



CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
BACHARELADO EM FARMÁCIA

AUGUSTO ELYSIO DO NASCIMENTO PONTES DOS SANTOS
EDUARDO PERIQUITO PESSOA DE MELO
MARIA ÉRICA DE ALBUQUERQUE CARVALHO

**Desafios e estratégias farmacêuticas na produção e
validação de vacinas contra covid-19: revisão
sistemática de literatura**

**RECIFE-PE
2023**

AUGUSTO ELYSIO DO NASCIMENTO PONTES DOS SANTOS

EDUARDO PERIQUITO PESSOA DE MELO

MARIA ÉRICA DE ALBUQUERQUE CARVALHO

**DESAFIOS E ESTRATÉGIAS FARMACÊUTICAS NA PRODUÇÃO E
VALIDAÇÃO DE VACINAS CONTRA COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Professor Orientador: Dr. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE-PE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S237d Santos, Augusto Elyσιο do Nascimento Pontes dos.
Desafios e estratégias farmacêuticas na produção e validação de vacinas contra covid-19: revisão sistemática de literatura / Augusto Elyσιο do Nascimento Pontes dos Santos; Eduardo Periquito Pessoa de Melo; Maria Érica de Albuquerque Carvalho. - Recife: O Autor, 2023.
18 p.

Orientador(a): Dr. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Sars-Cov-2. 2. Pandemia. 3. Vacinas. 4. Farmacêutico. I. Melo, Eduardo Periquito Pessoa de. II. Carvalho, Maria Érica de Albuquerque. III. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer primeiramente a Deus, que fez com que meus objetivos fossem alcançados, durante todos os meus anos de estudos.

Aos nossos pais e irmãos, que nos incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a nossa ausência enquanto nos dedicávamos à realização deste trabalho.

Aos amigos e familiares, que sempre estiveram ao nosso lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o curso de graduação.

Aos meus colegas de turma, por compartilharem conosco tantos momentos de descobertas e aprendizado e por todo o companheirismo ao longo deste percurso.

Aos professores da banca, em especial Dr. Luiz da Silva Maia Neto pelas correções e ensinamentos que nos permitiram apresentar um melhor desempenho no nosso processo de formação profissional ao longo do curso.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o nosso processo de aprendizado.

“Substâncias nas mãos dos farmacêuticos transformam-se em medicamentos, em cura, em saúde, assim como a pedra nas mãos do ourives se transforma em joia, em brilho e em luz.” (Autor desconhecido)

RESUMO

O estado de pandemia, causada por um vírus zoonótico detectado em dezembro de 2019, na província de Wuhan na China, foi responsável por causar a síndrome respiratória aguda grave em cerca de 25% da população mundial, tendo no Brasil ocasionado mais 700 mil óbitos devido a sua alta transmissibilidade e mortalidade. Tal evento gerou uma corrida na produção de vacinas em todas as partes do mundo, gerando desafios imenso a sua produção, testes de segurança e distribuição pelas indústrias farmacêuticas em tempo inédito. Esse estudo teve o objetivo de: elucidar os desafios e estratégias enfrentados pelos farmacêuticos na produção de vacina contra covid-19. O estudo utilizou como método uma revisão sistemática. O levantamento dos dados foi realizado nas principais plataformas de busca científicas: PubMed e BIREME e nas bases de dados MEDLINE, LILACS, Web of Science, Scopus e Scielo, no período de março a abril de 2023. Para a pesquisa foram utilizados descritores do DECS e do MeSH, sendo eles: "vacinas", "covid 19", "farmacêutico"; foram realizados cruzamentos dessas palavras chaves e utilizados nos idiomas inglês e português. Foram introduzidos nesta revisão 08 artigos dentre os 37 encontrados nas bases de dados. Concluímos que os grandes desafios foram a produção segura de vacinas em tempo recorde para administração, a falta de insumos para a produção e a burocratização das agências reguladoras em validar e liberar as vacinas para uso. Apesar das dificuldades enfrentadas inúmeras vacinas puderam com esforço de diversos profissionais da saúde, serem produzidas e administradas em todo o mundo, diminuindo consideravelmente o número de mortos. Houve relato de mínimas reações adversas, porém foram bem tolerados aos imunizados.

Palavras-chave: Sars-Cov-2; Pandemia; Vacinas; Farmacêutico.

ABSTRACT

The pandemic state, caused by a zoonotic virus detected in December 2019, in the province of Wuhan in China, was responsible for causing severe acute respiratory syndrome in about 25% of the world's population, with Brazil causing over 700,000 deaths due to its high transmissibility and mortality. This event generated a race in the production of vaccines in all parts of the world, creating immense challenges for its production, safety tests and distribution by the pharmaceutical industries in unprecedented time. This study aimed to: elucidate the challenges and strategies faced by pharmacists in the production of a vaccine against covid-19. The study used a systematic review as a method. Data collection was carried out on the main scientific search platforms: PubMed and BIREME and on the MEDLINE, LILACS, Web of Science, Scopus and Scielo databases, from March to April 2023. For the research, DECs descriptors were used. and MeSH, namely: "vaccines", "covid 19, "pharmacist"; These keywords were crossed and used in English and Portuguese. 08 articles were introduced in this review among the 37 found in the databases. We concluded that the major challenges were the safe production of vaccines in record time for administration, the lack of inputs for production and the bureaucratization of regulatory agencies in validating and releasing vaccines for use. Despite the difficulties faced, numerous vaccines could, with the effort of several health professionals, be produced and administered throughout the world, considerably reducing the number of deaths. There were reports of minimal adverse reactions, but they were well tolerated by those immunized.

Keywords: Sars-Cov-2; Pandemic; Vaccines; Pharmaceutical.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 A pandemia por COVID-2019.....	14
3.2 A produção de vacinas contra o COVID-19.....	16
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Fases no desenvolvimento de IFA 17
- Figura 2-** Quadro resumo das principais vacinas contra covid-19, seus..... 17
procedimentos de pesquisa e exemplos.
- Figura 3-** Etapas de produção de vacinas..... 18
- Figura 4-** Infográfico resumo acerca da seleção dos artigos utilizados.....21
para este estudo.

