

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Desafios a serem enfrentados na pesquisa e desenvolvimento de
vacinas no combate a epidemias.**

Tatiana Estela Dzik

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr Marco Antonio Stephano

São Paulo

2020

Sumário

Agradecimentos	2
Lista de Abreviaturas	3
Lista de Figuras	4
Lista de Tabelas	5
Resumo	6
1. Introdução	7
2. Objetivo	10
3. Materiais e Métodos	10
4. Resultados e Discussão	10
4.1 Etapas de desenvolvimento de uma vacina	10
4.1.1 Fase exploratória	11
4.1.2 Testes pré-clínicos	12
4.1.3 Testes clínicos	13
4.1.4 Regulamentação	15
4.1.5 Desenvolvimento da vacina do Ebola	16
4.1.6 Desenvolvimento da vacina do COVID-19	17
4.2 Tecnologia de vacinas	18
4.2.1 Antígeno vivo atenuado e antígeno inativado e subunidades	18
4.2.2 Polissacarídeo e conjugada	20
4.2.3 Vacinas recombinantes	21
4.3 Desafios no desenvolvimento de vacinas	25
4.3.1 Tempo de desenvolvimento e produção de vacinas	25
4.3.2 Aceleração dos testes clínicos	26
4.3.3 <i>Supply</i>	27
4.3.4 Acesso à vacina	29
5. Conclusão	31
6. Bibliografia	32

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que participaram e contribuíram, de maneira direta ou indiretamente, para a elaboração deste trabalho.

Ao professor Marco Antonio Stephano que proporcionou o desenvolvimento deste trabalho.

Á doura Thais Moreira e á Veronica Kimura que despertaram meu interesse por pesquisar sobre vacinas e que me apresentaram, com tanta paixão, o mercado de vacinas.

As minhas amigas que conheci na faculdade e que estiveram presentes durante toda minha trajetória da graduação, que contribuíram para a elaboração deste trabalho com suporte e orientações e que se demonstraram ser uma verdadeira rede de apoio.

Á minha família, pelo apoio incondicional.

Ao meu namorado pelo apoio emocional e suporte durante todo o processo de elaboração deste trabalho.

Muito obrigada.

Lista de Abreviaturas

APC	Células Apresentadoras de Antígeno
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Center of Disease Control</i>
CEPI	Coalizão para inovação no enfrentamento de situações epidêmicas
DVE	Doença por vírus Ebola
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAVI	Aliança Global de Vacinas e Imunização
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NIAID	<i>National Institutes of Allergy and Infectious Diseases</i>
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
PCR	Reação em cadeia da Polimerase
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SARS	Síndrome Respiratória Aguda
UNICEF	Fundo Internacional de Emergência das Nações Unidas para a Infância

Lista de Figuras

Figura 1: Resposta imunológica dos linfócitos mediante um antígeno.	8
Figura 2: Etapas para o desenvolvimento e aprovação de um nova vacina até chegar ao mercado.	11
Figura 3: Número de vacinas do COVID-19 em fase clínica até início de junho.	18
Figura 4: Mecanismo de ação de vacinas atenuadas e inativadas.	19
Figura 5: Mecanismo de ação das vacinas subunitárias proteicas.	20
Figura 6: Comparação do mecanismo de ação de vacinas polissacarídicas e de vacinas conjugadas.	21
Figura 7: Mecanismo de ação da vacina de proteína recombinante.	22
Figura 8: Tecnologia utilizada pela vacina Ervebo.	23
Figura 9: Mecanismo de ação das vacinas de DNA e RNA recombinante.	24
Figura 10: Ano do surgimento de um novo patógeno na sociedade e tempo de pesquisa de vacinas em fases clínicas.	26
Figura 11: Comparação dos testes clínicos com sobreposição de etapas e com modelo tradicional.	27
Figura 12: Aumento da produção de vacinas de influenza em 2009 em resposta a pandemia.	28
Figura 13: Volume de mercado e Valor econômico segmentado em regiões de acordo com a renda.	29

Lista de Tabelas

Tabela 1: Testes de especificação no desenvolvimento de uma nova vacina	13
Tabela 2: Testes clínicos e seus principais aspectos.	15

Resumo

DZIK, T.E. **Desafios a serem enfrentados na pesquisa e desenvolvimento de vacinas no combate a epidemias**. 40 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: Vaccine; Efficacy; Epidemic.

INTRODUÇÃO: No século XXI já foram registradas diversas epidemias, como o surto do Ebola, um vírus altamente letal que causou temor mundial. Em meio ao surto, houve uma busca incessante pela vacina, um dos métodos mais eficientes para combater, controlar e até erradicar uma doença causada por patógenos. A pesquisa e desenvolvimento de novas vacinas é um processo composto por diversas etapas até que o produto chegue ao mercado. Em um cenário de epidemia, há outros fatores importantes que também precisam ser considerados, como tempo, acesso e *supply* que serão discutidos neste trabalho. **OBJETIVO:** Elucidar as etapas de produção de uma vacina na questão de tempo, qualidade, segurança e eficácia e discutir os desafios do desenvolvimento de vacinas para combater epidemias. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica em artigos relacionados ao desenvolvimento de vacinas em períodos de surtos e busca por novas tecnologias utilizando para consultas bases de dados PubMed, Scielo e Scholar. A seleção dos artigos foi realizada pelo nome do artigo e sua importância, foram filtradas publicações dos últimos 10 anos. A pesquisa utiliza palavras chaves como "*vaccine*", "*outbreak*", "*efficacy*", "*safety*", "*epidemic*" e "*technology*". **RESULTADOS:** O processo de desenvolvimento de uma vacina se inicia no laboratório com pesquisas sobre o patógeno, escolha da tecnologia a ser utilizada que pode ser desde métodos mais antigos como antígeno vivo atenuado até os mais avançados como tecnologias recombinantes. Em seguida vem a etapa de formulação, testes pré clínicos e quatro fases de testes clínicos que se estende até o período pós comercialização, caso o produto seja aprovado. Vacinas são um ótimo método de barrar uma epidemia, mas precisam superar desafios como o tempo de desenvolvimento e produção que em geral levam anos, além de problemas de *supply* visto que não existe vacina para todos e acesso para toda população. **CONCLUSÃO:** O desenvolvimento de uma vacina é complexo e requer tecnologias avançadas e tempo para obter um produto de qualidade. Logo, quando se trata de desenvolver vacinas para barrar uma epidemia, o fator tempo se torna um grande limitante.

1. Introdução

Grandes epidemias marcaram a história da humanidade e ainda causam temor hoje em dia, mesmo com os avanços da ciência e da tecnologia. Vírus e bactérias capazes de contagiar milhares de pessoas são uma preocupação global de leigos a cientistas.

Historicamente, houve diversas epidemias e pandemias que foram capazes de moldar a sociedade, como por exemplo, a peste negra que marcou a idade média por volta de 1350, dizimando um terço da população. O início do século XX foi marcado pela pandemia da gripe espanhola, cerca de 50 milhões de pessoas morreram com o vírus *influenza* que surgiu logo após a primeira guerra mundial (RAUCH *et al.*, 2018). No século XXI já foram registradas diversas epidemias, como o surto do Ebola em 2014 em alguns países da África. Esse vírus se mostrou ser altamente letal e causou temor no mundo pela falta de um tratamento eficaz (CDC, 2019). Além do caso do Ebola, outras epidemias também marcaram o início desse século, como a epidemia causada pelo Zika vírus, *Influenza* H1N1, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e a pandemia do SARS-cov-2, sendo as três últimas causadas por uma mesma família de vírus: corona vírus (BAKRANIA *et al.*, 2020). Em meio ao surto, ocorre a busca incessante por uma vacina capaz de barrar o avanço da doença e prevenir a população, como aconteceu com a doença do Ebola e com o SARS-cov-2.

A imunização é um dos métodos mais eficientes para combater, controlar e, até mesmo, erradicar uma doença causada por patógenos. As vacinas têm como princípio a imunização ativa através da infecção pelo patógeno não virulento, gerando uma resposta imunológica duradoura para que, quando o indivíduo entrar em contato com o patógeno selvagem, tenha uma resposta rápida e efetiva. De forma geral, as vacinas ativam as células efectoras que desempenham funções de: fagocitar o antígeno, secretar de citocinas pelos linfócitos T e imunoglobulinas pelos linfócitos B e matar as células hospedeiras infectadas pelo microrganismo através das células T citotóxicas.

Cada vacina tem sua particularidade e mecanismo de ação que será tratado mais adiante, porém, de maneira geral, a resposta imune adaptativa está dividida em grupos: mediado por células Th1, Th17 e Th2. O subgrupo das células Th1 são responsáveis por secretar citocinas que atuam na defesa contra patógenos

intracelular, ativando principalmente os macrófagos, as células Th17 recrutam os neutrófilos e o subgrupo das células Th2 age na imunidade humoral, estimulando a secreção de anticorpos.

O mecanismo de ação da vacina se inicia com a captação do antígeno pelas células apresentadoras de antígeno (APC) que irão ativar a resposta adaptativa com linfócitos T e linfócitos B. Em seguida, ocorre a multiplicação e diferenciação dos linfócitos para combater o antígeno, neste momento os linfócitos B produzem os anticorpos e os linfócitos T secretam algumas citocinas, dentre elas a IL-6, que estimula a proliferação de anticorpos e Interferon- γ , que ativa tanto macrófagos quanto a resposta dos anticorpos (Figura 1). As células infectadas serão atacadas pela resposta humoral e celular, levando à apoptose e redução do estado inflamatório no corpo.

Por último, as células de memória circulam para garantir a memória imunológica e ter uma resposta rápida e assertiva com anticorpo-específico em futuras infecções com o mesmo patógeno (ABBAS, 2013).

