



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Patrícia Isabel Nunes Macedo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A inovação farmacêutica e o desenvolvimento de vacinas: o caso da COVID-19” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Daniel Duarte Santos, da Dra. Ana Maria Tadeu Brandão e do Dr. António Augusto de Miranda Lemos Romão Donato, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Patrícia Isabel Nunes Macedo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A inovação farmacêutica e o desenvolvimento de vacinas: o caso da COVID-19” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Daniel Duarte Santos, da Dra. Ana Maria Tadeu Brandão e do Dr. António Augusto de Miranda Lemos Romão Donato, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2021

Eu, Patrícia Isabel Nunes Macedo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016232264, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia Intitulada “A inovação farmacêutica e o desenvolvimento de vacinas: o caso da COVID-19” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de setembro de 2021.

Patrícia Macedo

(Patrícia Isabel Nunes Macedo)

Agradecimentos

*À minha avó, o meu grande exemplo de vida,
que viveu este sonho sempre ao meu lado.
Desde sempre é a estrela que me guia e que me
transmitiu a sua sabedoria e força para chegar
mais além.*

Ao meu avô, por todos os momentos, ensinamentos e lições de vida que tanto contribuíram para o meu crescimento.

À minha mãe, a minha melhor amiga, que tem sempre as melhores palavras e me ensina todos os dias a ser uma Mulher, ao meu pai, pelas brincadeiras, carinho e confiança, e ao meu irmão, que sabe sempre como me fazer sorrir.

Ao meu tio Daniel, à Filipa e ao Miguel, pela alegria, motivação e pelos melhores momentos em família.

À Dra. Ana Maria Tadeu Brandão e à Farmácia dos Olivais, por todos os conhecimentos transmitidos.

Ao Dr. Daniel Duarte Santos e à equipa do departamento do Desenvolvimento do Negócio da Bluepharma, pela oportunidade.

Ao Dr. António Augusto de Miranda Lemos Romão Donato, pelo apoio, compreensão e disponibilidade.

Aos meus amigos e aos Benguides, por serem a minha segunda família e uma das peças fundamentais de Coimbra. À Adriana e à Inês, queridas amigas, as melhores que levo para a vida.

Aos afilhados e padrinhos, pelo carinho e por todos os bons momentos.

À Secção de Fado, à Estudantina Feminina de Coimbra da SF/AAC, a todos os amigos seccionistas e à Maria da Fonte, por todas as vivências da verdadeira tradição de Coimbra, “rua abaixo e rua acima”.

A todos, um enorme obrigada.

A Coimbra, pelos verdes anos.

ÍNDICE

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Contextualização da empresa	9
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes	9
3.1.1. Acolhimento e integração na equipa	9
3.1.2. Formações iniciais e contínuas.....	9
3.1.3. Tarefas desenvolvidas	10
3.2. Pontos Fracos.....	10
3.2.1. Duração do estágio	10
3.2.2. Visita inicial aos departamentos	10
3.3. Oportunidades	11
3.3.1. Experiência em Indústria Farmacêutica	11
3.3.2. Experiência em teletrabalho.....	11
3.4. Ameaças.....	11
3.4.1. Excel.....	11
3.4.2. COVID-19	11
4. Considerações Finais	12
5. Referências Bibliográficas	12

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	14
1. Introdução.....	15
2. Contextualização da farmácia.....	16
3. Análise SWOT	16
3.1. Pontos Fortes.....	16
3.1.1. Equipa da Farmácia dos Olivais.....	16
3.1.2. Cuidados farmacêuticos, apoio a causas e colaboração com projetos	17
3.1.3. Planificação do estágio	17
3.1.4. Horário privilegiado	18
3.2. Pontos Fracos	18
3.2.1. Medicamentos manipulados.....	18
3.2.2. Transição para o novo módulo de atendimento SIFARMA®	19
3.2.3. Impacto da Pandemia COVID-19.....	19
3.3. Oportunidades.....	19
3.3.1. Formações complementares	19
3.4. Ameaças	20
3.4.1. Medicamentos esgotados.....	20
3.4.2. Locais de venda de MNSRM fora das farmácias	20
4. A importância do farmacêutico.....	21
4.1. Caso Clínico: Infecções urinárias	21
5. Considerações Finais	22

6. Referências Bibliográficas.....	23
PARTE III - MONOGRAFIA: "A inovação farmacêutica e o desenvolvimento de vacinas: o caso da COVID-19"	
Lista de Abreviaturas	25
Resumo.....	26
Abstract.....	27
1. Introdução.....	28
2. Vacinas e a sua relevância social	30
2.1. Breve história das vacinas	30
2.2. Necessidades médicas do século XXI.....	31
2.3. Evolução da tecnologia das vacinas	35
2.4. Nova era do desenvolvimento de vacinas.....	37
2.4.1. Tecnologia de mRNA	39
3. Ecossistema de Inovação.....	42
3.1. Mercado farmacêutico	45
3.1.1. Fases de desenvolvimento	45
3.1.2. Incentivos à inovação	47
4. Doenças infecciosas emergentes e reemergentes	49
4.1. COVID-19: Desenvolvimento de vacinas em tempo acelerado.....	52
4.1.1. Fatores de aceleração	53
4.1.2. Problema do fabrico, <i>scale-up</i> e distribuição.....	56
4.1.3. Propriedade Intelectual e a resolução do problema de abastecimento	57
4.2. Acesso Global	58
5. Papel de Portugal no desenvolvimento de novas tecnologias.....	59
6. Vacinas do Futuro.....	60
7. Conclusão.....	60
8. Anexos	62
9. Referências Bibliográficas.....	64

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA



Sob a orientação do Dr. Daniel Duarte Santos

Lista de Abreviaturas

CDA - *Confidential Disclosure Agreement*

DDN - Departamento do Desenvolvimento do Negócio

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

I&D - Inovação e Desenvolvimento

IF - Indústria Farmacêutica

MICF - Mestrado integrado em ciências Farmacêuticas

I. Introdução

Ao longo do percurso académico, o farmacêutico adquire conhecimentos sobre todo o ciclo do medicamento, que lhe dão acesso a várias áreas de saídas profissionais. O estágio curricular em farmácia comunitária integra o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), ainda com a possibilidade de realizar um segundo estágio facultativo em farmácia hospitalar ou indústria farmacêutica.

Tendo em conta o meu perfil e expectativas profissionais, a IF foi a que me despertou mais interesse entre as muitas áreas farmacêuticas. Desta forma, candidatei-me a um estágio em IF, onde fui aceite na Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A., no Departamento do Desenvolvimento do Negócio (DDN). Este departamento desempenha várias atividades que se concentram no desenvolvimento de relações bilaterais com empresas e distribuidores farmacêuticos nacionais e internacionais, criação de oportunidades de negócio pela oferta de serviços de investigação, desenvolvimento do produto e fabrico por contrato. É também da responsabilidade do departamento, promover o licenciamento e transferência de tecnologia desenvolvida pela Bluepharma, estabelecendo acordos de licenciamento e distribuição com terceiros.

Neste estágio tive a oportunidade de consolidar conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF, bem como expandir os mesmos a outras áreas fora do âmbito farmacêutico, como sistemas informáticos, área comercial e de negócios da IF.

O estágio decorreu durante um período de 3 meses, totalizando 464 horas, tendo iniciado dia 11 de janeiro de 2021 e terminado dia 2 de abril de 2021, sob a orientação do Dr. Daniel Duarte Santos.

O presente relatório, escrito no âmbito do plano de estágio, tem como objetivo resumir e analisar esta experiência. Em primeiro lugar, começo por contextualizar brevemente a empresa. Seguidamente, apresento uma análise dos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidas ao longo do estágio, na forma de análise **SWOT** (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Contextualização da empresa

A Bluepharma é uma IF de capital português, sediada em Coimbra. Ao longo dos seus 20 anos de história, a empresa tem notavelmente crescido, após a aquisição das instalações da Bayer por parte de um grupo de profissionais do setor farmacêutico.

A empresa caracteriza-se pelo seu prestígio, tanto a nível nacional como internacional. Atualmente, a Bluepharma cobre os principais mercados farmacêuticos a nível mundial. A sua atividade percorre toda a cadeia do medicamento, desde o I&D até ao mercado, focando-se nas áreas de investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos (marca própria e para terceiros), assim como comercialização de medicamentos genéricos.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Acolhimento e integração na equipa

O DNN é constituído por uma equipa jovem, competente e dinâmica, que procura uma formação contínua nos assuntos que envolvem o medicamento.

Desde o início do estágio, todos os colaboradores desta equipa procederam rapidamente à minha integração. Apesar da elevada carga laboral, foi notória a preocupação por me orientarem quando realizava uma tarefa pela primeira vez e a disponibilidade para o esclarecimento de todas as minhas dúvidas.

Todos os dias, tive a oportunidade de participar numa reunião que se baseia no método *kaizen*, o que permitiu aumentar os meus conhecimentos nas atividades desempenhadas por este departamento. Nestas reuniões são discutidos diversos temas relacionados com as tarefas de cada colaborador com a troca de ideias e opiniões, definidos objetivos e incutidas tarefas a executar por cada um.

3.1.2. Formações iniciais e contínuas

Desde o primeiro dia de estágio, foram marcadas várias formações que me permitiram enquadrar na Bluepharma e desenvolver competências em diversas áreas, como gestão de projetos, melhoria contínua, assuntos regulamentares, farmacovigilância, entre outros.

No DDN foram também disponibilizadas formações específicas, por forma a ganhar conceitos relevantes e aprender a trabalhar com vários programas que são ferramentas utilizadas pelo departamento, como o *Cortellis* e o *IMS*, que são duas bases de dados.

3.1.3. Tarefas desenvolvidas

A fase inicial consistiu em adquirir conhecimentos básicos, que foram essenciais para os aplicar em várias tarefas realizadas ao longo do estágio.

Durante este período, explorei territórios específicos – recolha de dados demográficos, económicos e de saúde, regulamentação do medicamento, sistema de preços e participações e a economia do mercado local quanto à utilização de inovadores ou genéricos. Também tive a oportunidade de pesquisar por empresas farmacêuticas presentes num dado território, bem como análise das empresas locais e internacionais, e oportunidades que correspondiam ao portefólio da Bluepharma.

Para além disto, participei na realização de propostas comerciais em vários modelos, preparação de *Confidential Disclosure Agreement (CDA)*, adendas a contratos, preparação de contratos e execução de cotações para clientes e parceiros.

No estágio do DDN, tive a oportunidade de realizar todo este conjunto de tarefas e aquisição de conceitos que permitiram aumentar as minhas competências nesta área, que vai ao encontro dos meus interesses.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Duração do estágio

O estágio curricular em IF tem um período mínimo de 210 horas. Apesar de na Bluepharma o estágio ter a duração de 3 meses, considero este período curto para o desenvolvimento de competências de forma mais aprofundada e execução de tarefas e projetos nesta área fulcral para as ciências farmacêuticas.

3.2.2. Visita inicial aos departamentos

Dada a situação que vivemos devido à pandemia COVID-19, não foi possível conhecer as instalações da empresa, que integra habitualmente o plano de estágio, bem como os colaboradores dos outros departamentos que constituem a empresa.

Assim, apesar de ter conhecido bem um departamento em específico, não tive a oportunidade de visualizar integralmente toda a cadeia de valor do medicamento e a própria dinâmica da empresa.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Experiência em Indústria Farmacêutica

Os conhecimentos adquiridos no MIFCF foram a base essencial para interpretar e relacionar os conceitos novos e inovadores que surgiram ao longo do estágio, nomeadamente conhecimentos de propriedade intelectual e de assuntos regulamentares.

O estágio foi a primeira oportunidade de contactar com a realidade da IF, onde consolidei e desenvolvi novos conhecimentos sobre a área, que vai ao encontro às minhas expectativas, sendo esta experiência na Bluepharma bastante relevante para o meu futuro profissional.

3.3.2. Experiência em teletrabalho

O período de estágio decorreu totalmente através de teletrabalho, condição imposta pela situação pandémica.

Esta experiência completamente nova para mim, acabou por ser bastante enriquecedora, na medida em que exigiu que as tarefas pedidas pelos restantes membros fossem executadas de forma mais autónoma, com a capacidade de gestão de tempo e criação de estratégias de trabalho.

3.4. Ameaças

3.4.1. Excel

Quando iniciei o estágio, não tinha conhecimentos base para realizar certas tarefas que me eram pedidas no programa Excel, como executar tabelas informativas.

Com o passar do tempo, através da observação e esclarecimentos por parte dos colaboradores, evoluí e comecei a realizar as tarefas de forma mais autónoma neste programa.

Assim, percebi que este programa é uma ferramenta essencial para qualquer profissional, que para além das inúmeras funcionalidades, é capaz de simplificar a leitura e compreensão de dados, o que pode ser um fator distintivo entre os farmacêuticos.

3.4.2. COVID-19

Toda a equipa do DDN executou as suas atividades diárias em teletrabalho, Apesar de certas competências que desenvolvi fruto desta condição, mencionadas em 3.3.2., esta impediu a ministração de mais formações por parte dos colaboradores, bem como experienciar o

habitual quotidiano do departamento e o contacto próximo entre os membros da equipa da Bluepharma.

4. Considerações Finais

A IF representa uma área muito competitiva, sendo uma mais-valia a FFUC dar a oportunidade de realizar este estágio, que é um complemento fulcral à formação dos estudantes.

As atividades que executei ao longo do estágio no DDN, foram fundamentais para a minha formação. Tive a possibilidade de aplicar conhecimentos teóricos adquiridos nos anos anteriores e desenvolver novas competências técnicas específicas da área, preenchendo os meus interesses pessoais e profissionais.

Mesmo à distância, foi uma oportunidade de contacto diário com um ambiente profissional, conhecer pessoas novas, aprender a trabalhar com novas ferramentas de trabalho e sentir a cooperação e espírito de equipa entre os colaboradores da empresa.

Considero que o estágio me permitiu compreender a importância e entraves do desenvolvimento de medicamentos, adaptado às necessidades dos clientes e mercados alvo.

Por último, considero o estágio na Bluepharma uma experiência muito enriquecedora para a minha formação, em grande parte, graças a todos os profissionais que sempre me apoiaram ao longo deste período.

5. Referências Bibliográficas

- (1) BLUEPHARMA – Grupo Bluepharma. [Acedido a 24 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA



**FARMÁCIA
DOS OLIVAIS**

Sob a orientação da Dra. Ana Maria Tadeu Brandão

Lista de Abreviaturas

FC - Farmácia Comunitária

FO - Farmácia dos Olivais

MICF - Mestrado integrado em ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento não sujeito a receita médica

MNSRM-EF - Medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

MSRM - Medicamento sujeito a receita médica

I. Introdução

A farmácia de oficina ou farmácia comunitária, entre os vários setores farmacêuticos, é a área mais representativa para a população e a que compreende um maior número de profissionais. (1)

O farmacêutico é um “especialista do medicamento” e um “agente de saúde pública”.

(1) Para além da administração de medicamentos, gestão da terapêutica, deteção de doentes de risco e doenças precoces, determinação de parâmetros bioquímicos, é também da sua responsabilidade, a promoção da literacia em saúde. (2) O Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, que sofreu alterações em 2015 através da Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro, diz que “o exercício farmacêutico tem como objetivo essencial o cidadão em geral e o doente em particular”. (3)

Assim sendo, o farmacêutico enquanto “agente de saúde pública” tem vindo a ganhar destaque e as suas funções estão muito mais além que o medicamento.

O plano curricular do MIFC engloba a realização de um estágio em farmácia comunitária, onde os alunos têm a possibilidade de aplicar os conhecimentos e competências adquiridos durante o seu percurso académico e fomentar a sua formação enquanto futuro profissional farmacêutico. Tive a oportunidade de realizar o estágio curricular na Farmácia dos Olivais (FO), com a duração de 810 horas, tendo iniciado no dia 5 de abril de 2021 e terminado no dia de julho de 2021, sob a orientação da Dra. Ana Maria Tadeu Brandão.

O presente relatório, escrito no âmbito do plano de estágio, tem como objetivo descrever as atividades e funções que desempenhei ao longo do mesmo na FO. Em primeiro lugar, apresento e contextualizo a farmácia. Seguidamente, apresento uma análise dos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidas ao longo do estágio na FO, sob formato de análise **SWOT** (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Contextualização da farmácia

A FO localizada na Rua Bernardo de Albuquerque n.º141, na freguesia de Santo António dos Olivais, em Coimbra, é propriedade da Cristina Almiro e Castro – Farmácia Unip. Lda. e tem como direção técnica o Dr. Diogo Dias. A farmácia encontra-se aberta todos os dias, com um horário de funcionamento de segunda-feira a sexta-feira, das 8h30 às 24h, aos sábados, das 9h às 24h, e aos domingos e feriados das 10h30 às 24h. Apresenta um período de funcionamento que lhe confere vantagem e competitividade em relação às outras farmácias.

Possui uma população-alvo bastante diversificada, que abrange todas as faixas etárias, desde jovens a idosos. Todos os dias há elevado fluxo de utentes, muitos deles fidelizados, devido, não só, ao acompanhamento e cuidados farmacêuticos, mas também pela localização e horário privilegiado.

A equipa é constituída pelo Diretor-Técnico Dr. Diogo Dias, pelos Farmacêuticos Substitutos Dra. Ana Brandão, Dra. Catarina Silva, Dra. Margarida Batista, Dra. Mariana Duarte e Dr. Ricardo Parreira, pelos técnicos de farmácia – Dr. Pedro Silva, Dr. José Rafael Manuel e Dra. Sara Martins e pela Sra. D. Fátima Frias responsável pela limpeza e manutenção do espaço.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa da Farmácia dos Olivais

A FO é dotada de profissionais que desempenham um trabalho de excelência, tendo como principal propósito o utente e a satisfação das suas necessidades, saúde e bem-estar. Todos os elementos têm uma formação contínua, de forma a responder à diversidade de utentes e à evolução científica na área da saúde. Ao longo do estágio, quando apresentei alguma dúvida, toda a equipa se mostrou disponível para me auxiliar, de modo a cultivar conhecimentos e competências fulcrais para o meu futuro.

A notável união e espírito de equipa, entre os diferentes elementos, permitem agilizar a dinâmica de trabalho e criar um bom ambiente, que se sente e transcende para os seus utentes. Desde o primeiro dia do meu estágio, que esta equipa me recebeu como um dos seus elementos e graças a todos eles, durante este período, evolui e cresci, não só enquanto futura farmacêutica, mas também a nível pessoal.

3.1.2. Cuidados farmacêuticos, apoio a causas e colaboração com projetos

A FO tem ao dispor dos utentes vários serviços farmacêuticos, em que tive a oportunidade de contactar com alguns deles – medição de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis e Preparação Individualizada do Medicamento (PIM).