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 –** Síntese Dos Estudo Incluídos Na Revisão Sistemática 23

1 INTRODUÇÃO

O vírus Sars-Cov-2, ou mais conhecido como Covid-19, é o responsável por causar uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causada pelo novo coronavírus descoberto em 2019 em Wuhan, na China. Devido à sua elevada transmissibilidade, ocasionou-se uma pandemia com alta mortalidade em diferentes países. No Brasil a Covid-19 já ocasionou mais de 700 mil óbitos (BRASIL, 2021). Entre os sintomas mais frequentes da SRAG estão a febre, cansaço, mialgia, perda do olfato e paladar e, a dificuldade para respirar, sendo este o sintoma mais grave da doença. Os sintomas menos comuns abrangem dor de garganta, dor de cabeça, diarreia, erupção na pele ou descoloração dos dedos das mãos e/ou dos pés e olhos vermelhos ou irritados (WHO, 2021).

A transmissão pelo coronavírus tem duração média de 7 dias após contágio e, pode ser por contato, gotículas ou aerossóis. Assim, é necessário o distanciamento social, a higienização das mãos, o uso de antisséptico e da máscara como forma de prevenção. O período de incubação da doença ocorre entre 1 a 14 dias, porém há possibilidade que os sintomas não se manifestem de forma homogênea na população contaminada, o que exige uma atenção redobrada, pois mesmo os assintomáticos podem transmitir o vírus (BRASIL, 2021).

Devido à alta mortalidade e transmissibilidade, inúmeros países iniciaram um rápido processo de isolamento populacional, fechamento dos grandes núcleos de circulação de pessoas como praças, supermercados, shoppings, escolas, quarentena em domicílio para pessoas contaminadas, entre outras medidas, passaram a investir massivamente no desenvolvimento investigativo do genoma do vírus, na produção de vacinas e na administração dessas vacinas em massa na população, como forma de conter o avanço da doença e diminuir o número de óbitos em todo o mundo (WHO, 2023).

Garantir o acesso massivo a população a nível mundial passou então a ser principal preocupação para todas as pessoas em países de baixa e média renda, resultando em produção de vacinas contra a Covid-19 ao mesmo tempo e em tempo recorde. Como em todo mundo, os países latino-americanos foram atingidos por graves surtos de Covid-19 e, portanto, precisavam ter autorizações para administrações de vacinas por suas autoridades reguladoras nacionais (ARNs) para combater a pandemia. A duração desses processos de autorização influenciou

diretamente a rapidez com que novas vacinas poderiam ser administradas à população. Isso significava que, assim como o desenvolvimento da vacina Covid-19, a revisão regulatória e o processo de autorização também precisavam ser acelerados significativamente (PASSOS; CASTOLDI; SOLER, 2023).

O desenvolvimento de vacinas contra o coronavírus iniciou-se em 2020, desde então mais de 200 vacinas contra a Covid-19 ainda estão em processo de desenvolvimento (WHO, 2021). No Brasil, o início da campanha de vacinação teve início em janeiro de 2021 com o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação (PNO) contra a Covid-19 com as vacinas liberadas pela agência regulatória: CoronaVac (Sinovac-Butantan) ou Oxford-AstraZeneca (FIOCRUZ).

Outras vacinas internacionais, adquiridas devido a testes comprobatórios de eficácia também foram administrados no país, a exemplo da Pfizer (Estados Unidos da América), AstraZeneca (Inglaterra) e a Sputnik V (Rússia), todo o processo para a vacinação da população brasileira segue a sequência de grupos prioritários no país (DOMINGUES, 2021).

Ainda com relação as vacinas, pesquisadores salientam que elas devem ser estáveis em armazenamento sob temperaturas entre 4° e 25 °C, de produção mais simples, de baixo custo e seguras para todas as idades para estarem disponíveis para os países mais afetados, densamente povoados e com poucos recursos em todo o mundo. As principais vacinas aplicadas mundialmente são constituídas de mRNA, inativadas ou baseadas em adenovírus. O domínio de ligação ao receptor (RBD) somente na vacina é insuficiente para desencadear imunidade protetora de longa duração. Assim, as proteínas de fusão de dímero RBD armadas com IFA podem ser candidatas à vacina Covid-19 se associadas (SUN *et al.*, 2021).

Nesse contexto, destaca-se que a relevância do profissional farmacêutico na pesquisa e produção de vacinas na imunidade ativa, através da introdução de anticorpos específicos como as imunoglobulinas homólogas ou heterólogas. Os farmacêuticos estão entre os profissionais da saúde que mais estimulam a capilaridade do movimento de vacinação, produzindo e disseminando informação à população. É o farmacêutico que atua como responsável técnico na produção de imunobiológicos e vacinas, facilitando o acesso e a ampliação da cobertura de imunização dos brasileiros (FIOCRUZ, 2019).

No momento atual, o farmacêutico têm atuado com destreza e dedicação na compra e melhorias de insumos, na formulação de medicamentos, nos testes de

segurança e eficácia, no armazenamento e distribuição das vacinas, independente dos desafios legais, tecnológicos, fiscais e financeiros envolvidos na fabricação de vacinas contra o covid-19. O farmacêutico atua ativamente na promoção e prevenção da saúde coletiva, atuação essa normatizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) conforme a RDC 197/201 (FERNANDES; GADELHA; MALDONATO, 2022)

Diante da complexidade de desenvolver, de forma rápida e eficaz, vacinas com nosso estudo tem o seguinte objetivo: elucidar quais os desafios enfrentados e estratégias utilizadas pelos farmacêuticos no processo de fabricação e validação da vacina contra a Covid-19, por meio de uma revisão sistemática de literatura.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Elucidar quais os desafios enfrentados e estratégias utilizadas pelos farmacêuticos no processo de fabricação e validação da vacina contra a Covid-19, por meio de uma revisão sistemática de literatura.

