

Vacinas contra a Covid-19: tecnologias e análise técnica de composição e implicações na imunização

Covid-19 vaccines: technologies and technical analysis of composition and implications for immunization

Anselmo Gomes de OLIVEIRA;
Dâmaris SILVEIRA
Editores-chefe

Desde a detecção e identificação, em dezembro de 2019, do vírus SARS-CoV-2, causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (COVID-19), houve um imenso esforço mundial de especialistas e cientistas para entender a estrutura organizacional do vírus, os processos de propagação e instalação da infecção e, principalmente, mecanismos para impedir sua disseminação e possíveis meios de tratamento da doença (1). Inicialmente, a mobilização de cientistas ocorreu em torno de possíveis fármacos já utilizados em outras infecções virais e que pudessem interromper ou pelo menos minimizar os marcantes efeitos da infecção no organismo humano, que implicavam em internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), sendo muitas vezes letais (2). Esse caminho se justificava pelo fato de ainda existirem doenças virais sem desenvolvimento de vacinas, como a do vírus da imunodeficiência (HIV) a qual, embora incurável, pode ser plenamente controlada por meio de medicamentos antivirais. Outras infecções virais, derivadas de coronavírus, como a SARS-CoV em 2003 e a MER-S-CoV em 2012, ambas de síndromes respiratórias, foram controladas por outros meios que não vacinas específicas (3, 4).

Devido ao aspecto pandêmico da doença, as vacinas contra a COVID-19, surpreendentemente, foram desenvolvidas em tempo recorde (5-7) e, na maioria dos casos, aprovadas para uso emergencial em muitos países, incluindo o Brasil (8).

Desde o início da pandemia, quatro editoriais do periódico Infarma-Ciências Farmacêuticas trouxeram discussões sobre as etapas sucessivas dos as-

pectos mais importantes tratamento da COVID-19 com medicamentos em testes clínicos (9), das abordagens sobre ensaios clínicos para COVID-19 autorizados no Brasil pela ANVISA (10), do desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 (11) e a necessidade da disponibilidade de Insumos Ativos para a produção de vacinas e outros medicamentos (12). Na presente adição, continuaremos abordando esse assunto, pois exceto a vacina da Pfizer-Biontec que teve registro definitivo aprovado no Brasil desde fevereiro de 2021 (8, 13), as outras obtiveram apenas autorização para uso emergencial (8).

A produção de vacinas contra a COVID-19 começa a se desenhar em nosso país, a partir dos insumos farmacêuticos ativos (IFA) necessários para essa iniciativa. As vacinas aprovadas no Brasil, seja para uso emergencial seja em definitivo, envolvem a utilização de várias tecnologias em seus desenvolvimentos, incluindo vírus atenuados ou inativados, vetores virais não replicantes, subunidades de proteínas Spike e ácidos nucleicos (mRNA ou DNA) (14).

Neste ponto é estimulante fazer algumas especulações técnicas a respeito dessas vacinas, no que se refere à sua composição e às possíveis implicações da associação desses componentes. É evidente que, além de alguns componentes característicos de medicamentos injetáveis, como sistemas tampões, reguladores de osmolaridade e reguladores de isotonia, entre outros, cada vacina apresenta componentes que, significativamente, a diferenciam das outras.

Todas elas apresentam, em comum, um sistema transportador baseado em nanotecnologia. Na Coronavac, vacina produzida pelo Instituto Butantã, a estrutura nanoparticulada presente é a do próprio vírus inativado, cuja análise de morfometria indica tamanhos aproximados de 110 nm e circularidade mínima de 0,97 nm em amostras de diferentes origens (15).

As vacinas Oxford/Astra Zeneca, produzida pela Fiocruz, a Janssen e a Sputnik V, a ser produzida no Brasil pela Farmacêutica União Química, são todas baseadas na tecnologia de vetor viral não replicante, que caracterizam os sistemas transportadores nanoparticulados. Utilizam o Ad26 para codificar uma glicoproteína Spike do SARS-CoV-2. Diferentemente, a vacina Sputnik V utiliza também o Adenovírus 5, funcionando com os Ad26 e Ad5, portanto, com adenovírus diferentes em cada uma das duas doses necessárias para a imunização. Em comum, as três vacinas utilizam agentes solubilizantes em suas composições, mas, a Astrazeneca e a Sputnik usam agentes tensoativos, enquanto que a Janssen utiliza hidroxipropil- β -ciclodextrina (16-18).