Quanto ao apoio a causas, percebi que o farmacêutico pode estar ligado a ações de solidariedade e marcar a diferença na comunidade. A farmácia tem várias parcerias, entre elas, a Liga Portuguesa Contra o Cancro, o programa Abem e também com alguns lares e instituições. Durante o estágio participei na Recolha de Bens para a Acreditar, uma Associação de Pais e Amigos de Crianças com Cancro, que decorreu durante o mês de junho como marco do Dia Mundial da Criança.

Colabora com alguns projetos, como é o caso do ValorMed, que é uma associação sem fins lucrativos responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora e uso.

3.1.3. Planificação do estágio

A planificação do meu estágio na FO foi muito bem conseguida, onde tive a possibilidade de realizar um pouco de todas as atividades do quotidiano de um farmacêutico comunitário, o que me permitiu ter uma aprendizagem gradual.

Iniciei o estágio no *BackOffice*, onde aprendi a rececionar encomendas – conferir PVP, as quantidades recebidas, prazos de validade, valor faturado e condições de embalagem. Seguidamente, realizava a arrumação dos medicamentos, uma tarefa muito importante em que aprendi o local e forma de arrumação, segundo a regra “first in, first out”, disposição por DCI e designação comercial, distinção ente MNSRM e MSRM, diferentes dosagens e formas de administração. Também realizei transferências entre farmácias, devoluções de produtos, verificação de prazos de validade, gestão de stocks, revisão e organização de receitas manuais.

Quando terminava as tarefas no *BackOffice*, observava atendimentos para aprender a dinâmica entre o farmacêutico e o utente e o funcionamento, na maioria das vezes, do sistema SIFARMA 2000®. Também aprendi a distinguir receitas eletrónicas e manuais, bem como analisar detalhadamente as receitas manuais – validade, assinatura do médico e respetiva vinheta, nº de utente ou de beneficiário, e conseqüente deteção de qual seria o plano de comparticipação a aplicar, existência de rasuras e nº de medicamentos prescritos. Posteriormente, também realizei a conferência do receituário, que apesar de existirem cada vez mais receitas eletrónicas, as farmácias ainda têm um volume significativo de receitas manuais que ao fim de cada mês têm de enviar para o centro de conferência.

Por fim, passei à fase de atendimento e aconselhamento ao balcão, sempre com grande auxílio por parte de toda a equipa, até mesmo quando adquiri alguma autonomia. Durante o estágio, percebi o papel importante que o farmacêutico tem no atendimento, nomeadamente, explicar e esclarecer tudo sobre os medicamentos e produtos e incentivar a adesão à terapêutica. Um atendimento completo e personalizado pode marcar a diferença na vida dos utentes e levar à sua fidelização na farmácia.

3.1.4. Horário privilegiado

A farmácia tem um período de funcionamento de segunda-feira a domingo com um horário alargado, o que me permitiu experienciar dois períodos distintos, diurno e noturno. Percebi as diferenças entre eles, tais como os tipos de atendimentos, situações e utentes. A partir de certa hora, o atendimento no período noturno realiza-se ao postigo.

Geralmente, no período diurno a maioria dos atendimentos são direcionados a jovens estudantes, utentes vindos do hospital e idosos, já no período noturno são essencialmente população jovem ativa que não tem oportunidade para ir durante o dia. Com o aproximar do verão com dias mais longos e quentes, foi notável a maior afluência durante o período noturno, principalmente, com pessoas que realizam passeio higiénicos e aproveitam para ir à farmácia, situações urgentes e utentes com receitas médicas.

O meu estágio decorreu ao longo de épocas diferentes, inverno e verão, o que me permitiu conhecer produtos distintos que tendencialmente saem mais especificamente num determinado período do ano.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Medicamentos manipulados

Muitas vezes, é necessário a execução de medicamentos manipulados devido a ajustes na terapêutica específica para um doente ou pelo facto dos seus constituintes apresentarem estabilidade reduzida. A sua preparação deve seguir as Boas Práticas de Farmácia, de modo a garantir a segurança, qualidade e eficácia destas formulações.

A FO tem um laboratório equipado e preparado para a realização de alguns protocolos. Apesar disso, esta tarefa representou um dos pontos mais fracos do meu estágio em farmácia comunitária, pois não tive a oportunidade de observar e participar em nenhuma execução, visto que cada vez menos são realizados medicamentos manipulados na farmácia comunitária.

A preparação de medicamentos manipulados é fundamental para aplicar os conhecimentos tecnológicos e galénicos adquiridos no MICF, sendo que o estágio pode ser a primeira oportunidade de tradução destes a um nível mais prático.

3.2.2. Transição para o novo módulo de atendimento SIFARMA®

O SIFARMA® é a ferramenta de gestão e atendimento utilizada pela FO. Durante o período de estágio, acompanhei parte da transição do SIFARMA 2000® para o novo módulo de atendimento SIFARMA®.

A maioria dos elementos da equipa da FO utiliza o SIFARMA 2000®, essencialmente devido às carências que ainda existem no novo *software*. Sendo assim, não contactei de igual forma com ambos os sistemas, pelo que não desenvolvi autonomia de atendimento no novo módulo de atendimento SIFARMA®.

3.2.3. Impacto da Pandemia COVID-19

Durante a pandemia, as farmácias representaram um papel fundamental na população, sendo, muitas vezes, o primeiro local a que os utentes recorrem.

A FO está totalmente equipada com dispensadores de álcool gel, sinalética de entrada e saída, bem como acrílicos de proteção utente-farmacêutico. Todas as normas de desinfeção são aplicadas para a segurança de todos.

Apesar da afluência de utentes continuar igualmente elevada, há um menor contacto visual e dificuldade de comunicação entre o farmacêutico e o utente, que é fundamental durante o atendimento. Os utentes permanecem menos tempo na farmácia e não visualizam, de igual forma, os lineares e não contactam diretamente com os produtos, o que dificulta o aconselhamento e vendas, principalmente, na área da dermocosmética.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Formações complementares

O farmacêutico está em contínua formação profissional, de modo a responder às diversificadas necessidades dos utentes e à constante inovação na área da saúde.

Durante o período laboral, assisti a algumas formações que ocorrem regularmente nas instalações farmácia, marcadas previamente pelo delegado de determinada marca, de acordo com a disponibilidade da farmácia. Muitas das formações presenciais, devido à pandemia COVID-19, passaram a ser via remota, mas a aprendizagem de toda a equipa não estagnou.

Ao longo do estágio, fui incentivada a assistir a estas formações (presenciais e *online*), fundamentais para exercer um melhor aconselhamento e acompanhamento dos utentes.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos esgotados

Durante o meu estágio, desde que comecei a dar entrada de encomendas até ao atendimento ao público, deparei-me com alguns medicamentos esgotados e o impacto que esta situação pode ter na vida do utente.

Neste caso, a FO tenta no máximo de 12 horas adquirir o medicamento, recorrendo aos seus fornecedores habituais e farmácias do grupo. Quando se encontram esgotados por um longo período de tempo, informa-se o utente para recorrer ao médico e lhe ser prescrito uma opção equivalente e ainda é reportada essa situação de falta ao Infarmed.

3.4.2. Locais de venda de MNSRM fora das farmácias

A implementação da Lei n.º 38/2055, de 21 de junho, permite a venda de MNSRM fora das farmácias. (4) Estas experienciaram a diminuição das vendas de medicamentos de bem-estar, cosméticos e MNSRM.

Os grandes grupos foram crescendo neste campo com elevado *merchandising*, essencialmente, em produtos de nutrição, saúde oral e veterinários. Estes pontos de venda mostram-se mais atrativos pela diversidade dos produtos, promoções e preços praticados bastante competitivos.

O ato farmacêutico não é cobrado pelo que, muitas vezes, é desvalorizado por parte da população. Sendo assim, era importante aumentar a sustentabilidade das farmácias, dinamizando este leque de produtos na farmácia, bem como os serviços farmacêuticos. Para isto, é preciso batalhar por atendimentos cada vez mais personalizados, conquistar clientes aos concorrentes e colocar à disposição dos utentes produtos e soluções que diferenciem a farmácia.

A FO tem ao dispor dos seus utentes vários tipos de serviços, tais como, consultas de nutrição, podologia, educação para a saúde do pé diabético, tabagismo, e para além das medições diárias dos parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis em horário alargado.

Para combater esta falha dos MNSRM, as farmácias possuem cada vez mais MNSRM-EF, o que torna bastante importante o nosso reconhecimento enquanto farmácia e o nosso aconselhamento nestes produtos.

4. A importância do farmacêutico

A farmácia comunitária é um estabelecimento de saúde que desempenha um papel relevante no sistema de saúde. Muitas vezes, é o primeiro local a que os pacientes recorrem, sendo um ponto fulcral aos cuidados de saúde primários.

O farmacêutico exerce várias funções, de modo a garantir a saúde e bem-estar do utente – desde a cedência de medicamentos, informação da posologia, efeitos adversos, contraindicações, até ao aconselhamento, acompanhamento e garantia da adesão do utente à terapêutica.

Ao longo do estágio, ocorreram vários episódios que caracterizam o valor do farmacêutico enquanto primeira escolha da população.

4.1. Caso Clínico: Infecções urinárias

Utente do sexo feminino com 35 anos, chega à farmácia e acha que está com uma infeção urinária. Apresenta vários sinais e sintomas, nomeadamente, vontade constante de urinar, ardor, dor e desconforto ao urinar. Dado ser uma situação recorrente, não queria perder tempo a ir ao médico e solicita um antibiótico.

Após várias questões feitas à utente, percebi que não apresentava nenhum sintoma típico de uma infeção urinária complicada, tais como, febre, náuseas, dor lombar, sangue na urina, entre outros. Expliquei que os seus sintomas indicavam uma infeção urinária não complicada e que existiam outras opções de tratamento e prevenção, sem recurso a antibióticos, como o Monuril® (5) e a Furadantina MC (6). Para além de ser um MSRM, a sua toma pode levar a resistências bacterianas, sendo que a sua toma deve ser limitada aquando é estritamente necessária.

Assim, como medidas farmacológicas aconselhei tomar um suplemento alimentar, o SYMBIOSYS® Cystalia, utilizado em casos de desconforto urinário persistente, que deve ser tomada 1 saqueta de pó orodispersível uma vez por dia durante, pelo menos, um mês. Este é constituído por probióticos, *Lactobacillus plantarum* LP02 e *Lactobacillus rhamnosus* LR02, associados ao arando vermelho, que impede que as bactérias adiram à parede da bexiga. Para completar o tratamento, visto esta situação acontecer frequentemente, para evitar recidivas, sugeri ADVANCIS® URITABS, para tomar 1 comprimido uma vez por dia após o pequeno-almoço. Este é constituído por arando vermelho e uva-ursina, com propriedades diuréticas, antisséticas e anti-inflamatórias, reforçado com frutooligosacáridos (FOS), que são fibras prebióticas que equilibram a flora normal das vias urinárias.

Aconselhei também várias medidas não farmacológicas, como beber muita água, reforçar a higiene, urinar e lavar a vagina após o ato sexual e usar roupa íntima larga e de algodão. Sugeri também Cecrisina® (7), composta por vitamina C, que vai acidificar a urina e melhorar a função imunológica, para tomar uma a duas vezes ao dia e gel íntimo Germisdin® Higiene Corporal para a lavagem da zona íntima a um pH ácido fisiológico (4,5-5,5), de modo preservar o equilíbrio da microbiota urovaginal.

A utente também referiu que diariamente usa casas de banho públicas. Neste sentido, aconselhei o uso de Lactacyd® Íntimo Toalhetes ou o spray Gyn-Phy Uriage®, ambos contêm ácido láctico e mantêm o equilíbrio da flora genital devido ao seu pH fisiológico. Estes dois produtos são soluções alternativas e práticas ao dia-a-dia da utente.

No final, disse à utente que em caso de não ocorrer melhoria dos sintomas ou até mesmo se agravarem dentro de 2 dias, para ir ao médico.

5. Considerações Finais

O estágio em farmácia comunitária é, de facto, uma etapa essencial no final do curso. A passagem pela FC é fulcral para o reconhecimento do papel do farmacêutico na cedência do medicamento ao utente, sendo a última etapa sob a sua supervisão no ciclo do medicamento.

Ao longo do estágio na FO, tive oportunidade de executar e experienciar várias tarefas que integram o dia-a-dia de um farmacêutico comunitário, que me permitiram consolidar as bases que me foram inculcadas durante o MICF. Aprofundei conhecimentos e cultivei capacidades fundamentais ao exercício da profissão Farmacêutica no futuro, de modo a responder às necessidades da saúde da nossa população.

Por fim, deixo um agradecimento especial a toda a equipa da FO por todo o carinho e acolhimento. Durante o período de estágio, todos eles me incentivaram por saber cada vez mais, contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal e consciencializaram para o papel relevante que o farmacêutico desempenha em promover a saúde e bem-estar do utente.

6. Referências Bibliográficas

- (1) PITA, João Rui; BELL, Victoria – **A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária.** *Debater a Europa*. 15 (2016) 197–215. doi: 10.14195/1647-6336_15_11.
- (2) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária.** [Consultado a 12 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- (3) Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro – Estabelece o regime jurídico de criação, organização e funcionamento das associações públicas profissionais. **Diário da República** n.º 173/2015, Série I de 2015-09-04, p. 7010–7048.
- (4) Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto – Estabelece o regime da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias. **Diário da República**, n.º 156/2005, Série I-A de 16 de agosto de 2005, p. 4763–4765.
- (5) Monuril® – Resumo das Características do Medicamento [Acedido a 12 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- (6) Furadantina MC – Resumo das Características do Medicamento [Acedido a 12 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- (7) Crecrisina® – Resumo das Características do Medicamento [Acedido a 12 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

MONOGRAFIA

“A inovação farmacêutica e o desenvolvimento de vacinas: o caso da COVID-19”

Sob orientação do Dr. António Augusto de Miranda Lemos Romão Donato

Lista de Abreviaturas

AMC - Compromisso de mercado antecipado

BARDA - Autoridade de Pesquisa e Desenvolvimento Biomédico Avançado

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CEPI - Coligação para Inovações na Preparação Epidémica

CMV - Citomegalovírus

cTAP - *Coronavirus Treatment Acceleration Program*

DNT - Doença não transmissível

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EUA - *Emergency Use Authorization*

FDA - *Food and Drug Administration*

HBV - Vírus da Hepatite B

HCV - Vírus da Hepatite C

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HPV - Papilomavírus humano

I&D - Inovação e Desenvolvimento

IF - Indústria Farmacêutica

LNP - Nanopartículas lipídicas

MERS - Síndrome Respiratória do médio Oriente

mRNA - RNA mensageiro

NHI - *National Institutes of Health*

NIAID - Instituto Nacional de Doenças infecciosas e Alergias

OMS - Organização Mundial de Saúde

PEI - Programa Expandido de Imunizações

PHEIC - Emergência de saúde pública de interesse internacional

PI - Propriedade Intelectual

SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave

USD - *United States Dollar*

Resumo

A inovação farmacêutica representa um grande valor social e económico para a sociedade e é fulcral para qualquer sistema de saúde da atualidade. A geração de inovação é a chave da IF, que tem um papel fundamental no desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas e tratamentos capazes de transformar a vida da população. A IF tem contribuído para o aumento da qualidade e da esperança média de vida.

As vacinas têm grande impacto na saúde pública e são uma das tecnologias mais eficazes e económicas no combate a doenças infecciosas. Ao longo dos anos, têm ocorrido surtos de doenças infecciosas – SARS, gripe H1N1, MERS, Ébola, Zika, febre de Lassa, entre outros – que são fortes indícios da falta de preparação de uma resposta a epidemias que requereriam um rápido desenvolvimento e distribuição de vacinas a nível mundial.

Com a situação pandémica da COVID-19, renasceu o interesse pelo desenvolvimento de estratégias de I&D para prevenir, tratar e controlar estes vírus. Um conjunto de vários fatores contribuiu para a evolução do ecossistema de inovação e desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes a um ritmo sem precedentes.

Apesar de o mundo não estar preparado para esta emergência de saúde pública, a COVID-19 trouxe grandes mudanças nos investimentos em doenças infecciosas, desenvolvimento de medicamentos e programas regulamentares. No futuro, será fundamental garantir um ecossistema de inovação sustentável. A humanidade terá de estar pronta responder a estas ameaças globais à saúde, reduzindo o seu impacto na população.

Palavras-chave: COVID-19; doenças infecciosas; emergência de saúde pública; inovação farmacêutica; I&D; vacinas.

Abstract

Pharmaceutical innovation represents a great social and economic value for society and is central to any healthcare system today. Generating innovation is the key to IF, which has a fundamental role in the development of new drugs, vaccines and treatments capable of transforming the lives of the population. The IF has contributed to the increase in quality and average life expectancy.

Vaccines have a major impact on public health and are one of the most effective and affordable technologies to fight infectious diseases. Over the years, outbreaks of these diseases have occurred – SARS, H1N1 flu, MERS, Ebola, Zika, Lassa fever, among others. These are strong indications of the lack of preparation for an epidemic response, that would require rapid development and worldwide vaccine distribution.

With the pandemic situation of COVID-19, interest in the development of R&D strategies to prevent, treat and control these viruses was reborn. Several factors have contributed to the evolution of the ecosystem of innovation and development, of safe and effective vaccines, at an unprecedented pace.

Although the world is unprepared for this public health emergency, COVID-19 has brought major changes in investments in infectious diseases, drug development, and regulatory programs. In the future, it will be essential to ensure a sustainable innovation ecosystem. Humanity will have to be ready to respond to these global health threats, reducing their impact on the population.

Keywords: COVID-19; infectious diseases; public health emergency; pharmaceutical innovation; R&D; vaccines.