2.2 Objetivos específicos

- Evidenciar a importância das vacinas como elemento essencial para o cessamento mundial dos casos da Covid-19;
- Exemplificar as diferentes vacinas contra a Covid-19 atualmente disponíveis à população;
- Destacar a importância do farmacêutico e sua ação estratégica na produção e distribuição de vacinas;
- Enfatizar os principais desafios e estratégias enfrentadas pelos farmacêuticos nas diversas fases do processo de imunização contra a Covid-19.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A pandemia por Covid-19

A Covid-19, é caracterizada como síndrome respiratória aguda grave, razão pela qual o vírus foi denominado SARS-CoV “Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus 2” (CHEN, 2020). A pandemia causada pela Covid-19 iniciou ao final do ano de 2019 na China, com epicentro na cidade de Wuhan. A origem do vírus ainda não foi totalmente esclarecida pela ciência, porém, acredita-se que o consumo de animais exóticos e silvestres, advindos da cultura do país, possam estar relacionados a essa nova forma viral descoberta (WHO, 2020).

Com a proliferação do vírus SARS-CoV-2 e, devido a sua altíssima capacidade de contágio, a Covid-19 se disseminou rapidamente pelo mundo em alguns meses. Sua transmissão pode ocorrer de forma direta ou indireta. Na forma de infecção direta, o paciente pode transmitir o vírus para um novo hospedeiro através da inalação de gotas de espirro e saliva (WHO, 2020). Já a forma de contágio indireta ocorre por meio da transferência do conteúdo viral que pode permanecer ativo por longo tempo em superfícies metálicas, plásticas e outros meios (LU; LIU; JIA, 2020).

Na fisiopatologia da infecção por Covid-19 observa-se ligação específica da proteína Spike (S) do coronavírus aos receptores de entrada celular como a aminopeptidase N humana (APN; HCoV-229E), enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2; HCoV-NL63, SARS-CoV e SARS-CoV-2) e dipeptidil peptidase 4 (DPP4; MERS-CoV). Já no decorrer do ciclo de vida intracelular, os coronavírus expressam e replicam seu RNA genômico na produção de cópias completas que são incorporadas às partículas virais recém-produzidas (V'KOVSKI *et al.*, 2021).

Outro estudo destaca que os domínios S1 e S2 da proteína Spike são responsáveis pela adesão do vírus nas superfícies das células do hospedeiro podendo ele ser células de neurônios, alvéolos, cardiomiócitos, enterócitos, néfrons entre outras. Uma vez aderida, a proteína S reconhece através de seu domínio ligante do receptor (RBD) o receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2). Há, então, a fusão da membrana do SARS-CoV-2 e a membrana celular do hospedeiro, seguindo a interiorização da Covid-19 no citoplasma da célula hospedeira (MAHMOOD *et al.*, 2020; MCCALLUM, 2020).

Os pacientes acometidos pela Covid-19 costumam apresentar sintomas como: febre, fadiga e tosse seca, podendo evoluir para um quadro de dispneia ou, em casos mais graves, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), necessitando de internação ou mesmo de ventilação artificial mecânica, podendo mesmo assim se estender e ocasionar óbitos (WHO, 2020).

As alterações laboratoriais mais frequentes em pacientes com Covid-19 são aumento de biomarcadores da proteína C reativa (PCR) em 75% a 93%, diminuição da albumina sérica em 50% a 98% e contagem total de leucócitos com evidente presença de linfopenia, cerca de 35% a 75%. Há também evidências da redução da hemoglobina em média de 41% a 50% e elevação da taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) em 15%-85%, da alanina aminotransferase (ALT) e do aspartato aminotransferase (AST) em cerca de 8%-37%. (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Posteriormente, foi descoberto que alguns indivíduos podem estar infectados e serem portadores assintomáticos, ou seja transmissores do vírus. O tempo médio desde a exposição até o início dos sintomas dura em média de 5 dias e que os sintomas podem durar em média 11 dias. (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Dados estatísticos, revelaram que cerca de 5% dos infectados e 20% dos hospitalizados apresentam sintomas graves que requerem cuidados intensivos. Inicialmente de 75% dos pacientes tiveram a necessidade de oxigênio suplementar. E que, a taxa de letalidade variou de acordo com a idade, sendo que o maior número de óbitos ocorre com paciente idosos e com múltiplas comorbidades, a exemplo da hipertensão, diabetes, pessoas com câncer e cardiopatas. Em alguns países com menor capacidade de assistência médica e poucos leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) a taxa de letalidade chegou a 40% (OPAS, 2020).

Após identificação do DNA viral, o diagnóstico da doença pode ser realizado por meio de teste de reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) por meio de swab nasofaríngeos ou de amostras do trato respiratório superior, incluindo swab de garganta ou saliva. A infecção pode também ser detectada indiretamente pela medição da resposta imune do hospedeiro à infecção. O teste sorológico é especialmente importante para pacientes com sintomas leves a moderados que podem se manifestar tardiamente, além das primeiras 2 semanas de início da doença (SETHURAMAN *et al.*, 2020).

3.2 A produção de vacinas contra o COVID-19

A vacinas são a forma mais eficiente de prevenir doenças infecciosas, as mesmas compostas por substâncias capazes de ativar rapidamente o sistema imunológico e evitar que o antígeno se reproduza e multiplique no organismo, devido a produção anterior de anticorpos. As vacinas oferecem garantia de uma imunidade, podendo ser transitória ou permanente, gerando no âmbito individual e coletivo considerável segurança de estar em contato com outras pessoas e em variados ambientes. Estima-se que as vacinas salvem 5 milhões de pessoas a cada ano (WHO, 2022).

O pioneiro no desenvolvimento das vacinas foi o médico britânico Edward Jenner, que no século XVII desenvolveu em o imunizante contra a varíola. Anos mais tarde em 1979 a varíola foi declarada erradicada devido à grande eficácia do método. Outro grande sucesso vacinal mundial foi relacionado a poliomielite, que em 1900 causou milhares de óbitos e deixou pessoas com graves sequelas, apenas em 1980 que a poliomielite passou a ser considerada (WHO, 2002).

