesso em: agosto 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacinas contra a Covid-19: Ensaios clínicos em andamento.** Fundação Oswaldo Cruz, s.d.a. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/vacina-covid-19-ensaios-clinicos>. Acesso em: out 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ebola.** s.d.b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/ebola#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20do%20v%C3%ADrus%20Ebola,como%20macacos%2C%20gorilas%20e%20chimpanz%C3%A9s>. Acesso em: agosto 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento.** Brasília: 2003. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids\\_etiologia\\_clinica\\_diagnostico\\_tratamento.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf). Acesso em: julho 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisadores explicam a atual importância do vírus vaccinia.** Fundação Oswaldo Cruz, 23 ago. 2010. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/pesquisadores-explicam-a-atual-import%C3%A2ncia-do-v%C3%ADrus-vaccinia>. Acesso em: julho 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa nacional de imunizações: 40 anos.** Brasília, 2013. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa\\_nacional\\_imunizacoes\\_pni40.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf). Acesso em: julho 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diagnóstico do HIV.** 2014. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico\\_hiv\\_2014.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_hiv_2014.pdf). Acesso em: outubro 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Qual a composição de uma vacina?** Fundação Oswaldo Cruz, 2022. Disponível em: <https://www.observadoencasinfecciosastrabalho.ensp.fiocruz.br/qual-a-composicao-de-uma-vacina/#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Organiza%C3%A7%C3%A3o,pequenas%20partes%20do%20agente%20infeccioso>. Acesso em: julho 2024.

Conselho Nacional de Biomedicina – 1ª Região. Juntos contra a COVID-19. **Revista do Biomédico,** 2020. Disponível em: [https://crbm1.gov.br/site2019/wp-content/uploads/2020/05/Revista\\_ed129\\_final\\_L\\_bx.pdf](https://crbm1.gov.br/site2019/wp-content/uploads/2020/05/Revista_ed129_final_L_bx.pdf). Acesso em: agosto 2024.

CRUZ, M. **Vacina Contra o HIV.** 2015. 34 p. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015. Disponível em: [https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/80577/1/Mon\\_Miguel%20Cruz.pdf](https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/80577/1/Mon_Miguel%20Cruz.pdf). Acesso em: julho 2024.

HIV GOV. **Declaração: NIH descontinua imunizações em estudo de vacina contra o HIV.** HIV GOV. 2013. Disponível em: <https://www.hiv.gov/blog/statement-nih-discontinues-immunizations-in-hiv-vaccine-study>. Acesso em: out. 2024

DURÃES, F; OLIVEIRA, A; MONTEIRO, P. Edward Jenner e a Primeira Vacina: estudo do discurso expositivo adotado num Museu de Ciência. **Khronos**, São Paulo, Brasil, n. 7, p. 15, 2019. Disponível em: <https://revistas.usp.br/khronos/article/view/158184>. Acesso em: julho 2024.

FERNANDES, T. Vacina antivariólica: seu primeiro século no Brasil (da vacina jennericiana à animal). **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, mar. 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/ync9ZfnBHqqjgrMGpMGYj3m/#>. Acesso em: junho 2024.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1743–1755, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/YcnBsJYMxyvv9DnhCm8mdzB/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: julho 2024

GALVÃO, S. Professor de Biomedicina explica o processo de elaboração de uma vacina: Vacinas contra a Covid-19, por exemplo, passam por etapas rigorosas. **Faculdade Florence**, 13 nov. 2020. Disponível em: <https://www.florence.edu.br/2020/11/13/professor-de-biomedicina-explica-o-processo-de-elaboracao-de-uma-vacina/>. Acesso em: agosto 2024.

GOMES, C. **Vírus da Imunodeficiência Humana: o desenvolvimento de uma vacina**. 2015. Monografia (Graduação em Ciências da Saúde) – Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2015. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5310/1/PPG\\_21331.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5310/1/PPG_21331.pdf). Acesso em: agosto 2024.

GONÇALVES, R. **Mecanismos de entrada de vírus nas células e suas implicações terapêuticas**. 2015. 54 p. Monografia (Graduação em Ciências da Saúde) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5153/1/PPG\\_23696.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5153/1/PPG_23696.pdf). Acesso em: julho 2024.

GRAY, G *et al.* Vaccine Efficacy of ALVAC-HIV and Bivalent Subtype C gp120–MF59 in Adults. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 12, p. 1089-1100, 2021. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031499?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031499?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). Acesso em: agosto 2024.

GUIMARÃES, L. Entenda as exigências da Anvisa para aprovar uma vacina no Brasil: saiba quais são as etapas desse processo, desde os estudos laboratoriais, passando pelos testes em animais e humanos, até a chegada do pedido de registro. **CNN Brasil**, 23 ago. 2020. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/entenda-as-exigencias-da-anvisa-para-aprovar-uma-vacina-no-brasil>. Acesso em: agosto 2024.

