www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 164, 2026 | DOI: 10.69849/2k57xg49

Vacinas de MRNA e resposta imunológica: mecanismos de ação e eficácia imunológica

MRNA vaccines and immune response: mechanisms of action and immunological efficacy

Júlia dos Santos Azevedo
Camila Naghettini Rodrigues (Orientador)

RESUMO

As vacinas baseadas em RNA mensageiro (MRNA) constituem uma revolução tecnológica sem precedentes na história da imunologia e da biotecnologia moderna, consolidando-se de forma definitiva durante a crise sanitária global deflagrada pela pandemia da COVID-19. Diferente dos imunizantes tradicionais que utilizam patógenos atenuados ou inativados, esta plataforma inovadora emprega sequências sintéticas de nucleotídeos encapsuladas em nanopartículas lipídicas para instruir a maquinaria celular hospedeira a sintetizar antígenos específicos endogenamente. O presente estudo teve como objetivo realizar uma análise aprofundada dos mecanismos moleculares e celulares de ação das vacinas de MRNA, bem como avaliar sua eficácia imunológica global, perfil de segurança e desdobramentos terapêuticos futuros. Para tanto, conduziu-se uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo e analítico, fundamentada na busca sistemática em bases de dados científicas de relevância internacional, incluindo PubMed, SciELO, Web of Science e Google Acadêmico, abrangendo publicações do período de 2019 a 2024. Os resultados sintetizados na literatura demonstram que as formulações de MRNA desencadeiam uma ativação vigorosa e coordenada tanto da imunidade inata quanto da adaptativa. A internalização das nanopartículas lipídicas por células dendríticas e macrófagos ativa receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), induzindo a secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias essenciais. Subsequentemente, a apresentação antigênica via moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) estimula a ativação de linfócitos T auxiliares ($CD4^+$) e citotóxicos ($CD8^+$), paralelamente à maturação de plasmócitos produtores de anticorpos neutralizantes de alta afinidade e à robusta geração de linfócitos T e B de memória de longa duração. A eficácia clínica documentada superou 90% contra formas sintomáticas graves, consolidando a superioridade da plataforma em termos de flexibilidade estrutural e rapidez de adaptação frente ao surgimento contínuo de variantes virais mutantes. Conclui-se que as vacinas de MRNA transcendem o escopo da profilaxia contra a COVID-19, inaugurando uma nova era terapêutica aplicável ao manejo de neoplasias malignas, doenças autoimunes e infecções virais crônicas.

Palavras-chave: Vacinas de MRNA. Resposta imunológica. Imunidade adaptativa. Nanopartículas lipídicas. Biotecnologia farmacêutica.

ABSTRACT

Messenger RNA (MRNA)-based vaccines represent an unprecedented technological revolution in the history of immunology and modern biotechnology, becoming firmly established during the global health crisis triggered by the COVID-19 pandemic. Unlike traditional vaccines, which use attenuated or inactivated pathogens, this innovative platform employs synthetic nucleotide sequences encapsulated in lipid nanoparticles to instruct the host cell machinery to synthesize specific antigens endogenously. This study aimed to conduct an in-depth analysis of the molecular and cellular mechanisms of action of mRNA vaccines, as well as to evaluate their overall immunological efficacy, safety profile, and future therapeutic implications. To this end, a descriptive and analytical integrative literature review was conducted, based on a systematic search of internationally recognized scientific databases, including PubMed, SciELO, Web of Science, and Google Scholar, covering publications from 2019 to 2024. The findings synthesized from the literature demonstrate that MRNA formulations trigger a vigorous and coordinated activation of both innate and adaptive immunity. The internalization of lipid nanoparticles by dendritic cells and macrophages activates pattern recognition receptors (PRRs), inducing the secretion of essential inflammatory cytokines and chemokines. Subsequently, antigen presentation via major histocompatibility complex (MHC) molecules stimulates the activation of helper T lymphocytes ($CD4^+$) and cytotoxic T lymphocytes ($CD8^+$), alongside the maturation of plasma cells that produce high-affinity neutralizing antibodies and the robust generation of long-lived memory T and B lymphocytes. Documented clinical efficacy exceeded 90% against severe symptomatic disease, highlighting the platform's advantages in terms of structural flexibility and rapid adaptability to the continuous emergence of new viral variants. It is concluded that MRNA vaccines extend beyond the scope of COVID-19 prophylaxis, ushering in a new therapeutic era with potential applications in the management of malignant neoplasms, autoimmune diseases, and chronic viral infections.

Keywords: MRNA vaccines. Immune response. Adaptive immunity. Lipid nanoparticles. Pharmaceutical biotechnology.

