



**UNIVERSIDADE PARANAENSE - UNIPAR
CURSO BACHAREL EM FARMÁCIA
MODALIDADE DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA
– METODOLOGIA
SEMIPRESENCIAL DA UNIVERSIDADE PARANAENSE -
UNIPAR**

THAINARA MARCELINO GIMENES

**ANALISE DOS DIFERENTES TIPOS DE VACINA LIBERADAS NO
BRASIL CONTRA O COVID-19**

**UMUARAMA
UNIPAR - PR
2022**

THAINARA MARCELINO GIMENES

**ANALISE DOS DIFERENTES TIPOS DE VACINA LIBERADAS NO
BRASIL CONTRA O COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado de à Banca Examinadora do Curso Bacharel em Farmácia da Universidade Paranaense – Campus Sede, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação do professor orientador Everton Padilha.

**UMUARAMA
UNIPAR-PR
2022**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por me dar saúde e muita força para superar todas as dificuldades.

Ao meu professor orientador Everton Padilha, por todo o tempo que dedicou a me ajudar durante o processo de realização do mesmo.

Aos meus pais por todo o carinho, amor, ensinamentos e incentivos que depositaram a mim.

E enfim, a todos que contribuíram para a realização deste trabalho seja de forma direta ou indireta, meu muito obrigado.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVO	7
	2.1 Objetivo primário	7
	2.2 Objetivo secundário	7
3	MATERIAIS E MÉTODOS	8
4	DESENVOLVIMENTO	9
	4.1 As vacinas	9
	4.2 A composição da vacina contra o coronavírus	11
	4.2.1 As fases do desenvolvimento da vacina	15
	4.2.2. A produção da vacina é um processo biotecnológico	17
	4.2.3. Controle das etapas de produção	18
5.	CONCLUSÃO	20
6.	REFERÊNCIAS	21
	ANEXOS	23

ANALISE DOS DIFERENTES TIPOS DE VACINA LIBERADAS NO BRASIL CONTRA O COVID-19

Acadêmica Thainara Marcelino Gimenes¹; Professor orientador Everton Padilha²

¹Acadêmica do Curso de Bacharel em Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR

²Docente do Curso de Bacharel em Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR.

RESUMO

Atualmente, há uma preocupação maior com a vacinação e a saúde das pessoas, devido ao surgimento de novas variantes, como foi o surgimento do Coronavírus na China em 2019. Por isso, a comunidade científica foi chamada a pesquisar e produzir uma vacina que ajudasse a controlar ou reduzir os efeitos colaterais causados pela contaminação do vírus Covid-19. Portanto, o objetivo deste trabalho foi pesquisar quais foram as composições das diferentes vacinas que foram aprovadas para ajudar a conter a pandemia causada pelo vírus no mundo. A metodologia utilizada foi a busca de referências bibliográficas em artigos, sites, internet e outros. Concluindo que foram aprovadas e passaram por várias fases de ensaios clínicos, para que sejam verificados seus pontos fortes e possíveis efeitos colaterais, para fossem aprovadas para sua produção em larga escala para aplicação em humanos e inibição do contagioso vírus coronavírus.

Palavras-chave: Vírus, Vacinas, COVID-19, Pandemia.

ABSTRACT

Currently, there is greater concern about vaccination and people's health, due to the emergence of new variants, such as the emergence of the Coronavirus in China in 2019. Therefore, the scientific community was called upon to research and produce a vaccine that would help to control or reduce the side effects caused by the contamination of the Covid-19 virus. Therefore, the objective of this work was to investigate what were the compositions of the different vaccines that were approved to help contain the pandemic caused by the virus in the world. The methodology used was the search for bibliographical references in articles, websites, internet and others. Concluding that they have been approved and have gone through several phases of clinical trials, in order to verify their strengths and possible side effects, in order to be approved for their large-scale production for application in humans and inhibition of the contagious coronavirus virus.

Keywords: Viruses, Vaccines, COVID-19, Pandemic.

Unidade

UNIPAR, 09 de novembro de 2022.

1. INTRODUÇÃO

Com o aparecimento da nova variante do Coronavírus SARS-Cov-2 e com a doença chamada Covid-19 na China no ano de 2019 e tão logo se propagou para as outras nações, o mundo científico praticamente parou suas pesquisas e se dedicaram a pesquisar vacinas que combatessem, ou diminuíssem os sintomas da doença que levou muitas pessoas a morte (BUENO E MATTA, 2019).