I. Introdução

A vacinação é das intervenções médicas com maior relevância para a humanidade, que em conjunto com as boas práticas de higiene e antibióticos, eliminaram parte substancial da mortalidade associada às doenças infecciosas. Desde o final do século XVIII, quando Edward Jenner começou o desenvolvimento de vacinas, ocorreram melhorias significativas na saúde pública, afirmando-se como uma das tecnologias médicas mais seguras, eficazes e económicas. Segundo a OMS, as vacinas previnem 2,5 milhões de mortes por ano: a cada minuto são salvas cinco vidas no mundo. (1) A grande conquista da sociedade do século XX deu-se no campo das doenças infecciosas, que era uma das principais causas de morte infantil, e que permitiu um aumento da qualidade de vida nos países desenvolvidos e a melhoria das condições de vida nos países em desenvolvimento. O novo modelo de sociedade do século XXI, apresenta necessidades diferentes, resultantes do envelhecimento da população, infeções emergentes e da pobreza em países em desenvolvimento. (2)

Nas últimas décadas, surgiram novas tecnologias que revolucionaram o desenvolvimento de vacinas mais seguras e eficazes contra agentes patogénicos, causadores de doença, que através das abordagens empíricas não poderiam ser eficazmente controlados. Estas incluem a tecnologia de DNA recombinante, gliconjugação, vacinologia reversa, novos adjuvantes, biologia sintética e *design* de vacinas com base na estrutura, que proporcionam um futuro promissor neste campo. As novas tecnologias são capazes de enfrentar desafios e orientar o desenvolvimento de futuras vacinas para muitas doenças, não só para doenças infecciosas, mas também na área oncológica. (3) Um exemplo, são as vacinas de mRNA que são uma abordagem muito promissora pela sua alta potência, capacidade de rápido desenvolvimento e fabrico em larga escala. (4)

A inovação é a chave para a melhoria da saúde a nível mundial, tendo grande impacto económico e social. A inovação biomédica e as novas tecnologias médicas no combate a doenças infecciosas – como HIV, tuberculose, hepatite e malária, responsáveis por 1/4 das mortes a nível mundial e mais de 2/3 das mortes de crianças com menos de 5 anos – têm a capacidade de assegurar grandes benefícios sociais. (5) Apesar disso, as vacinas preventivas não têm sido o grande foco dos investigadores biomédicos e das instituições académicas, ao contrário de outros medicamentos terapêuticos, incluindo pequenas moléculas e produtos biológicos complexos, para o tratamento de doenças crónicas não transmissíveis. Houve vários sinais de desaceleração da inovação que se traduziram num menor pipeline de vacinas candidatas a avançar para ensaios clínicos, e na manutenção e/ou surgimento de várias necessidades não atendidas, que incluem doenças endémicas em países desenvolvidos e em

desenvolvimento. A falta de vacinas preventivas para doenças infecciosas pode dever-se à falta de oportunidades científicas, custo do desenvolvimento e regime regulatório. (6)

Nas últimas décadas, a humanidade foi exposta a vários surtos de doenças infecciosas emergentes e reemergentes que demonstraram a fragilidade dos sistemas de saúde e da economia mundial. O ambiente de I&D passou a incluir doenças infecciosas pandémicas, com base em surtos recentes – SARS, pandemia da gripe H1N1, MERS, Ébola, Zika, vírus Lassa e a atual pandemia COVID-19 – que fizeram regressar o interesse no desenvolvimento de estratégias para prevenir, tratar e controlar vírus com elevado potencial epidémico. (7,8) Esta evolução foi notável no decorrer da pandemia do SARS-CoV-2, em que os investigadores e a IF desenvolveram e produziram uma vacina segura a um ritmo sem precedentes. No ecossistema de inovação podem ser identificados vários fatores de aceleração: fatores com base tecnológica, fatores regulatórios e de estratégia de I&D, fatores de colaboração e alianças estratégicas, fatores de financiamento, fatores de produção em larga escala e estratégias de distribuição. (9)

Dada a emergência de saúde pública, as empresas farmacêuticas cumpriram o desafio de desenvolver vacinas seguras e eficazes no espaço temporal de um ano. Todos estes processos biotecnológicos nunca tinham sido alcançados a esta escala. O desafio colossal que se segue é assegurar que a capacidade de abastecimento de vacinas corresponde às necessidades mundiais.

A PI é a principal ferramenta para o desenvolvimento de novos conhecimentos, para gerar inovação. (10) Perante um cenário de escassez de vacinas e desigual acesso em países mais pobres, surgem muitas divergências na comunidade científica e política. Será o levantamento das patentes a solução para os problemas da cadeia de abastecimento?

Países de baixa e média renda, que representam cerca de 85% da população mundial, podem não ter recursos para comprar quantidades suficientes de vacinas COVID-19 pelo que é fulcral definir estratégias que garantam a sua acessibilidade e financiamento para estas populações.

Atualmente, em Portugal não há capacidade industrial biotecnológica para produzir vacinas COVID-19. Estas utilizam tecnologias complexas com processos de produção robustos que exigem recursos humanos e infraestruturas qualificadas. (11) Neste sentido, surge a questão relativa ao posicionamento de Portugal neste nível de inovação biofarmacêutica e sobre o grau de preparação do país para eventos futuros.

A atual emergência de saúde pública é a temática mais debatida pela IF, pelas grandes Agências de Saúde, organizações e governos de todo o mundo.

Por essa mesma razão, a presente monografia pretende abordar o ambiente de evolução tecnológica e de inovação de vacinas, num momento de desenvolvimento sem precedentes na resposta aos surtos epidémicos recentes. Também é objetivo debater lacunas e questões verificadas no curso da pandemia, que serão muito importantes para a preparação de futuros eventos. Por fim, equacionar qual será o impacto da pandemia no futuro da inovação em vacinas.

2. Vacinas e a sua relevância social

A vacinação é das intervenções médicas com maior relevância para a humanidade, que em conjunto com as boas práticas de higiene e uso racional de antibióticos, eliminaram parte substancial da mortalidade associada às doenças infecciosas que afetam milhões de pessoas a nível mundial. (1) Destaca-se a erradicação da varíola, a eliminação praticamente total da poliomielite e a redução significativa da incidência e taxa de mortalidade destas doenças a nível mundial. (3,10) O aumento do conhecimento sobre os agentes patogénicos em conjunto com a evolução das tecnologias, permitiu o desenvolvimento de vacinas contra várias doenças infecciosas, tais como antraz, parotidite epidémica, cólera, difteria, febre tifoide, gripe, hepatite A e B, pneumonia, poliomielite, rubéola, sarampo, tétano, tuberculose, varíola e varicela. (12)

Segundo a OMS, as vacinas previnem 2,5 milhões de mortes por ano: a cada minuto são salvas cinco vidas no mundo. (1) As vacinas continuam a ter um papel fulcral na redução e eliminação de doenças infecciosas virais e bacterianas que tradicionalmente afetam a população infantil. A introdução dos programas de imunização reduziu substancialmente a mortalidade de crianças com menos de 5 anos – de 93 mortes (1990) para 39 mortes (2018) por 1.000 nascidos vivos. (13)

Durante muito tempo as vacinas eram desenvolvidas e testadas empiricamente sem a intervenção de imunologistas. Existem lacunas e falta de conhecimento imunológico base sobre agentes patogénicos alvo muito difíceis de atacar, fundamental para o controlo de potenciais surtos que intimidam a segurança da saúde global, como o SARS, MERS, Ébola e a COVID-19. (13)

Segundo a OMS, as vacinas são uma das intervenções médicas mais económicas e eficazes, capazes de salvar milhões de vidas todos os anos. (12)

2.1. Breve história das vacinas

Um dos temas mais fascinantes da história da ciência é a descoberta das vacinas e do seu impacto na longevidade e saúde da humanidade. A primeira vacina foi descoberta há mais

de 300 anos. Na Índia e na China, realizava-se uma prática que consistia na exposição da pele a material de crostas de lesões de varíola. Esta induzia proteção, mas muitos pacientes desenvolviam a doença. (14) Nos séculos XVII e XVIII, a Europa enfrentou epidemias de varíola. (13)

A história das vacinas teve início em 1796 com Edward Jenner, um médico britânico, (14) que observou que as leiteiras com infecções leves de varíola bovina não contraíam a doença e que este material podia conferir imunidade. A primeira tentativa experimental foi realizada numa criança de 8 anos, James Phipps. (13) Jenner contribuiu muito para o avanço da medicina, pela técnica de inoculação e introdução do conceito de prevenção de doenças, com grande impacto na erradicação da varíola em 1979, um grande marco na história da saúde pública. (14) Os seus trabalhos são a base das vacinas profiláticas e o conceito de vacina provém de “Vacca” que significa vaca. (2)

Quase 100 anos depois, com maior compreensão sobre o mecanismo de infeção, Louis Pasteur introduziu tecnologias de vacinas, ao expor pessoas a microrganismos mortos ou atenuados, de forma muito rudimentar, pelo que surgiam muitas dúvidas sobre a sua segurança. Temos como exemplo, a primeira vacina contra a raiva¹. (10) A partir desse momento, no século XX, foram desenvolvidas vacinas para muitas doenças que protegem a população de infeções que antes seriam fatais. Atualmente, existem várias doenças que podem ser prevenidas através das vacinas.

Os programas de vacinação introduzidos na década de 1950, foram uma ferramenta crucial para a saúde pública, com grande impacto na saúde infantil. Em 1974, a OMS implementou o PEI com seis vacinas infantis básicas (difteria, parotidite epidémica, tétano, poliomielite, sarampo e tuberculose) que aumentaram os níveis de imunização, de 5% (1980) para 80% a nível mundial. (15) Apesar da vacinação ser um grande triunfo na última década, a cobertura das vacinas aumentou 5% e depois estagnou. (14)

2.2. Necessidades médicas do século XXI

A saúde é o valor mais importante da nossa sociedade. Os avanços substanciais da sua otimização traduzem-se tanto no aumento da qualidade de vida nos países desenvolvidos, como na melhoria das condições de vida nos países em desenvolvimento. A vacinação teve um papel fulcral no século XX, permitindo conquistas no campo das doenças infecciosas, que eram as principais causas de morte infantil. O modelo de sociedade do século XXI apresenta

¹ o vírus foi cultivado num tecido cerebral de coelho e induziu doença autoimune em aproximadamente uma a cada 3.000 crianças imunizadas.

necessidades diferentes, devidas ao envelhecimento da população, infeções emergentes e à pobreza existente em países em desenvolvimento. (2)

O desenvolvimento de vacinas está assente essencialmente em três áreas: o campo das doenças infecciosas para as quais ainda não há vacinas disponíveis ou requerem técnicas mais eficazes; as vacinas terapêuticas, que têm vindo a ganhar relevância na I&D de doenças infecciosas crónicas e DNT's; por último, vacinas direcionadas a grupos-alvo específicos. (10)

BACTÉRIAS		VÍRUS		RECÉM-NASCIDOS CRIANÇAS ADOLESCENTES ADULTOS IDOSOS GRÁVIDAS
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TB)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Vírus Hepatite C (HCV)	Enteroviroses	
<i>Streptococcus Grupo A</i> (GAS)	<i>Haemophilus influenzae</i>	Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Ébola	
<i>Streptococcus Grupo B</i> (GBS)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Febre Hemorrágica de Marburg	Dengue	
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Clostridium difficile</i>	Vírus sincial respiratório (RSV)	Parvovírus	
<i>Shigella e E. coli</i>		Citamegalovírus (CMV)	Norovírus	
<i>Salmonella</i>		Vírus Epstein Barr (EBV)	SARS-CoV-2	
<i>Clamídia</i>		Vírus do herpes simples (HSV)		
PARASITAS		VACINAS TERAPÊUTICAS		
<i>Plasmodium</i>	<i>Brucella</i>	Doenças infecciosas crónicas	Alergias	
<i>Leishmania</i>	<i>Cryptosporidium</i>	Cancro		
<i>Schistosoma</i>	<i>Entamoeba</i>	Doenças autoimunes		
<i>Trypanosoma</i>		Doenças inflamatórias		

Figura 1- Doenças e populações alvo no desenvolvimento de vacinas no século XXI. (Adaptado de: I. Delany, R.Rappuoli, E.De Gregorio - Vaccines for the 21st century.) (3)

Ambiente de mudança. O aumento da esperança média de vida é um dos maiores sucessos nos países desenvolvidos. Evoluiu dos 35 anos (1750) e 45 anos (1940), com as principais causas de morte devidas a doenças transmissíveis (1,2) para um valor que ultrapassa os 80 anos, sendo as principais causas de morte devidas a DNT's, como a doença isquémica do coração, acidente vascular cerebral e doenças oncológicas. Outras causas de morbilidade crescente, são a diabetes, doença de Alzheimer e doenças neurodegenerativas.

A vacinação é uma prevenção primária para diversas idades e grupos-alvo – adultos, idosos, adolescentes, mulheres grávidas, pessoas com doenças crónicas com o sistema imunológico comprometido. (3) A diminuição do número crianças e jovens adultos e o aumento da população de idosos (Gráfico 1), tem como consequência um aumento das doenças e condições crónicas e a procura por cuidados médicos por este grupo-alvo recente (1), com grande impacto nos gastos em saúde. (16)

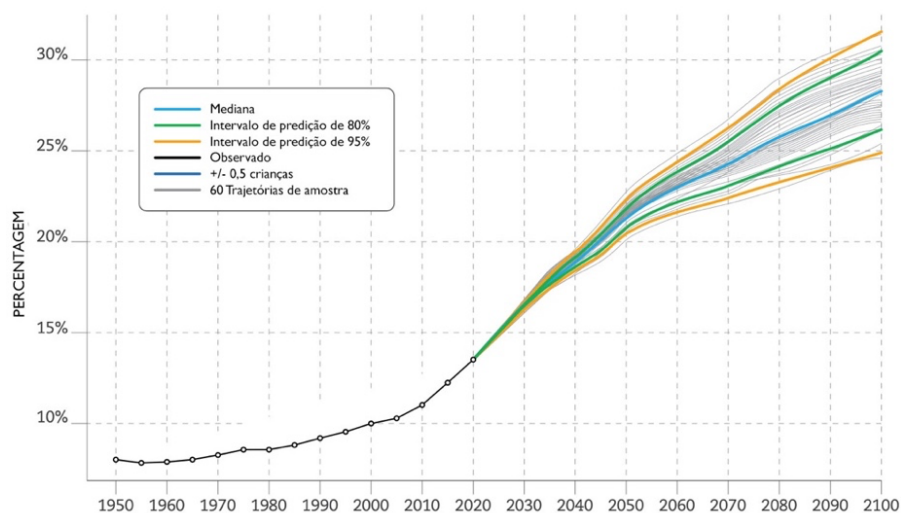


Gráfico I - Gráfico com a percentagem de população com 60 ou mais anos. (Reproduzido de: IFPMA: Facts and Figures 2021: The pharmaceutical industry and global health. (2021)) (16)

Uma população envelhecida está associada ao aumento das doenças crónicas, na maioria a DNT's (Gráfico 2) (16), mas com o sistema imunológico mais desprotegido contra infeções para as quais seriam imunes.

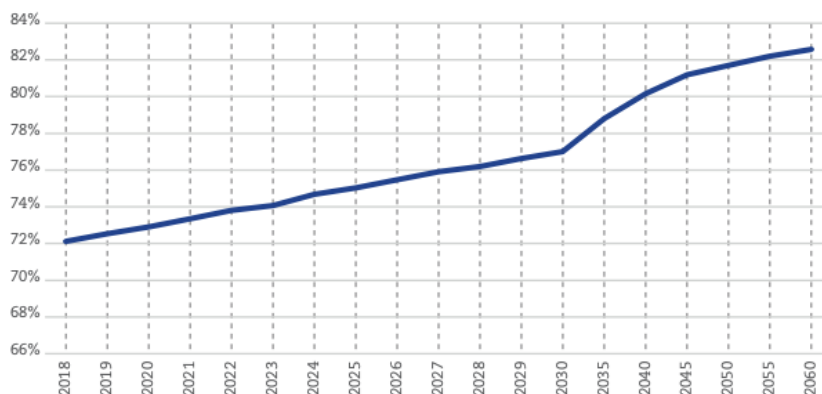


Gráfico 2 - Gráfico com a projeção da percentagem de causas de morte por DNT's ao longo dos anos. A nível mundial, 70% das mortes são devidas a DNT's, em que $\frac{3}{4}$ ocorrem em países de baixa e média renda. (17) (Reproduzido de: IFPMA: Facts and Figures 2021: The pharmaceutical industry and global health. (2021)) (16)

Esta faixa etária é mais vulnerável a adquirir doenças infecciosas provocadas por certos vírus (influenza, meningococo, estreptococo do grupo B, pneumococo, vírus sincicial respiratório e vírus varicela zoster), que implica vacinação com maior frequência e vacinas potencializadas por adjuvantes capazes de estimular o sistema imunológico envelhecido. (2) Outra necessidade dos idosos é a imunidade relativa a infeções bacterianas² resistentes a

² *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Candida spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*.

antibióticos, muitas vezes obtidas no decurso de hospitalizações. Por último, existe a necessidade de reduzir doenças que podem ser evitadas através da administração de vacinas a pessoas com doenças crónicas, tais como a diabetes, doenças cardiovasculares e respiratórias. (16)

Doenças infecciosas. A IF fez vastos progressos no desenvolvimento de vacinas, mas existem muitos desafios para as doenças infecciosas emergentes e reemergentes e doenças tropicais negligenciadas endémicas. (18) As doenças infecciosas emergentes englobam novos agentes patogénicos que nunca tinham causado doenças em humanos (MERS-CoV, SARS-CoV e HIV/AIDs na década de 1980), e as doenças reemergentes com um aumento do número de casos (vírus Zika, Ébola, Nilo Ocidental e febre amarela). (19)

A população mundial tem vindo a aumentar, bem como os hábitos de viagem e o contacto entre as pessoas de todas as partes do mundo. Estes fatores associados às mudanças climáticas favorecem o aparecimento de antigos e novos agentes patogénicos, que são uma real ameaça de pandemia global. (20)

Nas últimas décadas, a falta de preparação geral para pandemias foi exposta após vários surtos de infeções graves com rápida disseminação, que requerem um desenvolvimento acelerado e ampla distribuição de vacinas contra agentes patogénicos desconhecidos. (20) As infeções não incluem apenas os “big three” – malária, HIV e tuberculose – mas também surtos recentes de doenças infecciosas significativas, como o SARS, gripe suína H1N1, MERS, Ébola, Zika, febre de Lassa e a atual pandemia da COVID-19. (7)

Existe falta de conhecimento sobre a identidade, epidemiologia e patogénese de agentes infecciosos que aparecem pela primeira vez numa determinada área geográfica, como por exemplo, o caso dos novos coronavírus ou das novas variantes da influenza. Apresentam potencial de propagação para além do reservatório zoonótico, o que torna difícil prever um futuro surto. A OMS (21) e o NIAID (22) publicaram uma lista de prioridades para a pesquisa de agentes patogénicos, que inclui vírus, bactérias, protozoários e fungos. (7)

Da profilaxia à terapêutica. O paradigma do desenvolvimento e uso de vacinas mudou, indo para além da prevenção, adicionando como foco o tratamento de doenças. (23) As denominadas vacinas terapêuticas, através da imunização com sequências específicas de DNA ou peptídeos, apresentam resultados promissores contra novas doenças alvo: infeções crónicas e DNT's. As vacinas recorrem ao sistema imunológico da pessoa para a imunoterapia do cancro, tuberculose e HIV. (2)

No cancro, as vacinas terapêuticas que induzem respostas imunes contra antígenos específicos são mais estudadas, devido aos desafios intrínsecos do desenvolvimento de terapêuticas eficazes nesta área terapêutica e à necessidade de direcionar o tratamento. (23) Os investigadores têm concentrado os seus trabalhos no desenvolvimento de tratamentos para cancros que podem ter origem em doenças infecciosas crónicas³, já existindo algumas vacinas licenciadas (HBV e HPV) (1), ou não estão associados a agentes infecciosos⁴ (cancro da mama, colorretal e próstata). Estes últimos, podem ser prevenidos através de vacinas com antígenos específicos expressos pelas células tumorais, capazes de estimular a imunidade protetora precoce contra tumores. (2) Em 2010, foi licenciada a primeira vacina terapêutica para o cancro de próstata, aprovada pela FDA, a Provenge[®], fabricada pela Dendron Corporation.