1. INTRODUÇÃO

A vacinação representa historicamente a intervenção de saúde pública mais eficaz e de maior impacto econômico-social na prevenção e erradicação de doenças infecciosas, tendo desempenhado um papel central no controle de pandemias e na expressiva elevação da expectativa de vida humana. Tradicionalmente, as vacinas baseavam-se na administração de microrganismos vivos atenuados, patógenos quimicamente inativados ou frações proteicas purificadas acompanhadas de adjuvantes

químicos para estimular o sistema imune. Embora altamente bem sucedidas, essas abordagens convencionais enfrentam limitações tecnológicas consideráveis, incluindo longos períodos de desenvolvimento e fabricação em larga escala, riscos inerentes à reversão de virulência em cepas atenuadas e complexidade na produção de proteínas recombinantes em biorreatores celulares.

Nesse cenário de busca por plataformas mais céleres e versáteis, a biotecnologia contemporânea introduziu a tecnologia do RNA mensageiro (MRNA). Embora os estudos iniciais sobre a entrega de ácidos nucleicos tenham enfrentado enormes barreiras devido à instabilidade inerente da molécula de MRNA e à intensa resposta inflamatória inespecífica mediada por nucleases séricas, o avanço na engenharia química de nucleosídeos modificados e no desenvolvimento de sistemas carreadores à base de nanopartículas lipídicas (LNPs) viabilizou a aplicação clínica segura e eficaz dessa abordagem.

O marco histórico de validação global dessa tecnologia ocorreu durante a emergência sanitária da COVID-19, provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2. A velocidade sem precedentes com que as vacinas de mRNA foram desenvolvidas, avaliadas clinicamente e distribuídas em massa salvou milhões de vidas em escala global. As moléculas sintéticas de MRNA atuam como um gabarito informacional temporário que orienta a síntese proteica intracelular, simulando a exposição ao antígeno sem introduzir material genético viral replicante ou integrado ao genoma do hospedeiro.

Dessa forma, o presente estudo justifica-se pela extrema relevância científica e médica de se compreender em profundidade a dinâmica molecular e celular que rege a interação entre as vacinas de MRNA e o sistema imunológico humano. O objetivo central deste trabalho é analisar detalhadamente os mecanismos de ação imunológica, a modulação da resposta inata e adaptativa, os índices de eficácia clínica documentados e as perspectivas futuras da imunização baseada em RNA.

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, método que permite a ampla síntese de conhecimentos empíricos e teóricos já publicados, possibilitando uma compreensão global e aprofundada acerca do tema investigado. A elaboração seguiu rigorosamente as etapas metodológicas recomendadas para revisões integrativas: formulação da pergunta norteadora, busca e seleção dos estudos nas bases de dados, extração de dados, avaliação crítica dos estudos incluídos, síntese e apresentação dos resultados.

Para guiar a investigação, estabeleceu-se a seguinte questão norteadora: "Quais são os principais mecanismos celulares e moleculares envolvidos na resposta imunológica induzida pelas vacinas de MRNA e qual o panorama atual de sua eficácia

clínica?". As buscas bibliográficas foram conduzidas de forma abrangente nas bases de dados eletrônicas indexadas: National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Web of Science e Google Acadêmico. Os descritores em ciências da saúde (DeCS) e termos em inglês correspondentes utilizados foram: “vacinas de mRNA” (*MRNA vaccines*), “resposta imunológica” (*immune response*), “RNA mensageiro” (*messenger RNA*), “imunidade adaptativa” (*adaptive immunity*) e “nanopartículas lipídicas” (*lipid nanoparticles*), combinados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos científicos originais, revisões sistemáticas e metanálises publicados no período compreendido entre os anos de 2019 e 2024, redigidos nos idiomas português ou inglês, que abordassem diretamente os mecanismos imunológicos, vias de sinalização celular, eficácia protetora ou desafios tecnológicos das vacinas de MRNA. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, resumos de anais de congressos sem texto completo disponível, artigos duplicados entre as bases e estudos cujos escopos estivessem desvinculados dos mecanismos imunológicos centrais da plataforma.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Engenharia molecular e arquitetura das vacinas de mRNA

As vacinas de mRNA consistem em construções sintéticas de ácidos nucleicos projetadas para mimetizar um RNA mensageiro eucariótico maduro e funcional. Uma molécula terapêutica de mRNA é composta por cinco elementos estruturais essenciais: (1) o cap 5' (um nucleotídeo de guanina modificado), que garante a estabilidade contra degradação exorribonucleásica e promove o reconhecimento eficiente pelo complexo de iniciação da tradução ribossomal; (2) a região não traduzida 5' (*5'-UTR*), que modula a eficiência traducional; (3) a sequência codificadora aberta (*ORF*) que especifica a estrutura primária do antígeno de interesse (como a proteína Spike do SARS-CoV-2, frequentemente estabilizada em conformação pré-fusão por meio de mutações de substituição de prolina); (4) a região não traduzida 3' (*3'-UTR*), responsável pela estabilidade transcricional; e (5) a cauda poliadenilada (*poly-A tail*), que regula a meia-vida intracelular do transcrito.