E por meio de várias pesquisas em 2020, começou a aparecer os primeiros resultados eficazes, sendo aprovadas as primeiras vacinas, que foram acompanhadas com muita cautela o desenvolvimento de cada etapa dos estudos científicos, sendo comparados os resultados de todos os testes de PCR registrados no sistema nacional com o estado vacinal do sujeito na ocasião do exame (GUIA ORIENTADOR, 2021).

Tendo este trabalho como problema de pesquisa: qual a composição dos diferentes tipos de vacina contra o novo Coronavírus? Já que as cepas conhecidas já causavam infecções em aves domésticas causam doença respiratória, gastrointestinal, hepática e neurológica nos animais (BUENO E MATTA, 2019).

As vacinas podem ser qualificadas de maneira apropriada aos elementos empregados em sua fabricação, como microrganismos completos, macromoléculas peculiares e higiênicas, vetores recombinantes, peptídeos substanciais ou, inclusive, o próprio material genético do patógeno, como o DNA. No entanto a defesa contraída só se contorna aceitável por meio da formação de células de memória, que, por seu lado, serão capazes de acionar diversas células da Resposta Imunológica posteriormente um novo contato com o antígeno(GUIA ORIENTADOR, 2021).

2. OBJETIVO

2.1 Primário

Pesquisar e analisar como as vacinas contra a COVID-19 combatem a doença e quais foram liberadas pela ANVISA.

2.2 Secundário

Explicar quais componentes vacinais para o COVID-19 são expostos no organismo humano e a Resposta Imunológica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia deste trabalho consistiu uma pesquisa bibliográfica em buscar embasamentos teóricos de estudiosos no assunto. Sendo realizada por meio de um levantamento bibliográfico utilizando artigos originais e de revisão publicados entre os anos de 2019 a 2022, disponíveis nas Bases de Dados Scielo, Academic OneFile, e livros.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 AS VACINAS

As vacinas são produzidas para ativar efetivamente o sistema imune do ser humano, contra microrganismos patogênicos. Elas possuem características peculiar que em contato com as células T e células B (produtoras de anticorpos) são acionadas. Fazendo com que ao entrar em contato no corpo com o patógeno (organismo causador de doença), células e moléculas vão interagir e tentar eliminá-lo, evitando que a doença se apareça de forma grave. Por isso a vacinação (Brasil, 2020) é garantida em lei (Lei nº 6.259/1975) e endossadas pelas diretrizes e responsabilidades da União, Estados e municípios (BRASIL, 2020, p. 31).

Atualmente se tem o conhecimento de que as vacinas virais, podem ser classificadas em atenuadas aquelas em que o vírus se encontra ativo, no entanto, se a capacidade de produzir a doenças, como nos casos de: sarampo, caxumba, febre amarela, poliomielite oral VOP, rubéola e outras. As inativadas empregam agentes “mortos” ou somente partículas deles, como Poliomielite injetável, Hepatite A Influenza e vacina da raiva. E as oriundas de subunidades são constituídas de fragmentos de vírus (antígenos) purificados como para Hepatite B e HPV (FIOCRUZ, 2019).

No processo de desenvolvimento de vacinas o custo é muito alto, sendo composto por várias fases e que pode demorar alguns anos para fabricar uma única vacina licenciada, com diferentes análises de dados ou verificações do procedimento de fabricação, sendo divididos em três etapas. A primeira etapa do processo é correspondente à pesquisa básica, onde novas propostas ocorrem. Já na segunda, são realizados os testes pré-clínicos (*in vitro* e/ou *in vivo*) no intuito de comprovar a segurança e o potencial imunogênico da vacina. E com os desafios atribuídos pela pandemia da COVID-19, expandiu-se necessidade de avançar e inovar para garantir o acesso da população aos serviços de saúde (SCHMIDT et al., 2020).