GUPTA, M *et al.* Ebola virus infection of human PBMCs causes massive death of macrophages, CD4 and CD8 T cell sub-populations in vitro. **Virology**, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682207000931?via%3Dihub>. Acesso em: agosto 2024.

HENAO-RESTREPO, A *et al.* Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. **Journal of Medical Research**, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248676/>. Acesso em: agosto 2024.

HIGHLEYMAN, L. Anunciado novo ensaio de eficácia para vacina preventiva. A vacina pretende proteger contra todas as variedades de HIV-1 do mundo. **Boletim vacinas e novas tecnologias de prevenção**, volume 35, 22 jul. 2019. Disponível em: <https://giv.org.br/boletimvacinas/33/anunciado-novo-ensaio-de-eficacia-para-vacina-preventiva.php#a>. Acesso em: agosto 2024.

HOCHMAN, G. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, fev. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/YWJ7XPqXpmNXNftBtMbr8Sm/#>. Acesso em: julho 2024.

IBES – Instituto Brasileiro de Estudos de Saúde. **Conheça as etapas para a aprovação de vacinas no Brasil**. IBES, 22 ago. 2020. Disponível em: <https://www.ibes.med.br/conheca-as-etapas-para-a-aprovacao-de-vacinas-no-brasil/>. Acesso em: agosto 2024.

International AIDS society. Promising HIV vaccine clinical trial discontinued: The search for a preventive HIV vaccine must go on. **IAS**, 3 fev. 2020. Disponível em: <https://www.iasociety.org/novo-estudo-tratamento-hiv>. Acesso em: agosto 2024.

JOKURA, T. Imunização pioneira: Vacina contra a malária recomendada pela OMS para crianças da África é a primeira que protege humanos de um parasita. **Revista Pesquisa**, 18 jan. 2022. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/imunizacao-pioneira/>. Acesso em: julho 2024.

KENNEDY, S *et al.* A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine. **The New England Journal of Medicine**. v. 377, no. 15, 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1614067>. Acesso em: agosto 2024.

LEDGERWOOD, J *et al.* Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine. **The New England Journal of Medicine**. v. 376, no. 10, 2014. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1410863>. Acesso em: agosto 2024.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. **Sarampo**. [s.l.]: OPAS, [s.d.]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/sarampo>. Acesso em: julho 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Como são as vacinas desenvolvidas?**. 8 dez. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/questions-and-answers/item/how-are-vaccines-developed>. Acesso em: julho 2024.

Organização Mundial da Saúde. **Como funcionam as vacinas**. 8 dez. 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>. Acesso em: julho 2024.

PAGE, T. Ensaio liderado por africanos promete desenvolver vacinas contra o HIV: Pesquisa testa dois imunizantes juntamente com duas formas de profilaxia pré-exposição (PrEP) para testar a eficácia da vacina e, ao mesmo tempo, oferecer proteção para prevenir a propagação do vírus. **CNN Brasil**, 28 ago. 2023. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/ensaio-liderado-por-africanos-promete-desenvolver-vacinas-contr-o-hiv/>. Acesso em: junho 2024.

PEREIRA, S. **Vacina Contra o Vírus Ébola: Desafios e Perspectivas**. 2015. 27 p. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015. Disponível em: [https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/94997/1/m\\_Sara%20Tabuas.pdf](https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/94997/1/m_Sara%20Tabuas.pdf). Acesso em: julho 2024.

PINTO, E; MATTA, N; DA-CRUZ, A. Vacinas: progressos e novos desafios para o controle de doenças imunopreveníveis. **Acta Biológica Colombiana**, v. 16, n. 3, 2011. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/3190/319027888014.pdf>. Acesso em: julho 2024.

PIUS, M. R.; CAVEIÃO, C.; RIBAS, J. L. C. Ebola Vírus: Expectativas para a vacina. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, 2018. Disponível em: <https://www.revistasuninter.com/revistasaude/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/869>. Acesso em: agosto 2024.

QUEIROZ, A. OMS comemora aprovação da primeira vacina contra o ebola: Vacina já é aplicada desde agosto do ano passado. **Agência Brasil**, 2019. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2019-10/oms-comemora-aprovacao-da-primeira-vacina-contr-o-ebola>. Acesso em: agosto 2024.

REGULES, J *et al.* A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine. **The New England Journal of Medicine**. v. 376, no. 4, 2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414216>. Acesso em: agosto 2024.