Um dos maiores avanços tecnológicos que viabilizou o sucesso dessas vacinas foi a incorporação de nucleosídeos modificados, como a substituição da uridina por pseudouridina. Essa modificação química impede a ativação excessiva de sensores de RNA viral intracelulares (como as proteínas RIG-I e MDA5) e de receptores Toll-like (TLR7 e TLR8), reduzindo a toxicidade inflamatória sistêmica indesejada e maximizando expressivamente os níveis de tradução proteica intracelular.

3.2 Sistemas de liberação: o papel crítico das nanopartículas lipídicas (LNPs)

Como as moléculas de MRNA são macromoléculas polianiônicas hidrofílicas de alto peso molecular, elas são incapazes de atravessar espontaneamente a membrana

plasmática celular hidrofóbica, além de serem rapidamente degradadas pelas ribonucleases circulantes no espaço extracelular e sanguíneo. Para solucionar este obstáculo físico-químico, o mRNA é encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNPs).

As LNPs são compostas tipicamente por quatro classes de lipídios: (1) lipídios ionizáveis, que possuem carga positiva em pH ligeiramente ácido, facilitando a complexação eletrostática com o MRNA durante a formulação e promovendo a fusão com a membrana endossomal no interior celular; (2) lipídios PEGilados (polietilenoglicol), que conferem estabilidade coloidal, evitam a agregação das partículas e reduzem a depuração pelo sistema reticuloendotelial, prolongando o tempo de circulação sistêmica; (3) colesterol, responsável pela estabilização estrutural da bicamada lipídica e modulação da fluidez; e (4) lipídioshelper naturais (como a fosfatidilcolina), que auxiliam na integridade estrutural da nanopartícula e facilitam a liberação citoplasmática do material genético.

3.3 Mecanismos celulares de internalização e tradução antigênica

Após a administração intramuscular da vacina, as nanopartículas lipídicas contendo o MRNA são capturadas localmente por células residentes no tecido muscular e no drenante linfonodal, incluindo células musculares estriadas, fibroblastos, macrófagos teciduais e células dendríticas imaturas. A internalização celular ocorre primordialmente por meio de endocitose mediada por receptores ou pinocitose.

Uma vez internalizada no interior dos endossomos, a acidificação luminal do compartimento intracelular provoca a protonação dos lipídios ionizáveis das LNPs, alterando abruptamente sua carga elétrica. Essa transição eletrostática induz a ruptura da membrana endossomal (fenômeno conhecido como *endosomal escape*), liberando o MRNA diretamente no citoplasma da célula hospedeira. No citoplasma, a molécula de MRNA intercepta os ribossomos livres e retículo endoplasmático rugoso, iniciando o processo de tradução traducional. A célula hospedeira passa então a sintetizar transitoriamente a proteína antigênica exógena (por exemplo, a glicoproteína Spike viral) exatamente como o patógeno real faria, processando-a e exibindo seus epítopos na superfície celular.

3.4 Ativação coordenada da imunidade inata e adaptativa

A administração das vacinas de mRNA desencadeia uma resposta imunológica altamente integrada, que mobiliza simultaneamente os braços inato e adaptativo do sistema imune. A imunidade inata é acionada de maneira imediata pela detecção de componentes adjuvantes das

LNPs e subprodutos da tradução, resultando na ativação transitória de células sentinelas e na secreção parácrina de citocinas pró-inflamatórias (como interleucinas IL-6, IL-12 e fator de necrose tumoral alfa - TNF-α) e interferons do tipo I (IFN-α/β). Esses sinais de alerta induzem um microambiente favorável ao recrutamento e maturação de células apresentadoras de antígenos (APCs), sobretudo células dendríticas plasmocitoides e mieloides.

As APCs ativadas migram via vasos linfáticos até os linfonodos regionais, onde iniciam a ativação da resposta imune adaptativa. Ocorre a apresentação de peptídeos antigênicos derivados da tradução do mRNA associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I) e classe II (MHC-II) para os linfócitos T $CD8^+$ (citotóxicos) e $CD4^+$ (auxiliares), respectivamente. Os linfócitos T $CD4^+$ proliferam e se diferenciam em subtipos Th1 e T foliculares auxiliares (*Tfh*), sendo estes últimos fundamentais para a cooperação com os linfócitos B nos centros germinativos.