Por último, na terceira etapa, ocorrem os ensaios clínicos que é a testagem com sujeitos não humanos, e depois são divididas em quatro fases, a fase 1 que é um teste de segurança com dezenas de pessoas, fase 2 teste de

eficácia e de efeitos colaterais, prova de conceito, dose ótima, com centenas de pessoas, a fase 3 teste de eficácia, efetividade e segurança com milhares a dezenas de milhares de pessoas e a fase 4 que são os testes de resultados após aplicação na população que é realizado com centenas de milhares a milhões de pessoas (OMS, 2020).

É do conhecimento de todas as pessoas que a vacina é segura e eficaz para proteger as pessoas contra doenças, principalmente doenças virais. No entanto, a vacina não pode ser acatada apenas como um meio de proteção individual, e sim coletivo, para que seja atingida a imunidade em grande escala e a redução da circulação do patógeno na população. Isto porque elas atuam como um estimulador do organismo humano (células e moléculas), que reconhecem uma substância como estranha (antígeno), para, em seguida possa metabolizá-la, neutralizá-la e/ou eliminá-la (ARANDA, 2001, p. 10).

De acordo com Goldman e Schafer (2014) as vacinas também são consideradas seguras por ocasionar apenas mínimas reações colaterais, que não proporcionam contraindicações adequadas à vacinação, que podem ser febre e reações no local da injeção, todavia com constância essas reações produzem “oportunidades perdidas de imunização por conceitos públicos errôneos por parte da população sobre a segurança da imunização” (GOLDMAN; SCHAFER, 2014, p.384).

No início do ano 2020, o material genético do novo Coronavírus, o SARS-COV-2, foi sequenciado e divulgado no meio acadêmico, consentindo do mesmo modo que as investigações para uma vacina dessem início. Cogitando o conflito negativo da pandemia, distintas pesquisas deram início em todo o mundo e tão-somente no mês de março do ano de 2020 a primeira proposta de vacina adentrou na fase de testes em humanos. Que de acordo com o Ministério Da Saúde (2020, p. 4), “o controle das doenças imunopreveníveis depende da manutenção de elevadas coberturas vacinais”.

Determinadas vacinas também têm adjuvantes (matéria-prima que, quando acrescentada à fórmula vacinal, auxilia na sua ativação) que são importantes para aprimorar a resposta imune, sendo essencial para o sucesso da vacinação uma vacina administrada no tecido subcutâneo ou muscular do braço (ABBAS, 2019, p. 34).

4.2 A COMPOSIÇÃO DA VACINAS CONTRA O CORONAVÍRUS

As plataformas frequentemente utilizadas para a fabricação de uma vacina englobam a emprego de vírus enfraquecido, subunidades proteicas, acelulares e vetores modificados. Para o COVID-19, outrossim, também são empregadas novas tecnologias de ácido nucleico, ou vacina de quarta geração que utiliza DNA e RNAm (MAGDA, 2021).

Hoje são conhecidas quatro vacinas que obtiveram licença da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para ser usada contra a contaminação causada pelo coronavírus no Brasil: CoronaVac, vacina do Butantan produzida em parceria com a biofarmacêutica chinesa Sinovac, e os imunizantes das empresas AstraZeneca, Pfizer e Janssen (FIOCRUZ, 2019).

Estas vacinas foram desenvolvidas por meio de procedimentos diferenciados e verificados em períodos, locais e em populações com nível de exposição ao vírus desiguais, havendo uma rígida análise científica em todos os avaliações e subsídios que evidenciaram segurança e eficácia (FIOCRUZ, 2019).

Para a produção da vacina CoronaVac a Fiocruz e seu Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) assinou o contrato de Transferência de Tecnologia da vacina COVID-19 (recombinante) com a AstraZeneca para a produção 100% nacionalizada do imunizante, utilizando-se a tecnologia de vírus inativado (incapaz de replicar), sendo está uma tática consolidada há anos e amplamente estudada. Sendo usado em cada dose 0,5 mL de suspensão injetável contendo 600 SU (SARS CoV-2 *units*) do vírus inativado, junto com os excipientes: hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis e hidróxido de sódio para ajuste de pH (FIOCRUZ, 2019).

De acordo com os dados revelados pelo Instituto Butantan, ela é 50,38% eficaz, permanecendo aproximadamente 0,4 pontos percentuais acima dos 50% de eficácia pedidos para a aceitação de uma vacina no mundo todo (FIOCRUZ, 2022).