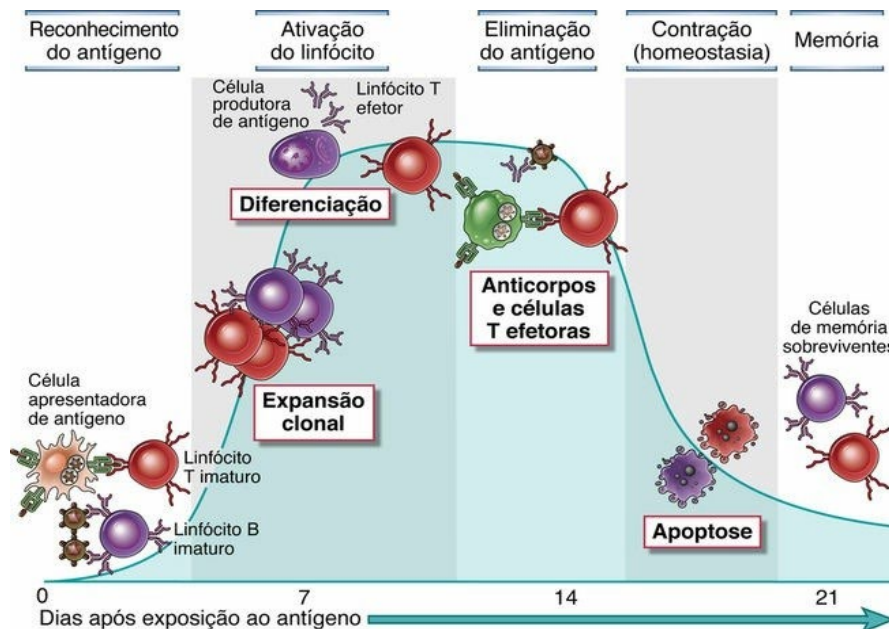


Figura 1: Resposta imunológica dos linfócitos mediada por um antígeno. O processo se inicia com os linfócitos T e B reconhecendo os antígenos pelas APC, em seguida ocorre a expansão clonal. As células B secretam anticorpos que opsonizam o antígeno e as células T atacam as células infectadas, levando a apoptose. Após o término da infecção, permanecem células de memória.

Fonte: Livro Imunologia Básica, Abbas, 2013

A ideia de imunizar através da produção de uma resposta imunológica com a exposição a um patógeno atenuado surgiu no século XVIII com o médico Edward Jenner. Durante a crise de varíola, ele observou que as pessoas que ordenhavam as vacas e que já tinham se contaminado com varíola bovina, eram imunes à forma da doença que acometia os homens. Jenner conduziu um experimento contaminando uma criança de oito anos com a secreção de uma ferida de varíola bovina que é a forma patológica mais branda, a criança desenvolveu a doença, se curou e em seguida, foi exposta à secreção de varíola humana que é a forma mais virulenta do vírus, e a criança não ficou doente, comprovando sua imunidade a família do vírus *Orthopoxvirus* (HUSSEIN *et al.*, 2015). Desde o século XVIII até hoje em dia, a tecnologia avançou muito e possibilitou a erradicação da varíola e diminuição de diversas outras doenças como por exemplo a poliomielite por meio da vacinação (RAUCH *et al.*, 2018).

A pesquisa e desenvolvimento de novas vacinas é um processo composto por diversas etapas entre pesquisa, testes pré-clínicos, clínicos e licenciamento que precisam ser vencidas até que o produto chegue ao mercado com segurança e eficácia comprovada. O tempo em médio para esse processo é de 10 anos até que a vacina esteja disponível para uso (HUSSEIN *et al.*, 2015). Contudo, outros fatores, além de tempo e investimento, interferem no desenvolvimento de uma vacina, como é o caso da vacina do vírus HIV.

A síndrome da imunodeficiência adquirida surgiu em 1983, mais de 35 milhões de pessoas morreram em decorrência da infecção desde seu surgimento (RAUCH *et al.*, 2018). Apesar de existir o tratamento com antirretrovirais que apresentam bom desempenho, a busca por uma vacina capaz de erradicar o vírus começou no século passado. Algumas vacinas candidatas chegaram até a fase de testes clínicos, porém não demonstraram eficácia para seguir com a pesquisa adiante. Mais de 30 anos depois e bilhões de dólares, cientistas continuam com os estudos por uma vacina contra o HIV (NIAD, 2018).

O desenvolvimento de uma vacina é um processo complexo e, em um cenário de epidemia ou pandemia, determinados parâmetros ganham maior peso e relevância como tempo de pesquisa e de produção da vacina, acesso para a população e *supply* que serão discutidos neste trabalho.

2. Objetivo

Elucidar as etapas de produção de uma vacina considerando tempo, qualidade, segurança e eficácia, além de discutir os desafios do desenvolvimento de vacinas para combater epidemias.

3. Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica em artigos relacionados ao desenvolvimento de vacinas em períodos de surtos e a busca por novas tecnologias, utilizou para consultas, bases de dados PubMed, Scielo e Scholar. A pesquisa utiliza palavra chaves como "*vaccine*", "*outbreak*", "*efficacy*", "*safety*", "*epidemic*" e "*technology*".

Uma seleção pelo nome do artigo e sua importância pelo número de vezes que o artigo foi citado foi feita, em seguida, foram filtrados os resultados por publicações nos últimos 10 anos. Apenas os textos escritos em português e inglês e foram selecionados. Adicionalmente, foram utilizados conteúdos disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Center of Disease Control* (CDC), *National Institutes of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), *United Nations International Children's Emergency Fund* (UNICEF), Ministério da Saúde e *Food and Drug Administration* (FDA).

4. Resultados e Discussão

4.1 Etapas de desenvolvimento de uma vacina

Para o desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos há uma série de regulamentações e procedimentos que são exigidos pelos órgãos regulatórios do Brasil, especificamente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O Ministério da Saúde no Brasil classificou vacinas como produtos biológicos na resolução RDC nº55 publicada em 2010. Esta resolução determina os requisitos necessários para aprovar um novo medicamento biológico, além de determinar que, todos os testes, estudos laboratoriais e clínicos devem ser feitos de acordo com o manual de Boas Práticas de Laboratório e Boas Práticas Clínicas que visam garantir a confiabilidade nos estudos e segurança (REGINA RODRIGUES *et al.*, 2012).

O processo de desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas, é composto por 5 etapas (Figura 1): fase exploratória, estudos pré-clínicos, estudos clínicos, desenvolvimento do relatório com os resultados obtidos que deve ser avaliado pelos órgãos regulatórios e, por fim, monitoramento do produto após comercialização (FDA, 2018). Cada etapa conta com diferentes testes, estudos e análises, sendo que uma única etapa pode durar de meses até anos.

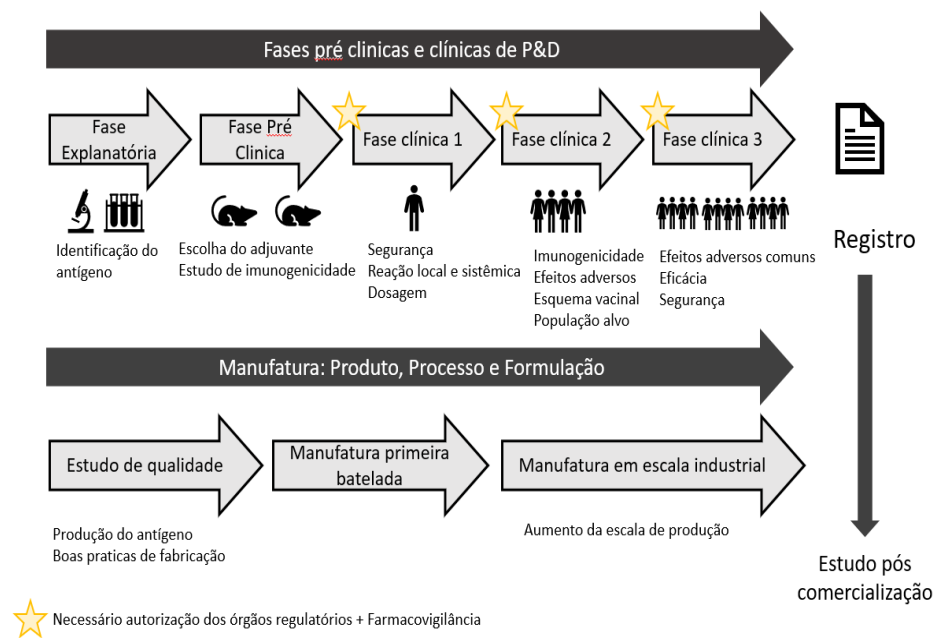


Figura 2: Etapas para o desenvolvimento e aprovação de um nova vacina até chegar ao mercado. A pesquisa e desenvolvimento de uma vacina está dividido em fases pré-clínicas e clínicas até chegar na etapa de registro do produto nos órgãos regulatórios e registro. O processo de manufatura consiste em 3 etapas.

Fonte: ARTAUD *et al.*, 2013.

4.1.1 Fase exploratória

A primeira etapa consiste na fase exploratória que se inicia com a pesquisa sobre o patógeno e conhecimento do mecanismo de ação dele no corpo do hospedeiro, esses estudos são de suma importância para determinar qual será a tecnologia escolhida e o alvo da vacina (MEDAGLINI *et al.*, 2018). Esta fase inicial é feita exclusivamente em laboratórios e são avaliadas as subunidades do vírus ou bactéria e os excipientes, a fim de se obter a formulação ideal, que seja estável, segura e imunogênica. Em muitos casos, é necessário adicionar adjuvantes na formulação, responsáveis por induzir a expressão de coestimuladores na superfície das APCs e induzir a resposta inata, ou seja, impulsionar a imunogenicidade da

vacina. Os adjuvantes derivados de alumínio são amplamente usados pelo seu perfil de segurança e por estimular a resposta imune Th2 com aumento da produção de anticorpos (CUNNINGHAM et al., 2016) (ABBAS, 2013).

4.1.2 Testes pré-clínicos

Após padronizar a metodologia de fabricação e dimensionar os procedimentos à escala industrial, inicia-se a fase dos estudos pré-clínicos, que visam avaliar a toxicidade da vacina por meio de testes em animais e *in vitro* seguindo os devidos protocolos exigidos pelos órgãos regulatórios. Em 2013, a ANVISA publicou um “Guia para condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos”, no qual descreve os testes que devem ser realizados nessa fase da pesquisa (ANVISA, 2013).

