

PROTOCOLO DE REVISÃO DE ESCOPO: A EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL NO DESENVOLVIMENTO E PRODUÇÃO DE VACINA PARA COVID-19.

PROTOCOL SCOPING REVIEW: THE INTERNATIONAL EXPERIENCE IN VACCINE DEVELOPMENT AND PRODUCTION FOR COVID-19.

BARBOSA JUNIOR, Valdir Gomes¹
BISINOTI, Nadja Naira Valente Mayrink²
CAMARGO, Erika Barbosa³
FERREIRA, Cristiano Vasconcellos⁴
MACHADO, Bruna Aparecida Souza⁵

1 - Internacionalista, Doutorando, Programa de pós-graduação em gestão e tecnologia industrial – PPG-GETEC - Centro Universitário SENAI/CIMATEC. Bahia, Brasil. Correspondência: vgbjunior@gmail.com

2 - Especialista em Economia da Saúde, Doutoranda, Institute for Interdisciplinary Research, Center for Interdisciplinary Studies of the 21th Century (CEIS21), University of Coimbra (UC), Portugal, nadja.mayrink@gmail.com

3 - Nutricionista, Doutora, PEPTS – Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz Diretoria Regional de Brasília – FIOCRUZ Brasília, erika.barbosacamargo@gmail.com

4 - Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

5 - Farmacêutica, Doutora, Programa de pós-graduação em gestão e tecnologia industrial – PPG-GETEC - Centro Universitário SENAI/CIMATEC. Bahia, Brasil, brunam@fieb.org.br

RESUMO

Este protocolo teve como objetivo estruturar as etapas de elaboração de um Scoping Review que pretende estudar as experiências de desenvolvimento e produção de vacinas em 5 países selecionados, comparando com o Brasil. Sendo assim, a introdução buscou contextualizar a questão de desenvolvimento e produção de vacinas no mundo. Posteriormente, foi apresentado o método do trabalho que, neste caso perpassa por uma explanação da escolha prévia dos 5 países selecionados, além de uma busca em 5 repositórios, seguida de busca manual. A pergunta de pesquisa e as palavras chaves foram apresentadas em conjunto com descrição dos critérios de inclusão e exclusão, que levaram a uma seleção final de 25 documentos completos. Por fim, foram apresentados os resultados esperados, quanto ao que se espera encontrar na análise de atores e ações realizadas nos países investigados.

PALAVRAS-CHAVE: Desenvolvimento de Vacina, COVID-19, Política Governamental, Política Pública, Inovação

ABSTRACT

This protocol aimed to structure the steps of a Scoping Review that intends to study the experiences of vaccine development and production in 5 selected countries, comparing with Brazil. Thus, the introduction sought to contextualize the issue of vaccine development and production in the world. Afterwards, the method of the work was presented, which in this case involves an explanation of the previous choice of the 5 selected countries, besides a search in 5 repositories, followed by a manual search. The research question and the key words were presented together with a narrative of the inclusion and exclusion criteria, which led to a total selection of 25 full documents. Finally, the expected results were presented, which indicates what is expected to be found in the analysis of actors and actions taken in the countries in question.

KEYWORDS: Vaccine Development; COVID-19; Governmental policy; Public policy; Innovation.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Cepi: Coalition for Epidemic Preparedness Innovation.

COVID-19: doença do coronavírus.

FDA: Food and Drug Administration.

IVAS: Infecções de vias aéreas superiores.

MERS-CoV: Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio.

P&D: Pesquisa & Desenvolvimento

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

SPiDER: uma estrutura especializada usada por pesquisadores para formular uma questão de pesquisa e facilitar a revisão da literatura. acrônimo para amostra (sample), fenômeno de interesse (phenomenon of interest), desenho (design), avaliação e tipo de estudo (evaluation and research type).

SUS: Sistema Único de Saúde.