Para produzir a vacina, os pesquisadores selecionam o vírus, assentam em cultura, no meio de células, e quando as células se multiplicam, juntamente com a replicação viral, eles inativam esse vírus com métodos físicos ou químicos, mas ele conserva as características, que uma vez inoculado no organismo

humano na forma de vacina, ele vai estimular a produção de defesas no corpo ao qual foi inserido. Assim, a vacina foi desenvolvida pela farmacêutica Sinovac Biotech, avaliada no Brasil em parceria com o Instituto Butantan e que usa o coronavírus desativado. (LIMA, 2021).

Ao ser injetado no organismo, esse vírus não é capaz de ocasionar doença, mas induz uma resposta imunológica. Os ensaios clínicos da CoronaVac no Brasil foram efetivados em particular com os profissionais da saúde, ou seja, pessoas com alta exposição ao vírus, por estarem prestando serviços diretamente com pessoas contaminadas pelo vírus (FIOCRUZ, 2019).

Os testes para estudos clínicos com a CoronaVac se deram início em julho do ano 2019 em 8 estados brasileiros. O estudo constituiu na realização com 13.060 voluntários, sendo todos profissionais da saúde e devido estarem em contato com pessoas contaminadas pelo vírus causador da Covid-19 diariamente. A metade do grupo recebeu placebo e a outra metade tomou a vacina. Desde o início dos estudos, 252 pessoas foram infectadas: 167 do grupo placebo e 85 que tomaram a vacina. Entre os vacinados, não houve nenhum caso grave e nem moderado. Por isso se confirmou que o imunizante era seguro e chegava para salvar vidas (PINCER, 2021).

AstraZeneca é uma companhia biofarmacêutica global, cujo foco está na pesquisa, desenvolvimento e comercialização de medicamentos para tratamento de doenças em várias áreas. Tendo sua sede em Cambridge, no Reino Unido, uniu-se durante a pandemia pelo novo coronavírus à Universidade de Oxford para apostarem no desenvolvimento de uma vacina (ARANDA, 2020).

Dentro deste contexto, AstraZeneca para Covid-19, foi desenvolvida pela farmacêutica AstraZeneca em parceria com a universidade de Oxford. E No Brasil, é produzida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Com o desenvolvimento dos estudos criou-se a vacina usando uma versão abrandada de adenovírus como vetor. Por ele ser reconhecido por ocasionar gripe comum em Chipanzés, o adenovírus foi alterado, ou seja, manipulado geneticamente, para não ser apropriado para causar infecção, além de impregnar material genético que compila o antígeno proteico Spike do SARS-CoV-2, usado pelo vírus para penetrar na célula.

A tecnologia empregada é o uso do chamado vetor viral, em que se enfraquece o vírus, utilizando o próprio gene do vírus, geneticamente modificados, são empregados para estimular uma resposta imunológica sem provocar a doença. Portanto, injeta-se o vetor viral que se multiplicará dentro das células produzindo as proteínas do Coronavírus necessárias para a produção de anticorpos (CALLAWAY, 2020).

A vacina expressa o gene da proteína da espícula do SARS-CoV-2, que induz a produção da proteína antigênica S exclusivo do SARS-CoV-2, nas células hospedeiras, permitindo que o organismo produza uma resposta imunitária e desenvolva memória celular. A resposta apresentada pela mesma consiste em um aumento acentuado de células T efectoras, específicas contra a proteína Spike do SARSCoV-2, induzindo uma resposta forte em questão da imunização da célula, qual pode se observar os resultados positivo no 7º dia, atingindo pico no dia 14 e mantendo-se até o 56º dia (FOLEGATTI et al, 2020).

Após a fabricação da vacina comprovou-se que uma única dose da vacina era apropriada para aumentar 4 vezes a produção de anticorpos contra a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2. Estes anticorpos alcançaram o pico em 28 dias, e continuaram altivos até o 56º dia, mostrando que uma resposta imune tinha sido empregada contra o vírus (SARTORI, 2020).

Os resultados preliminares do estudo de fase 1 e 2 da vacina contra o Coronavírus mostrou que a mesma não causava nenhuma reação adversa imprevista e apresentou perfil de segurança similar às vacinas deste mesmo tipo (CRUZ et al, 2021).