O objetivo dos testes pré-clínicos é avaliar a farmacologia e a toxicologia do antígeno, do adjuvante e dos excipientes utilizados. Essas pesquisas são feitas por meio de estudos *in vitro* e *in vivo* para ter informações a respeito da segurança e toxicidade da vacina. Os estudos pré-clínicos visam encontrar informações nos seguintes quesitos (ARTAUD *et al.*, 2013):

1. Tolerância e toxicidade local e sistêmica da vacina;
2. Identificar se algum órgão será afetado pela vacina e, em caso positivo, avaliar se a toxicidade é possível de ser revertida;
3. Determinar os parâmetros de segurança para construir os protocolos na fase clínica;
4. Avaliar qual a dose de segurança e a possibilidade de múltiplas doses em humanos;

As exigências regulamentares para a fase pré-clínica determinam que é necessário realizar estudos de toxicidade de dose única, de doses repetidas, segurança farmacológica e, ainda, recomenda a realização de testes de teratogenicidade. A Tabela 1 discrimina os diferentes métodos para caracterização da vacina nesta etapa (ARTAUD *et al.*, 2013).

Tabela 1: Testes de especificação no desenvolvimento de uma nova vacina

Objetivo	Método
1. Identificação dos componentes imunogênicos da vacina.	Espectrofotometria de massa, Western blot, PCR, ressonância nuclear magnética.
2. Purificação da formulação.	HPLC, eletroforese em gel de poliacrilamida, níveis residuais de ácido nucleico e proteínas do substrato celular.
3. Estimativa da atividade biológica e capacidade imunológica da vacina.	<i>In vitro</i> : infecção viral em células de cultura. <i>In vivo</i> : estudos de imunogenicidade.
4. Identificar possíveis contaminações no banco de células pela cepa original ou de erros acidentais durante o processo.	Microscopia eletrônica de transmissão por detecção de retrovírus, avaliação por PCR.

Fonte: ARTAUD *et al.*, 2013.

A pesquisa em animais apresenta limitações como susceptibilidade de infecções por vírus e/ou bactérias específicas de animais e a resposta imunológica em modelos animais em altas doses nem sempre é compatível com a resposta imunológica em humanos (OMS, 2014). Em suma, a fase pré-clínica tem como objetivo determinar a segurança da vacina para avaliar se é possível seguir a pesquisa para a próxima fase, que consiste nos estudos clínicos realizados em humanos.

4.1.3 Testes clínicos

Como mencionado anteriormente, as vacinas devem passar por diversas etapas de pesquisa em laboratórios até alcançar a fase clínica e, daquelas que chegam até essa etapa, poucas são aprovadas comercialização (FDA, 2018). Os testes clínicos devem ser desenhados de acordo com os resultados obtidos pelos estudos anteriores e aprovados pelo comitê de ética institucional. Em geral, utiliza-se a metodologia de estudo duplo cego randomizado, que compara a vacina de interesse

com placebo, sem que os pacientes e nem os pesquisadores saibam qual o grupo que cada pessoa está (CDC, 2016). O estudo clínico está dividido em quatro fases (Tabela 2), sendo a última realizada após o início da comercialização.

A primeira fase dos testes clínicos visa determinar primordialmente a segurança da vacina, analisando a interação dela com o corpo humano, por esse motivo, é selecionado um grupo pequeno de pessoas saudáveis, entre 20 e 100 voluntários, que irão receber a vacina ou placebo para ser testado. Neste momento, são testadas diferentes dosagens (duas a três), que foram previamente estudadas na fase pré-clínica. Ao final desta etapa, é avaliada a menor dosagem, com a melhor resposta imune e maior segurança. Por fim, a segurança da vacina é determinada por meio de avaliação de toxicidade, efeitos adversos graves e efeitos adversos relacionados a dosagem (ARTAUD et al., 2013). Em geral, a primeira fase de testes clínicos tem duração mais curta, que pode variar de alguns meses até um ano. Segundo o FDA, aproximadamente 70% das pesquisas prosseguem para a próxima fase (FDA, 2018).

O estudo de fase 2 conta com a participação de centenas de pessoas, por volta de 100 a 300 voluntários. Nesta etapa, o objetivo é obter dados mais consistentes e estatisticamente significantes sobre a segurança da vacina e avaliar seu potencial imunogênico, ou seja, investigar a qualidade e quantidade de anticorpos produzidos mediante a apresentação do antígeno. Neste momento também é determinada a quantidade de doses necessária para garantir a imunogenicidade desejada. Assim, ao final destes testes, deve ser possível concluir quais são os efeitos adversos mais comuns e como é a resposta imunológica à vacina (ARTAUD et al., 2013). O FDA aponta que apenas cerca de 33% dos novos medicamentos testados são aprovados para a próxima etapa (FDA, 2018).

A terceira fase clínica analisa primordialmente os efeitos adversos da vacina que é aplicada em um grupo de milhares de pessoas. Com o aumento da população do estudo, é possível avaliar os efeitos adversos mais comuns da vacina, eficácia, imunogenicidade e, ao final, deve-se avaliar o risco versus benefício da vacina antes de submeter os documentos para aprovação dos órgãos regulatórios que determinam se o produto pode ser comercializado (CDC, 2018).

Por fim, se o produto for aprovado, é iniciada a etapa de monitoramento de segurança e eficácia. A Tabela 2 sumariza os principais objetivos de cada fase dos estudos clínicos e seus principais aspectos (ARTAUD et al., 2013).

Tabela 2: Testes clínicos e seus principais aspectos.

Testes clínicos	Principal objetivo	Aspectos gerais
Fase 1	Segurança	<ul style="list-style-type: none">● Teste de diferentes dosagens diferentes.● Análise de toxicidade da vacina.● Avaliação de efeitos adversos severos.
Fase 2	Imunogenicidade	<ul style="list-style-type: none">● Efeitos adversos mais comuns.● Análise da resposta imunológica perante a vacina.● Avaliar a necessidade de adjuvantes.
Fase 3	Efeitos adversos	<ul style="list-style-type: none">● Efeitos adversos mais comuns.● Eficácia e segurança.
Fase 4	Pós comercialização	<ul style="list-style-type: none">● Monitoramento.

Fonte: ARTAUD *et al.*, 2013.

4.1.4 Regulamentação

No Brasil, a ANVISA é o órgão regulatório responsável pela aprovação e registro de novos medicamentos, a fim que eles possam ser produzidos e comercializados em território nacional. A etapa de registro de um produto biológico é a última etapa antes da comercialização e consiste no envio de uma relação de 28 documentos a serem analisados, dentre eles: relatório técnico do produto, relatório de farmacovigilância, histórico de registro em outros países, bula do país de origem aprovada pelas autoridades com tradução juramentada ao português, relatório de experimentação terapêutica e documento comprobatório de boas práticas de fabricação do princípio ativo e do produto biológico finalizado (RDC 187).

Previsto pela lei 6.360/76, o registro de novos medicamentos deve ser concedido em, no máximo, 90 dias desde a data da entrega do requerimento. Porém, dados apontaram que, em fevereiro de 2015, a ANVISA demorou 997 dias para conceder registro de medicamentos genéricos, 850 dias para similares e 512 dias

para produtos biológicos. Frente a esse cenário, foi aprovado o projeto de lei 5462/16, ampliando o prazo de concessão de registros de acordo com a sua classificação: 90 dias para pedidos considerados urgentes, 120 dias para prioritários e os medicamentos gerais poderiam levar até 360 dias (SOUZA, 2016).

4.1.5 Desenvolvimento da vacina do Ebola

Historicamente, as fases 2 e 3 dos estudos de vacinas em meio a uma epidemia ou pandemia são ampliadas para um número maior de indivíduos do que o usual, com o objetivo de atingir um número maior de pacientes. Um exemplo desse cenário foi em 2014, quando ocorreu o surto da Doença pelo vírus Ebola (DVE) na África, cuja transmissão se dá por fluidos corporais como sangue, saliva ou urina de uma pessoa infectada ou através de roupas contaminadas por esses fluidos (CDC, 2019). Durante o surto, o governo da Libéria estabeleceu uma parceria com o governo dos Estados Unidos para estudar a DVE e testar medicamentos cuja pesquisa já estava em fases avançadas. Foram estruturados dois estudos de fases 2 e 3 em grande escala para duas vacinas, EBO-Z e ZEBOV e, em janeiro de 2015 foram iniciados os testes (KENNEDY et al., 2016).

O estudo das vacinas foi desenhado como duplo cego randomizado, as pessoas selecionadas a participar eram aquelas que apresentavam alto risco de contágio, como profissionais de saúde e outros trabalhadores da linha de frente. Um dos requisitos era que o paciente não podia apresentar temperatura corporal acima de 38.0°C e que não tivesse histórico com DVE anteriormente. Um total de 28.170 indivíduos foram escolhidos, dos quais 9.390 voluntários receberam uma dose da EBO-Z e 9.390 voluntários receberam uma dose da outra vacina, a ZEBOV. Para cada vacina testada, 4.695 voluntários receberam placebo (KENNEDY et al., 2016). Após 12 meses, a resposta imunológica com anticorpos foi de 63,5% para a vacina EBO-Z e 79.5% para a ZEBOV, mostrando um resultado significativamente maior em relação ao grupo controle, que teve 6.8% ($P < 0,001$ para ambas comparações) (KENNEDY et al., 2018).

Testes similares foram aplicados com a vacina ZEBOV em outros países da África, como na Guiné e Serra Leoa em 2015, obtendo bons resultados (HENAO-RESTREPO, et al., 2017). Após quase 5 anos dos testes clínicos, em dezembro de

2019 o FDA aprovou o uso da vacina que será comercializada com o nome Ervebo® e em maio de 2020, o EMA também aprovou (FDA, 2019)(EMA, 2020).

Ao fazer uma análise retrospectiva do desenvolvimento da vacina do Ebola durante o surto, foi possível obter aprendizados na fase clínica, como por exemplo a importância da padronização dos protocolos dos testes clínicos e coleta de dados, que são essenciais para a comparação dos resultados finais. Outro aprendizado foi em relação ao estabelecimento de uma comunicação clara e objetiva com os líderes governamentais para garantir total compressão da pesquisa. Na etapa regulatória, a colaboração da agência regulatória é de suma importância para obter sucesso. Os aprendizados com a vacina do Ebola demonstram que se deve estabelecer um consenso entre os processos regulatórios globais e regionais para desenvolver e aprovar uma vacina para combater uma epidemia, visto que cada país têm suas normas próprias. Por último, parcerias público privado ajudam a alavancar o desenvolvimento da vacina por juntar conhecimentos de áreas diferentes (WOLF et al., 2020).