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

Scopus: base de dados de resumos e citações de literatura revisada por pares, com ferramentas bibliométricas para acompanhar, analisar e visualizar a pesquisa

Web of Science: uma plataforma online, que contém base de dados de informações de bibliografias e citações

INTRODUÇÃO

A pandemia do SARS-CoV-2 foi, sem dúvida, um período marcado pelo enfrentamento de grandes desafios políticos, econômicos e sociais. O rápido desenvolvimento de vacinas eficazes contra a COVID-19 demonstrou a importância da ciência para a manutenção e preservação da saúde pública, bem como a importância do investimento em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) na área biomédica.

De acordo com o Congressional Research Service (2021), o investimento global em P&D triplicou de US\$ 677 bilhões em 2000 para aproximadamente US\$ 2,2 trilhões em 2019. Nesse cenário, embora os EUA ainda continuem sendo um líder global em termos de economia e investimento em P&D, sua participação global vem reduzindo à medida que outros países e indústrias avançam nos investimentos nessa área ¹. Na área biomédica, a COVID-19 impulsionou fortemente os investimentos em P&D, no esforço de desenvolver vacinas e tratamentos que reduzissem a sintomatologia e a taxa de letalidade e mortalidade causada pela infecção por SARS-CoV-2. No final de 2020, várias vacinas candidatas e tratamentos contra a COVID-19 já estavam em ensaios clínicos, enquanto duas vacinas (Pfizer e Moderna) já haviam sido aprovadas para uso emergencial na maior parte do mundo ^{2 3-5}. A partir desse cenário, o incentivo à pesquisa e inovação em saúde vem aumentando nos principais países do mundo a fim de frear os estragos causados pela pandemia.

No entanto, é possível notar diferentes estratégias e diferentes prioridades de investimento em pesquisa para o combate à pandemia. Os Estados Unidos, por exemplo, até meados de 2020, destinaram cerca de 6,1 bilhões de dólares para P&D nas áreas de pesquisa básica de entendimento da doença, desenvolvimento de testes diagnósticos, tratamentos e vacinas. No final do mesmo ano, obteve a primeira vacina desenvolvida pela farmacêutica americana e autorizada pelo FDA (Food and Drug Administration) para uso emergencial no país, a MODERNA ³. Com o objetivo de criar uma rede de pesquisa, como a americana, para estudar a dinâmica do vírus, testar tratamentos e desenvolver uma vacina, a Alemanha investiu cerca de 2,34 bilhões de dólares em P&D. Além disso, também foram investidos cerca de € 140 milhões em apoio à aliança internacional Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (Cepi). Além disso, a vacina Comirnaty® da BioNTech/Pfizer foi resultado de um esforço

conjunto entre a empresa farmacêutica alemã BioNTech e a empresa farmacêutica norte-americana Pfizer. O Reino Unido também se destaca com 1,72 bilhão investidos em pesquisas para desenvolvimento de vacinas, monitoramento de mutações do genoma do vírus, além de apoiar empresas inovadoras ⁶. Como resultado de anos de investimento, a plataforma da vacina ChAdOx, pesquisada por décadas para outras doenças como malária, hepatite C e MERS-CoV (coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio), foi rapidamente adaptada para SARS-CoV-2, dando origem a vacina Oxford/AstraZeneca. Após investimento fornecido pelo governo britânico, esta vacina iniciou os ensaios clínicos em abril de 2020 ^{7,8}.

Por outro lado, o investimento brasileiro em P&D e inovação para combater a pandemia ainda está muito aquém dos principais países do mundo, apesar de se destacar entre os países da América Latina. Enquanto Colômbia, Argentina e Peru investiram cerca de US\$ 19,5 milhões em infraestrutura laboratorial; 5 milhões de dólares em chamada para projetos de pesquisa; e 1,4 milhão de dólares em projetos de universidades e empresas envolvendo testes, tratamentos e estudos epidemiológicos, respectivamente, o investimento brasileiro destinado ao enfrentamento da crise sanitária, foi da ordem de 100 milhões de dólares, e se deu por meio de medidas provisórias para destravar recursos ⁹.