A pessoa que recebe a vacina, passa a produzir em seu próprio corpo a proteína de superfície Spike, estimulando a resposta imune que é capaz de responder precocemente ao vírus quando este adentrar o corpo humano.

A vacina Pfizer foi desenvolvida pela Pfizer, BNT162b2, em parceria com o laboratório alemão BioNTech, teve seu início de teste clínicos no Brasil no dia 21 de julho de 2020 autorizado pela Anvisa (LIMA, 2021).

Ela contém ingredientes ativo o RNA mensageiro alterado com nucleosídeo (modRNA) que compila a glicoproteína de pico viral (S) de SARS-CoV-2 e tem eficiência em 95% dos casos contra COVID-19, e os quatro lipídios diferentes em uma dimensão definitiva. O lipídio ALC-0315 é o ingrediente

principal da formulação, Lipídios (4-hidroxibutil azanodil) bis (hexano-6,1-diil) bis (ALC-3015), (2-hexildecanoato), 2 – [(polietilenoglicol) -2000] -N, N-ditetradecilacetamida (ALC-0159), 1,2-distearoil-snglicero-3-fosfocolina (DPSC), colesterol, ou seja, se é usado nanopartículas de lipídeos para carrear o RNA, e as nanopartículas são, fundamentalmente, minúsculas esferas gordurosas que protegem o mRNA e o ajudam a fluir para dentro das células.

Os sais nela usadas são quatro, um dos quais é o próprio Cloreto de Sódio (NaCl). Atrelados, esses sais são mais identificados como solução salina tamponada com fosfato, ou PBS, um ingrediente muito comum que mantém o pH, ou acidez, da vacina próximo ao do corpo de uma pessoa. Cloreto de Potássio, fosfato de potássio monobásico, NaCl, fosfato de sódio básico dihidratado e sacarose que é o açúcar simples. Ele atua como um crioprotetor para resguardar as nanopartículas quando elas estão geladas e impedi-las de colar umas nas outras, além disso, a vacina ainda protege contra novas linhagens do vírus (CRUZ et al, 2021).

A vacina da Pfizer foi a primeira no mercado que antecipou em informações genéticas reais de um vírus na forma de RNA mensageiro, ou mRNA do Coronavirus, sendo um método de quarta geração de vacina. É um material bastante delicado, e é por isso que a vacina da Pfizer necessita ser mantida a cerca de -100 ° F (-73 ° C) até que seja aplicada.

Essa técnica que utiliza o mRNA é conhecida e utilizada em outras imunizações que possuem estabilidade e eficiência na tradução de proteínas, e, consecutivamente promovem boas respostas do sistema imunológico (MENDONÇA et al.,2020; LIMA et al., 2021).

A Janssen do grupo Johnson & Johnson, é aplicada em apenas uma dose. Assim como o imunizante da Astrazeneca, também se utiliza da tecnologia de vetor viral, baseado em um tipo específico de adenovírus que foi geneticamente modificado para não se replicar em humanos. Um dos desafios dessa vacina é seu armazenamento, que necessita de ambientes específicos que permitam seu congelamento (LIMA et al, 2021).

4.2.1 AS FASES DO DESENVOLVIMENTO DA VACINA

Primeiramente para se desenvolver uma vacina há a necessidade de serem realizadas várias pesquisas em laboratórios para avaliar dezenas de probabilidades de composições de matéria prima para ser produzida uma vacina. Do mesmo modo, para ser comercializada, são realizados vários testes de segurança e eficácia das vacinas por meio de estudos laboratoriais, para se dar início a experimentação em animais para posteriormente acontecer os ensaios clínicos em humanos (CRUZ et al, 2021).

Os animais servem de cobaia para confirmar que os dados alcançados *in vitro* sejam eficazes para o tipo de vacina que se deseja produzir. Normalmente estudos como estes podem levar cerca de oito anos para completar a etapa pré-clínica e as três fases recomendadas pela OMS, que são as fases 1, 2 e 3:

Na **etapa pré-clínica**, a vacina é testada em animais, e então é validada a capacidade de induzir resposta imune protetora e segura, depois disto, dar-se o início da aplicação em seres humanos (FIOCRUZ, 2019).