4.1.6 Desenvolvimento da vacina do COVID-19

Em dezembro de 2019 foi o início do surto do novo Coronavírus, SARS-cov-2, cerca de um mês depois, cientistas já tinham sequenciado o genoma e começaram as pesquisas para o desenvolvimento de uma vacina. Com a globalização, o vírus se espalhou por todo o mundo em poucos meses, neste cenário, diversas empresas e institutos começaram suas pesquisas: uma corrida para encontrar a cura do vírus que causou a pandemia do século XXI (ZHU *et al.*, 2020).

Em junho de 2020, a OMS já contabilizava mais de 6 milhões de casos e 371 mil mortes, em paralelo, um total de 157 vacinas diferentes estavam sendo pesquisadas, das quais 16 já estavam na fase dos estudos clínicos. A rapidez com que as pesquisas evoluíram foi impressionante ao comparar com outras vacinas no passado. Em menos de 6 meses do início da pandemia, diversas vacinas já estavam em estágios de fase clínica de desenvolvimento, as pesquisas mais avançadas são de vacinas de vetores virais não replicantes, RNA e inativadas (Figura 3). As diferentes tecnologias usadas na produção de vacinas serão explicadas mais adiante no trabalho (SHIN *et al.*, 2020).

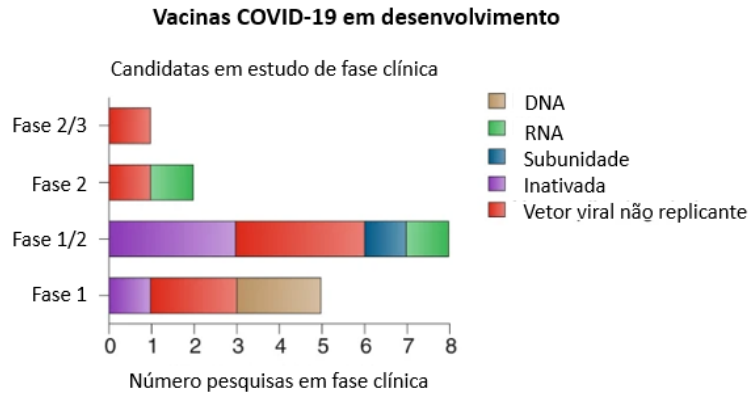


Figura 3: Número de vacinas do COVID-19 em fase clínica até início de junho. Gráfico do número de vacinas em desenvolvimento em fases clínicas, qual tecnologia é utilizado e em qual estágio da fase clínica a pesquisa está.

Fonte: Adaptado de SHIN et al., 2020.

4.2 Tecnologia de vacinas

4.2.1 Antígeno vivo atenuado e antígeno inativado e subunidades

A tecnologia mais antiga da vacina é a de vírus vivo atenuado, que consiste em uma formulação com o antígeno atenuado, incapaz de acometer a pessoa que receber a vacina, porém capaz de gerar uma resposta imunológica. Essa classe de vacinas geralmente é muito imunogênica, pois quanto mais similar a vacina for do patógeno selvagem, melhor e mais forte será a resposta imune (CDC, 2015).

Há diversas maneiras de atenuar o antígeno, desde técnicas mais antigas como crescimento consecutivo em meios de cultura até técnicas que mais robustas como a deleção no qual o fragmento genético de virulência é retirado (NIH, 2019). Ao enfraquecer o patógeno, ele irá se replicar no indivíduo em quantidade suficiente para que o corpo desenvolva uma boa resposta imunológica, porém sem manifestar virulência. Um dos efeitos adversos dessa classe de vacinas é desencadear a doença, em geral, de forma mais branda que o patógeno selvagem. Assim, essa classe de vacinas não é recomendada para pessoas com imunodeficiências como leucemia, infecção pelo HIV ou que fazem uso de medicamentos que diminuem a imunidade (CDC, 2015)..

Ao injetar um vírus ou bactéria enfraquecidos, ele entra na célula e se replica, as APCs são responsáveis por capturar o antígeno e desencadear uma resposta humoral antígeno-específica duradoura (Figura 3). No Brasil há diversas vacinas aprovadas que são atenuadas, como é o caso da vacina oral de poliomielite infantil, vacina BCG contra tuberculose, vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola, vacina de febre amarela, vacina de rotavírus e a vacina de herpes zoster (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Além de atenuar o antígeno, é possível inativá-lo com determinados produtos químicos, radiação ou deleção do fragmento genômico de replicação, desta maneira ele estará impossibilitado de se replicar no hospedeiro. Assim, o antígeno será capturado pelas APCs e desencadeará a resposta imunológica. Conseqüentemente, vacinas de antígeno inativado ou morto são consideradas mais seguras já que não podem acometer o paciente, sendo possível sua aplicação em indivíduos imunocomprometidos. Em contraponto, a imunogenicidade desta classe de vacinas é mais fraca, sendo necessárias doses de reforço ou múltiplas doses para gerar uma imunidade forte e duradoura (HUSSEIN et al., 2015). Atualmente no Brasil, há diversas vacinas no calendário vacinal do Ministério da Saúde advindas de antígenos inativados: poliomielite, coqueluche e hepatite A são exemplos dessa classe (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

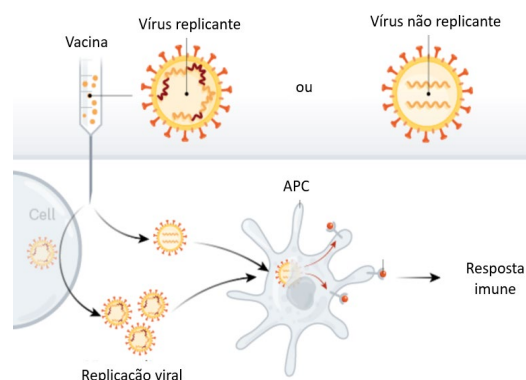


Figura 4: Mecanismo de ação de vacinas atenuadas e inativadas. Os antígenos das vacinas atenuadas entram nas células para se replicar, em seguida são reconhecidos pelas APC, desencadeando a resposta imune. Os antígenos inativados serão reconhecido diretamente pelas APC.

Fonte: Adaptado de CALLAWAY, 2020.

É possível desenvolver vacinas a partir de uma subunidade inativada do patógeno (Figura 4), esse é o caso da vacina de difteria e tétano que utilizam os toxóides diftérico e tetânico inativados e purificados das respectivas bactérias: *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani*. As vacinas subunitárias são bastante seguras porém são necessárias doses de reforço para garantir imunogenicidade duradoura, semelhante às vacinas inativadas (CDC, 2020).

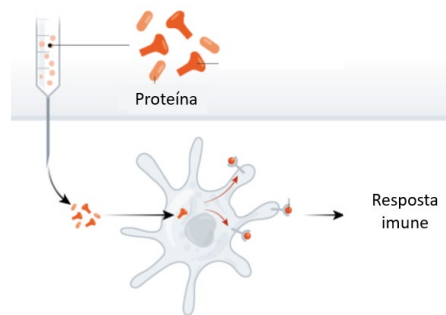


Figura 5: Mecanismo de ação das vacinas subunitárias proteicas. O antígeno proteico será reconhecido pelas APC e irá desencadear a resposta imune.

Fonte: Adaptado de CALLAWAY, 2020.

4.2.2 Polissacarídeo e conjugada

O polissacarídeo é formado por uma longa cadeia de moléculas de açúcar, e, está presente na natureza na forma de celulose das plantas, no glicogênio do homem, na parede celular de quitina dos fungos e na membrana celular de determinadas bactérias. É possível desenvolver vacinas a partir da subunidade polissacarídica presente na membrana, como é o caso da vacina pneumocócica que é feita a partir dos polissacarídeos da membrana da bactéria.

As vacinas polissacarídicas são produzidas a partir da cadeia de açúcar da membrana, logo são bastante seguras. A resposta imune desta classe de vacinas é baseada em apenas células B, por não conter um antígeno proteico. Portanto, crianças pequenas não respondem bem as essas vacinas, visto que o sistema imune delas ainda é imaturo (CDC, 2020).

Um método de modular a resposta imune das vacinas polissacárides para conter células T e células B consiste em conjugar as cadeias polissacarídicas em uma proteína carreadora, facilitando que o organismo reconheça o antígeno apresentado (Figura 5). A vacina conjugada pneumocócica possui polissacarídeos de diversos

subtipos das bactérias pneumocócicas e contém a proteína carreadora Diphtheria CRM197 não tóxica (bula PCV10).

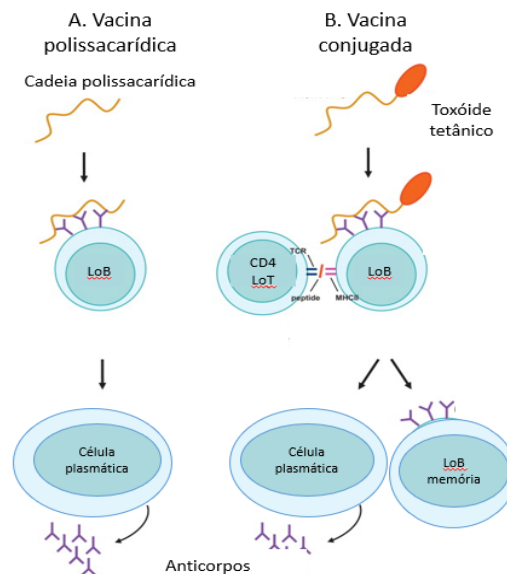


Figura 6: Comparação do mecanismo de ação de vacinas polissacarídicas e de vacinas conjugadas. Os antígenos polissacarídicos desencadeiam uma resposta mediada por células B, enquanto que os antígenos polissacarídicos conjugados desencadeiam uma resposta dependente de células B e T.

Fonte: Adaptado de MACLENNANA, 2013.

4.2.3 Vacinas recombinantes

Com os avanços na imunologia, biologia molecular e genômica, a tecnologia de vacinas recombinantes surgiu com o intuito de obter vacinas mais seguras e com forte imunogenicidade. Atualmente, existem três classes de vacinas recombinantes: ácido nucleico, proteínas recombinantes, vetor viral recombinante. O conceito de vacinas recombinantes consiste em alterações genéticas no patógeno, seja pela extração do gene codificante de uma proteína, modificação do material genético ou pela inserção de gene em outro microorganismo.