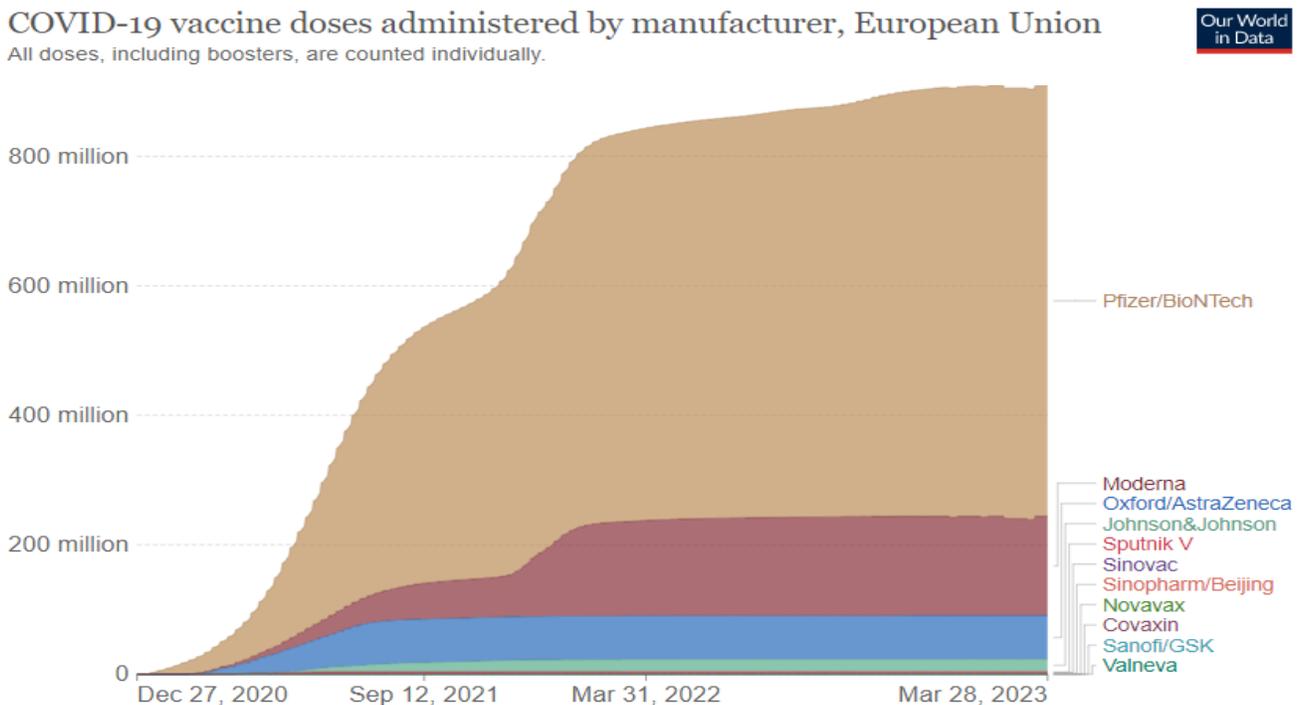
Diante do exposto, o objetivo desta revisão é investigar as estratégias e políticas públicas adotadas pelos países que lideraram a corrida pelo desenvolvimento e oferta da vacina contra COVID-19, quanto à estrutura industrial, tecnológica e científica, e os mecanismos para fomento à pesquisa e à produção, em comparação com as ações efetivadas pelo Brasil.

MÉTODO

A partir dos dados coletados em uma busca inicial, onde artigos e bases de dados governamentais e não governamentais foram analisados, foram definidos os países alvo do estudo. Sendo assim, a seleção dos países a serem estudados nesta revisão considerou como parâmetros a nação sede das empresas que ofertaram vacinas para o Brasil, combinado com a relevância da participação na oferta mundial da vacina

contra COVID-19. A produção e distribuição mundial de vacinas para COVID-19 pode ser observada na figura 1.