Desde o início da pandemia a produção e seguranças das vacinas vem sendo bastante discutidas pela comunidade científica e população em geral para evitar ou diminuir contágio pela Covid-19 que já causou mais de um milhão de óbitos (FREDERIKSEN, 2020). Em um cenário padrão, levam-se em média até 20 anos para a produção de uma vacina, considerando todas suas fases de avaliação. Devido ao conhecimento já reunido sobre o SARS-CoV e MERS-CoV que foram responsáveis por epidemias anteriores, o desenvolvimento foi acelerado para a produção da vacina de forma ágil e eficaz seguindo os protocolos (BRASIL, 2020).

O sucesso vacinal se deu a partir do sequenciamento do material genético do vírus, realizado no dia 11 de janeiro de 2020, o que gerou inúmeros estudos em favor de uma vacina contra a doença (PASTRIAN-SOTO, 2020).

A estrutura do vírus SARS-CoV-2 é composta de RNA de fita simples com polaridade positiva, sua partícula possui uma coroa solar, estrutura que deu origem ao seu nome coronavírus, o seu material genético é envolvido por um nucleocapsídeo N, sua estrutura externa contém proteínas, sendo a proteína Spike (S), proteína de membrana (M) e de envelope (E), além de proteínas acessórias. O mecanismo de ação do vírus para invadir a célula do corpo humano é através do processo de

endocitose, com o auxílio da proteína Spike localizada na sua estrutura externa, esta proteína é capaz de se ligar o receptor enzima conversora angiotensina 2 presente na célula hospedeira (PASTRIAN-SOTO, 2020).

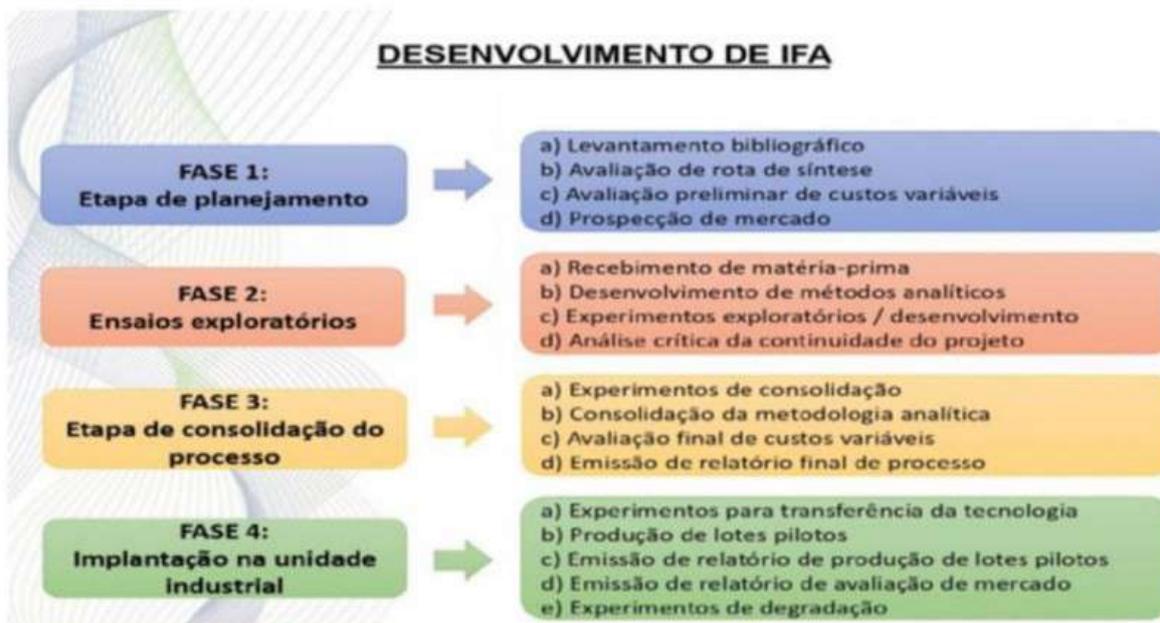
Através do impacto que a pandemia da Covid-19 causou no âmbito econômico, houve um impulsionamento para a criação de plataformas de tecnologia a primeira candidata a uma vacina entrou em testes clínicos em humanos em meados de março de 2020, em curto espaço de tempo sem precedente, ao mesmo tempo passou por diversas tensões políticas e foi alvo de inúmeras redes de desinformação (LURIE *et al.*, 2020).

Em meados do ano de 2021, algumas vacinas foram aprovadas pela ANVISA, onde dentre estas pode-se ressaltar a CoronaVac, tendo uma origem da China e sendo produzida a partir de vírus inativado; a AstraZeneca com origem na Inglaterra, Suécia e Brasil; assim como a Pfizer sendo produzida nos EUA e Alemanha, onde sua abordagem principal é o RNA, com a finalidade de estimular a produção de anticorpos neutralizantes contra as subunidades presentes no microrganismo, neste caso em questão o vírus, tendo como maior ênfase a região RBD da proteína SPIKE, onde através deste mecanismo ocorre o impedimento da captação do vírus aos respectivos receptores (CARVALHO *et al.*, 2021).

Um dos principais processos de produção das vacinas é a produção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA). Para vacinas que utilizam como antígeno o vírus atenuado ou inativado, o processo acontece a partir da replicação celular de uma cepa de referência e posterior purificação e inativação, caso seja necessário. Já as vacinas bacterianas são produzidas através de um processo de fermentação (D'AMIACO *et al.*, 2021).

Em 2021, ocorreu um grande atraso na produção da vacina para Covid-19 devido a escassa produção, pois o Brasil produz apenas 5% de insumo farmacêutico e os outros 95% de todo o IFA utilizado no país provém da Índia ou China, que por sua vez são os maiores produtores mundiais (FERNANDES; GADELHA; MALDONATO, 2022). A seguir, está apresentado na figura 1 um quadro resumo com as etapas de produção do IFA.