No futuro, a vacinação pode otimizar a terapia contra o cancro e os pacientes vacinados poderão retardar vários tipos de cancro entre 10 a 20 anos ou mesmo para sempre. (1)

2.3. Evolução da tecnologia das vacinas

Nas últimas décadas, têm ocorrido mudanças na abordagem do desenvolvimento de vacinas com tecnologias, mais seguras e eficazes, contra doenças que anteriormente não poderiam ser eficazmente direcionadas. (24) Na época de Pasteur, o desenvolvimento tinha como base abordagens empíricas – microrganismos mortos ou vivos atenuados – que estimularam o desenvolvimento de vacinas no século XX.

Nos anos de 1940, a descoberta de que os vírus poderiam ser cultivados em células animais levou ao desenvolvimento de vacinas que ainda hoje são utilizadas, incluindo poliomielite inativada, sarampo e mais recentemente, rotavírus.

Na década de 1970, deu-se o início da era da engenharia genética. (25) A técnica “glicoconjugação” que consiste em ligar proteínas a um revestimento externo formado por polissacarídeos, existente em muitas bactérias, capaz de aumentar muito a reação imunológica. Esta técnica é utilizada nas vacinas contra *Haemophilus influenzae tipo B* (Hib), estreptococos e várias vacinas meningocócicas, fundamentais na redução da mortalidade infantil em países em desenvolvimento. Foram introduzidos adjuvantes, capazes de aumentar as respostas imunológicas, administrados em conjunto com os antígenos. O único aprovado era o sal de

³ Cancro do estômago, causado pelo *Helicobacter pylori*; do fígado, causada pelos vírus da HPV e HCV; e o colo do útero, causado pelo HPV; para além do linfoma de Burkitt e carcinoma da nasofaringe, causado pelo vírus Epstein-Barr.

⁴ Cancro da mama, do cólon, da próstata, entre outros.

alumínio, mas têm sido desenvolvidos novos adjuvantes capazes de potenciar mais as respostas imunológicas.

Na década de 1980, surgiu a biologia molecular e deu-se uma revolução na biotecnologia, que transformou os cuidados de saúde. Um dos grandes exemplos é a tecnologia de DNA recombinante, utilizada no desenvolvimento da primeira vacina de proteína recombinante contra a hepatite B. (25)

Em 1990, teve início o sequenciamento do genoma completo e ocorreram avanços na bioinformática que criaram um novo rumo para o desenvolvimento de vacinas. O biotecnologista Craig Venter, publicou o primeiro genoma de um organismo livre em 1995, que facilitou o sequenciamento do genoma de outros microrganismos no final do século XX.

A “vacinologia reversa” é um avanço muito importante, que consiste na análise de todo o genoma patogénico, com recurso à bioinformática, para encontrar possíveis genes alvos de vacinas, como proteínas da membrana externa. Os alvos são produzidos por via sintética e avaliados em modelos animais. A primeira vacina desenvolvida através desta técnica foi a Bexsero® para a doença meningocócica do grupo B, pela empresa Novartis Vaccines and Diagnostics®, e aprovada pela EMA (2013) e FDA (2015). Esta técnica associada a outras técnicas microbiológicas levou os investigadores a sintetizar vacinas de DNA *in vitro* sem o cultivo do microrganismo. Esta evolução tecnológica pode contribuir para acelerar o ecossistema de I&D. Por exemplo, investigadores formularam vacinas contra a gripe aviária A (H7N9) em apenas um mês. (10)

Nas últimas décadas deram-se grandes avanços com uma melhor compreensão da interação agente patogénico-hospedeiro. As investigações científicas levaram ao desenvolvimento de novos tipos de vacinas que desencadeiam respostas imunes mais seguras. Existe também uma maior compreensão do sistema imunológico humano e o desenvolvimento de novos adjuvantes. (10,25) Na Europa, foram licenciadas emulsões de óleo em água e adjuvantes à base de lipossomas. Por exemplo, o adjuvante AS04 (GlaxoSmithKline) composto por sal de alumínio e o agonista MPL do receptor Toll-like (TLR), licenciado para uma vacina contra o HPV. (24)

As novas tecnologias – partículas virais, utilizadas no desenvolvimento de uma vacina contra o HPV, as vacinas de ácido nucleico e as vacinas sintéticas – estão a revolucionar a área das vacinas. (10) Estas tecnologias aumentam as expectativas no controlo de doenças infecciosas e outras doenças que ainda não são passíveis de prevenção. Por exemplo, o enorme desafio das vacinas terapêuticas se tornarem uma realidade e no grande impacto que causarão no tratamento de certas doenças.

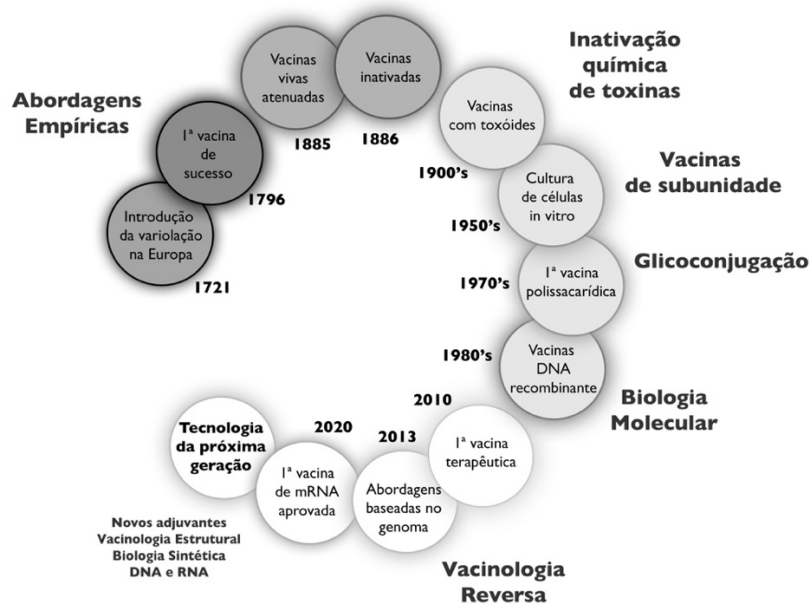


Figura 2 - Evolução da tecnologia das vacinas. (Adaptado de: Stevens H., K. Debackere, M. Goldman *et al.* – Vaccines: Accelerating Innovation and Access. *Global Challenges Report, WIPO* (2017)) (10)

Nas últimas décadas, surgiram novas tecnologias que levaram ao desenvolvimento de vacinas, longe das abordagens empíricas dos tempos de Pasteur – tecnologia de DNA recombinante, glicoconjugação, vacinologia reversa e muitas tecnologias emergentes, como novos adjuvantes, biologia sintética e *design* de vacina com base na estrutura – que proporcionam um futuro de muito sucesso neste campo (Figura 2). (10, 24)

2.4. Nova era do desenvolvimento de vacinas

Para além das vacinas convencionais – inativadas ou vivas atenuadas –, as novas plataformas de vacinas, mais potentes e versáteis, têm aumentado o conhecimento da imunologia das vacinas, que no futuro podem ser capazes de direcionar o desenvolvimento para a prevenção e tratamento de doenças infecciosas emergentes e novas doenças, como o cancro. (23)

O principal desafio das vacinas convencionais contra vírus emergentes não é a sua eficácia, mas sim, a necessidade de um rápido desenvolvimento e fabrico em escala, pelo que não se adequam às DNT's. (4) Estas incluem as vacinas vivas atenuadas, que têm risco de voltar a apresentar a sua forma altamente patogénica, e as vacinas inativadas que podem não ser suficientemente imunogénicas ou até desencadear uma patologia da doença aumentada. (23)

Uma plataforma de vacina é uma estrutura física *plug-and-play* que utiliza um veículo – um ácido nucleico, um vetor viral ou um lipossoma – aplicado a várias doenças. Caso a tecnologia seja licenciada, o processo de desenvolvimento de outras vacinas com a mesma

plataforma torna-se simplificado e só requer a substituição para o antígeno desejado ou do composto genético que desencadeia a resposta imune. Uma plataforma pode ser aplicada a várias tecnologias e várias doenças o que é particularmente relevante no desenvolvimento de vacinas infecciosas emergentes. Em contraste, as abordagens convencionais são aplicadas apenas a uma doença, como a estirpe anual da gripe, e o seu desenvolvimento pode demorar anos ou décadas. (26)

As novas tecnologias incluem as vacinas de subunidade, plataformas de vetores virais, sistemas de expressão e vacinas de ácidos nucleicos.

As vacinas de subunidade entregam antígenos como proteínas purificadas, o que permite uma maior segurança e escalabilidade do que as vacinas de vírus inteiros, devido à falta de requisito para a expressão de todos os componentes virais e à capacidade de expressar e purificar antígenos de interesse em grande quantidade. A maior desvantagem é serem menos imunogénicas, requerendo adjuvantes e toma de doses repetidas. Têm sido utilizadas várias abordagens para aumentar a sua imunogenicidade e estabilidade – vacinas de partículas semelhantes a vírus (VLP) e vacinas de nanopartículas (NP). Exemplos de vacinas candidatas VLP incluem: a Engerix® (contra HBV), a Cervarix® (contra HPV) da GlaxoSmithKline (GSK), Recombivax® (contra HBV) e Gardasil® (contra HPV) da Merck & Co, Inc. As vacinas de VLP que estão atualmente em ensaios clínicos incluem vacinas para malária, influenza, rotavírus, tuberculose, vírus zika e HIV.

As plataformas de vacinas de vetor viral consistem numa estrutura viral não patogénica, com a substituição dos genes virais por genes que codificam um antígeno específico. Esta tecnologia desenvolvida há quase quarenta anos, foi usada com sucesso em muitas espécies veterinárias. Até à pandemia COVID-19, só existia um vetor viral licenciado para uso humano – rVSV-ZEBOV para o vírus Ébola –, com outros vírus em desenvolvimento como vetores (poxvírus, adenovírus, herpesvírus, arenavírus, retrovírus, paramixovírus e flavivírus, entre outros). Esta tecnologia está a ser utilizada no desenvolvimento de vacinas COVID-19 com o adenovírus como vetor, tal como será abordado mais à frente.

A eficácia das vacinas de DNA já tinha sido demonstrada *in vitro* e em modelos animais, mas só algumas foram aprovadas para uso veterinário. Esta tecnologia também consta no pipeline em desenvolvimento das vacinas COVID-19. O desenvolvimento de vacinas de mRNA teve início alguns anos mais tarde, pela instabilidade intrínseca do mRNA em comparação com o DNA.

Este campo ganhou ênfase ao longo dos anos pelas várias vantagens: custo-benefício, facilidade de *design* e rápida produção, e bom perfil de biossegurança, sem recurso a produtos

virais potencialmente perigosos. Apesar disso, é uma tecnologia muito recente que requer mais pesquisas de eficácia e segurança. (23, 26)

Os investigadores têm desenvolvido outras plataformas de vacinas emergentes como por exemplo, a OMNIVAX que é “first-in-class imuno-material-based” desenvolvida por uma equipa do Wyss Institute da Universidade de Harvard, para criar vacinas profiláticas e terapêuticas. (27) Várias organizações trabalham no desenvolvimento de novas plataformas com o objetivo de criar vacinas versáteis *plug-and-play*.

As tecnologias de plataforma de vacinas são um nicho de mercado, aplicadas apenas à produção de vacinas, com o objetivo de tratar e prevenir muitos problemas de saúde: doenças infecciosas, parasitárias, oncológicas, autoimunes e alergias. Têm sido relevantes na resposta a novas doenças com potencial epidémico e pandémico, como é o caso do Ébola, Zika e mais recentemente COVID-19. (26)

2.4.1. Tecnologia de mRNA

No início dos anos 90, o mRNA foi considerado viável para a transferência de genes *in vivo* em animais, mas não despoletou um investimento no desenvolvimento desta terapêutica. (23, 28) O mRNA apresentava certos obstáculos como, instabilidade, alta imunogenicidade inata e uma entrega não eficiente *in vivo*. O panorama mudou durante a primeira década do século XXI, devido às grandes inovações em tecnologia e investimentos em I&D que tornaram o mRNA uma ferramenta promissora para o desenvolvimento de vacinas. (4)

Esta tecnologia tem demonstrado vantagens comparada às vacinas convencionais e vacinas de DNA. Em relação às vacinas convencionais, as de mRNA expressam apenas um antígeno específico que induz uma resposta imune direcionada. Promove a resposta imune humoral e celular e induz o sistema imune inato. Em relação às vacinas de DNA é mais eficaz, não requer a entrada nuclear, e segura, com baixa probabilidade de integrar aleatoriamente o genoma. Em acréscimo, a expressão dos antígenos é transitória, pois o mRNA é rapidamente degradado por processos celulares. A tecnologia tem uma produção simples e permite um fabrico rápido, barato e em escala. A plataforma de vacina é flexível, a substituição do antígeno codificado não tem implicações nas características físico-químicas, o que possibilita uma produção padronizada. (28) As vacinas de mRNA demonstram ser uma boa alternativa face às convencionais devido à sua precisão, bom perfil de segurança e simplicidade de fabrico.

Ao longo dos anos, a área das vacinas de mRNA tem crescido exponencialmente, com a recolha de vários dados pré-clínicos e ensaios clínicos em humanos. Esta tecnologia tem o potencial de ultrapassar vários obstáculos sentidos no passado no desenvolvimento de vacinas

para doenças infecciosas e oncológicas. (29) De facto, as primeiras vacinas COVID-19 a receber aprovação utilizaram esta tecnologia – mRNA BNT162b2 (BioNTech/ Pfizer) e mRNA-1273 (Moderna) – tal como será abordado mais à frente.

Nas doenças oncológicas, as vacinas são alternativas promissoras de tratamento. Podem ter como alvos antígenos associados ao tumor, expressos em células cancerígenas, por exemplo os fatores associados ao crescimento ou antígenos típicos das células malignas. Os primeiros estudos foram publicados há mais de duas décadas, e a partir daí, foi demonstrada a viabilidade destas vacinas para estas doenças em vários ensaios pré-clínicos e clínicos. (4) A tecnologia de mRNA tem como principal foco o cancro (Gráfico 3). (28)

Nas doenças infecciosas, as abordagens convencionais não têm respondido a vários vírus que provocam infeções crónicas e repetidas como, HIV, vírus do herpes simples e vírus sincicial respiratório. Acresce, o tempo longo de desenvolvimento e aprovação de vacinas, inadequado na resposta a surtos de doenças, como o surto de 2014-2016 dos vírus Ébola e Zika. Para as doenças infecciosas emergentes, as vacinas de mRNA apresentam as características de uma vacina ideal: bom perfil de segurança, versatilidade, *design* rápido e fabrico em escala cumprindo as boas práticas de fabrico. (4)

Existem vários tipos de vacinas de RNA: não replicável, que é uma cadeia de mRNA empacotada e entregue ao organismo, onde é absorvida para formar o antígeno; auto-replicante *in vivo*, em que a cadeia de mRNA do agente patogénico é empacotado com mais cadeias de RNA responsáveis por garantir que é copiada quando estiver dentro de uma célula; células dendríticas *in vitro* não replicantes, em que estas são extraídas da corrente sanguínea do próprio paciente, e posteriormente devolvidas juntamente com a vacina de RNA para estimular o sistema imune. (30)

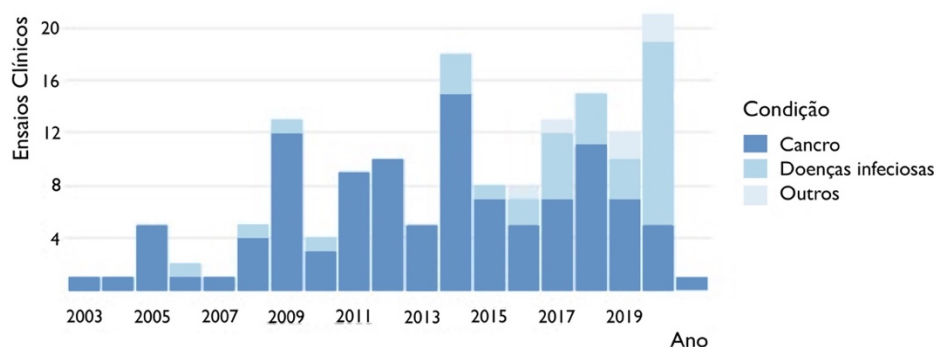


Gráfico 3 - Ensaio clínico de vacinas de mRNA registados por ano de acordo com o tipo de doença. Mais de 50% dos ensaios clínicos têm foco no tratamento de melanomas, cancro da próstata e cérebro, com a maioria dos ensaios nas fases iniciais (fase I e II). Existe falta de referências comparativas para o tratamento do cancro, o que dificulta a avaliação da eficácia, segurança e resposta imunológica da vacina. Nas doenças infecciosas, existem muitas vacinas convencionais para termo de comparação com

a tecnologia de mRNA. Esta também é promissora para outras doenças, tais como doenças cardiovasculares e diabetes tipo II. (Adaptado de: Rosa S., Prazeres D., Azevedo A. *et al.* – mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccines* (2021)) (28)

Apesar da maioria dos trabalhos em vacinas de mRNA terem sido em aplicações para doenças oncológicas, também ocorreram para as doenças infecciosas. Os primeiros ensaios com esta tecnologia foram direcionados para o HIV, onde foi demonstrada uma falta de resposta imunológica. Vacinas profiláticas também foram direcionadas contra a raiva. Atualmente, uma nova vacina de mRNA formulada com base em LNPs está em ensaios clínicos fase I. (28)

A Moderna Therapeutics é uma empresa de biotecnologia relativamente recente, fundada em 2010, que se tornou uma das empresas mais promissoras na tecnologia de mRNA e importantes da história da biotecnologia, com um preço elevado de 7,5 mil milhões de USD. O seu principal foco são os agentes patogénicos infecciosos e anunciou nove programas de vacinas que vão desde a influenza ao metapneumovírus humano. A empresa também fez trabalhos de desenvolvimento para chikungunya (mRNA-I388) e Zika (mRNA-I325). Um dos produtos mais reconhecidos da Moderna é o mRNA-I647, uma vacina profilática para o CMV. (31) A BARDA comprometeu-se em apoiar a avaliação clínica da Moderna para uma vacina de mRNA para o vírus Zika. (4)

Estudos realizados sobre a imunização contra a influenza proporcionaram a primeira demonstração da eficácia das vacinas de mRNA contra doenças infecciosas em modelos animais (camundongos, furões e porcos). Esta tecnologia pode colmatar problemas enfrentados pela vacina convencional contra influenza. (28) A BioNTech, fundada em 2008 por um casal turco, começou a desenvolver a tecnologia de mRNA para uso em muitas doenças, inclusive abordagens inovadoras para a cancro. Em 2018, realizou um acordo com a Pfizer para o desenvolvimento de uma vacina mRNA contra a influenza. A CureVac AG, na Alemanha, está a expandir o portfólio de alvos terapêuticos, em doenças oncológicas e infecciosas.