Figura 1 - Vacinas para COVID-19 administradas, por fabricante.



Fonte:¹⁰

Ao analisar a quantidade de países que cada uma das vacinas foi administrada, de forma concorrente, corrobora-se o dado apresentado na Figura 1, já que a vacina da Astrazeneca foi administrada em 185 países, enquanto a vacina da Pfizer em 165, a moderna em 114, a Janssen em 103, a Sinovac em 41 e a Sputnik em 35 países ¹¹.

Ante os parâmetros adotados, os países incluídos para essa revisão foram: Estados Unidos (país de origem da vacina Pfizer, Moderna e Janssen); Reino Unido (país de origem da vacina Astrazeneca); China (país de origem da Vacina Sinovac), Rússia (país de origem da vacina Sputnik) e Brasil (como cenário para análise comparativa).

Apesar da Sputnik não ter sido aprovada pela ANVISA, órgão brasileiro de regulação sanitária, e não ter sido ofertada no Brasil, ao considerar o seu rápido desenvolvimento e a produção realizada em território brasileiro para exportação, optou-se pela inclusão da Rússia neste estudo.

A seleção e análise dos dados será estruturada em uma abordagem fundamentada em 5 dimensões, com ênfase na identificação dos atores e das ações executadas: estrutura industrial, estrutura científica e tecnológica, estratégias e políticas adotadas pelo setor público e iniciativas do setor privado. Sendo assim, espera-se coletar dados que permitam uma compreensão do cenário favorável encontrado em cada um destes países, que permitiu o rápido desenvolvimento e produção de vacinas para COVID-19, em detrimento da situação observada no brasileiro.

Sendo assim, o estudo adotará a técnica de scoping review, de acordo com as diretrizes do Instituto Joanna Briggs. A metodologia foi estruturada em seis etapas: 1) Análise de bases de dados governamentais e não governamentais, seguida de busca exploratória para selecionar os países que serão estudados; 2) elaboração da pergunta de pesquisa; 3) Elaboração e registro de protocolo de pesquisa na *Open Science*; 4) busca em 5 repositórios eletrônicos e busca manual em sítios governamentais e não governamentais, que viabilizassem a amplitude e abrangência desta scoping review; 5) seleção dos estudos incluídos por avaliadores independentes, por intermédio da plataforma *Rayyan*, conforme os critérios de inclusão pré-definidos no protocolo; 6) sumarização dos resultados, com base na análise qualitativa em relação aos objetivos e à pergunta de pesquisa.

Formulação e registro do protocolo

A pergunta de pesquisa foi formulada a partir do acrônimo SPiDER (Sample, Phenomenon of Interest, Design, Evaluation and Research Type). A presente revisão de escopo configura-se como estudo qualitativo, o qual compõe sua amostra de estudos que abordaram a temática, elegíveis na revisão, sendo o fenômeno de interesse o conjunto de estratégias e políticas públicas existentes para a área de pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas nos países estudados. A pergunta formulada foi: "Quais estratégias e políticas públicas de pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas foram

implementadas nos países estudados de modo a contribuir para a efetivação de uma rápida oferta de vacinas para COVID-19?"

Após a elaboração da pergunta, foram identificados os descritores e as palavras-chave para captar os artigos referentes à temática deste estudo, a saber: 'Vaccines' ou 'Vaccine Development' e 'Innovation' ou 'Diffusion of Innovation' e 'public policy' ou 'governmental policy'.

O protocolo desta revisão de escopo ficará disponível na plataforma *Open Science Framework* https://osf.io/3n754/?view_only=b39819063a9149d5b648ac0bfac8801c, no qual constam os objetivos da pesquisa, os países objeto de estudo, a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade.

Critério de elegibilidade

Os critérios de inclusão serão estudos primários e de caso, artigos de opinião, revisões sistemáticas ou outros tipos de revisões que abordem as estratégias e políticas públicas dos países selecionados para esse estudo, na área de pesquisa, desenvolvimento e produção de vacinas, sem restrição de idioma, tampouco limite de data de publicação. Ademais, serão incluídos estudos que abordam estratégias adotadas por empresas privadas produtoras de vacinas para COVID-19 nos países selecionados.