Figura 1- Fases no desenvolvimento de IFA.



Fonte: Fernandes; Gadelha e Maldonato. O papel dos produtores públicos de medicamentos e ações estratégicas na pandemia da Covid-19, 2022.

Estas são as etapas de desenvolvimento de IFA's, vacinas mais modernas de RNAm, por exemplo, utilizam a tecnologia do DNA recombinante. Alguns tipos de vacina precisam ainda de adjuvantes que irão melhorar suas respostas imunes, de conservantes, que irão impedir a contaminação da vacina após aberta, e estabilizantes, que previnem reações químicas nas vacinas (DUARTE, 2021).

No quadro a seguir está apresentado um apanhado geral das vacinas contra Covid-19, sua origem e a base de antígeno utilizada na formulação.

Figura 2- Resumo das principais vacinas contra Covid-19, seus procedimentos de pesquisa e exemplos.

Tecnologia	Procedimentos de pesquisa	Exemplos de vacinas contra Covid-19 com essa tecnologia
Vacinas virais	Feitas com vírus atenuados ou inativados. É uma tecnologia convencional, utilizada desde a década de 1950 para o desenvolvimento de várias vacinas, muitas usadas nos programas nacionais de imunização;	Sinovac Biotech
Vacinas de vetores virais	Replicantes ou não, em que um vírus não causador da doença é geneticamente modificado e funciona como um carreador ou vetor, com genes que codificam a produção da proteína antigênica e a resposta imune;	AstraZeneca/Oxford
Vacinas de ácidos nucleicos	Compostas por DNA ou RNA, são as mais inovadoras, de fácil produção e, futuramente, poderá ser usada para diferentes vacinas contra doenças infecciosas, mas, até o momento, não há nenhuma vacina licenciada que utilize essa tecnologia;	Pfizer-BioNTech Moderna
Vacinas proteicas	Feitas com subpartículas virais, de desenvolvimento recente, exige o uso de adjuvantes em sua composição e requer mais de uma dose para gerar imunidade. Já permitiu a produção de outras vacinas, mas ainda não contra a Covid-19.	Novavax

Fonte: Imagem adaptada do estudo de Mendonça *et al.*, 2020.

Uma das vacinas com vetor viral foi desenvolvida na Universidade de Oxford, na Inglaterra e eles utilizam como vetor um adenovírus de chimpanzé não replicante. A AstraZeneca estimula uma forte resposta imune após duas doses aplicadas, também, a testes de uma vacina de vetor viral produzida pelo laboratório americano Johnson & Johnson (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021).

Já as vacinas virais, são compostas por vírus vivos atenuados ou inativados como é o caso da Sinovac, vacina produzida pelo laboratório chinês, que conta com uma ampla produção de anticorpos e resposta celular. As vacinas de tecnologia proteica, apresentam em sua estrutura proteínas virais e uma gama de aminoácidos que imitam a estrutura do vírus. As vacinas proteicas são sub-unitária ou de partículas semelhantes ao vírus como a do laboratório Novavax, que utiliza uma versão recombinante da proteína S (NUNES V. *et al.*, 2022).

As vacinas genéticas, possuem RNA mensageiro e induzem uma boa resposta imune celular e humoral. Com os ensaios clínicos avançados, o laboratório americano Moderna iniciou testes de fase 1 e 2 em voluntários humanos resultando em uma grande produção de anticorpos neutralizantes. Baseada também em RNAm, a vacina produzida pelo Laboratório Americano Pfizer, demonstrou uma excelente resposta imune (RODRIGUES, 2021)

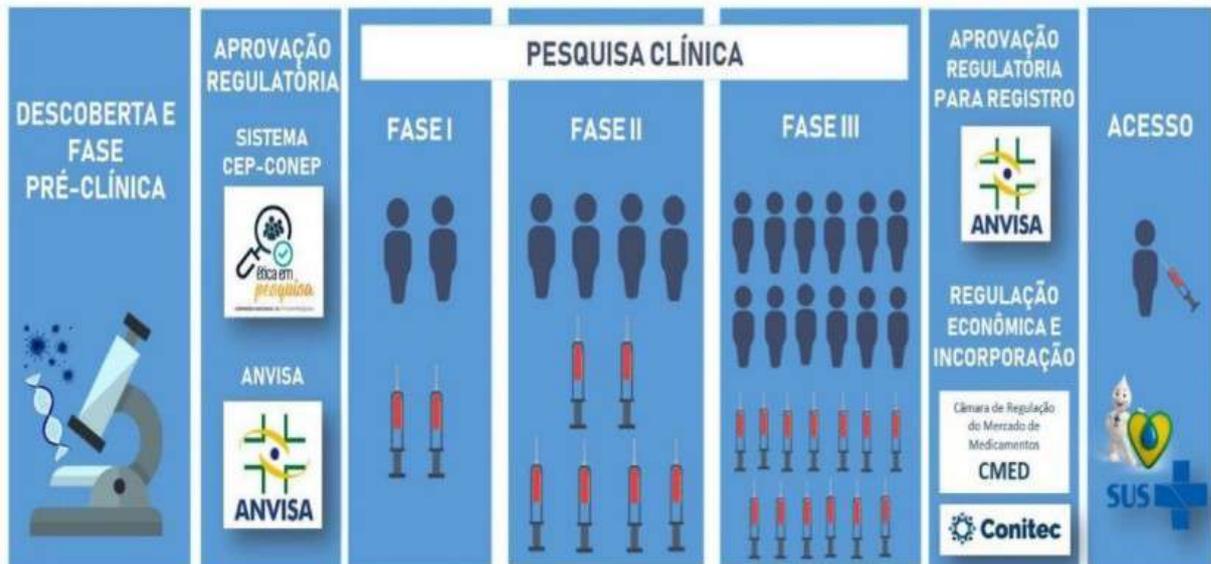
Já em relação as etapas no desenvolvimento das vacinas, estas são semelhantes às do desenvolvimento de medicamentos tradicionais, onde elas passam por 4 fases: uma fase pré-clínica e três fases clínicas, comumente chamadas de fases 1, 2 e 3 (DELVES, 2018).