Contudo, as vacinas consideradas inovadoras, no campo das vacinas contra COVID-19, são as que utilizam a tecnologia de RNA mensageiro, o qual leva informações sobre a produção da proteína Spike, proporcionando a formação de anticorpos contra o vírus (5, 19). A inovação está relacionada com dois aspectos. O primeiro é que essa tecnologia de mRNA nunca havia sido testada no organismo humano, mas mostrou-se totalmente viável para a imunização contra a COVID-19. O segundo, é que o sistema carreador nanoparticulado está fundamentado na plataforma de nanotecnologia farmacêutica. Basta uma análise rápida nos constituintes das formulações para serem identificados dois tensoativos estruturais, a diestearilfosfatidilcolina (DSPC), sintética e com cadeias carbônicas saturadas, associadas ao colesterol, um estabilizante de bicamadas lipídicas. Outra substância presente nas formulações é um tensoativo peguilhado com polietilenoglicol 2000, capaz de se estruturar na bicamada lipídica formada pela DSPC/Colesterol, deixando as cadeias de PEG 2000 (hidrofílicas) voltadas para a superfície externa da estrutura, gerando os clássicos lipossomas estericamente estabilizados. Do ponto de vista formal, essas estru-

turas se assemelham a nanocápsulas, desde que as bicamadas estabilizadas isolam um compartimento aquoso central dimensionalmente restrito, capaz de proporcionar um ambiente adequado para o transporte do mRNA (20, 21).

Em um cenário de pandemia com um número de variantes virais imprevisíveis (22) a disponibilidade de vacinas torna-se interessante e aponta para o término da pandemia. Contudo, desde o início dessa situação de emergência na área da saúde, muita desinformação, por meio de notícias falsas, tem gerado confusão e levado à utilização, pela população, de recursos terapêuticos sem orientação e acompanhamento médico. Com a introdução de vacinas no arsenal contra a COVID-19, o cenário não é diferente (23, 24); teorias de conspiração, rumores quanto à falta de segurança e a inédita, no Brasil “preferência” por uma determinada vacina, têm atingido não só o público leigo, mas também profissionais da área da Saúde, que, por sua vez, ao não considerar informações científicas sólidas, acabam contribuindo para um cenário caótico que se constitui em um grave problema de saúde pública.

Assim, a pandemia revelou um grave problema relacionado aos profissionais da área de Saúde, que reflete a formação e indica a necessidade de fortalecimento da construção do conhecimento científico e de preceitos éticos.

Quanto à Farmácia, há profissionais farmacêuticos envolvidos em todas as etapas da pesquisa e desenvolvimento de fármacos e vacinas a serem utilizadas contra a COVID-19. E o farmacêutico, na linha de frente da pandemia (em hospitais, laboratórios clínicos e no desenvolvimento e na dispensação de medicamentos) é de fundamental importância no momento. O profissional em contato direto com a população, quando tem conhecimentos construídos de forma sólida, consegue distinguir a desinformação perniciosa da informação embasada em evidência científica, contribuindo para a saúde pública e o bem estar do cidadão.

Nessas circunstâncias convém analisar, por meio de uma autoavaliação, se nós, farmacêuticos, instituições de ensino e organizações profissionais, estamos preparados para analisar e entender esses aspectos relativos ao arsenal terapêutico e se estamos verdadeiramente cientes quanto à nossa responsabilidade como agentes de Saúde Pública.