O lançamento da CEPI, em resposta a futuras a epidemias virais emergentes, disponibilizou-se a alocar mil milhões de USD para o rápido desenvolvimento de vacinas com base em plataformas como o mRNA.

Para os investigadores é importante comparar as várias plataformas de mRNA, de modo a direcionar os seus recursos para a aplicação mais adequada.

A formulação farmacêutica do mRNA está em constante desenvolvimento. A maior parte dos produtos em estudo nas fases iniciais são armazenados congelados (-70°C), mas continuam as tentativas por desenvolver formas estáveis a temperaturas mais elevadas para

facilitar a sua distribuição. Os progressos derivados da extensa pesquisa em RNA, lípidos e copolímeros, aumentaram os investimentos em empresas de vacinas de mRNA. (4)

Na atual pandemia da COVID-19, esta é a tecnologia escolhida por muitas empresas, sendo a primeira a chegar aos ensaios clínicos de fase I e a receber aprovação pelo FDA e EMA como tratamento profilático. Para além disso, as vacinas de mRNA continuam a ser muito estudadas para o tratamento de várias doenças, incluindo cancro, HIV, gripe e doenças genéticas. (28)

3. Ecossistema de Inovação

A inovação é a chave para a melhoria da saúde a nível mundial, com grande impacto económico e social. A saúde impulsiona o crescimento económico mundial. (10) A indústria biofarmacêutica tem um papel fundamental no desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas para a prevenção e tratamento de doenças comuns, complexas e negligenciadas, e a constante melhoria dos que já existem. (10) O seu sucesso deve-se, principalmente, a uma inovação contínua.

A inovação biomédica e as novas tecnologias médicas no combate a doenças infecciosas – responsáveis por 1/4 das mortes a nível mundial e mais de 2/3 das mortes de crianças com menos de 5 anos – têm a capacidade de trazer grandes benefícios sociais. (16) Estes dados estão de acordo com a taxa de crescimento tipicamente elevada da indústria de vacinas durante as últimas duas décadas (12 a 15% por ano). (6)

A indústria biofarmacêutica tem níveis de investimento em I&D superiores aos de outros setores industriais de alta tecnologia, mesmo em alturas de crise económica e financeira. Em 2018, o investimento anual foi cerca de 179 mil milhões de USD a nível global, que corresponde a 7,3 vezes mais o da indústria aeroespacial, 6,5 vezes mais o da indústria química e 1,5 vezes mais o da indústria software e computadores (16). Apesar dos requisitos regulamentares serem muito elevados e rigorosos, é a indústria que realiza os investimentos mais arriscados de todos os setores. Estes investimentos de mil milhões de dólares e milhares de horas de trabalho em recursos humanos, contribuem para os progressos médicos e a prosperidade da sociedade. (10)

O grande foco dos investigadores biomédicos e instituições académicas eram as vacinas preventivas, mas a inovação tem mudado o paradigma para os medicamentos terapêuticos, incluindo medicamentos de pequenas moléculas e terapêuticas biológicas complexas, com o objetivo do tratamento de doenças. Ambas as inovações são patenteáveis, mas os retornos da produção de vacinas são baixos, o que acrescenta risco para os seus fabricantes. Assim, na

indústria cresce receio em desenvolver vacinas para pandemias que futuramente possam desaparecer e ser menos lucrativas. Como exemplo, houve a reunião de vários fundos para suportar a atividade de I&D para a produção de vacinas contra o SARS, durante e após a pandemia, mas nos anos seguintes foi reduzida por falta de financiamento. A hepatite C, afeta 181 milhões de pessoas, para a qual foram desenvolvidos medicamentos com preços elevados e não existe nenhuma vacina. O HIV infeta 38 milhões de pessoas e a esperança média de vida dos infetados aumentou a partir de 1996, com a terapia antirretroviral, mas o custo do tratamento é muito elevado. Entre 2014 e 2018, o FDA aprovou 9 vacinas e 213 medicamentos terapêuticos. Portanto, a comunidade global tem investido muito menos em prevenção do que em tratamento, sendo a receita anual das vendas das vacinas aproximadamente 40 a 60 mil milhões de USD, o que equivale a cerca de 3 a 5% do mercado global farmacêutico. (16, 32)

Os investigadores identificam um composto, entre 5000 a 10000 que são analisados, que passa a ensaios clínicos que garantam a sua eficácia e segurança. Este processo pode demorar cerca de 10 a 15 anos até chegar a um medicamento ou vacina. Em 1970, o custo do processo era de 179 milhões de USD, mas, atualmente, pode ultrapassar os 2,6 mil milhões de USD, o que demonstra os vários obstáculos do pipeline de I&D. (10) A IF apresenta elevadas taxas de insucesso sem o devido retorno financeiro (Gráfico 4).

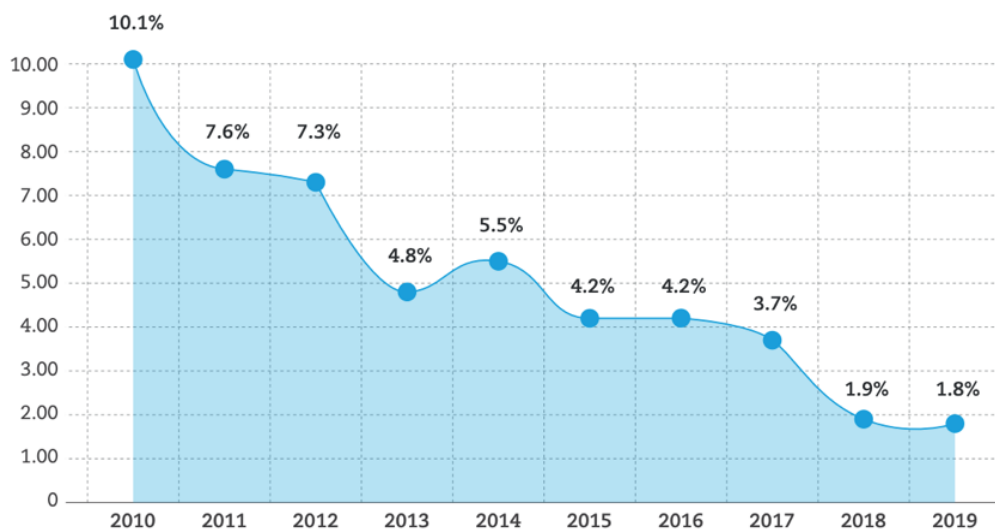


Gráfico 4 - Gráfico com a taxa interna de retorno do pipeline em fase final das empresas farmacêuticas de grande capitalização, entre 2010 e 2019. (Reproduzido de: DELOITTE CENTRE FOR HEALTH SOLUTIONS – Ten years on: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2019.) (34)

DOENÇAS INFECCIOSAS	1.213	CANCRO	2.740
TRATO RESPIRATÓRIO	450	DOENÇAS IMUNOLÓGICAS	1.535
MUSCULOESQUELÉTICO	317	DIABETES	503
DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS	1.498	DOENÇAS DIGESTIVAS	1.323

Figura 3 - Medicamentos em desenvolvimento para as categorias selecionadas. Em 2018, foram lançados 62 novos medicamentos, com mais de 8000 compostos entre as fases I e III, valores que demonstram as barreiras a ultrapassar antes de chegar a um medicamento seguro e eficaz. (Adaptado de: IFPMA – The pharmaceutical industry and global health. (2021)) (10)

Existem grandes desafios na produção e entrega de vacinas – altos custos e longo tempo de I&D, elevado risco de insucesso, restrições de procura, falta de financiamento e questões de economia política – que diminuem as perspectivas de lucratividade.

Nos últimos anos, foram identificados vários sinais de desaceleração da inovação, como a diminuição do crescimento das receitas, menor pipeline de vacinas candidatas a avançar para ensaios clínicos, e várias necessidades não atendidas, que incluem doenças endémicas em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Apesar da maioria da inovação ter sido impulsionada pelos “Big Four” fabricantes mundiais de vacinas – GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer e Sanofi –, o seu pipeline tem se mantido constante nos últimos anos e os novos programas são conduzidas pelos *players* de mercados emergentes com vacinas “mee too” (não diferenciadas das que já existem no mercado) e por pequenas empresas de biotecnologia (Gráfico 5). (6)

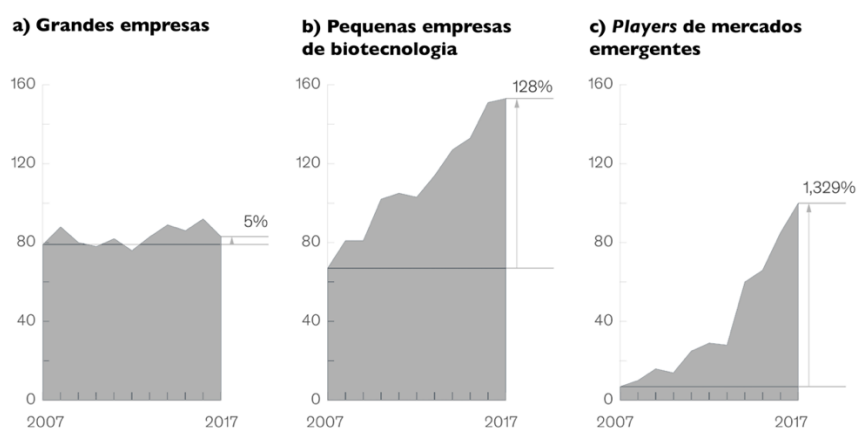


Gráfico 5 - Número de programas de desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas a nível mundial. a) As 20 principais empresas com pipelines de vacinas, incluindo as vacinas licenciadas. (Adaptado de: McKinsey&Company – Refueling the innovation engine in vaccines) (6)

3.1. Mercado farmacêutico

O mercado das vacinas e o de medicamentos terapêuticos apresentam semelhanças, tendo ambas organizações que incentivam e regulam o acesso a novos produtos farmacêuticos. O mercado de vacinas é pequeno e concentrado, tanto pelo lado da oferta como da procura. É dado um maior destaque ao mercado farmacêutico de bilhões⁵ de dólares, do que ao mercado de vacinas com uma receita global de cerca de 50 mil milhões de USD.

O mercado das vacinas é muito regulamentado e depende de compradores públicos e políticas por parte dos doadores. Apresenta algumas particularidades que torna complexa a sua avaliação e compreensão dos preços e compras. (34)

3.1.1. Fases de desenvolvimento

O processo de desenvolvimento é igualmente longo e arriscado para os medicamentos terapêuticos e para as vacinas. O ritmo de desenvolvimento de vacinas tem aumentado ao longo dos anos, mas ainda há um espaço temporal de mais de 10 anos entre a sua descoberta e concessão num produto seguro e eficaz, para além do tempo necessário para estabelecer as instalações de fabrico.

O desenvolvimento de vacinas é um processo com várias etapas realizadas sequencialmente (Figura 4). (35) Os avanços científicos permitem reduzir o tempo necessário para certas etapas, mas continua a ser longo. Os requisitos regulatórios estão a aumentar e apresentam vias regulatórias mais complexas que as de outros medicamentos. (10)

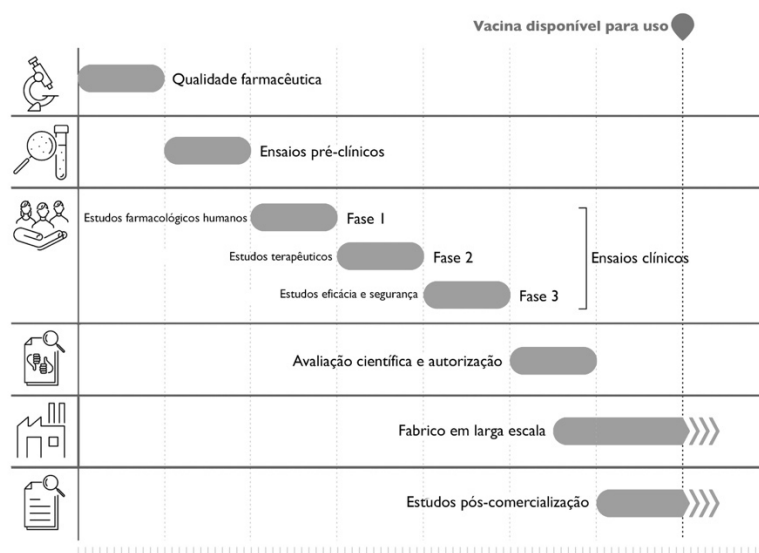


Figura 4 - Etapas de desenvolvimento e aprovação de vacinas. (Adaptado de: EMA – COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring. (2020)) (35)

⁵ Bilhão na escala longa (10^{12}) = Trilião na escala curta (10^{12})

O desenvolvimento tem início com pesquisa científica básica, com pequenos lotes e estudos em pequena escala para caracterizar e otimizar o processo de produção. Quando uma vacina candidata é considerada promissora e é definida uma estratégia de qualidade, segue para os ensaios pré-clínicos com estudos *in vitro* e em modelos animais, para prever os efeitos celulares e antecipar a segurança e eficácia em humanos. Os ensaios clínicos englobam 3 fases, com um número crescente de voluntários, tal como verificado para medicamentos terapêuticos. As agências reguladoras acompanham todo este processo e após ser concedida aprovação, segue-se a fase de pós-comercialização que engloba vários ensaios de recolha de informações sobre a eficácia em várias populações e as reações adversas ao seu uso a longo prazo. (35)

A nível geral, estas etapas são muito semelhantes à do desenvolvimento de medicamentos terapêuticos, mas podem ser identificadas algumas diferenças. Em primeiro, como estas não têm por objetivo o tratamento da doença, a população em estudo são indivíduos saudáveis, o que leva a que a eliminação dos sintomas da doença não seja uma evidência de eficácia. Em segundo, como se trata de indivíduos saudáveis há uma baixa tolerância aos efeitos colaterais adversos, o que implica um aumento do tamanho dos ensaios de fase III. (5)

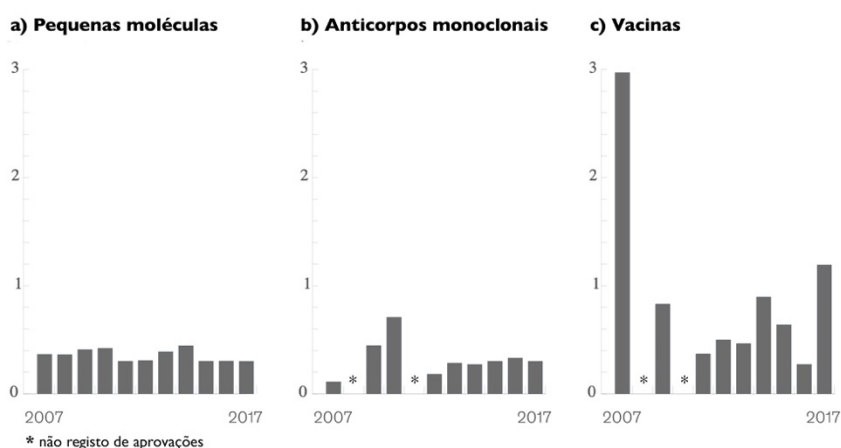


Gráfico 6 - Tempo médio para a aprovação regulatória de vacinas e outras categorias de medicamentos. Na I&D, o escrutínio regulatório está a aumentar para produtos mais complexos, o que requer mais tempo para a aprovação de vacinas. Como o seu intuito é a prevenção, enfrentam elevadas barreiras de qualidade e segurança, que aumentam o custo e complexidade do processo. (Adaptado de: McKinsey&Company – Refuelling the innovation engine in vaccines) (6)

O custo total do desenvolvimento clínico de uma vacina candidata bem-sucedida - varia entre 200 milhões a 500 milhões de USD - inclui custos irrecuperáveis por falhas. (36) A partir

da fase pré-clínica, uma vacina candidata tem uma probabilidade de 6% de entrada no mercado. (10)

Outra grande diferença é a capacidade de fabrico das vacinas que tem de ser delineada muito antes do desenvolvimento. As fábricas podem custar cerca de 50 a 300 milhões de USD e as obrigações regulatórias implicam um compromisso de construção aproximadamente 4 a 6 anos antes do licenciamento. (5) Portanto, a empresa que lança uma nova vacina no mercado tem de investir em instalações e capacidade de fabrico, e tanto a construção como a validação são caras e demoradas. Por exemplo, a nova unidade de produção da Sanofi Pasteur para uma vacina contra a dengue custou cerca de 300 milhões de USD. O grande investimento é um obstáculo para as *startups*, o que inibe o aparecimento de soluções inovadoras.

O fabrico de medicamentos envolve sínteses químicas relativamente mais simples do que para as vacinas, com padrões e procedimentos muito específicos para todas as etapas de produção, sujeitas a requisitos de controlo de qualidade longos e caros. (10)

Assim, o aumento dos requisitos de investimento em I&D e capacidade de fabrico, elevam os desafios do ecossistema de inovação.

3.1.2. Incentivos à inovação

Atualmente, o mercado das vacinas de doenças infecciosas emergentes não oferece incentivos suficientes para o seu desenvolvimento, pelo que existe a necessidade de o tornar mais atraente. O financiamento em I&D destas doenças, vem essencialmente de organizações filantrópicas (CEPI, Fundação Bill e Melinda Gates, entre outros), governo e organizações governamentais (Comissão Europeia, BARDA, NIH, entre outros) e empresas farmacêuticas (Johnson & Johnson, Merck & Co., GSK, entre outras). (19)

Existem vários modelos de desenvolvimento de vacinas, como forma de dar resposta ao desequilíbrio entre as necessidades da saúde pública, principalmente dos países em desenvolvimento, e os incentivos aos investigadores e fabricantes. O desenvolvimento de grande parte dos medicamentos e vacinas resulta da combinação de mecanismos que podem ser divididos em duas categorias: *push* e *pull*.