As vacinas de proteínas recombinantes surgiram na década de 1980 com a vacina de Hepatite B. O fragmento genético que continha a informação da proteína expressa na superfície (HepsAg) do vírus foi retirado e inserido em uma levedura que produziu a proteína, logo após foi inativada e purificada para ser inserida na formulação da vacina. Um procedimento parecido é feito com a vacina de HPV com a proteína L1 do capsídeo, formando o *virus like particle* com a proteína recombinante

de superfície que é produzida por *S. cerevisiae* no caso da vacina quadrivalente ou células de inseto no caso da bivalente (NASCIMENTO *et al.*, 2012).

Os envelopes virais formados são altamente seguro por não conter o material genético (Figura 6). Eles são formados por envelopes vazios com as proteínas expressas na membrana. A segurança é a principal vantagem dessa tecnologia, além de apresentar um custo mais baixo de produção ao comparar com as outras tecnologias, um fator relevante para o desenvolvimento durante epidemias. Essas vacinas apresentam uma resposta imunológica fraca, sendo necessário adicionar à formulação adjuvantes para modular e intensificar a resposta imune (NASCIMENTO *et al.*, 2012) (NIH, 2019).

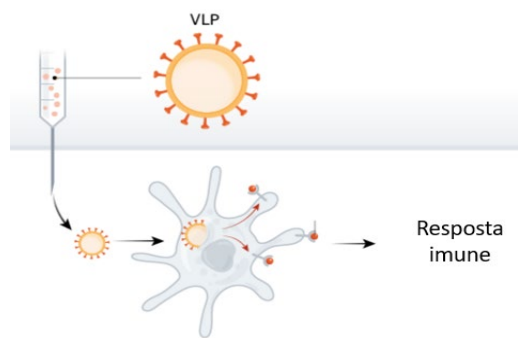


Figura 7: Mecanismo de ação da vacina de proteína recombinante. As vacinas recombinantes consistem em um envelope viral sem material genético que será capturado pelas APC e desencadear uma resposta imune.

Fonte: Adaptado CALLAWAY, 2020.

Outra tecnologia de vacinas recombinantes consiste em vetores virais recombinantes, os quais são feitos com base na inserção de uma parte do gene do vírus em outro microrganismo vivo não patogênico, que será o carreador da vacina. Semelhante à outra tecnologia, as vacinas de vetores virais também utilizaram a engenharia genética, porém, nesse caso, o microrganismo carreador é modificado com o material genético que será inserido na formulação (NIAID, 2019).

O adenovírus, o vírus atenuado do sarampo e o vírus da estomatite vesicular são exemplos de microrganismos que podem ser usados para expressar as proteínas de interesse e serão responsáveis por desencadear uma resposta imune eficaz. O microrganismo carreador pode ser replicante e apresentar melhor imunogenicidade ou não replicante e apresentar um melhor perfil de segurança. A proteína do vírus ou bactéria que será escolhido deve estar envolvida no processo infeccioso e deve ter

uma boa imunogenicidade. Ela será expressa na superfície do microrganismo não patogênico, sendo reconhecida pelas APCs e irá desencadear a resposta imunológica.

A ideia das vacinas recombinantes vivas consiste em usufruir das propriedades imunológicas e infecciosas de um vetor vivo, cujo mecanismo imunogênico é conhecido e, inserir informações genéticas do patógeno desejado (NASCIMENTO et al., 2012). O custo de produção dessas vacinas é mais caro e complexo visto que é necessário cultivar e manipular dois sistemas celulares com alto rendimento em duas plataformas diferentes. Outro ponto de consideração em relação a essa classe de vacinas consiste no uso de vetores virais que o homem já tenha imunidade prévia, pois tem o risco do sistema imune opsonizar a vacina, por exemplo o uso do vírus do sarampo vacinal (RAUCH et al., 2018).

No Brasil, ainda não temos nenhuma vacina aprovada com essa tecnologia, contudo em 2020 foi aprovada a Ervebo®, vacina contra a doença Ebola, nos Estados Unidos e Europa. Esta vacina consiste em uma combinação da cápsula do vírus da estomatite vesicular (VSV) com o conteúdo genético da glicoproteína do vírus Zaire Ebola (MEDAGLINI et al., 2017).

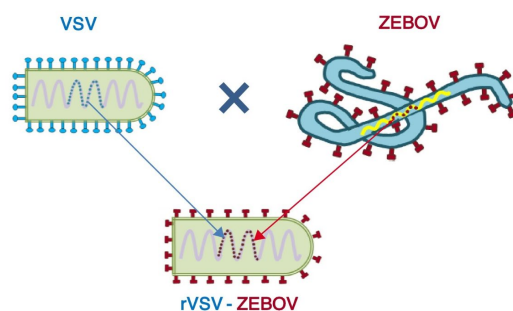


Figura 8: Tecnologia utilizada pela vacina Ervebo. A vacina para a doença do Ebola consiste na retirada do material genético do vírus que contém a informação da proteína de superfície e inserção deste conteúdo no vírus de Estomatite Vesicular.

Fonte: Adaptado de MEDAGLINI et al., 2017.

Por último, as vacinas de ácido nucleico, DNA ou RNA, baseiam-se em introduzir parte do material genético modificado de maneira que as células do corpo humano produzam o antígeno de interesse, apresentando-o ao sistema imune e desenvolvendo a resposta imunológica.

Nesta tecnologia, a parte do gene com informações de proteínas de interesse é aplicada no indivíduo. As células do hospedeiro irão sintetizar a proteína no

citoplasma ou núcleo, dependendo do material genético, e produzir a proteína alvo que irá desencadear a resposta imunológica. É necessário o uso de eletroporação para desestabilizar a membrana e facilitar a entrada do material genético na célula, conforme apresentado na figura abaixo (CALLAWAY, 2020).

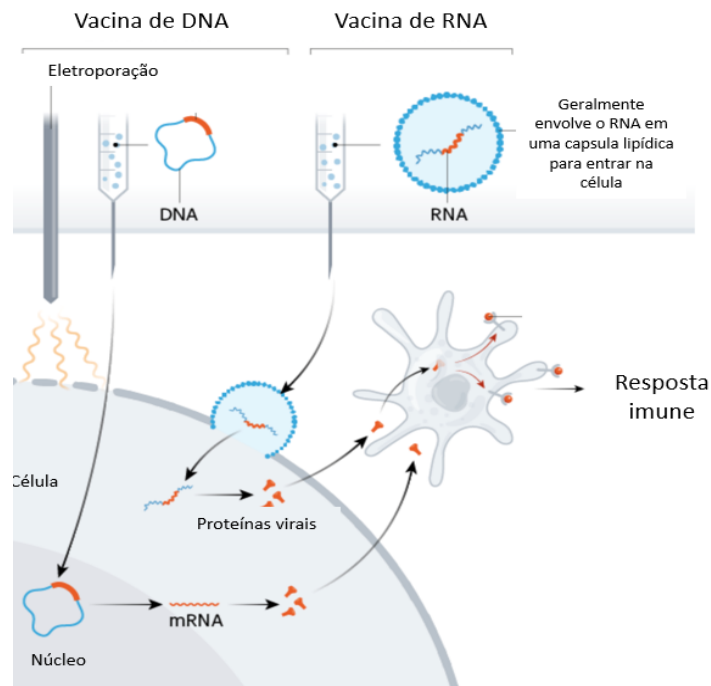


Figura 9: Mecanismo de ação das vacinas de DNA e RNA recombinante. As vacinas de DNA são aplicadas em conjunto com o procedimento de eletroporação que irá desestabilizar a membrana celular, permitindo a entrada do conteúdo no núcleo da célula, onde irá produzir a proteína de interesse que será reconhecida pelas APC. As vacinas de RNA são colocadas em uma capsula lipídica para entrar dentro da célula, onde irá produzir a proteína que será reconhecida pelas APC.

Fonte: Adaptado de CALLAWAY, 2020.

As vacinas de ácidos nucleicos recombinantes são produzidas e desenvolvidas sem a necessidade de crescimento celular ou microbiano, tornando o processo mais rápido ao comparar com as outras tecnologias (ZHANG et al., 2019). Outro ponto de grande relevância das vacinas de ácidos nucleicos é a facilidade de desenvolver novas vacinas com diferentes vírus da mesma família ou vírus que sofrem diversas mutações, pois a estrutura para a produção, purificação e validação é a mesma, com pequenas mudanças no genoma (RAUCH et al., 2018). Atualmente existem pesquisas de vacinas que utilizam essa tecnologia, porém ainda não há nenhuma vacina dessa classe aprovada pela ANVISA.

4.3 Desafios no desenvolvimento de vacinas

O desenvolvimento e a produção de uma vacina é um processo complexo com diversas etapas desde pesquisas em laboratório até a aprovação pelos órgãos regulatórios, sendo que vários estudos não chegam ao final, seja por falta de eficácia do produto, ou seja pela vacina tornar-se desnecessária por falta de pacientes, como foi o caso da vacina do SARS (REGALADO, 2020). São muitos os desafios que precisam ser vencidos para se obter uma vacina segura e eficaz em meio a uma epidemia, a tempo de barrar o avanço e evitar o contágio de mais pessoas (RAUCH et al., 2018).

4.3.1 Tempo de desenvolvimento e produção de vacinas

Em uma epidemia, ações e decisões rápidas precisam ser tomadas visando amenizar o impacto na população, mas quando o assunto é vacina, nem sempre a resposta vem na velocidade desejada. Com os avanços na tecnologia, a pesquisa e desenvolvimentos de novas vacinas acelerou bastante, estudos apontam uma média de 10 anos desde o início dos estudos clínicos até a comercialização da vacina (HUSSEIN et al., 2015), contudo a última vacina a ser aprovada para uma nova doença foi a vacina contra o Ebola e o processo como um todo teve duração de cinco anos, ou seja, houve uma redução significativa (FDA, 2019).