REFERÊNCIAS

- Ahmed H, Sayed A, Munir M, Elberry MH, Sayed IM, Kamal MA, et al. A Clinical Review of COVID-19; Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Curr Pharm Design*. 2020;26:1-9. DOI: 10.2174/1381612826666201222162509
- Aljofan M, Gaipov A. COVID-19 treatment: The race against time. *Electron J Gen Med*. 2020;17(6). DOI: em227. 10.29333/ejgm/7890
- Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic Options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) – possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infectious Dis*. 2013;17(10):e792-e8. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.07.002
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLOS Med*. 2006;3(9):e343. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030343
- Li Y, Tenchov R, Smoot J, Liu C, Watkins S, Zhou Q. A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development. *ACS Central Sci*. 2021;7(4):512-33. DOI: 10.1021/acscentsci.1c00120
- Defendi HGT, Silva Madeira L, Borschiver S. Analysis of the COVID-19 Vaccine Development Process: an Exploratory Study of Accelerating Factors and Innovative Environments. *J Pharm Innovation*. 2021: 1-17. DOI: 10.1007/s12247-021-09535-8
- Shrotri M, Swinnen T, Kampmann B, Parker EPK. An interactive website tracking COVID-19 vaccine development. *Lancet Global Health*. 2021;9(5):e590-e2. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00043-7
- ANVISA. Covid-19: quadro de análises de vacinas pela Anvisa Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021 [updated 20/05/2021].
- Oliveira AG, Silveira D. Tratamento do Covid-19 com medicamentos experimentais em testes clínicos: desafios e perspectivas. *Infarma - Cien Farm*. 2020;32(1):3-5. DOI: 10.14450/2318-9312.v32.e1.a2020.pp3-5
- Oliveira AG, Silveira DJ. Abordagem sobre ensaios clínicos para Covid-19 autorizados no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária até 30 de junho de 2020. *Infarma - Cien Farm*. 2020;32(2):107-108. DOI: 10.14450/2318-9312.v32.e2.a2020.pp107-108
- Oliveira AG, Silveira D. Desenvolvimento de vacinas contra COVID-19. Cooperação ou competição internacional? *Infarma - Cien Farm*. 2020;32(3):175-178. DOI: 10.14450/2318-9312.v32.e3.a2020.pp175-178
- Oliveira AG, Silveira D. Insumos Farmacêuticos ativos (IFA) - das necessidades à perversa realidade brasileira. *Infarma - Cien Farm*. 2021;33(1):3-5. DOI: 10.14450/2318-9312.v33.e1.a2021.pp3-5
- Nascimento L. Anvisa concede registro definitivo para vacina da Pfizer. *Saúde*. Brasília: Agência Brasil; 2021. p. <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-02/anvisa-concede-registro-definitivo-para-vacina-da-pfizer>.
- Murphy J. COVID-19 Treatments and Vaccines: A year in Review. *Int J Immunol Microbiol*. 2021;1(1):5-9.
- Laue M, Kauter A, Hoffmann T, Möller L, Michel J, Nitsche A. Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Sci Rep*. 2021;11(1):3515. DOI: 10.1038/s41598-021-82852-7
- Antenor S. Diferentes tecnologias garantem segurança e eficácia das vacinas contra Covid-19. Brasília: Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade; 2021. p. <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/233-diferentes-tecnologias-garantem-seguranca-e-eficacia-das-vacinas-contra-c%E2%80%A6>.
- ANVISA. Vacina Covid-19 - Janssen (aprovada em 31.03.21) Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021 [updated 21/05/2021]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas/vacina-covid-19-janssen.pdf/view>.
- ANVISA. Coronavac Butantan - Profissionais de Saúde (aprovada em 17.01.21) Brasília: Agência nacional de Vigilância Sanitária; 2021 [updated 21/05/2021]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas/coronavac-butantan-profissionais-de-saude.pdf/view>.
- Watanabe Y, Mendonça L, Allen ER, Howe A, Lee M, Allen JD, et al. Native-like SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 Vaccine. *ACS Central Sci*. 2021;7(4):594-602. DOI: 10.1021/acscentsci.1c00080
- Caballero ML, Quirce S. Excipients as potential agents of anaphylaxis in vaccines: analyzing the formulations of the current authorized COVID-19 vaccines. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):1-8. DOI: 10.18176_jiaci.0667.pdf
- Khurana A, Allawadhi P, Khurana I, Allwadhhi S, Weiskirchen R, Banothu AK, et al. Role of nanotechnology behind the success of mRNA vaccines for COVID-19. *Nano Today*. 2021;38:101142. DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101142
- McCormick KD, Jacobs JL, Mellors JW. The emerging plasticity of SARS-CoV-2. *Science*. 2021; 371(6536):1306. DOI: 10.1126/science.abg4493
- Vergara RJD, Sarmiento PJD, Lagman JDN. Building public trust: a response to COVID-19 vaccine hesitancy predicament. *J Public Health*. 2021;43(2):e291-e2. DOI: 10.1093/pubmed/fdaa282
- Islam MS, Kamal A-HM, Kabir A, Southern DL, Khan SH, Hasan SMM, et al. COVID-19 vaccine rumors and conspiracy theories: The need for cognitive inoculation against misinformation to improve vaccine adherence. *PlosOne*. 2021;16(5):e0251605. DOI: 10.1371/journal.pone.0251605