Na **fase 1**, a dose adequada, a segurança e a imunogenicidade (a capacidade de uma substância induzir uma resposta imune) da vacina são avaliadas, em pequeno grupo de pessoas saudáveis, entre 20 a 80 voluntários, com finalidade de avaliar a segurança destes imunizado.

Já na **fase 2**, na maioria das vezes o grupo de pessoas que serão testadas é acrescida e se torna mais heterogêneo, ou seja, realizada com mais de 100 participantes, continua-se avaliando a segurança e a resposta imune. Apenas na última etapa é que a vacina é testada no público-alvo, em grupo de milhares de pessoas (FUNASA, 2001)

Por fim, na **fase 3**, a segurança e efeitos adversos permanecem sendo verificados e a vacina é administrada em milhares de pessoas e conferida com um grupo que não recebeu a vacina, mas somente um placebo no lugar (uma substância falsa incapaz de produzir efeito fisiológico). Este é o momento determinante para a comprovação se a vacina é eficaz para combater à doença proposta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Durante os ensaios de fase 3 é recomendado que o grupo voluntário e a equipe de cientistas não saibam quem recebeu a vacina ou o placebo,

garantindo que os resultados da eficácia não sejam influenciados por quem está avaliando. Essa etapa costuma ser desenvolvida em diferentes países para analisar a resposta em diferentes populações (FIOCRUZ, 2022).

Esse é um processo que costuma ser caro, podendo custar milhões de reais e durar anos até o cumprimento de todas as etapas. Quando a última fase está completa, os resultados são submetidos às avaliações das agências reguladoras de cada país (GOLDMAN e SCHAFER, 2014).

Mesmo depois de todas estas etapas realizadas, para que uma vacina seja empregada nos serviços de saúde, ela deve passar por um longo processo, de vários anos, desde o seu desenvolvimento, os estudos pré-clínicos e clínicos (fases I, II e III), até a sua aceitação e registro medicinal (FIOCRUZ, 2022).

Isso ocorre porque os estudos clínicos pré-comercialização (fases I a III) precisariam determinar todos os episódios desfavoráveis. Todavia, estes estudos efetivados exibem uma série de obstáculos, como por exemplo, o número pequeno de pessoas reveladas à vacina antecipadamente à sua admissão para comercialização, o que previne a identificação de acontecimentos raros (GOLDMAN e SCHAFER, 2014).

Sendo percebido assim, que o tempo de permanência destes estudos não permitem reconhecer episódios demorados, ou melhor, aqueles que advêm muitos anos após ser tomado a vacina. Motivos estes por qual, a vigilância de eventos adversos pós-comercialização (farmacovigilância) é indispensável no procedimento de reconhecimentos de novas informações sobre a segurança de vacinas (XAVIER, 2021).

Dentro deste contexto, é notado a importância de se manter a vigilância quanto aos possíveis efeitos adversos que possam acontecer mesmo após a aplicação em grande escala, que não foram possíveis de serem identificados nas fases de preparação da vacina. Podendo assim, ser necessário a realização de novos estudos sendo chamado como fase IV da produção de vacinas mesmo ela já sendo comercializada (FIOCRUZ, 2019).

Estes estudos de fase IV devem começar a partir de sinais de farmacovigilância ou de sistemas de notificações espontâneas de relatos de suspeita de evento adverso ocorridos. Deve-se também manter à fiscalização pós-comercialização, sendo possível destacar o monitoramento ativado,

realizado por meio de programas específicos desenvolvidos em nível estadual ou federal (OMS, 2005).

Por meio do monitoramento embasado na sistematização de dados de queixas técnicas recebidas por um sistema Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação 21 informatizado designado Notivisa. Os dados levantados procuram propiciar a identificação de desvios e a tomada de ações corretivas e preventivas como recolhimento, interdição e suspensão dos produtos ou linhas de fabricação caso sejam observados riscos para a saúde da população (FUNASA, 2021).

Com o propósito de regulamentação, a ANVISA, por meio da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, considerando a necessidade de promover a identificação precoce de problemas relacionados aos medicamentos distribuídos ou comercializados, com o objetivo de prevenir e minimizar os danos à saúde dos usuários e da necessidade de notificação dos eventos adversos graves à Autoridade Reguladora, implementação de planos de minimização de riscos, relatórios periódicos de farmacovigilância, entre outros (OMS, 2005).