Os critérios de exclusão serão estudos que tenham abordado países não selecionados, que não respondem total ou parcialmente à questão norteadora da revisão, como estudos que abordam dados gerais de investimento, que tratam de características exclusivamente técnicas da tecnologia, de estratégias de distribuição e vacinação, ou que abordam dados sobre respostas clínicas relacionadas às vacinas.

Estratégia de busca

Para a identificação dos estudos relevantes, serão consultados os periódicos indexados na BVS, PubMed, Scopus, Web of Science e Google. Essas bases de dados foram selecionadas por serem abrangentes, tendo ampla cobertura das publicações na área da saúde e no campo interdisciplinar. Foram realizadas buscas manuais para artigos com potencial para inclusão no presente estudo (Apêndice 1).

A busca se dará em três etapas:

- 1) Pesquisa inicial exploratória em bases de dados governamentais e não governamentais que forneceram os dados necessários para definição dos países a serem estudados. Essa busca inicial serviu ainda para analisar as palavras-chave do texto contidas no título e no resumo dos artigos recuperados e dos termos do índice usados para descrever os artigos;
- 2) Pesquisa realizada em todos os bancos de dados incluídos (BVS, Scopus, Web of Science, Pubmed e Google), a partir de todas as palavras-chave e termos de índice identificados na etapa 1. Os autores farão uma triagem independente dos títulos e resumos (triagem de primeiro nível) e todos os artigos que satisfizerem a triagem de primeiro nível ficarão retidos para triagem de segundo nível (revisão do artigo em texto completo). Novamente, os autores examinarão independentemente artigos de texto completo para determinar a inclusão nesta revisão de escopo; e
- 3) Pesquisa contendo a lista de referências de relatórios e artigos identificados como fontes adicionais dos estudos.

Seleção dos estudos, extração e síntese dos dados

Os estudos identificados pelas buscas realizadas nas bases de dados previamente citadas serão inseridos no *Mendeley* e, posteriormente, avaliados de forma independente no *Rayyan*.