Um ponto importante a ser discutido é em relação ao tempo que leva até a produção completa de uma vacina, que pode variar de meses como a vacina de influenza até três anos como a vacina pentavalente. Como vacinas são produtos biológicos, a produção depende do crescimento de microrganismos envolvidos no processo, portanto para aumentar a produção requer tempo até que o resultado desejado seja alcançado. Desta forma, em um cenário epidêmico, o tempo de produção pode limitar a escolha da tecnologia (PLOTKIN et al., 2017) (RAUCH et al., 2018). Quando há um surto, a exemplo do surto de sarampo em 2019 no Brasil, aumentar a produção das vacinas não traz uma resposta imediata, sendo necessária a realocação das doses para os locais mais afetados (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2019).

Ao analisar historicamente o aparecimento de surtos o tempo que a pesquisa dessa vacina leva até chegar à fase clínica, há uma grande diminuição no tempo da pesquisa, porém nem sempre a vacina chega até a comercialização. A Figura 9

aponta o ano em que ocorreu o surto ou do surgimento do patógeno, o tempo até a vacina chegar em fase clínica e o tempo até o licenciamento da vacina. É possível notar uma diminuição no tempo de pesquisa em virtude dos avanços tecnológicos, contudo nem todas as vacinas chegam até a etapa de licenciamento (KIM *et al.*, 2020).

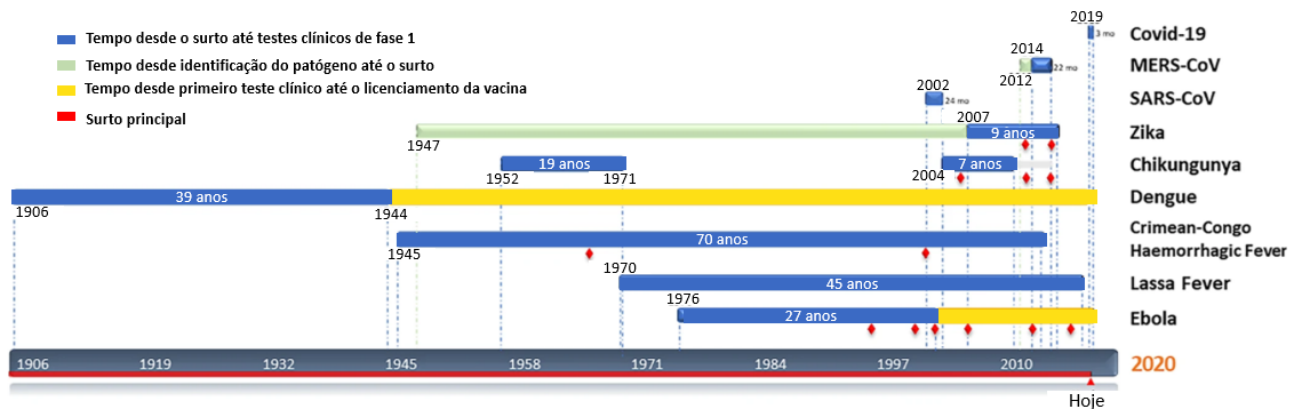


Figura 10: Ano do surgimento de um novo patógeno na sociedade, tempo de pesquisa de vacinas em fases clínicas.

Fonte: Adaptado de KIM *et al.*, 2020.

4.3.2 Aceleração dos testes clínicos

Como já foi mencionado, tempo é um fator muito importante quando se trata de epidemias, assim, buscaram-se maneiras de diminuir o período do estudo com a aceleração dos testes clínicos. A pandemia do SARS-cov-2 foi um dos principais exemplos de aceleração das etapas no desenvolvimento de vacinas do COVID-19, em que as etapas se sobrepuseram, ao invés de serem consecutivas, como é o caso do início de produção em grande escala (Figura 10) antes de terminarem os testes clínicos e sobreposição das etapas clínicas 2 e 3 (DEMING *et al.*, 2020).

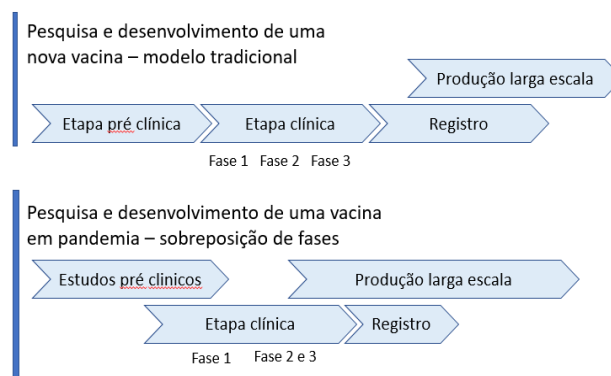


Figura 11: Comparação dos testes clínicos com sobreposição de etapas e com modelo tradicional.

Fonte: Adaptado DEMING et al., 2020.

O estudo do mecanismo infeccioso de um novo patógeno em meio a uma epidemia é complicado, pois fatores externos podem mascarar ou induzir conclusões precipitadas. Desta forma, estudos controlados de modelo de infecção humana podem acelerar a compressão da doença, mecanismo de infecção do antígeno e consequentemente conhecer um bom alvo para desenvolver uma vacina, diminuindo o tempo total de pesquisa. Este tipo de estudo é criticado devido ao grande risco ao qual as pessoas são expostas ao contaminá-las com o patógeno selvagem ou mesmo no caso de exposição a patógenos mutados, com intuito de diminuir os riscos para os pacientes. Ao conduzir um estudo controlado de modelo de infecção do antígeno, o estudo de fase 2 da vacina é ampliado para mais pessoas em um período mais curto de tempo (DEMING *et al.*, 2020).

Deve-se analisar bem a situação em que a cidade, país ou mundo está vivendo e avaliar os riscos e os benefícios no processo de aceleração das etapas de pesquisa de uma nova vacina. Quando se trata de burocracia, tempo de espera envolvendo os órgãos regulatórios e a revisão da documentação, o tempo do processo diminui consideravelmente em situação de calamidade, sendo um aspecto positivo (MATHER, 2020).

4.3.3 Supply

Ao pensar no processo completo de produção de vacina, um ponto sensível e de grandes questionamentos é o fornecimento, mais conhecido pelo termo usado em inglês "*supply*". Esse termo diz respeito ao abastecimento do mercado com quantidades suficientes para suprir a necessidade dos consumidores/pacientes. Essa etapa precisa de grande planejamento, principalmente ao considerar que a quantidade de produção, traduzida pelo número de indústrias do ramo, é pequena quando comparada ao setor de produção de medicamentos. Desse modo, o *supply* é diretamente comprometido, levando ao cenário atual de subfornecimento das doses necessárias de cada vacina mundialmente.

O desenvolvimento de novas plantas de fábricas podem levar até 5 anos e custar centenas de milhares de dólares. Assim, novas medidas precisam ser tomadas

com intuito de aprimorar a produção e garantir abastecimento para toda população, principalmente aos países em desenvolvimento (MEDAGLINI et al., 2018).

Um exemplo atual de problema com *supply* é o que se enfrenta com a vacina da gripe. Todos os anos há campanhas de vacinação de *Influenza* em vários países com o intuito de diminuir o número de mortes, que têm média de 291.000 a 646.000 pessoas por ano mundialmente (CDC, 2017). Neste cenário, a produção de vacinas de *influenza* aumentou consideravelmente. Mais de 30 novas vacinas foram licenciadas para comercialização e mais de 50 países começaram programas de vacinação. A maneira rápida e eficiente de ação pelas instituições, governos e indústrias durante a pandemia de *influenza* em 2009 foi considerada satisfatória: poucos meses após decretar estado de alerta, houve um aumento significativo na produção das vacinas da gripe (Figura 11) (ABELIN et al., 2011).

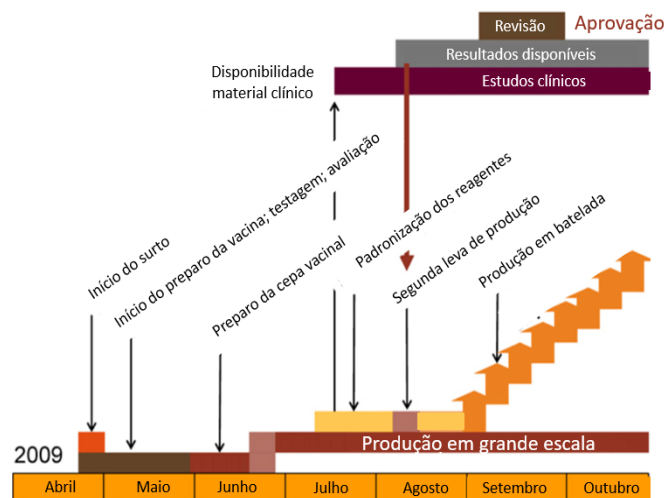


Figura 12: Aumento da produção de vacinas de influenza em 2009 em resposta a pandemia.

Fonte: Adaptado ABELIN et al., 2011.

Apesar do bom desempenho com a vacina da *influenza*, o número de doses produzidas de vacinas não é capaz de suprir a necessidade global. Estudos apontam que em 2015 apenas 5% das doses foram distribuídas no Sudeste Asiático, Mediterrâneo Oriental e África, essas regiões compõe cerca de metade da população mundial, em contraponto, 95% das doses foram destinadas as Américas, Europa e Pacífico Ocidental (GILBERT, 2017). Os países de média e baixa renda representam grandes volumes em número de doses de vacinas consumidas (41%). Porém, ao analisar o valor econômico das vacinas, representa apenas 7% (Figura 12), ou seja é

economicamente a venda de vacinas em países de renda média e baixa é menos rentável ao comparar com países desenvolvidos. Por consequência, ao fazer a alocação global das vacinas, os países de baixa e média renda recebem menores quantidades de doses proporcionalmente ao tamanho da população (PAGLIUSI et al., 2018).