Vale ressaltar que as vacinas para prevenção da Covid-19 foram obtidas em tempo recorde. Essa grande conquista científica foi possível devido aos conhecimentos prévios obtidos a partir de outros tipos de coronavírus e um esforço coletivo de muitos cientistas de todo o mundo, com sobreposição das fases clínicas. Ou seja, para acelerar o processo, a organização da fase 3 foi iniciada antes do término da fase 2. Além disso, por se tratar de uma Pandemia, esse tempo de análise obrigatória das respostas vacinais pode ser reduzido (ARANDA, 2021).

4.2.2 A PRODUÇÃO DA VACINA É UM PROCESSO BIOTECNOLÓGICO

Para produzir é realizado um procedimento nada fácil, sendo variado de acordo com o seu tipo. Para toda produção de vacinas um dos principais

procedimentos utilizados é a produção de ingredientes farmacêutico ativo. Na elaboração de vacinas são utilizados: antígenos, o microrganismo atenuado ou inativado, ou de suas frações com o material genético. Na resposta vacinal, após ser introduzido no organismo, ocorre a estimulação das células B para produzir anticorpos e também a ativação de Linfócitos T (ARANDA, 2001).

O procedimento incide na replicação celular, por meio de uma cepa de menção e porvindoura de uma limpeza e inativada. Agora as vacinas bacterianas são elaboradas por meio de procedimentos de fermentação. Sendo aprovadas, uma única dose de vacina viva habitualmente leva a uma resposta imunológica que mimetiza o contágio natural levando a imunidade por extensos períodos, enquanto as vacinas de organismos inativados necessitam de mais de uma dose (BRASIL, 2014; FUNASA, 2006).

Atualmente temos as vacinas gênicas, que pode ser de RNAm ou DNA recombinante (clonagem molecular). Para a vacina contra a Covid-19, por exemplo, a sequência que codifica a proteína Spike (importante para a sobrevivência viral) do vírus SARS-Cov-2 é clonada em um plasmídeo (DNA circular bacteriano). Esse plasmídeo é amplificado em bactérias para aumentar a sua quantidade (XAVIER, 2021).

Posteriormente, a sequência de DNA que codifica a proteína é retirada do plasmídeo e esse DNA servirá de molde para síntese de RNAm *in vitro* utilizando enzimas específicas (proteínas que regulam reações químicas de transcrição). Esse RNAm é o princípio ativo das vacinas e será envolto em lipídeos para facilitar sua entrada nas células de pessoas vacinadas que irão produzir a proteína Spike que servirá como antígeno e irá induzir a resposta imune (PINCER, 2021).

4.2.3. CONTROLE DAS ETAPAS DE PRODUÇÃO

Toda vacina deve ser bem preparada com toda eficácia em cada etapa, exemplo quando o instituto Butantan recebe a matéria-prima para produção do imunizante, tudo é conferido e armazenado em um contêiner de aço inox contendo IFA (ingrediente farmacêutico ativo) em câmara fria de 2 a 8 graus.

Na sequência, o contêiner é conduzido para a sala de recepção de produtos em atacado, sendo realizado a transferência do produto para a bolsa de agitação. Após a homogeneização, o produto é transferido para o tanque pulmão unido ao aparelhamento automatizado, para começar o procedimento de envasilhamento (FIOCRUZ, 2022).

Para guardar as vacinas são usados os frascos-ampola, que são bem lavados e lavados e esterilizados por meio de ar seco quente, são passados automaticamente para a entrada da máquina envasadora e, por meio de esteiras automáticas, são dispostos nas agulhas que colocam a dose certa de vacinas dentro dos frascos, não sendo liberado o processo sem antes ser checado se o volume de envase e a vedação dos frascos estão dentro dos parâmetros especificados pelos órgãos competentes da saúde (XAVIER, 2001).

Mesmo assim, ainda para serem certificada a qualidade almejada da qualidade dos lotes de vacinas, são efetivados testes em cada fase da cadeia de produção.

Com a produção do princípio ativo, é realizado a formulação da vacina, sendo adicionados outros componentes como os estabilizantes e conservantes. E logo após, ocasiona o envase, ou seja, a vacina é colocada em doses geralmente em frascos de vidros, por serem resistentes a temperatura muito baixa que são necessárias para a conservação das vacinas (FIOCRUZ, 2022).