Na primeira fase, a pré-clínica, a vacina é testada em animais e quando obtêm resultados satisfatórios, ela é validada por sua capacidade de induzir resposta imune protetora e segurança, só então ela pode seguir os estudos clínicos de fase 1, onde a dose correta, a segurança, e a imunogenicidade serão avaliadas em um pequeno grupo de voluntários adultos e saudáveis (DELVES, 2018).

Na fase 2, os estudos continuam avaliando os mesmos parâmetros da fase anterior, porém utilizando um número maior de voluntários, que geralmente conta com mais de 100 participantes. Já na fase 3, a vacina é administrada em milhares de pessoas e seus resultados são comparados com um grupo de pessoas que recebeu placebo no lugar da vacina, e com isso pode-se determinar se a vacina é eficaz para combater a doença designada. (DELVES, 2018).

Todo o processo encontra-se resumidamente ilustrado na figura 3, a seguir:

Figura 3- Etapas de produção de vacinas.



Fonte: SBIM, 2023

Ainda, segundo a sociedade Brasileira de Imunologia (2023) para certificar a qualidade esperada dos lotes de vacinas são realizados testes em cada etapa da cadeia de produção:

- Após a produção do princípio ativo, ocorre a formulação da vacina, que é quando são adicionados outros componentes como estabilizante e conservante;
- Na sequência acontece o envase, que é a colocação das doses geralmente em frascos de vidro, por serem duradouros e resistentes ao frio;
- Após o envase, algumas vacinas são liofilizadas, que é o processo de retirar toda a umidade da formulação, transformando a vacina em um pó, tornando-a mais estável;
- Finalmente, ocorre a etapa de rotulagem, onde é especificado o tipo de vacina, data de fabricação, lote e prazo de validade e então a vacina está pronta para ser embalada e distribuída para população (FIOCRUZ, 2021).

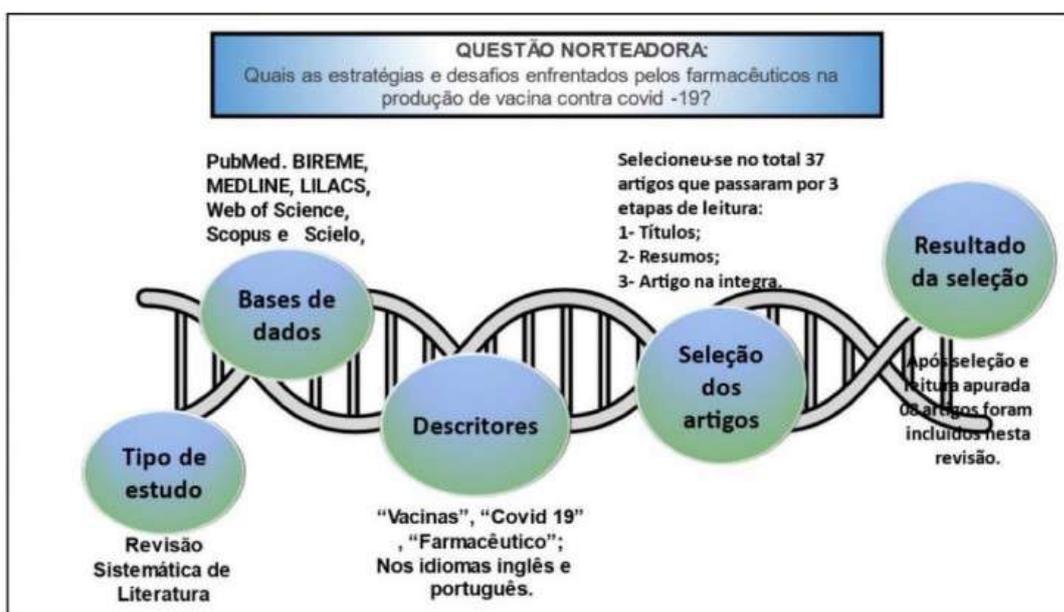
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Para a realização deste estudo optou-se por uma revisão sistemática. Tal método consiste em identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes e sintetizar esse conhecimento de forma clara. Nesse sentido, optou-se pela utilização do seguinte questionamento: Quais as estratégias e desafios enfrentados pelos farmacêuticos na produção de vacina contra a Covid-19.

O levantamento dos dados foi realizado nas principais plataformas de busca científica: PubMed e BIREME e nas bases de dados MEDLINE, LILACS, Web of Science, Scopus e Scielo, no período de março a abril de 2023. Para a pesquisa foram utilizados descritores do DEC e do MeSH, sendo eles: “vacinas”, “Covid 19”, “farmacêutico”; Foram realizados cruzamentos dessas palavras-chave e utilizados nos idiomas inglês e português.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais que abordaram o tema em questão, sendo os artigos publicados nos idiomas português e inglês. Os artigos de revisão de literatura, as dissertações, os capítulos de livros, artigos repetidos nas bases de dados, os estudos de caso e os editoriais foram excluídos, bem como aqueles que não apresentaram no título, no resumo, ou no texto o tema abordado nesta revisão.

Figura 4- Infográfico resumo acerca da seleção dos artigos utilizados para este estudo.



Os artigos foram selecionados a partir da utilização dos descritores definidos e a identificação foi realizada em três etapas, a saber: Etapa 1: leitura dos títulos dos artigos encontrados e exclusão dos que não se enquadraram em qualquer um dos critérios de inclusão deste estudo; Etapa 2: leitura dos resumos dos artigos selecionados na etapa 1 e exclusão daqueles que também não se adequaram aos critérios de inclusão; Etapa 3: leitura na íntegra de todos os artigos restantes das etapas anteriores e seleção dos que se enquadraram nos critérios de inclusão, por meio de protocolo criado para esse fim.