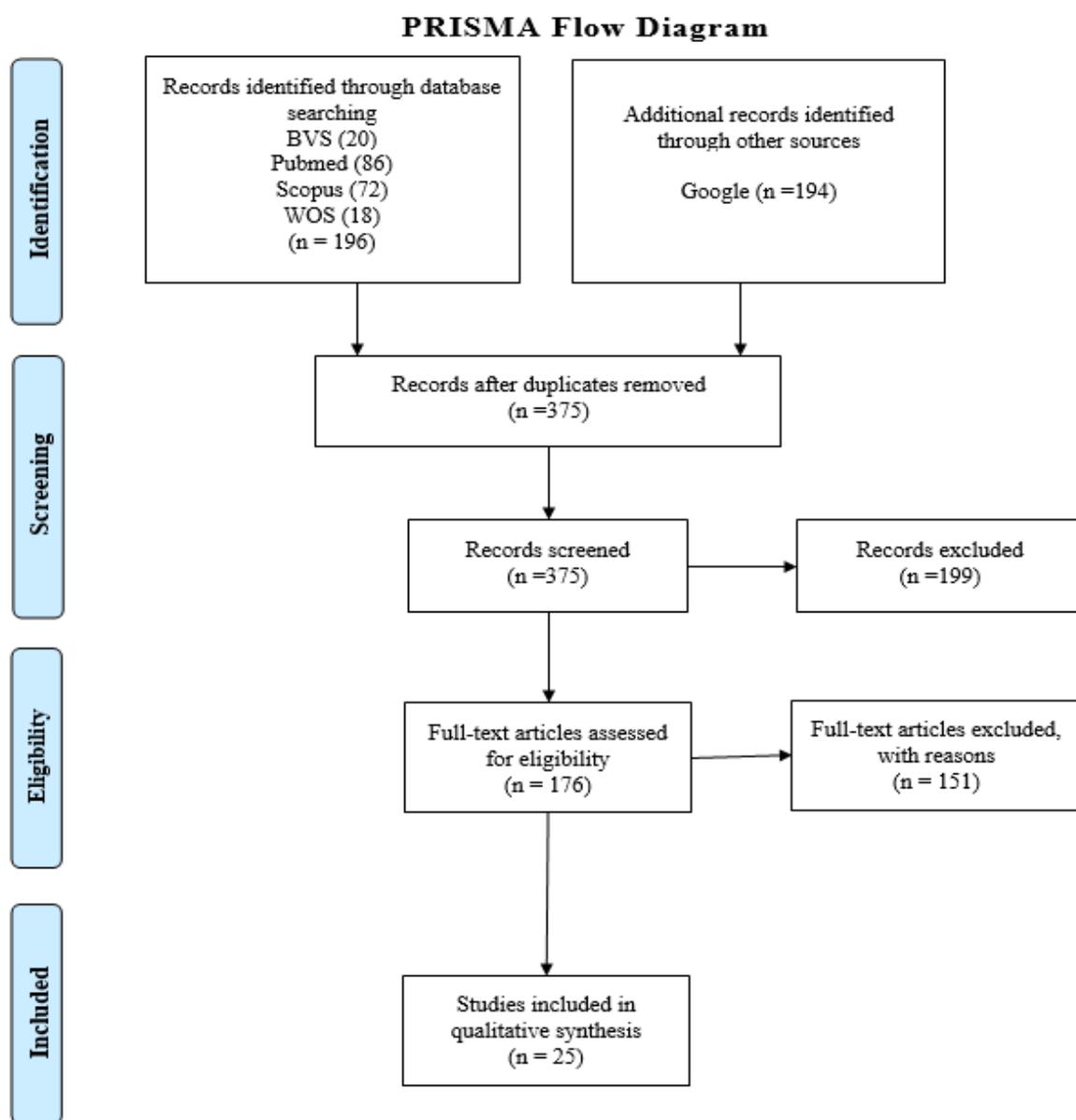
Os estudos selecionados para compor esta revisão serão mapeados por meio de uma planilha no programa *Excel*® com as seguintes informações: autor(es), ano de publicação, título, país estudado, tipo de estudo, objetivo do estudo e trechos descrevendo os resultados de interesse desta revisão.

Na etapa de sumarização, a partir da análise qualitativa dos dados, as informações relevantes serão categorizadas em: estrutura industrial, estrutura científica e tecnológica, estratégias e políticas públicas adotadas pelo setor público e pelo setor privado, com ênfase na identificação dos atores e das ações executadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total 390 artigos foram encontrados na busca, após removidas 15 duplicatas, 375 artigos foram submetidos a leitura de título e resumo. No total 176 foram para leitura completa e 25 artigos foram incluídos no estudo.

Figura 2 - Fluxograma PRISMA-Scr



A escolha dos 5 países selecionados irá permitir um recorte adequado para esta pesquisa. Diversos países no mundo possuem iniciativas bem-sucedidas no que se refere ao desenvolvimento e produção de vacinas. Entretanto, ficou evidente que a rápida oferta de vacinas para COVID-19 provavelmente está associada a um conjunto de políticas públicas e arranjos institucionais sólidos, ou a pujança de ações da iniciativa privada.

Vale ressaltar que serão coletados dados sobre o Brasil, pois abarca o *locus* de análise que busca compreender o porquê não foi possível implementar de forma ágil um processo de desenvolvimento e produção, quando comparado aos outros países selecionados. Vale destacar que, em que pese o cenário de compras da vacina da Pfizer, foi implementado o início de uma produção nacional fundamentadas em transferência de tecnologia e encomendas tecnológicas executadas por Biomanguinhos e Butantan.