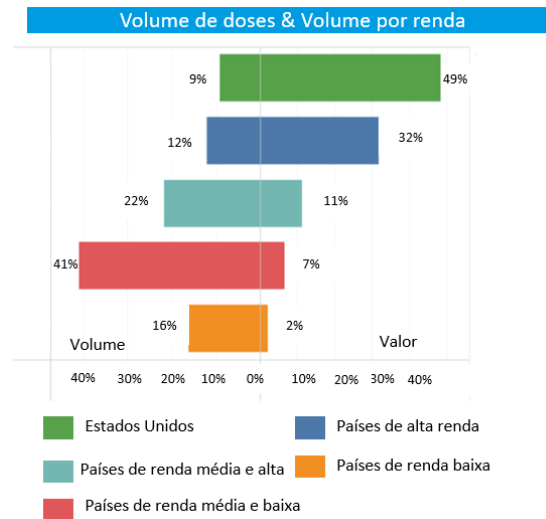


Figura 13: Volume de mercado e Valor econômico segmentado em regiões de acordo com a renda.

Fonte: Adaptado de PAGLIUSI *et al.*, 2018.

4.3.4 Acesso à vacina

Com todos os avanços na medicina, os medicamentos se tornam cada vez mais específicos para cada doença, utilizando tecnologias avançadas e consequentemente tornando o produto cada vez mais caro. Nesse contexto, a Organização Pan-Americana de Saúde afirma que o acesso a medicamentos e vacinas é um dos principais desafios enfrentado nas Américas (OPAS, 2020). Os países de baixa e média renda representam grande parcela da população, mas têm menor poder aquisitivo e, assim têm maiores dificuldades de fornecer medicamentos de alto custo para todos pacientes. Conforme mencionado anteriormente, os países de alta renda representam mais de 80% da receita de vacinas e apenas cerca de 20% do volume, por esse motivo, as pesquisas de novas vacinas são direcionadas a esse mercado e outras doenças de países emergentes continuam sendo negligenciadas.

O desenvolvimento e produção de vacinas são um processo longo e caro, além do investimento em anos de pesquisas, os equipamentos para produção de produtos

biológicos apresentam custos elevados. Por esses motivos são poucas empresas que estão no mercado de vacinas e para ter retorno financeiro, o preço final das vacinas é elevado, comprometendo o acesso da população carente (GADELHA *et al.*, 2020).

A OMS estima que as vacinas salvaram 10 milhões de pessoas no mundo apenas entre 2010 e 2015 (CHAN, 2017). Esse número seria potencialmente maior se as taxas de cobertura vacinal atingisse a meta de 95% no mundo todo. Com intuito de atingir esse número, governos e instituições criaram estratégias para aumentar o acesso a vacinas, como por exemplo a transferência de tecnologia, em que o governo compra a expertise do laboratório e produz a vacina localmente como é o caso da vacina de HPV da MSD produzida pelo Instituto Butantã para o PNI. Outra maneira de conseguir comprar vacinas com preços mais baixos é por meio de programas de imunização patrocinados por instituições que distribuem para a população, como é o caso da OMS, que publicou o Plano de Ação Global em vacinação e da Aliança Global de Vacinas e Imunização, conhecida como GAVI que reúne organizações de saúde e instituições filantrópicas.

Para fornecer acesso às vacinas, o Brasil desenvolveu o Programa Nacional de Imunizações que é reconhecido mundialmente. Cerca de 300 milhões de doses são distribuídas em soros, vacinas e imunoglobulinas pelo país todo, abrangendo por volta de 18 enfermidades e atendendo todas as idades (MINISTÉRIO DA SAÚDE), (GADELHA *et al.*, 2020).

Num cenário de epidemia, a busca pela vacina se intensifica ainda mais e fica comprometido pelas seguintes questões: quantidade de doses que não consegue suprir as necessidades mundiais, aumento da produção, que demora a ter resultado e que o mercado é regido pela economia.

4.4 Medidas de controle de epidemias

Frente ao desafio de combater novas doenças infecciosas emergentes em um mundo globalizado, em 2016 a OMS elaborou uma lista de patógenos com potencial risco de causar epidemias ou até mesmo pandemias. Em 2018 essa lista foi revisada, e como prioridades constam: febre hemorrágica da Crimeia-Congo, doença do Ebola, vírus de Marburg, febre de Lassa, Síndrome respiratória do médio oriente (MERS) e síndrome severa respiratória (SARS), vírus Nipah, febre de Rift, Zika e doença "X" que representa uma doença desconhecida.

Após o surto de ebola na África em 2014, foi criada a Coalizão para Inovação no Enfrentamento de Situações Epidêmicas (CEPI). Esse projeto é uma parceria público-privado e tem como meta acelerar o desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas emergentes e garantir acesso a toda população durante surtos. Um de seus objetivos estratégicos era avançar no desenvolvimento de vacinas para os principais patógenos listados pela OMS, (MERS-coV, vírus Lassa, vírus Nipah, Chikungunya e febre de Rift), a meta era de que até 2022 essas vacinas estivessem em testes clínicos de fase 2. Outro objetivo do CEPI consiste em estabelecer uma plataforma de tecnologias diversas para acelerar a pesquisa e manufatura de vacinas para surtos de doenças emergentes, conhecida como "doença X" (GOUGLAS *et al.*, 2019).

Nas últimas décadas, diversas iniciativas foram criadas para barrar ou mesmo preparar a população mundial para uma epidemia repentina que poderia surgir a qualquer momento. A tecnologia avança mais a cada ano, encurtando o tempo das pesquisas, novas estratégias surgem para produzir mais vacinas em menores tempos, foram criados programas para aumentar o acesso para população e organizações pesquisam novas vacinas para patógenos de altos potenciais pandêmicos. O mundo está se preparando cada vez mais para enfrentar uma epidemia ou pandemia. Ao analisar as consequências advindas dos surtos que ocorreram no século XXI, foram menores em comparação com os que aconteceram em séculos anteriores, diminuindo o impacto para a população. Contudo, ainda é necessário aprimorar mais as tecnologias, o acesso e a pesquisa no desenvolvimento de vacinas para combater epidemias.

5. Conclusão

Apesar das vacinas existirem há mais de um século, ainda teremos muitas descobertas por vir com novas tecnologias e novos mecanismos. Os avanços na tecnologia e os diversos programas como GAVI e CEPI demonstram uma grande evolução no processo de desenvolvimento de uma vacina para combater uma epidemia, garantindo acesso a população. Contudo, o desenvolvimento de uma vacina é complexo, requer tempo para obter um produto seguro e eficaz, é necessário também altos investimentos financeiros e tecnologias cada vez mais avançadas. Quando se trata de vacinas para combater uma epidemia, o fator tempo e acesso se

tornam grandes limitantes, contudo, depende também das características do patógeno para se obter sucesso.

6. Bibliografia

ABELIN, Atika *et al.* Lessons from pandemic influenza A(H1N1): The research-based vaccine industry's perspective. **Elsevier**, *Vaccine*, v. 29, p. 1135–1138, 1 fev. 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.11.042>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10016762>. Acesso em: 15 set. 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Luiz Roberto Klassmann, Dirceu Brás Aparecido Barbano, Jaime Cesar de Moura Oliveira, José Agenor Álvares da Silva, Vera Bacelar, Antônio César Silva Mallet, Laura Gomes Castanheira. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos, [S. l.], 31 jan. 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351410/Guia+para+a+Condu%C3%A7%C3%A3o+de+Estudos+N%C3%A3o+Cl%C3%ADnicos+de+Toxicologia+e+Seguran%C3%A7a+Farmacol%C3%B3gica+Necess%C3%A1rios+ao+Desenvolvimento+de+Medicamentos/0afb3f3b-7a32-4232-a7e2-de8ef460c9f7> . Acesso em: 21 jul. 2020.

ANVISA. **RDC nº 187, de 8 de novembro de 2017**. Lei 6360, de 23/09/1976, Decreto 79.094, de 5/01/1977, RDC 233, de 17/08/2005, RDC 323, de 10/11/2003, RDC 47, de 08/09/2009, RDC 71, de 22/12/2009, RDC 68, de 28/03/2003, RDC 305, de 14/11/2002, RDC 222, de 28/12/2006, RDC 55, de 16/12/2010, RDC 197, de 12/12/2017, RDC 187, de 08/11/2017. [S. l.], 8 nov. 2017. Disponível em: <https://www9.anvisa.gov.br/peticionamento/sat/Consultas/ConsultaAssuntoCheckList.asp?pCoAssunto=1529&sArea=Medicamento1529>. Acesso em: 11 set. 2020.

ARTAUD, Cécile *et al.* Vaccine Development: From Preclinical Studies to Phase 1/2 Clinical Trials. *In*: ARIEY, Frédéric *et al.* **Malaria control and elimination**. [S. l.]: Springer, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-9550-9> . Acesso em: 25 jul. 2020.

CALLAWAY, Ewen. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide: Eight ways in which scientists hope to provide immunity to SARS-CoV-2 .. **Nature**, [S. l.], v. 580, p. 576-577, 30 abr. 2020. DOI 10.1038/d41586-020-01221-y. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>. Acesso em: 7 jul. 2020.

CENTER OF DISEASE CONTROL. The Journey of Your Child's Vaccine. **Vaccines for your children**, [s. l.], 26 jan. 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/infographics/journey-of-child-vaccine.html>. Acesso em: 2 ago. 2020.

CENTER OF DISEASE CONTROL (ed.). Transmission. *In*: CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Ebola (Ebola Virus Disease)** . [S. l.], 5 nov. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/index.html> . Acesso em: 31 jul. 2020.

CENTER OF DISEASE CONTROL. Classification of Vaccines. *In*: EPIDEMIOLOGY and prevention of vaccine preventable diseases. 13. ed. [S. l.: s. n.], 2015. cap. Principles of Vaccination. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>. Acesso em: 2 ago. 2020.

CENTER OF DISEASE CONTROL. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **CDC Stacks public health publications**, [S. l.], p. 1 - 4, 12 ago. 2012. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20844>. Acesso em: 11 set. 2020.

CENTER OF DISEASE CONTROL. Immunology and Vaccine-Preventable Diseases. *In*: CDC. **Principles of Vaccination**. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>. Acesso em: 16 ago. 2020.

CENTER OF DISEASE CONTROL. **Seasonal flu death estimate increases worldwide**. CDC Newsroom, 13 dez. 2017. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p1213-flu-death-estimate.html>. Acesso em: 15 set. 2020.

CENTER OF DISEASE CONTROL. **How Flu Vaccine Effectiveness and Efficacy are Measured**. [S. l.], 29 jan. 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectivenessqa.htm>. Acesso em: 20 out. 2020.