Por fim, os dados dessa pesquisa foram detalhadamente analisados por meio de um fichamento protocolar criado para este estudo. Nele, foram observados os seguintes pontos: título, resumo, justificativa, objetivo, processo de coleta de dados, síntese dos resultados, discussão, limitações, conclusões e disponibilidade. A apresentação destes considerou os pontos relevantes do artigo por meio de tabela figura a fim de facilitar a observação e o entendimento durante a apresentação dos resultados e a discussão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultados, destacando que utilizando os descritores nas bases de dados foi selecionado inicialmente 37 artigos correlacionados à temática, após a triagem, foram excluídos: 16 estudos por duplicação nas bases de dados, 8 estudos por não estarem disponíveis na íntegra e 5 estudos por não estarem relacionados a temática. Ao final, foram aproveitados na revisão o total de 8 estudos por atenderem aos critérios de inclusão.

Para facilitar o entendimento, os estudo selecionados encontram-se no quadro resumo 1 abaixo:

Quadro 1 – SÍNTESE DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor,Ano	Título	Considerações principais do estudo
Oliveira et al., 2022	Avaliação da eficácia e segurança das principais vacinas utilizadas contra a Covid-19 no Brasil.	O estudo descreve as principais vacinas administradas no Brasil e afirma que essas possuem segurança e eficácia, tendo sido fundamentais para diminuição da mortalidade.
Borobia et al., 2022	Imunogenicidade e reatogenicidade do reforço BNT162b2 em participantes preparados com ChAdOx1-S (CombiVacS): um estudo de fase 2 multicêntrico, aberto, randomizado, controlado.	O estudo revela que a aplicação de uma 2ª dose de reforço mostra robusta eficácia na imunização em até 89%. Com perfil de reatogenicidade aceitável e gerenciável.
Carvalho et al., 2021	Reações de Hipersensibilidade a Vacinas: Evidência Atual e Recomendações para as Vacinas SARS-CoV-2.	O estudo afirma existirem poucos dados confiáveis em relação a hipersensibilidade vacinal, destaca que o fenômeno não desse ser usado como desestímulo a vacinação e afirma na necessidade de novos estudos sobre a temática.
Polack et al., 2020	Segurança e eficácia da vacina BNT162b2 mRNA Covid-19.	A eficácia da vacina BNT162b2 (2 doses) conferiu proteção em 95% das pessoas, além de ter segurança. A dor local foi relatada com menos frequência entre os participantes com mais de 55 anos de idade (71% relataram dor após a 1ª dose; 66% após a 2ª dose) do que entre os participantes mais jovens (83% após a 1ª dose; 78% após a 2ª dose).
Passos; Castoldi; Soler, 2023	O papel do farmacêutico na pandemia de covid-19: uma revisão integrativa de literatura.	O estudo reforça as funções adicionais desempenhadas pelos farmacêuticos no âmbito hospitalar. Foram verificadas o apoio à tomada de decisões clínicas sobre a farmacoterapia, gestão logística dos medicamentos, maior segurança na dispensação de medicamento e farmacovigilância.

Silva Filho et al., 2023	Vacinas contra Coronavírus (COVID-19; SARS-COV-2) no Brasil: um panorama geral.	Este estudo realiza uma revisão e ressalta a importância das vacinas a 2 grupos prioritários principais profissionais da saúde e idosos.
Pang et al., 2020	Possíveis diagnósticos rápidos, vacinas e terapêuticas para o novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV): uma revisão sistemática.	Realizou uma revisão sistemática de 27 estudos mostrando a eficácia das vacinas inicialmente fabricadas em 2020.
Cai et al., 2021	Uma análise abrangente da eficácia e segurança das vacinas contra a Covid-19.	O estudo ressalta que as vacinas são instrumentos poderosos e que podem ser utilizadas para controlar a pandemia de COVID-19, com alta eficácia e, níveis de reações toleráveis. Reações associadas as vacinas costumam ocorrer ainda na 1 semana após vacinação. Portanto, as reações pós-vacinais precisam ser identificadas e tratadas em tempo hábil.

Fonte: Própria do estudo, 2023.

Nos artigos incluídos nessa revisão foi possível perceber inúmeras similaridades entre eles:

- A necessidade das vacinas para diminuição da circulação do vírus;
- A preocupação com a eficácia das vacinas produzidas e testadas em tempo recorde;
- O destaque que poucas vacinas apresentaram reações moderadas a graves;
- A preocupação em combater a rede de desinformação e o uso de medicamentos “off label” contra a Covid-19.

Nos estudos citados foi possível perceber lacunas em relação a porcentagem total de proteção, porém todos os estudos apontam eficácia acima de 85% nas vacinas que foram analisadas e o fato de não se conhecer totalmente a duração dos anticorpos neutralizantes induzidos pelas vacinas contra Covid-19. Houve relato de diferentes respostas imunológicas nos diferentes grupos etários e a possibilidade do desenvolvimento do fenômeno de exacerbação dependente secundária à aplicação da vacina. (Borobia *et al*, 2022)

Ainda foi possível observar que existem divergências com relação aos aspectos éticos relacionados à pesquisa clínica, principalmente o que deve ser considerados num cenário de pandemia, como por exemplo o fato de encurtar o tempo de observação e dar seguimento as fases do estudo. (WHO, 2021).

Por fim, ressalta-se que inúmeros autores ressaltam o fato da urgência em flexibilizar critérios de licenciamento mundialmente para a produções de vacinas contra patógenos que ameacem a vida, como foi com a Covid-19. Corroborando com essa afirmativa, nos estudos de Cai *et al.* (2021), é destacado que a americana Food and Drug Administration (FDA), uma das maiores agências regulatórias de medicamentos do mundo, declarou em junho que, para aprovação de uma vacina, deve haver comprovação de redução da ocorrência e gravidade da doença em pelo menos 50% dos pacientes.