Já para a fabricação de vacinas em pó, é realizado o procedimento de retirada da umidade da formulação para que a mesma seja transformada em pó (liofilização), deixando-a mais firme. Após a embalagens nos vidros, vem a fase de rotulação, que deve contar a especificidade da vacina, data de fabricação, lote e o prazo de validade. Somente depois de ter sido realidade todas estas etapas que a vacina estará pronta para ser distribuída para a população (FIOCRUZ, 2022).

Para armazenar as vacinas a maioria delas requer refrigeração entre 2°C e 8°C para o armazenamento e transporte. Outras necessitam de temperaturas ainda mais baixas, de -20°C a -70°C. Para isso é necessário que haja um planejamento para a distribuição dos imunizantes, com cadeia, infraestrutura e equipes da área de saúde treinadas. De acordo com Neto (2019), que as vacinas aumentam a vida média da população em cerca de 30 anos.

5. CONCLUSÃO

Foram grandes os desafios para encontrar uma solução para o enfrentamento ao novo Coronavírus (SARS-Cov-2), o que exigiu todo o empenho com a saúde pública, sendo que o tempo de produção para essas vacinas foi em recorde. Foram várias vacinas testadas, no entanto, as aprovadas com maior eficácia no Brasil foram a CoronaVac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen.

6. REFERÊNCIAS

ARANDA, Clélia Maria Sarmiento de Souza et al. **Manual de procedimentos para vacinação**. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 2001.

BRASIL, **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19**. 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. 1 ed. Brasília, 2014. p.178.

FIOCRUZ. Vacinas virais. **Fundação Oswaldo Cruz, Brasil**, fev./2019. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>. Acesso em: 16 ago. 2022.

FUNASA. **Ministério da Saúde**. Fundação Nacional da Saúde. Manual de Normas de Vacinação. 3ª ed. Brasília DF. 2001. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_normas_vac.pdf>. Acesso em: 19 agosto 2022.

GOLDMAN, L.; SCHAFER, A.I. **Goldman Cecil Medicina**. 24ª ed. Ltda. E, editor. Rio de Janeiro, 2014. p.384.

INSTITUTO BUTANTAN. **Ensaio clínico**. Disponível em: <http://www.butantan.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos>. Acesso em: 13 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Políticas Públicas e Modelos de Atenção e Gestão à Saúde**. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/politicas-publicas-e-modelos-de-atencao-saude>. Acesso em: 18 de mar. 2022.

OMS (Organização Mundial da Saúde), Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. **A importância da Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde** – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. (Monitorização da segurança dos medicamentos).

PINCER, Pedro. **Entenda como é feita a Coronavac, primeira vacina contra covid-19 aplicada no Brasil**. Rádio Senado, 2021. Acessado em: 17 de set. de 2022. disponível em:

<https://www12.senado.leg.br/radio/1/noticia/2021/01/20/entenda-como-e-feita-a-coronavac-primeira-vacina-contracovid-19-aplicada-no-brasil>.

SARTORI, Gabriela, Covid-19: **Sistema imune é nosso front de guerra** | Colunistas. Acessado em: 5 de out. 2022. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/covid-19-sistema-imune-e-nosso-front-de-guerra-colunistas>.

XAVIER, Ênio Alberto Xavier. **Instituto Butantan amplia mão de obra para produção da vacina Coronavac**. Jan. 2021. Acessado em: 08 de out.2022. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/instituto-butantan-amplia-mao-de-obra-para-producao-da-vacina-coronavac/>.

ANEXOS

ANEXO 1

DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Declaro para os devidos fins que eu, Thainara Marcelino Gimenes, RG: 13.023.204 - 3 SSP-PR, aluna do Curso Bacharel em Farmácia, campus sede, sou autora do trabalho intitulado: “ANALISE DOS DIFERENTES TIPOS DE VACINAS LIBERADAS NO BRASIL CONTRA O COVID-19”, que agora submeto à banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso – Bacharel em Farmácia

Também declaro que é um trabalho inédito, nunca submetido à publicação anteriormente em qualquer meio de difusão científica.

Thainara Marcelino Gimenes
Assinatura digital