Os mecanismos *push* são investimentos de capital público para pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas para determinadas doenças. Os mais comuns são os programas públicos e parcerias público-privadas, que reúnem as partes interessadas dos dois setores para promover a disponibilização de tecnologias de saúde em países de baixa e média renda. Recorrem a fundos públicos ou filantrópicos para prosseguir o desenvolvimento, que

de outra forma não seria possível. Geralmente, utilizam as infraestruturas dos parceiros do setor privado para prosseguir o I&D. (10)

Os mecanismos *pull* fornecem recompensas pelo sucesso do resultado final de I&D e criação de capacidade de fabrico, que torne o mercado viável e aumente os retornos face aos investimentos. Estes incluem o AMC, compras governamentais, sistema de patentes e PI, entre outros. (10, 19)

Compromisso de mercado antecipado. O AMC é um contrato realizado entre uma entidade compradora (normalmente, o governo ou outra organização governamental) e um produtor. A entidade compra uma certa quantidade de novas vacinas, a um determinado preço. (37) Um exemplo, foi o lançamento pela Gavi do AMC para a vacina pneumocócica em 2005, que é um projeto piloto com o objetivo de reduzir a mortalidade e morbidade causada por estas doenças, prevenindo 7 milhões de mortes de crianças até 2030. Estas vacinas têm uma preparação complexa, que na ausência de incentivos só estariam disponíveis em países de baixa renda cerca de 10 a 15 anos após a sua introdução no mercado. Em 2009, governos de vários países e a Fundação Bill & Melinda Gates alocaram 1,5 mil milhões de USD para financiar este projeto. (38)

O modelo de negócios da indústria biofarmacêutica tem como bases I&D competitivo, incentivos à inovação, PI e um sistema regulatório científico. (40) O sistema de desenvolvimento e fabrico de vacinas depende principalmente do lucro das principais empresas biofarmacêuticas. Nos últimos anos, chegaram ao mercado novas vacinas contra várias doenças que afetam maioritariamente a população dos países ricos (pneumocócica, HPV, rotavírus e gripe sazonal), uma tendência impulsionada pela sua procura surgir por parte de quem tem capacidade de pagar e fornecer apoio filantrópico. Este modelo atual de I&D e fabrico não é equivalente para doenças que afetam países de baixa renda e para ameaças epidémicas - Ébola, SARS, MERS, Zika, entre outros – que constam na lista de doenças prioritárias da OMS. (32)

Propriedade Intelectual. O sistema de PI é uma das principais ferramentas políticas capaz de estimular o desenvolvimento de conhecimento e promover a inovação. Este sistema incentiva e recompensa a IF, de modo a assumir os riscos necessários para fornecer soluções face às necessidades do mercado. (39)

O processo que decorre até ao lançamento de novos medicamentos é longo, arriscado e carece de muitos recursos, com taxa de sucesso de ensaios clínicos inferior a 12%. Um sistema de PI eficaz oferece clareza e certeza ao mercado, para que a IF introduza novos medicamentos, vacinas e tratamentos que melhorem e salvem vidas.

As patentes fornecem proteção por um período limitado, o que incentiva a indústria biofarmacêutica em investir e arriscar face ao longo processo de I&D. Após esse período, a proteção termina para que outros a possam desenvolver - equilíbrio perfeito entre o interesse dos inovadores e o interesse público. (40) O período de monopólio pode chegar a ser mais longo para as vacinas do que para medicamentos de pequenas moléculas, por exemplo, a vacina contra o sarampo, papeira e rubéola, ao fim de 40 anos ainda não tem competidores nos Estados Unidos. (10)

“Future innovation is the key to addressing the unmet medical needs of patients and improving the capacity and sustainability of our healthcare systems. (...) Without IP, the vast majority of today’s innovative outcomes, medical breakthroughs and generic medicines would not have become a reality.”
Thomas Cueni, IFPMA Director-General (40)

4. Doenças infecciosas emergentes e reemergentes

Nas últimas décadas, a humanidade foi exposta a vários surtos de doenças infecciosas emergentes e reemergentes que demonstraram a fragilidade da saúde e da economia mundial. O ambiente de I&D sofreu uma evolução e passou a incluir estas doenças resultantes de surtos recentes – SARS, gripe H1N1, MERS, Ébola, Zika, vírus Lassa e a atual pandemia COVID-19 – que fez regressar o interesse pelo desenvolvimento de estratégias para prevenir, tratar e controlar vírus com elevado potencial epidémico. (7,8)

As doenças infecciosas incluem doenças emergentes causadas por novos agentes patogénicos, que nunca tinham desenvolvido doença em humanos ou não tinham sido identificados, e doenças reemergentes provocadas por vírus conhecidos com aumento do número de casos, como o vírus Zika e Chikungunya. Estas doenças têm maior capacidade de disseminação global através das vias respiratória e vetorial. (19)

Podem ser identificados vários “drivers” que contribuem para o aumento destes surtos, tais como: a facilidade de transporte e viagens internacionais, que levam a doença a populações vulneráveis; o crescimento do tamanho da população e urbanização, que aumenta o risco de transmissão; as zonas povoadas por uma população pobre com baixas condições de vida, muitas vezes desprovidas de fontes de água potável e canalização; a disseminação de doenças a partir de vetores, que os leva a outras áreas geográficas e aumenta o seu número de habitats. (19)

Assim, os agentes infecciosos movidos pelo crescimento e aumento da complexidade da sociedade, surgem em novos nichos ecológicos, que podem evoluir para surtos e pandemias assoladores das populações vulneráveis. A preparação da saúde global e o desenvolvimento

de vacinas são fundamentais ao seu combate. No Anexo I, encontra-se uma tabela com a lista de algumas doenças infecciosas emergentes que ocorreram entre 1900 e 2020. (41) Os surtos passados são um forte indício de que as vacinas não podem ser desenvolvidas somente como resposta ao aparecimento destas ameaças. O processo é longo, caro e arriscado, precisa de um planeamento prévio e não apresenta qualquer garantia de sucesso. (41)

A OMS desenvolveu uma lista de doenças e agentes patogénicos para direcionar o I&D em contexto de emergência de saúde pública. Nesta consta a “doença X” que “representa o conhecimento de que uma epidemia internacional grave pode ser causada por um agente patogénico que atualmente não se conhece por causar doenças em humanos. O plano de I&D visa permitir uma preparação de I&D transversal, que também seja relevante para uma “doença X” desconhecida”. (21)

Podem ser retiradas lições e soluções com base em surtos passados que apoiem a IF no desenvolvimento de vacinas, no menor espaço de tempo possível. Destacam-se dois fatores – tempo e risco – que não favorecem o desenvolvimento de vacinas em situações de emergência.

Para acelerar o processo de resposta foram reunidos vários esforços, mas muitas vacinas não chegaram a tempo. Este fator teve grande impacto nas curvas epidemiológicas (Gráfico 7). (42)

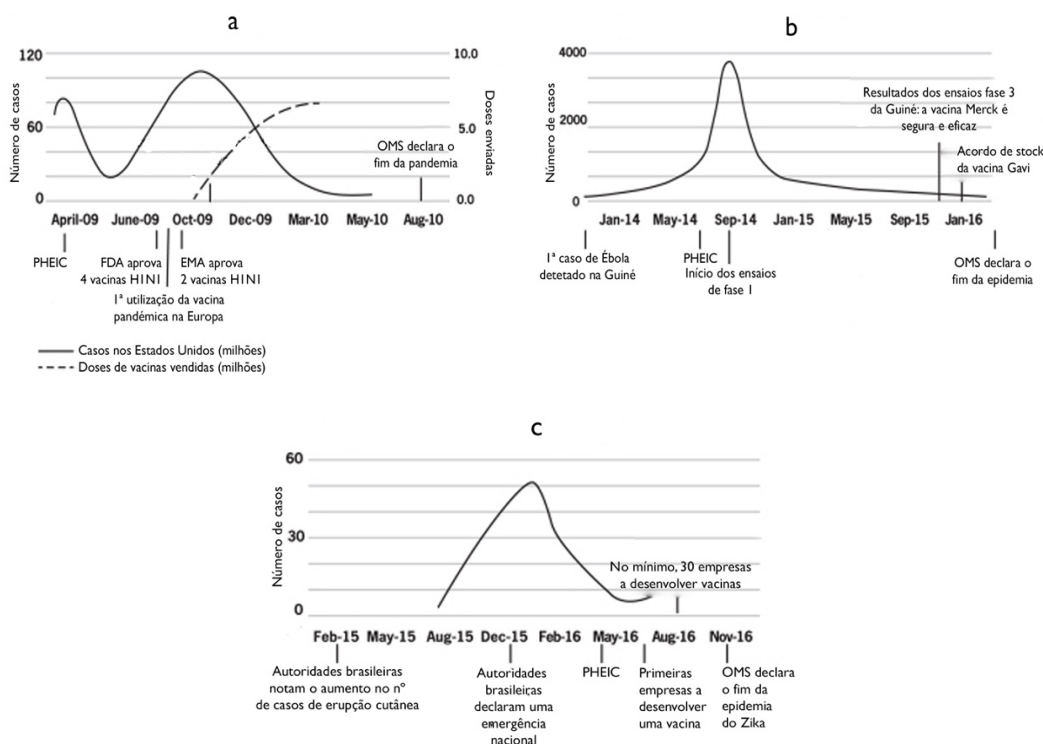


Gráfico 7 - As curvas epidemiológicas demonstram um padrão entre os diferentes surtos. a) Infeções pelo vírus Influenza A (H1N1), 2009-2010. b) Ébola – Guiné, Libéria e Serra Leoa, 2014-2016. c) Microcefalia associada ao Zika no Brasil, 2015-2016 (Adaptado de: Billington J., Deschamps I., Erck S.

Na pandemia de influenza A (H1N1) em 2009, o CDC estimou que no primeiro ano de circulação do vírus morreram entre 151.700 a 575.400 pessoas em todo o mundo. A indústria avançou com quatro vacinas para esta estirpe que foram aprovadas e distribuídas a nível mundial em apenas 4 meses após a OMS declarar PHEIC, e com infraestruturas de fabrico previamente bem estabelecidas. Apesar disso, as vacinas não chegaram a tempo de evitar aquele número de mortes. (42,43)

O vírus Ébola foi detetado a primeira vez na República Democrática do Congo em 1976 e têm ocorrido vários surtos. Em 2014, ocorreu o surto mais representativo com início na África Ocidental e declarado PHEIC em agosto do mesmo ano. O surto acabou em 2016, resultando em 11.000 mortes e 28.000 casos. Durante a década anterior a este surto, foram identificados candidatos promissores à vacina contra o Ébola, mas foram necessários 5 anos entre o início dos ensaios de fase I (2014) e a aprovação da vacina (2019). Este acontecimento foi um marco revolucionário com um desenvolvimento muito mais rápido do que os 10 a 15 anos habituais, mas a epidemia começou a diminuir antes que a maioria das empresas concluísse os ensaios de fase 2. (44)

O vírus Zika foi detetado há algumas décadas, com manifestações autolimitadas em África e na Ásia, pelo que o desenvolvimento de uma vacina não era uma prioridade. A doença ganhou relevância a partir de 2015, com o aumento de distúrbios neurológicos e malformações neonatais em bebés nascidos de mães infetadas com o vírus no Brasil. Esta situação levou a OMS a declarar PHEIC em fevereiro de 2016. Os investigadores aproveitaram o trabalho desenvolvido para outros flavivírus, como o vírus da dengue, para prepararem uma resposta à ocorrência. Os trabalhos de I&D começaram em 2015 e no final de 2017 foram publicados os primeiros resultados dos ensaios clínicos de fase I. Mais uma vez, as vacinas não foram desenvolvidas a tempo de reduzir a doença antes da OMS determinar o fim da PHEIC em novembro de 2016. (42,45)

O segundo fator é o risco comercial associado aos grandes investimentos e elevada probabilidade de fracasso. Muitas empresas que iniciam o desenvolvimento de uma vacina como resposta a surtos, têm de mobilizar recursos do seu plano de negócios central, normalmente durante vários anos, para um mercado limitado em termos de fornecimento. As experiências acima mencionadas espelham os problemas da maneira como os governos, organizações filantrópicas e não governamentais contribuem para o financiamento deste desenvolvimento.

O financiamento público que apoia o desenvolvimento de vacinas antes do surto, é limitado e só é disponibilizado para acelerar o processo quando a OMS declara um PHEIC. O financiamento é cíclico e influenciado por prioridades e políticas. Normalmente, cobre apenas uma parte dos custos diretos e não inclui nenhum dos custos de oportunidade (resultam de programas viáveis atrasados, capacidade de fabrico, cientistas, membros de agências reguladoras, entre outros), que facilmente são mais elevados. Para além disto, o financiamento é curto e redirecionado após o fim da emergência de saúde pública. Tudo isto não tem em conta os custos das empresas para a conclusão do desenvolvimento, licenciamento, exigências regulatórias de pós-comercialização e capacidade de fabrico que atenda a um mercado com uma procura incerta.

Durante os ensaios clínicos de um desenvolvimento acelerado de vacinas, as empresas têm de disponibilizar dados de segurança e eficácia com o objetivo de que os benefícios superem os riscos. No entanto, colocam em risco a sua reputação perante um ambiente de emergência de saúde pública e com grande crítica por parte da população. (42)

4.1. COVID-19: Desenvolvimento de vacinas em tempo acelerado

A 31 de dezembro de 2019, a OMS foi alertada para vários casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, na China. (1) Estes estavam associados a uma nova estirpe de coronavírus – SARS-CoV-2, novo vírus que pertence à família *Coronaviridae* – nunca identificado em humanos. A 10 de janeiro de 2020, o código genético do vírus foi disponibilizado, o que rapidamente despoletou trabalhos de I&D à escala global para acelerar o desenvolvimento, o fabrico e disponibilização de vacinas contra a doença. A 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou o surto como PHEIC – nível mais elevado de alerta da organização. (2)

No início de 2020, não era espectável a disponibilização de uma vacina em tão pouco tempo. O desenvolvimento anterior mais rápido da história das vacinas, foi realizado por um investigador da empresa Merck, que em quatro anos licenciou a vacina da papeira, a Mumps®vax. (8) Em maio, as previsões para que uma vacina SARS-CoV-2 estivesse disponível, eram de 12 a 18 meses. (9) Em novembro, vários *sponsors* apresentaram resultados de ensaios clínicos de Fase III de vacinas com bons perfis de eficácia e segurança – mRNA BNT162b2 e mRNA-1273, desenvolvidas pela BioNTech/ Pfizer e Moderna, respetivamente. (10)

A pandemia COVID-19 distingue-se pelo pipeline de I&D, desde a revelação do código genético até aos ensaios de eficácia antes da aprovação, em menos de 300 dias. (41) A uma velocidade sem precedentes, três vacinas COVID-19 receberam autorização para uso de

emergência na Europa, Reino Unido e Estados Unidos até ao final de 2020. Este marco ocorreu apenas 11 meses após a publicação da sequência de SARS-CoV-2 e 9 meses após a administração das primeiras doses em humanos. (46) O tempo de desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 foi muito condensado, em comparação com o desenvolvimento *standard* (Figura 5).

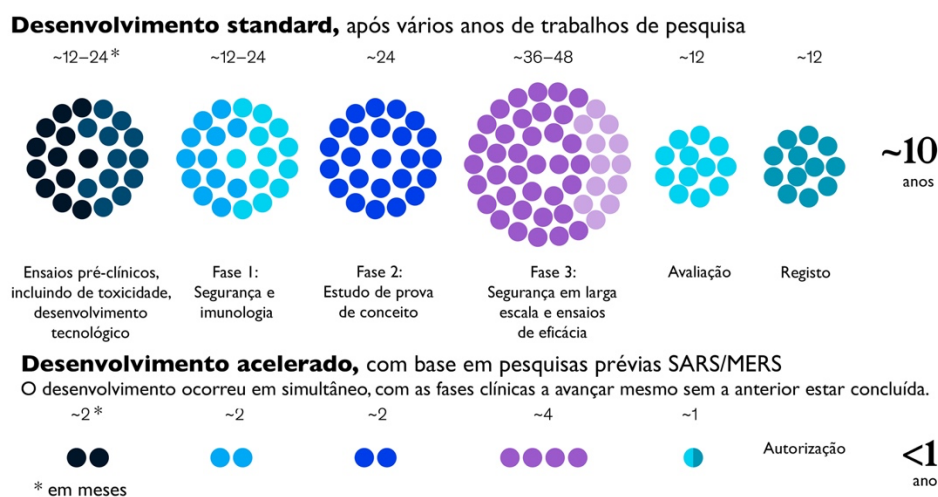


Figura 5 - Tempo de desenvolvimento standard versus desenvolvimento acelerado. (Adaptado de: McKinsey&Company – Fast-forward: Will the speed of COVID-19 vaccine development reset industry norms?) (46)

A pandemia da COVID-19 desencadeou vários acontecimentos sem precedentes, onde podem ser identificados pontos positivos na resposta a esta emergência que solucionem a crise global – desde estratégias para acelerar o desenvolvimento de vacinas até ações de ajuda humanitária solidária. Vários fatores estão na gênese deste sucesso histórico, em que não foi seguido o padrão normal de desenvolvimento. Várias empresas assumiram o risco associado ao investimento, apoiadas por um forte financiamento e cooperação por parte das autoridades e agências reguladoras.

4.1.1. Fatores de aceleração

No ecossistema de inovação existem vários fatores que permitiram coordenar e agilizar o processo longo e complexo, estes incluem: avanços tecnológicos, tais como os tipos de plataformas e as tecnologias de vacinas; estratégias de I&D; programas e procedimentos das agências reguladoras de medicamentos, governos, organizações e outras partes interessadas; colaboração e alianças; investimento de risco apoiado por um forte financiamento; e estratégias de fabrico e distribuição. (9)

Estas medidas foram tomadas perante uma necessidade urgente de desenvolver medicamentos, que possivelmente não seriam adotadas num contexto diferente ao de uma crise pandémica. A crise da COVID-19 deixa lições fundamentais para as empresas farmacêuticas, governos, organizações, entre outros, que procuram disponibilizar tratamentos e medicamentos de forma mais rápida.

Avanços Tecnológicos. No desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 são utilizadas tecnologias bem estabelecidas, mas também tecnologias inovadoras (Anexo 2). A pandemia estimulou a avaliação destas novas plataformas que permitiram acelerar o seu desenvolvimento. As vacinas candidatas em ensaios clínicos baseiam-se em diferentes tipos de tecnologias, maioritariamente vacinas de ácido nucleico (DNA/RNA) e de vetores virais recombinantes.

As duas primeiras vacinas a ser aprovadas na Europa e nos Estados Unidos correspondem à nova tecnologia de mRNA, que nunca tinha sido licenciada – as vacinas da Moderna e Pfizer-BioNTech, e uma terceira em fase final de desenvolvimento pela CureVac. Esta plataforma, debatida há alguns anos, está a revolucionar o paradigma da ciência da vacinologia. Por exemplo, no caso da Moderna, o primeiro lote a avançar para ensaios clínicos já tinha sido produzido a 7 de fevereiro de 2020, apenas quatro semanas após a publicação do código genético do vírus. (47)

A plataforma dos vetores virais já tinha sido aprovada para vacinas contra o surto de Ébola, a Ervebo® (48) desenvolvida pela Merck, que serviu de conhecimento base para uma vacina com esta plataforma direcionada ao SARS-CoV-2. Várias empresas desenvolveram vacinas com esta tecnologia em prazos muito curtos e equiparáveis à de mRNA, como a CanSino Biologics, Johnson & Johnson, Oxford – AstraZeneca e Sputnik V do Gamaleya Research Institute. (9,46)

Quando surgiu a pandemia, ambas as plataformas inovadoras já tinham vários anos de investimentos e estavam praticamente prontas. Proporcionam um rápido desenvolvimento, adaptação da tecnologia à evolução do vírus e da infeção e rápida produção em escala. Algumas empresas recorrem às tecnologias tradicionais, como as plataformas com base em proteínas ou em vírus inativados ou atenuados, mas não são muito representativas dos projetos em desenvolvimento.