Sendo assim, a revisão de escopo ser elaborado será estruturado a partir de dois elementos centrais: atores e ações. Os atores são órgãos públicos ou privados que atuaram no financiamento, desenvolvimento e produção das vacinas. Já as ações, compreendem as políticas públicas, instrumentos de fomento e estratégias empresariais relevantes para consolidar a análise proposta pela pergunta de pesquisa. Estes são os elementos centrais da tabela de extração a ser construída, onde constarão informações sobre atores e ações relacionados ao setor público e privado.

REFERÊNCIAS

1. Congressional Research Service. Global Research and Development Expenditures: Fact Sheet [Internet]. 2021. Available from: <https://crsreports.congress.gov>
2. Shah N, Davariya V, Gupta SK, Gajjar P, Parmar J, D’Cruz L. Review: An insight into coronaviruses: Challenges, security and scope. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1–8.
3. FDA. FDA Takes Additional Action in Fight Against COVID-19 By Issuing Emergency Use Authorization for Second COVID-19 Vaccine | FDA [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-additional-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-second-covid>
4. Viveiros Rosa SG, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health.* 2020;44.

5. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-Analysis. The BMJ. 2020 Jul 30;370.
6. Fabrício Marques. O esforço de cada um. 2020.
7. Cross S, Rho Y, Reddy H, Pepperrell T, Rodgers F, Osborne R, et al. Who funded the research behind the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine? BMJ Glob Health [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 8];6:7321. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007321>
8. GOV.UK. UK COVID-19 vaccines delivery plan [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/uk-covid-19-vaccines-delivery-plan/uk-covid-19-vaccines-delivery-plan>
9. De Negri F, Koeller P. Políticas Públicas para Pesquisa e Inovação em face da crise da COVID-19. 2020;
10. Our World in Data. COVID-19 vaccine doses administered by manufacturer [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccine-doses-by-manufacturer>
11. The New York Times. Covid World Vaccination Tracker [Internet]. The New York Times. 2023 [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html>

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - Estratégia Detalhada de Busca

Data Inicial da Busca: 07/03/2023

Atualização da busca: 07/03/2023

BVS:

(Mh:" Vaccines " OR (Vacunas) OR (vacinas) OR mh: D20.215.894 OR mh: VS2.002.001.010.002\$) AND (Mh:"coronavirus" OR mh: B04.820.504.540.150\$) AND (Mh:"Innovation" OR (inovação) OR (Innovación) OR (Inovações) OR mh:SH1.020.010.090\$)

Foram encontrados 20 artigos em 07/03/2023

PUBMED

((("Vaccine Development"[Mesh] OR Development, Vaccine) AND ("Diffusion of Innovation"[Mesh] OR (innovation))) AND ("COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR (COVID 19 Vaccines) Or (Vaccines, COVID-19) (COVID-19 Virus Vaccines) OR (SARS-CoV-2 Vaccines) OR (Coronavirus Disease 2019 Vaccines) (2019 nCoV Vaccines))) AND ("Vaccines"[Mesh] OR (Vaccine))

Foram encontrados 87 artigos em 07/03/2023

SCOPUS

(ALL (("COVID-19 Vaccines" OR "COVID 19 Vaccines" OR "Vaccines,COVID-19" OR "COVID-19 Virus Vaccines" OR "SARS-CoV-2 Vaccines")) AND ALL (("Vaccine Development" OR "Development, Vaccine")) OR ALL (("product development" OR "development of products")) AND ALL (("public policy" OR "governmental policy")) AND ALL (("innovation")))

Foram encontrados 72 documentos.

Web Of Science

ALL=((Vaccines* OR Vaccine*) AND (COVID-19 Vaccines* OR COVID 19 Vaccines* OR Vaccines,COVID-19* OR COVID-19 Virus Vaccines* OR SARS-CoV-2 Vaccines*) AND (product development* OR development of products*) AND (public policy* OR governmental policy*))

Foram encontrados 18 documentos. Em 07/03/2023