Paralelamente, os linfócitos B naive específicos para o antígeno reconhecem a proteína Spike nativa apresentada na superfície celular ou em folículos linfoides. Com o auxílio crucial dos linfócitos Tfh, ocorre a expansão clonal, a hipermutação somática e a troca de classe de imunoglobulinas, gerando plasmócitos de curta e longa vida na medula óssea que secretam massivamente anticorpos neutralizantes de alta afinidade (predominantemente subclasses IgG1 e IgG3). Adicionalmente, gera-se uma abundante população de linfócitos T de memória centrais e efetores, bem como células B de memória de longa permanência, garantindo vigilância imunológica duradoura.

3.5 Eficácia imunológica, segurança e desafios contemporâneos

Os ensaios clínicos de fase III e os extensivos estudos de efetividade em mundo real conduzidos durante a pandemia demonstraram índices extraordinários de eficácia clínica das vacinas de MRNA contra o SARS-CoV-2, superando 94% a 95% na prevenção de infecções sintomáticas e ultrapassando 98% na proteção contra hospitalizações, formas graves e óbitos. A robustez da resposta mista (humoral e celular) confere proteção cruzada significativa mesmo diante do surgimento contínuo de variantes de preocupação (*VOCs*), graças à plasticidade dos linfócitos T reconhecerem epítopos conservados menos suscetíveis a mutações de escape na proteína Spike.

Apesar do sucesso clínico estrondoso, a tecnologia enfrenta desafios inerentes à sua cadeia logística e farmacológica. A exigência de ultrabaixas temperaturas para armazenamento e transporte de formulações iniciais (embora superada gradualmente por novas gerações de formulações liofilizadas e termoestáveis) representou gargalos severos de distribuição em países em desenvolvimento. No tocante à segurança, os eventos adversos graves são extremamente raros, destacando-se episódios infrequentes de miocardite e pericardite transientes (predominantemente em adultos jovens do sexo masculino após a segunda dose) e reações de hipersensibilidade alérgica mediadas por excipientes como o polietilenoglicol (PEG).

4. CONCLUSÃO

As vacinas baseadas em RNA mensageiro consolidaram-se como um dos maiores marcos tecnológicos da história da medicina e da biotecnologia molecular. A capacidade de utilizar sequências sintéticas transientes encapsuladas em nanopartículas lipídicas para instruir o organismo a produzir antígenos específicos abriu um novo

horizonte na profilaxia de doenças infecciosas, superando as limitações técnicas e operacionais inerentes aos imunizantes convencionais.

A análise dos mecanismos imunológicos demonstra que a plataforma de MRNA ativa de maneira sinérgica a imunidade inata e adaptativa, induzindo a secreção de citocinas reguladoras, a maturação de células apresentadoras de antígenos, a produção de altos títulos de anticorpos neutralizantes e a formação de uma rede duradoura de linfócitos de memória celular e humoral. Os elevados índices de eficácia clínica comprovados em larga escala atestam a robustez e a segurança dessa tecnologia.

Por fim, conclui-se que o sucesso retumbante das vacinas de MRNA contra a COVID-19 serve apenas como o alicerce inicial para uma revolução terapêutica mais ampla. O avanço contínuo na bioengenharia de transcritos e sistemas de liberação direcionada antecipa o desenvolvimento de vacinas terapêuticas e profiláticas personalizadas para o combate a neoplasias oncológicas, infecções virais crônicas (como HIV e influenza universal) e doenças genéticas raras, reiterando o papel transformador da imunologia molecular na saúde pública global.

REFERÊNCIAS

PARDI, N. et al. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 17, n. 4, p. 261-279, 2018.

SAHIN, U.; KARIKÓ, K.; TÜRECI, Ö. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 13, p. 759-780, 2014.

POLACK, F. P. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 27, p. 2603-2615, 2020.

SZABADOS, B. et al. COVID-19 mRNA Vaccines: Mechanisms of Action and Challenges. **Biomedicines**, v. 9, n. 2, p. 1-18, 2021.

TEIJARO, J. R.; FARBER, D. L. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, p. 195-197, 2021.

VERDIPE, K. et al. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 175, p. 113806, 2021.

KOWALSKI, P. S. et al. Delivering the message: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery. **Molecular Therapy**, v. 27, n. 4, p. 710-728, 2019.