Conhecimento prévio. Os estudos realizados nos dois coronavírus, SARS e o MERS, que causaram grandes surtos nos últimos 20 anos associados a elevadas taxas de mortalidade, permitiram rápidos avanços na pesquisa. Não existem vacinas licenciadas contra estes dois agentes patogénicos, apesar de terem ocorrido tentativas de desenvolvimento e ensaios

clínicos. Em 2003, durante o surto de SARS, foi identificado um alvo muito promissor, a proteína spike (proteína S), capaz de estimular a produção de anticorpos. A afinidade de ligação da proteína SARS-CoV-2 à ACE2, é cerca de 10 a 20 vezes superior à do SARS-CoV. Assim, com base nestas pesquisas prévias, a maior parte dos projetos em desenvolvimento têm como alvo a proteína spike. (49)

Aprovação Regulamentar. As agências reguladoras têm sido fundamentais no combate à pandemia, através de um forte apoio e orientação do caminho a seguir para acelerar a aprovação dos ensaios clínicos e licenciamento de vacinas. A FDA e a EMA são exemplos de agências que têm aumentado a flexibilidade da via regulamentar, otimizado os processos e alocado mais força de trabalho. As agências têm seguido vias de emergência, anteriormente determinadas, para acoplar processos, forças e tarefas ao mesmo tempo e de forma transparente, confiável a nível mundial. (9,51)

No processo de desenvolvimento, fabrico e registo, foram otimizados vários instrumentos, guias e procedimentos de emergência. A EMA estabeleceu o COVID-ETF, um programa que coordena e permite acelerar as ações regulamentares quanto ao desenvolvimento, autorização e monitorização da segurança dos tratamentos e vacinas contra a COVID-19. O objetivo é garantir que a população europeia tenha acesso a medicamentos com qualidade, eficácia e segurança durante a pandemia, através de uma avaliação e monitorização de medicamentos sem interrupções. (52)

A FDA divulgou ao público guias e protocolos para o desenvolvimento de produtos de tratamento, prevenção e diagnóstico da COVID-19. A agência criou o CTAP que é um programa de emergência especial para os tratamentos contra o SARS-CoV-2, com o objetivo de levar novos tratamentos à população o mais rápido possível e apoiar os ensaios para aumentar os dados de eficácia e segurança. (53)

Para além dos procedimentos de emergência, as agências reguladoras nacionais realizaram uma análise contínua e aumentaram a comunicação com as entidades desenvolvedoras de vacinas, fornecendo aconselhamento científico desde o início do processo para selecionar os projetos com maior potencial de gerar dados robustos. Normalmente, as empresas submetem um dossiê completo para obtenção da autorização de introdução no mercado, mas os resultados e dados são partilhados conforme estão disponíveis.

Ensaio Clínico. Normalmente, as principais fases de desenvolvimento seguem sequencialmente, com pausas para análise de dados e verificações no processo, devido aos elevados custos e alta taxa de fracasso.

A pandemia COVID-19 alterou o paradigma do processo de I&D. Uma das principais estratégias adotadas foi a realização em paralelo de fases clínicas, com início da seguinte antes que a fase anterior estivesse totalmente concluída. A EUA é concedida após uma avaliação contínua das autoridades, com acompanhamento pormenorizado que garanta a gestão dos riscos, como por exemplo, a recolha de dados de segurança a longo prazo. A Pfizer/BioNtech realizou um grande estudo, com as três fases clínicas englobadas num único ensaio clínico, o que permitiu acelerar o processo.

O forte financiamento e incentivos por parte de instituições públicas e privadas têm um papel fulcral em todo o processo, pois permitem que as empresas enfrentem o risco acrescido da realização paralela de fases clínicas, realização de avaliações e estudos concomitantemente e geração de dados de eficácia, segurança e qualidade em menos tempo. (9,46)

4.1.2. Problema do fabrico, *scale-up* e distribuição

Em menos de um ano, várias vacinas foram desenvolvidas e aprovadas como seguras e eficazes para a população. O próximo passo é garantir que elevada percentagem da população receba a vacina, para se obter imunidade de grupo e equidade global. Para se atingir uma cobertura de vacinação que interrompa a transmissão do SARS-CoV-2 é necessário aumentar a capacidade de fabrico.

O processo de fabrico de vacinas (*upstream, downstream, fill-and-finish*) é complexo e requer alta tecnologia. Existem vários desafios desde os profissionais qualificados, transferência de tecnologia demorada, até à gestão da cadeia de aprovisionamento internacional. (54)

Antes do início da pandemia, eram produzidas entre 3,5 mil milhões e 5,5 mil milhões de doses todos os anos de todas as vacinas a nível mundial. A produção estimada para a vacina COVID-19 foi de 10 mil milhões de doses até ao final do ano 2021. Desde o início de 2020, antes da disponibilização de ensaios clínicos, muitos fabricantes com a ajuda de governos e outras organizações investiram no aumento das capacidades de fabrico interno – *scale-up* – e realizaram parcerias com fabricantes e outras empresas biofarmacêuticas de todo o mundo. (55) É notável o impacto da partilha de *know-how* dos processos e tecnologias e a formação de profissionais especializados com o intuito de garantir padrões de qualidade durante todo o processo. (56)

No entanto, existem limites no aumento de produção num curto espaço de tempo, com escassez de ingredientes, materiais de embalagem e equipamentos. (57) A nível mundial

há uma escassez de alguns dos 100 componentes necessários ao fabrico de vacinas, principalmente de lípidos utilizados nas vacinas de mRNA. Assim, vários fabricantes não conseguem cumprir os seus compromissos de curto prazo. (56) As instalações de fabrico estão estabelecidas principalmente nos Estados Unidos, Europa, China e Índia. A restrições comerciais ainda não afetaram muito o caminho a seguir até à imunidade de grupo, mas para combater futuros atrasos é importante cooperação e coordenação multilateral para garantir o livre comércio de matérias-primas. (57)

Perante os obstáculos foi criada a COVAX Manufacturing Task Force – liderada pelas entidades que co-lideram a COVAX em parceria com a Fundação Bill & Melinda Gates, IFPMA⁶, DCVMN⁷ e BIO⁸ - com o objetivo de criar soluções para a escassez de matérias-primas e barreiras comerciais. (55)

4.1.3. Propriedade Intelectual e a resolução do problema de abastecimento

A IF e empresas de biotecnologia inovadoras reuniram esforços e estão na linha da frente do desenvolvimento e fabrico de vacinas COVID-19. A peça chave para os seus sucessos, durante a crise pandémica, tem sido a inovação farmacêutica. A indústria biofarmacêutica alocou os seus recursos, *know-how* e experiência, assumindo o compromisso de coordenação e colaboração internacional através de várias iniciativas, tais como ACT-A⁹, ACTIV¹⁰ e CEPI, para garantir um acesso equitativo da população. (58)

A produção a nível mundial aumentou substancialmente em poucos meses, de 0 para 2,2 mil milhões de doses até ao final de maio de 2021. (59) Perante os vários obstáculos - barreiras comerciais, problemas das cadeias de abastecimento, escassez de matérias-primas e ingredientes e desigualdades mundiais na disponibilização de vacinas - têm surgido muitas divergências na comunidade científica e política. Muitos defendem que a proteção de patentes é uma barreira e que a sua eliminação e diluição seria a resolução para os atrasos de entrega e desigualdades de acesso às vacinas. A 5 de maio de 2021, nos Estados Unidos a administração Biden apoiou esta ideia. (60) O IFPMA organizou as cinco etapas para atingir a equidade: dividir as doses entre países, incluindo os de média e baixa renda; otimizar a produção; eliminar barreiras comerciais; apoiar programas de vacinação, para que países mais pobres estejam prontos a usufruir das doses; e impulsionar mais a inovação. (59)

⁶ *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Association.*

⁷ *Developing Countries Vaccine Manufacturer's Network.*

⁸ *Biotechnology Innovation Organization.*

⁹ *Access to COVID-19 Tools Accelerator.*

¹⁰ *Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines.*

O sistema de PI representa um papel fundamental, não só nesta pandemia, mas também para a geração de tecnologias inovadoras necessárias para enfrentar uma futura crise de saúde e outras necessidades da saúde pública. A PI permitiu a colaboração entre a indústria biofarmacêutica, universidades e outras partes interessadas para gerar inovação dando origem a moléculas, plataformas e tecnologias que permitiram a aprovação de tratamentos, diagnósticos e vacinas COVID-19. A sua eliminação não será a solução de resposta à crise e não aumentará a produção. Pelo contrário, os verdadeiros desafios da produção e distribuição não são enfrentados, o que pode levar à rutura do sistema. (61)

4.2. Acesso Global

Os países de baixa e média renda, cerca de 85% da população mundial, podem não ter recursos para comprar quantidades suficientes de vacinas, pelo que é necessário definir estratégias que garantam a acessibilidade e financiamento a estas populações.

A Agenda de Imunização 2030 é uma nova visão e estratégia global, com o objetivo “não deixar ninguém para trás”, principalmente os países de baixa renda. (62) A OMS e os seus parceiros criaram a ACT-Accelerator, para criar uma resposta de combate à pandemia, que tem sido das mais rápidas, coordenadas e com maior sucesso da história. (63) A pandemia COVID-19 lembrou a humanidade da importância das vacinas para combater doenças e salvar vidas. Sistemas fortes de imunização são a base fundamental para garantir que a população, de todas as idades e todos os lugares do mundo, está protegida contra doenças como a COVID-19.

A COVAX tem como meta garantir que todos os países usufruam de um acesso rápido, justo e equitativo às vacinas. Comprometeu-se em fornecer 2 mil milhões de doses de vacinas aos países participantes até ao final de 2021, o que corresponde a 20% das necessidades de cada país. A Gavi organizou uma AMC que vai fornecer a maioria das vacinas aos países mais pobres. Quando começaram a decorrer os programas de imunização, nos países de renda alta em que dezenas de milhões de pessoas já tinham sido vacinadas, nos países de AMC ainda não tinham começado. Muitos países de renda alta encomendaram mais doses do que as necessárias para a sua população. Durante algum tempo a procura vai superar a oferta e perante os problemas que surgiram durante a fase de fabrico, ocorreram atrasos que podem comprometer o objetivo da COVAX. (41)

Os governos têm de trabalhar em conjunto para acelerar os programas de imunização em todos os países, assegurando uma distribuição equitativa de vacinas. Estas têm de ser

distribuídas onde exista maior necessidade em salvar vidas, controlar a pandemia para reduzir a transmissão e onde possam surgir novas variantes virais. (46)

5. Papel de Portugal no desenvolvimento de novas tecnologias

A IF tem vindo a crescer em Portugal, com um ecossistema mais disponível à inovação, desenvolvimento de infraestruturas e investigação. Apesar disso, o nosso país ainda ocupa uma posição inferior a muitos países da União Europeia, e muito abaixo dos Estados Unidos e Japão.

Nos últimos 20 anos, a IF em Portugal tem crescido a uma taxa média anual de 2,7%, e as exportações aumentaram 160% numa década, para mais de 1,1 mil milhões de euros em 2020. (65) Em 2019, o saldo da balança era negativo para todos os segmentos de produtos, exceto para os produtos semiacabados. O segmento das vacinas ainda é deficitário, mas ocorreu uma diminuição das importações e um crescimento das exportações (Gráfico 8). (64)

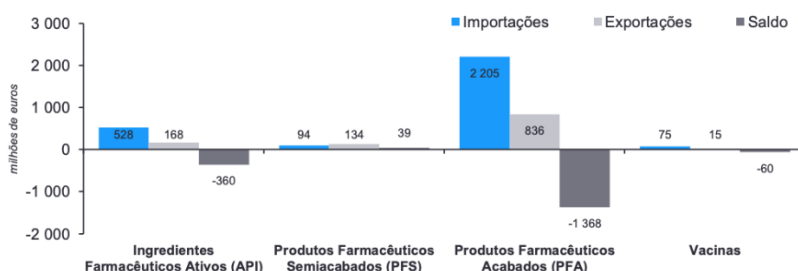


Gráfico 8 – Comércio Internacional de produtos farmacêuticos de Portugal em 2019. (Reproduzido de: APIFARMA: Radar de Oportunidades da IF em Portugal. (2021)) (64)

Na última década, têm aumentado o número de empresas biotecnológicas a atrair investimento estrangeiro. A investigação portuguesa é reconhecida internacionalmente, mas há um longo caminho a percorrer. O setor da biotecnologia é relativamente recente e está principalmente ligado às instituições académicas. O país não é muito competitivo e apresenta participação limitada em programas europeus de financiamento à investigação, devido essencialmente à falta de enquadramento legislativo e regulamentar da inovação no processo de I&D. É fundamental promover a comunicação entre o setor da indústria e das instituições académicas. (66) Como exemplo, o iBET está na vanguarda da investigação e inovação. Entre 2015 e 2018, a iBET e a GenIbet trabalharam com a Moderna no desenvolvimento de tecnologias e produção de mRNA, utilizada nas vacinas contra a COVID-19. (68)

Em Portugal, a capacidade biotecnológica para produzir vacinas COVID-19 é limitada, tal como na Europa. Segundo a APIFARMA, é inviável ter participação no fabrico de vacinas contra a COVID-19, pois recorrem a tecnologias complexas com processos de produção

robustos que garantam a qualidade, segurança e eficácia das mesmas, bem como profissionais especializados. (67)

6. Vacinas do Futuro

Os fatores de aceleração anteriormente mencionados aplicados em plena emergência de saúde pública, possivelmente não poderão ser novamente replicados em todos os programas de desenvolvimento de medicamentos. Apesar disso, os governos e as empresas podem retirar lições capazes de reduzir alguns anos do tempo de desenvolvimento – reformular os ensaios clínicos, priorizar os seus investimentos e cooperar com as agências reguladoras. As descobertas imunológicas e as inovações da tecnologia das vacinas durante a pandemia COVID-19 podem revolucionar as vacinas para doenças crônicas.

Durante a pandemia foram reveladas as lacunas existentes nos sistemas de saúde a nível mundial, falta de preparação e resposta a emergências de saúde, capacidade de fabrico e cadeias de abastecimento. Há uma enorme dependência das cadeias de abastecimento e da oferta pela aquisição de matérias-primas e outros suprimentos, que associado aos desafios da capacidade de fabrico podem limitar o desenvolvimento e acesso às vacinas. (69) No futuro, estes problemas podem surgir no desenvolvimento de vacinas para ocorrências desta natureza, pelo que é fundamental retirar lições para formular uma resposta e acelerar o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias.

7. Conclusão

A vacinação tem contribuído para a diminuição das doenças infecciosas. A sociedade do séc. XXI está a mudar rapidamente. A esperança média de vida está a aumentar e as principais causas de morte são devidas a DNT's (70% em que $\frac{3}{4}$ ocorrem em países de baixa e média renda). Com o aumento das doenças crônicas e da procura de cuidados de saúde a idosos é necessário disponibilizar tratamentos e medicamentos para esta faixa etária que simultaneamente diminuam o impacto nos orçamentos de saúde.

A IF é fulcral no desenvolvimento de medicamentos e vacinas, sendo a inovação contínua a chave do seu sucesso. Todavia, o foco dos investigadores e da IF tem sido o tratamento de doenças – medicamentos de pequenas moléculas e terapêuticas biológicas complexas – em detrimento da profilaxia, como é o caso das vacinas. A comunidade global tem investido muito menos em prevenção do que em tratamento, porventura devido aos grandes desafios existentes na produção e entrega de vacinas, que tornam este mercado menos atraente.

Nas últimas décadas, após a ocorrência de vários surtos de doenças infecciosas, foi exposta a falta de preparação e de estratégias de combate a situações desta dimensão. A doença COVID-19 fez suscitar o interesse pelo desenvolvimento de vacinas. A pandemia determinou uma explosão no desenvolvimento por parte de empresas que já estavam a trabalhar no campo das doenças infecciosas. Esta mudança de paradigma pode também traduzir-se no aumento do desenvolvimento de vacinas terapêuticas.

Vários fatores permitiram acelerar o desenvolvimento das vacinas COVID-19, tais como, uma colaboração sem precedentes entre empresas, estados e entidades regulamentares, um investimento substancial, realização de várias etapas do processo em simultâneo e inovações tecnológicas. Um dos mais preponderantes foi o recurso à tecnologia de mRNA, capaz de acelerar o desenvolvimento e produção de vacinas. Esta tecnologia tinha vários anos de investigação, mas a pandemia estimulou o seu desenvolvimento. Também o forte financiamento e incentivos por parte de instituições públicas e privadas, permitiram a realização em simultâneo de várias etapas do processo, e assim, reduzir o habitual longo tempo de desenvolvimento. Esta mudança pode levar à diminuição do tempo de desenvolvimento de medicamentos e de terapêuticas, reduzindo os custos e aumentando o tempo de exclusividade da patente e exploração do mercado.

Foram ultrapassados obstáculos sentidos no passado, no entanto, verificaram-se atrasos de entrega e desigualdades no acesso às vacinas. Muitos defenderam que a solução seria o cancelamento ou atribuição de licenças compulsórias de patentes. O sistema de PI é fundamental para gerar inovação que permite o desenvolvimento de medicamentos e vacinas e tratamentos podendo, esta solução, não resolver os verdadeiros problemas da produção das vacinas, distribuição mundial e acesso às vacinas.

Em Portugal, apesar da capacidade biotecnológica no desenvolvimento de vacinas ser limitada, podia ser possível o seu aumento. Após esta fase inicial, surgem os desafios relacionados com a capacidade de produção, a necessidade de investimentos substanciais em infraestruturas, e mão-de-obra qualificada. No futuro, será fundamental investir no desenvolvimento e produção que dote o país de capacidade de resposta a estas situações aumentando a sua relevância na disponibilização de novos tratamentos e tecnologias.

É necessário atribuir o verdadeiro valor económico às vacinas – reais e intangíveis – que criará um sistema autossustentável para garantir o seu desenvolvimento e fornecimento.

8. Anexos

Anexo I – Tabela com a lista das doenças infecciosas virais emergentes entre 1900 a 2020 (adaptado de: Excler J., Saville M., Berkley S. *et al.* – Vaccine development for emerging infectious diseases.)