CHAN, MARGARET. TEN YEARS IN PUBLIC HEALTH 2007-2017. **World Health Organisation**, [S. l.], p. 1-152, 2017. ISBN. 978-92-4-151244-2. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255355/9789241512442-eng.pdf;jsessionid=99399771ACEB78A0E67C8DDFCFBB4B96?sequence=1>. Acesso em: 4 out. 2020.

COMISSÃO aprova ampliação de prazo para Anvisa conceder registro de medicamentos Fonte: Agência Câmara de Notícias. Câmara dos deputados: Rachel Librelon, 13 out. 2016. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/500182-comissao-aprova-ampliacao-de-prazo-para-anvisa-conceder-registro-de-medicamentos/>. Acesso em: 22 out. 2020.

COORDENAÇÃO Geral do Programa Nacional de Imunizações/Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis/Secretaria de Vigilância em Saúde. *In*: MINISTÉRIO DA SAÚDE. **ANEXO V – INSTRUÇÃO NORMATIVA REFERENTE AO CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO 2020**. [S. l.], 19 fev. 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Instru----o-Normativa-Calend--rio-Vacinal-2020.pdf>. Acesso em: 11 set. 2020.

CUNNINGHAM, Anthony L. *et al*. Vaccine development: From concept to early clinical testing. **Elsevier**, [S. l.], v. 34, p. 6655-6664, 20 dez. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16309173?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2020.

DEMING, Meagan E. *et al*. Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines — The Role for Controlled Human Infection Models. **The NEW ENGLAND JOURNAL of**

MEDICINE, [S. l.], p. e63(1)-e63(4), 3 set. 2020. DOI: 10.1056/NEJMp2020076. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2020076>. Acesso em: 29 set. 2020.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. New vaccine for prevention of Ebola virus disease recommended for approval in the **European Union**. **European Medicines Agency**, [s. l.], 29 maio 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-vaccine-prevention-ebola-virus-disease-recommended-approval-european-union>. Acesso em: 2 ago. 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (ed.). The Drug Development Process. *In: Learn about drug and device approvals*. US Food and Drug Administration, 4 jan. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>. Acesso em: 21 jul. 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. First FDA-approved vaccine for the prevention of Ebola virus disease, marking a critical milestone in public health preparedness and response. **US Food and Drug Administration**, [s. l.], 19 dez. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-ebola-virus-disease-marking-critical-milestone-public-health>. Acesso em: 2 ago. 2020.

GADELHA, Carlos Augusto Grabois *et al.* Acesso a vacinas no Brasil no contexto da dinâmica global do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. **Caderno de Saúde Pública**, Elsevier, p. 1-17, 31 ago. 2020. DOI 10.1590/0102-311X00154519. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020001405002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 4 out. 2020.

GILBERT, Judith. Seasonal and pandemic influenza: global fatigue versus global preparedness. **The Lancet**, [S. l.], v. 6, p. 94-95, 20 nov. 2017. DOI [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30466-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30466-6). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(17\)30466-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(17)30466-6/fulltext). Acesso em: 15 set. 2020.

GOUGLAS, Dimitrios *et al.* CEPI: Driving Progress Toward Epidemic Preparedness and Response. **PubMed**, [S. l.], p. 1 - 18, 31 jan. 2019. DOI 10.1093/epirev/mxz012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673694/>. Acesso em: 8 out. 2020.

HENAO-RESTREPO, Ana Maria *et al.* Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). **The Lancet**, [S. l.], p. 505-518, 4 fev. 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32621-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32621-6/fulltext).

HUSSEIN, Inaya Hajj *et al.* Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 3, p. 1-16, 26 nov. 2015. DOI doi: 10.3389/fpubh.2015.00269. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2015.00269/full>. Acesso em: 17 set. 2020.

KENNEDY, Stephen *et al.* Implementation of an Ebola virus disease vaccine clinical trial during the Ebola epidemic in Liberia: Design, procedures, and challenges. **Clinical trials**, [S. l.], v. 13, p. 49-56, 13 fev. 2016. DOI 10.1177/1740774515621037. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768572/>. Acesso em: 22 jul. 2020.

KENNEDY, Stephen *et al.* Phase 2 Placebo-Controlled Trial of Two Vaccines to Prevent Ebola in Liberia. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], p. 1438-1447, 12 out. 2018. DOI 10.1056/NEJMoa1614067. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705229/pdf/nihms921562.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2020

KIM, Young Chan *et al.* COVID-19 vaccines: breaking record times to first-in-human trials. **Nature**, [S. l.], p. 1-3, 30 abr. 2020. DOI <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0188-3>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41541-020-0188-3#Fig1>. Acesso em: 1 nov. 2020.

MACLENNANA, Calman A. Vaccines for low-income countries. **Elsevier**, [S. l.], p. 114-123, jun. 2013. DOI 10.1016/j.smim.2013.05.004. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/237147827_Vaccines_for_low-income_countries. Acesso em: 18 set. 2020.

MATHER, Nicole. How we accelerated clinical trials in the age of COVID-19. **Nature**, [S. l.], p. 1, 18 ago. 2020. DOI 10.1038/d41586-020-02416-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02416-z>. Acesso em: 30 set. 2020.

MEDAGLINI, Donata *et al.* Immunomonitoring of human responses to the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. **Elsevier**, [S. l.], p. 88-94, 23 abr. 2017. DOI 10.1016/j.coviro.2017.03.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460340/>. Acesso em: 18 set. 2020.

MEDAGLINI, Donata *et al.* Innovation Partnership for a Roadmap on Vaccines in Europe (IPROVE): A vision for the vaccines of tomorrow: Vaccine. **Elsevier**, [S. l.], v. 36, p. 1136-1145, 21 fev. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.069>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17316808?via%3Dihub>. Acesso em: 15 set. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Imunizações. [S. l.]. Disponível em: <https://portalquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/o-que-e.html>. Acesso em: 4 out. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vacinação. *In*: **Calendário Nacional de Vacinação**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao>. Acesso em: 16 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Brasil tem 16 estados com surto ativo de sarampo**. [S. l.], 13 set. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/campanha-de-vacinacao-contrasarampo-ocorrera-em-duas-etapas-no-pais>. Acesso em: 8 out. 2020.

NASCIMENTO, I.P.; LEITE, L.C.C. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, [S. l.], v. 45, p. 1102-1111, 6 set. 2012. DOI 10.1590/S0100-879X2012007500142. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3854212/>. Acesso em: 14 set. 2020.

NATIONAL INSTITUTES OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. **Vaccine Types**: Subunit Vaccines. [S. l.], 1 jul. 2019. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types>. Acesso em: 14 set. 2020.

NATIONAL INSTITUTES OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. **History of HIV Vaccine Research**. [S. l.], 22 out. 2018. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-vaccine-research-history#:~:text=1987,showed%20no%20serious%20adverse%20effects>. Acesso em: 1 nov. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Organização Pan Americana de saúde. Acesso a Medicamentos. [S. l.]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=355:aceso-a-medicamentos&Itemid=838. Acesso em: 4 out. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (ed.). Nonclinical evaluation of vaccines. *In: Nonclinical evaluation of vaccines*. [S. l.], 2014. Disponível em: https://www.who.int/biologicals/vaccines/nonclinical_evaluation_of_vaccines/en/#:~:text=Nonclinical%20testing%20is%20a%20prerequisite,of%20the%20product%20in%20humans. Acesso em: 26 jul. 2020.

PAGLIUSI, Sonia *et al.* Vaccines, inspiring innovation in health. **Elsevier**, *Vaccine*, v. 36, p. 7430–7437, 19 nov. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.035>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18306558?via%3Dihub>. Acesso em: 16 set. 2020.

PLOTKIN, Stanley *et al.* The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview. **Elsevier**, [S. l.], v. 35, p. 4064–4071, 21 jun. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.003>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17307703?via%3Dihub>.

Acesso em: 4 out. 2020.

RAUCH, Susanne *et al.* New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 9, p. 1-24, 18 set. 2018. DOI

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01963>. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01963/full>. Acesso em: 15 set. 2020.

REGALADO, Eriko Padron. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. **Springer**, [S. l.], p. 255–274, 23 abr. 2020. DOI

<https://doi.org/10.1007/s40121-020-00300-x>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-020-00300-x>. Acesso em: 19 out. 2020.

REGINA RODRIGUES, Nadia *et al.* Implantação e implementação das normas das Boas Práticas Laboratoriais (BPL) no laboratório de análises de resíduos da Universidade Estadual de Campinas. **Química Nova**, Scielo, v. 35, n. 6, p. 1276-1280, 23 mar. 2012. DOI 10.1590. Disponível em:

[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422012000600038&script=sci_arttext&tlng=pt)

[40422012000600038&script=sci_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422012000600038&script=sci_arttext&tlng=pt) . Acesso em: 21 jul. 2020.

SHIN, Matthew D. *et al.* COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. **Nature**, [S. l.], p. pages646–655, 15 jul. 2020. DOI

<https://doi.org/10.1038/s41565-020-0737-y>. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/s41565-020-0737-y>. Acesso em: 6 out. 2020.

UNITED NATIONS INTERNATIONAL CHILDREN'S EMERGENCY FUND. **STUDY PROTOCOL: Impacts of Pandemics and Epidemics on Child Protection Lessons learned from a rapid review in the context of COVID-19.** [S. l.], 2020. Disponível em:

<https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/WP-2020-06->

[STUDY%20PROTOCOL-Impacts-Pandemics-Child-Protection.pdf](#). Acesso em: 20 out. 2020.

WOLF, Jayanthi *et al.* Applying lessons from the Ebola vaccine experience for SARS-CoV-2 and other epidemic pathogens. **Nature**, [S. l.], p. 1-5, 15 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0204-7>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41541-020-0204-7>. Acesso em: 13 out. 2020.

ZHANG, Cuiling *et al.* Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 10, n. 594, p. 1-15, 27 mar. 2019. DOI 10.3389. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00594/full>. Acesso em: 7 jul. 2020.

ZHU, Na *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **The new england journal of medicine**, [S. l.], p. 1-7, 27 jan. 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>. Acesso em: 2 out. 2020.

Tatiana Estela Dzik

3 de novembro de 2020

Plácido Antonio Stefano

4 de novembro de 2020