SANTANA, M; VASCONCELOS, T; LIMA, C. Dificuldades no desenvolvimento de vacinas contra o HIV. p. 36, 2024. **Atena Editora**. Disponível em: <https://atenaeditora.com.br/catalogo/post/dificuldades-no-desenvolvimento-de-vacinas-contr-o-hiv-2>. Acesso em: julho 2024.

SAVOY, M. Vacina contra o Ebola. **Manual MSD**, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infeciosas/imuniza%C3%A7%C3%A3o/vacina-contr-o-ebola>. Acesso em: agosto 2024.

SCHATZMAYR, H. G. Novas perspectivas em vacinas virais. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 10, p. 655–669, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/VjJzQVWWZtVxSqMmMM4R3WB/#>. Acesso em: junho 2024.

SILVA, D; LIMA, J; GATTI, L. VACINAS, AVANÇOS BIOTECNOLÓGICOS E O PAPEL DO BIOMÉDICO. A dinâmica do conhecimento biomédico 2. **Atena Editora**, 2023. Disponível

em:<https://atenaeditora.com.br/catalogo/post/vacinas-avancos-biotecnologicos-e-o-papel-do-biomedico>. Acesso em: agosto 2024.

SILVA, J. Brasil sediará primeiro laboratório de biossegurança máxima da América Latina: Localizado no Complexo Orion, em Campinas, a estrutura do tipo NB4 permitirá estudo e manipulação de vírus com alto risco de transmissão e mortalidade. **Jornal da USP**, 21 mar. 2024. Disponível em: <https://jornal.usp.br/radio-usp/brasil-sediara-primeiro-laboratorio-de-biosseguranca-maxima-da-america-latina/>. Acesso em: agosto 2024.

SILVA, L. J. DA.; RICHTMANN, R. Vacinas em desenvolvimento: estreptococo do grupo B, herpes-zóster, HIV, malária e dengue. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 3, p. s115–s124, jul. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/dqxxMLr9SzdPWhLWXzn5ynj/?lang=pt#>. Acesso em: junho 2024.

SILVEIRA, E. Por que desenvolver uma vacina é tão complexo — e nem sempre factível. **BBC News Brasil**, 12 ago. 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-53745688>. Acesso em: julho 2024.

TAPIA, M *et al.* Use of ChAd3-EBO-Z Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo: a phase 1, single-blind, randomised trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Medical Research**, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4700389/>. Acesso em: agosto 2024.

UNAIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS. UNAIDS pede ampliação das pesquisas sobre vacina contra o HIV para prevenir novas infecções. **UNAIDS**, 18 mai. 2018. Disponível em: <https://unaids.org.br/2018/05/unaids-pede-ampliacao-das-pesquisas-sobre-vacina-contra-o-hiv-para-prevenir-novas-infeccoes/>. Acesso em: julho 2024.

UNAIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS. Estatísticas: relatório 2024. **UNAIDS**, 2024. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>. Acesso em: julho 2024.

YONESHIGUE, B. HIV: nova injeção duas vezes ao ano previne em 100% a infecção; entenda se é uma vacina: Resultados do lenacapavir como estratégia de profilaxia foram celebrados pela comunidade científica como uma esperança para dar fim à Aids como um problema de saúde pública. **O Globo**, 24 jul.2024. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2024/07/24/hiv-nova-injecao-duas-vezes-ao-ano-previne-em-100percent-a-infeccao-entenda-se-e-uma-vacina.ghtml>. Acesso em: agosto 2024.

## AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho e a conclusão desta etapa importante da minha vida não seriam possíveis sem o apoio e carinho de pessoas especiais que estiveram ao meu lado durante toda a jornada. Agradeço primeiramente à minha família, não seria possível sem o apoio incondicional de cada um. O amor e o incentivo foram essenciais para que eu pudesse superar os desafios e persistir em busca dos meus sonhos.

Ao meu namorado, meu muito obrigada por todo o incentivo e as palavras de motivação. Sua presença e sua confiança em mim foram fundamentais para que eu continuasse acreditando no meu próprio potencial, mesmo nos momentos de dúvida e cansaço.

Às amigas que conheci na faculdade, vocês foram fundamentais para tornar esses anos mais leves e prazerosos. A amizade e companheirismo que compartilhamos não apenas tornaram a experiência acadêmica mais rica, mas também criaram um ambiente de aprendizado único e colaborativo. Obrigada por cada momento e pelo apoio mútuo em todas as etapas.

Por fim, agradeço com todo meu coração à minha filha Helena. Sua vinda durante os últimos dois semestres de aula foi uma fonte de força e inspiração. Foi com você que encontrei a determinação para dar o meu melhor e concluir esta etapa tão importante. Helena, você me deu o motivo mais especial para continuar e vencer mais este desafio.