Ano	Nome	Mortes	Comentário
1918	Gripe espanhola	50 milhões a 100 milhões	1918: H1N1; outras pandemias em 1957-1958 (H2N2), 1968 (H3N2) e 2009 (H1N1)
1931	Febre do Vale do Rift	CFR<1%; ~50% para febre hemorrágica	Contato com sangue ou órgãos de animais infetados e transmitidos por mosquitos; vários surtos em 1977, 1997-1998, 2000-2016
1937	Febre do Nilo Ocidental	CFR~5%	Transmitido por mosquito; surtos por todo o mundo
1967	Febre hemorrágica de Marburg	~470; CFR 24-88%, OMS	Contato com o macaco verde africano; muitos surtos na África 1969-2018
1969	Febre do Lassa	~5.000 mortes anuais; CFR 1-2%	Contato com roedores e alimentos; maioritariamente na África Ocidental (Nigéria 2018)
1969	Conjuntivite Hemorrágica aguda	Raro	Pandemia em 1981; surtos frequentes por todo o mundo
1976-2020	Ébola	>15.000; CFR 75%	1º grande surto em 2013–2016 na África Ocidental e em 2018 na República Democrática do Congo; 29 epidemias regionais em 2020 na África Ocidental e Central
1981	HIV/AIDS	~37 milhões	Pandemia em curso
1996	Gripe aviária	CFR 60%	Surto em todo o mundo; último surto na China em 2018
1999	Febre Nipah	<1.000; CFR elevado	Surto na Malásia, Cingapura, Bangladesh e Índia
2002	SARS	813; CFR~10%	Contido - não se tornou uma pandemia
2009	Gripe suína H1N1; H7N9	284.000; CFR 2,9-9%	Pandemia
2012	MERS	935; CFR 34,4%	Grande surto em 2012–2019; em curso (camelos, humanos); detetado em 27 países, maioritariamente em países do Oriente Médio
2014	Chikungunya	Raro	Transmitido por mosquito
2015	Zika	Não estimado	Transmitido por mosquito
2019	COVID-29	<2,3 milhões; CFR 2-10%; elevado em idosos e indivíduos com comorbidades	Pandemia em curso; transmissão de animal - animal, de animal - humano e de humano - humano

CFR – Case fatality-ratio

Anexo 2 - Principais plataformas e tecnologias de produção de vacinas para o SARS-CoV-2. (Adaptado de: Amanat F., Krammer F. – SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report.) (51)

Plataforma de vacinas	Alvo	Plataforma licenciada para uso humano	Vantagens	Desvantagens
RNA	Proteína S	Não	Não há manipulação do vírus; vacinas são imunogênicas e é possível uma rápida produção.	Relatos de problemas de segurança de reatogenicidade.
DNA	Proteína S	Não	Não há manipulação do vírus; fácil expansão, baixos custos de produção, elevada estabilidade ao calor, testado em humanos para o SARS-CoV-1 e é possível uma rápida produção.	Necessários dispositivos específicos de aplicação para atingir uma boa imunogenicidade.
Proteína Recombinante	Proteína S	Sim (influenza, HPV e HBV)	Não há manipulação do vírus; podem ser usados adjuvantes para aumentar a imunogenicidade.	A capacidade de produção global pode ser limitada. Os rendimentos precisam de ser elevados o suficiente.
Vetor viral	Proteína S	Sim (Ervebo®)	Não há manipulação do vírus; ótimos resultados pré-clínicos e clínicos para muitos vírus emergentes, incluindo MERS.	A imunidade do vetor pode afetar negativamente a eficácia da vacina, depende do vetor escolhido.
Viva atenuada	Próprio vírus	Sim	Processo simples utilizado em várias vacinas humanas licenciadas; pode ser usada a infraestrutura existente.	Processo demorado; são necessários extensos testes de segurança.
Inativada	Próprio vírus	Sim	Processo simples utilizado em várias vacinas humanas licenciadas; pode ser usada a infraestrutura existente; testado em humanos para o SARS; podem ser usados adjuvantes para aumentar a imunogenicidade.	Necessário manipular quantidades elevadas de vírus. Tem de ser confirmada a integridade do antígeno.

9. Referências Bibliográficas

- (1) RAPPUOLI, Rino *et al.* – **Vaccines, new opportunities for a new society.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 111:34 (2014) 12288–12293. doi: 10.1073/pnas.1402981111.
- (2) ZAKIR, Foziyah *et al.* – Vaccine development: A historical perspective. **Biomedical Research**. 30:3 (2019). doi: 10.35841/biomedicalresearch.30-19-203.
- (3) DELANY, Isabel; RAPPUOLI, Rino; GREGORIO, Ennio – **Vaccines for the 21st century.** *EMBO Molecular Medicine*. ISSN 1757-4676. 6:6 (2014) 708–720. doi: <https://doi.org/10.1002/emmm.201403876>.
- (4) PARDI, Norbert *et al.* – **mRNA vaccines - a new era in vaccinology.** *Nature Reviews Drug Discovery*. 17:4 (2018) 261–279.
- (5) XUE, Qiwei Claire; OUELLETTE, Lisa Larrimore – **Innovation policy and the market for vaccines.** *Journal of Law and the Biosciences*. ISSN 2053-9711. 7:1 (2020). doi: 10.1093/jlb/ljaa026.
- (6) McKinsey&Company – **Refuelling the innovation engine in vaccines** (maio de 2019). [Acedido a 16 de maio 2021] Disponível em: <https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Industries/Pharmaceuticals%20and%20Medical%20Products/Our%20insights/Refueling%20the%20innovation%20engine%20in%20vaccines/Refueling-the-innovation-engine-in-vaccines-vF.pdf?shouldIndex=false>
- (7) TROVATO, Maria *et al.* – **Viral Emerging Diseases: Challenges in Developing Vaccination Strategies.** *Frontiers in Immunology*. 11 (2020) 2130.
- (8) LURIE, Nicole; KEUSCH, Gerald T.; DZAU, Victor J. – **Urgent lessons from COVID 19: why the world needs a standing, coordinated system and sustainable financing for global research and development.** *The Lancet*. ISSN 0140-6736. 397:10280 (2021) 1229–1236. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00503-1.
- (9) DEFENDI, Hugo Garcia Tonioli; SILVA MADEIRA, Luciana DA; BORSCHIVER, Suzana – **Analysis of the COVID-19 Vaccine Development Process: an Exploratory Study of Accelerating Factors and Innovative Environments.** *Journal of Pharmaceutical Innovation*. ISSN 1939-8042. 2021) 1–17. doi: 10.1007/s12247-021-09535-8.
- (10) STEVENS, Hilde *et al.* – **Vaccines: Accelerating Innovation and Access.** *Global Challenges Report, WIPO* (2017).

- (11) APIFARMA – **Produção de Vacinas contra a Covid-19 em Portugal**. (2021). [Acedido a 16 de maio 2021] Disponível em: <https://apifarma.pt/media/noticias/producao-de-vacinas-contr-a-covid-19-em-portugal/>
- (12) WHO – **Vaccine-Preventable Diseases**. [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases>
- (13) POLLARD, Andrew J.; BIKER, Else M. – **A guide to vaccinology: from basic principles to new developments**. *Nature Reviews Immunology*. 21:2 (2021). ISSN 14741741.
- (14) WHO – **History of vaccine development**. [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://vaccine-safety-training.org/history-of-vaccine-development.html>
- (15) Diário de Notícias – **Vacinas evitaram pelo menos dez milhões de mortes em cinco anos** (abril de 2017). [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://www.dn.pt/sociedade/vacinas-evitaram-pelo-menos-dez-milhoes-de-mortes-em-cinco-anos-6232463.html>
- (16) IFPMA – **Facts and Figures 2021: The pharmaceutical industry and global health** (abril de 2021). [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://www.ifpma.org/resource-centre/facts-and-figures-2021-the-pharmaceutical-industry-and-global-health/>
- (17) WHO – **Noncommunicable diseases and their risk factors**. [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://www.who.int/ncds/introduction/en/>
- (18) MAO, Helen H.; CHAO, Shoubai – **Advances in Vaccines**. Em SILVA, ANA CATARINA et al. (Eds.) - *Current Applications of Pharmaceutical Biotechnology*. Cham: Springer International Publishing, 2020. ISBN 978-3-030-40464-2. p. 155–188.
- (19) GlobalData – **Vaccines for Emerging Infectious Diseases: Funding, R&D, and Global Partnership Strategies** (2018). Dezembro de 2018. GDHCHT018.
- (20) RAUCH, Susanne et al. - **New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations**. *Frontiers in Immunology*. 9 (2018) 1963.
- (21) WHO – **Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts**. [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts#:~:text=At%20present%2C%20the%20priority%20diseases%20are%3A%20I%20COVID-19%2Cfever.%208%20Zika.%209%20%Disease%20X%20%2A>

- (22) NIAID – **Emerging Infectious Diseases/ Pathogens**. [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/research/emerging-infectious-diseases-pathogens>
- (23) BRISSE, Morgan *et al.* – **Emerging Concepts and Technologies in Vaccine Development**. *Frontiers in Immunology*. 11 (2020) 2578.
- (24) RAPPUOLI, Rino *et al.* – **Vaccines for the twenty-first century society**. *Nature Reviews Immunology*. 11:12 (2011) 865–872. ISSN 1474–1741.
- (25) NHI – **Vaccine types**. [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types>
- (26) Cushing, T., Jayanti, A. – **Technology Factsheet: Vaccine Platforms**. *Belfer Center for Science and International Affairs, Harvard Kennedy School*, (2020).
- (27) WYSS INSTITUTE – **OMNIVAX: Broadly Deployable Infection Vaccine Platform**. [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://wyss.harvard.edu/technology/omnivax-broadly-deployable-infection-vaccine-platform/>
- (28) ROSA, Sara Sousa *et al.* – **mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks**. *Vaccine*. ISSN 0264-410X. 39:16 (2021) 2190–2200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.038>.
- (29) Dolgin, E. – **Injection of Hope - Messenger RNA could help to boost immunity against cancer**. *Nature*, 574 (2019).
- (30) IQVIA – **EFPIA Pipeline Review 2021 Update**. [Acedido a 30 de maio 2021] Disponível em: <https://www.efpia.eu/publications/downloads/efpia/iqviaeefpia-pipeline-review-2021/>
- (31) GlobalData – **Refocused on Infectious Diseases, Moderna Therapeutics Barrels Ahead Towards Historic IPO**. Setembro de 2018. GDHC2010EI.
- (32) Bloom, D., Cadarette, D., Tortorice, D. L. – **An ounce of prevention**. *International Monetary fund* (2020). [Acedido a 12 de junho 2021] Disponível em: <https://www.imf.org/external/pubs/ft/fandd/2020/09/vaccine-finance-epidemics-and-prevention-bloom.htm>
- (33) DELOITTE CENTRE FOR HEALTH SOLUTIONS – **Ten years on: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2019**. [Acedido a 12 de junho 2021] Disponível em: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/uk/Documents/life->

sciences-health-care/deloitte-uk-ten-years-on-measuring-return-on-pharma-innovation-report-2019.pdf

- (34) OMS – **Vaccine Market**. [Acedido a 12 de junho 2021] Disponível em: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/market/global_demand/en/
- (35) EMA – **COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring**. (2020) [Acedido a 12 de junho 2021] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring#development--section>
- (36) PLOTKIN, Stanley *et al.* – **The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview**. *Vaccine*. ISSN 0264-410X. 35:33 (2017) 4064–4071. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.003>.
- (37) BERNDT, Ernst R. *et al.* – **Advance market commitments for vaccines against neglected diseases: estimating costs and effectiveness**. *Health Economics*. ISSN 1057-9230. 16:5 (2007) 491–511. doi: <https://doi.org/10.1002/hec.1176>.
- (38) GAVI – **Pneumococcal AMC**. [Acedido a 12 de junho 2021] Disponível em: <https://www.gavi.org/investing-gavi/innovative-financing/pneumococcal-amc>
- (39) ATKINSON, Jonathan D. M.; JONES, Rachel – **Intellectual property and its role in the pharmaceutical industry**. *Future Medicinal Chemistry*. ISSN 1756-8919. 1:9 (2009) 1547–1550. doi: 10.4155/fmc.09.138.
- (40) IFPMA – **Intellectual Property Incentives Matter. Innovation Saves Lives**. (2021) [Acedido a 12 de junho 2021] Disponível em: https://www.ifpma.org/subtopics/ip-2/#_ftnref3
- (41) EXCLER, Jean-Louis *et al.* – **Vaccine development for emerging infectious diseases**. *Nature Medicine*. 27:4 (2021) 591–600. ISSN 1546-170X.
- (42) BILLINGTON, John *et al.* – **Developing Vaccines for SARS-CoV-2 and Future Epidemics and Pandemics: Applying Lessons from Past Outbreaks**. *Health security*. ISSN 2326-5108. 18:3 (2020) 241–249. doi: 10.1089/hs.2020.0043.
- (43) CDC – **First Global Estimates of 2009 H1N1 Pandemic Mortality Released by CDC-Led Collaboration (junho de 2012)**. [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível na internet: <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/pandemic-global-estimates.htm?web=1&wdLOR=cC6A1BC5B-0364-D44B-A154-1B90071089B8>

- (44) WOLF, Jayanthi *et al.* – **Applying lessons from the Ebola vaccine experience for SARS-CoV-2 and other epidemic pathogens.** *npj Vaccines*. ISSN 2059–0105. 5:1 (2020) 51. doi: 10.1038/s41541-020-0204-7.
- (45) BARRETT, Alan D. T. – **Developing Zika vaccines: the lessons for disease X.** *Genome Medicine*. ISSN 1756-994X. 10:1 (2018) 47. doi: 10.1186/s13073-018-0561-2.
- (46) McKinsey&Company – **Fast-forward: Will the speed of COVID-19 vaccine development reset industry norms?** [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/fast-forward-will-the-speed-of-covid-19-vaccine-development-reset-industry-norms>
- (47) NIH – **Phase 3 clinical trial of investigational vaccine for COVID-19 begins (julho de 2020).** [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>
- (48) EMA – **First vaccine to protect against Ebola (outubro de 2019).** [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-vaccine-protect-against-ebola>
- (49) KOIRALA, Archana *et al.* – **Vaccines for COVID-19: The current state of play.** *Paediatric Respiratory Reviews*. ISSN 1526-0542. 35 (2020) 43–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.010>.
- (50) AMANAT, F.; KRAMMER, F. – **SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report.** *Immunity*. ISSN 1074-7613. 52:4 (2020) 583–589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>.
- (51) LUMPKIN, Murray M.; LIM, John C. W. – **Pandemic Best Regulatory Practices: An Urgent Need in the COVID-19 Pandemic.** *Clinical pharmacology and therapeutics*. ISSN 1532-6535. 108:4 (2020) 703–705. doi: 10.1002/cpt.1932.
- (52) EMA – **EMA’s governance during COVID-19 pandemic.** [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/emas-governance-during-covid-19-pandemic# covid-19-ema-pandemic-task-force-section>
- (53) FDA – **Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP).** [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap#eua>

- (54) CEPI – **Meeting discusses COVID-19 vaccine manufacturing bottlenecks that must be urgently tackled for COVID-19 vaccine output to reach its full potential.** [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: https://cepi.net/news_cepi/meeting-discusses-covid-19-vaccine-manufacturing-bottlenecks-that-must-be-urgently-tackled-for-covid-19-vaccine-output-to-reach-its-full-potential/
- (55) GAVI – **COVAX Manufacturing Task Force to tackle vaccine supply challenges** (maio de 2021). [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-manufacturing-task-force-tackle-vaccine-supply-challenges>
- (56) IFPMA – **COVID-19 vaccine industry cautions immediate action needed to remove manufacturing supply barriers to meet production targets and keep on course to equitable and fair access to COVID-19 vaccines** (abril de 2021). [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.ifpma.org/resource-centre/covid-19-vaccine-industry-cautions-immediate-action-needed-to-remove-manufacturing-supply-barriers-to-meet-production-targets-and-keep-on-course-to-equitable-and-fair-access-to-covid-19-vaccines/>
- (57) World Bank Group - **How to End the COVID-19 Pandemic by March 2022.** Policy Research Working Paper (2021)
- (58) IFPMA – **IFPMA statement on “Intellectual Property and COVID-19”** (outubro de 2021). [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível na internet: <https://www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-statement-on-intellectual-property-and-covid-19/>
- (59) IFPMA – **Five steps to urgently advance COVID-19 vaccine equity** (maio de 2021). [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.ifpma.org/resource-centre/five-steps-to-urgently-advance-covid-19-vaccine-equity/>
- (60) Diário de Notícias – **Biden apoia a suspensão das patentes das vacinas anti-covid** (maio de 2021). [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.dn.pt/internacional/biden-apoia-a-suspensao-das-patentes-das-vacinas-anti-covid-13689168.html>
- (61) IFPMA – **IFPMA Statement on WTO TRIPS Intellectual Property Waiver** (maio de 2021). [Acedido a 5 de julho 2021] Disponível em: <https://www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-statement-on-wto-trips-intellectual-property-waiver/>

- (62) OMS – **Immunization Agenda 2030: A Global Strategy to Leave No One Behind** (abril de 2020). [Acedido a 10 de julho 2021] Disponível em: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>
- (63) OMS – **The Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator**. [Acedido a 10 de julho 2021] Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator>
- (64) APIFARMA – **Radar de Oportunidades da Indústria Farmacêutica em Portugal** (novembro de 2020). [Acedido a 10 de julho 2021] Disponível em: https://www.apifarma.pt/wp-content/uploads/2021/04/Radar-de-Oportunidades-Apifarma_2020.11.pdf
- (65) Jornal Económico – **Inovação é chave para crescimento da indústria farmacêutica** (junho de 2021). [Acedido a 10 de julho 2021] Disponível em: <https://leitor.jornaleconomico.pt/noticia/inovacao-e-chave-para-crescimento-da-industria-farmaceutica>
- (66) APIFARMA – **WHITE-PAPER SOBRE INOVAÇÃO BIOFARMACÊUTICA** (abril de 2013). [Acedido a 10 de julho 2021] Disponível em: https://internet.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/White%20Paper_CEB_Abril2013.pdf
- (67) APIFARMA – **Produção de vacinas contra a Covid-19 em Portugal**. [Acedido a 10 de julho 2021] Disponível em: <https://www.apifarma.pt/media/noticias/producao-de-vacinas-contr-a-covid-19-em-portugal/>
- (68) Jornal Económico – **Quem é quem na Indústria Farmacêutica em Portugal** (julho de 2021). [Acedido a 10 de julho 2021] Disponível em: <https://leitor.jornaleconomico.pt/suplementos/quem-e-quem>
- (69) RELE, Shyam – **COVID-19 vaccine development during pandemic: gap analysis, opportunities, and impact on future emerging infectious disease development strategies**. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. ISSN 2164-5515. 17:4 (2021) 1122–1127. doi: 10.1080/21645515.2020.1822136.