Outros estudiosos, porém, considerando o tempo médio para conclusão dos ensaios clínicos e a necessidade urgente da proteção vacinal, afirmam que tal aprovação deveria se basear apenas nos níveis de anticorpos ou outro biomarcador e não em dados clínicos. No entanto, conhecimentos adicionais da imunologia e da resposta vacinal ao Sars-CoV-2, que sejam razoavelmente relacionados à proteção contra a doença, ainda são necessários para consolidar a aprovação de uma vacina.

Como desafios farmacêuticos, pode-se, ainda, mencionar que todos os vírus são potencialmente mutantes na medida em que avançam infectando novos seres vivos. Com o Sars-CoV-2 já foi possível a identificação de inúmeras variáveis como a Delta e a Omicron. Fato este que fomenta ainda mais os investimentos e competitividade nas indústrias farmacêuticas mundiais e, exigido cada vez mais qualificação profissional e tecnológica por parte dos farmacêuticos.

Como principais estratégias utilizadas podemos citar a modernização e a incorporação de novas tecnologias na fabricação das vacinas a partir de partes de antígenos que não eram tão usuais a exemplo de imunobiológicos a partir do RNAm e, a rápida testagem clínica e apurada que permitiu em até 12 meses o surgimento de inúmeras vacinas eficazes de combater o vírus com alta virulência e mortalidade.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos são os desafios enfrentados pelos farmacêuticos na produção de vacinas, em especial para o Covid-19. Fatores como diminuição de insumos base devido a concorrência global, a alta burocratização pelas agências reguladoras para iniciar os testes clínicos e aprovação do uso seguro e a rede de desinformação com uso irracional de medicamentos sem comprovação científica para o Covid-19 e seus efeitos colaterais.

Diante do exposto, ressalta-se que é necessário enaltecer e fortalecer cada dia a mais o papel do farmacêutico atuante na produção de vacinas e medicamentos e que, este profissional possa estar inserido na formulação de protocolos, com participação na formulação de políticas públicas e nos sistemas de educação e exercendo todo o ciclo de assistência farmacêutica em prol de melhorias na saúde coletiva.

REFERÊNCIAS

- AQUINO, E. M.L. *et al.* Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, 2020.
- BARROS, D.S, DAMASCENA, L.H. Assistência farmacêutica na pandemia da COVID-19: uma pesquisa documental. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 19, 2021.
- BRASIL. Secretaria de Estado de Saúde. **Plano de contingência da Secretaria de Estado de Saúde do Acre para enfrentamento da infecção pelo novo coronavírus (COVID19)**.Brasilia, 1ª edição, 2020.
- BOROBIA, A. *et al*, CombiVacS Study Group (2021). Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. **Lancet (London, England)**, v.398, n. 10295, p. 121–130, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3)
- CADDY, S. Desenvolvimento de vacina para covid-19. **British Medical Journal**, 2020.
- CARVALHO, J.C. *et al.* Hypersensitivity reactions to vaccines: current evidence and standards for SARS-CoV-2 vaccines, **Acta Med Port**, v.34, n.7, p. 541-547, 2021
- CAI, C., PENG, Y., SHEN, E., HUANG, Q., CHEN, Y., LIU, P., GUO, C., FENG, Z., GAO, L., ZHANG, X., GAO, Y., LIU, Y., HAN, Y., ZENG, S., & SHEN, H. (2021). A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. **Molecular Therapy. the journal of the American Society of Gene Therapy**, v.29, n.9,p.2794–2805. 2021.
- DELVES, P, J. *et al.* ROITT. **Fundamentos de Imunologia**. 13ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
- DUBÉ, E; MACDONALD, N.E. How can a global pandemic affect vaccine hesitancy? **Expert Rev Vaccines**. v.19, n.10, p. 899-902, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1825944>
- FERNANDES, D. R. A.; GADELHA, C. A. G.; MALDONADO, J. M. S. DE V.. O papel dos produtores públicos de medicamentos e ações estratégicas na pandemia da Covid-19. **Saúde em Debate**, v. 46, n. 132, p. 13–29, jan. 2022.
- LU, C., LIU, X. & JIA, Z. (2020). 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. **Lancet**, 22(395) (10224):e39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5).

LURIE N, SAVILLE M, HATCHETT R, HALTON J. Developing Covid-19 Vaccine sat Pandemic Speed. **N Engl J Med.** v.382. n21, p. 1969-1973, 2020.

NUNES, R. S. C. *et al.* Perspectivas da população brasileira sobre as vacinas COVID-19 como método de prevenção. **Conjecturas**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 246–255, 2021.

OPAS. OPAS, OMS Brasil - **Folha informativa – COVID-19** (doença causada pelo novo coronavírus) | OPAS,OMS [Internet]. Pan American Health Organization , World Health Organization. 2022. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875#datas-notificacoes

PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. **Folha informativa: COVID-19 (doença causada pelo novocoronavírus)**. Washington: Pan-American Health Organization. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 13 mar.2020.

PANG, Junxiong *et al.* Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. **Journal of clinical medicine**,9, 623. 2020.

PASSOS, M. M. B; CASTOLDI, V. M.; SOLER, O. The role of the pharmacist in the COVID-19 pandemic: An integrative review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. e27110615809, 2021. DOI: 10.33448, rsd-v10i6.15809. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15809>. Acesso em: 9

SUN, S. *et al.* Interferon-armed RBD dimer enhances the immunogenicity of RBD for sterilizing immunity against SARS-CoV-2. **Cell Research**, v. 31, p. 1011, 2021.

V'KOVSKI, P., KRATZEL, A., STEINER, S., STALDER, H., & THIEL, V. (2021).Biologia e replicação do coronavírus: implicações para o SARS-CoV-2.**Nature Reviews Microbiology**,v.19, n.3, p.155-170, 2021.

WIERSINGA, W. J., RODHES, A., CHENG, A. C., PEACOCK, S. & PRESCOTT, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v.324, n.8, p.782-793, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Oxygen sources and distribution for COVID-19 treatment centres: interim guidance**, 4 April 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.