



ANÁLISE DO PROCESSO DE PRODUÇÃO INDUSTRIAL DE VACINAS NO BRASIL

Bárbara Márcia Marinho Silva¹, Larissa Kennedy Moreira Freitas², Laura Falco Paiva Carvalho³, Maria Clara de Oliveira Drawin⁴

¹Universidade Federal de Minas Gerais/Faculdade de Farmácia/barbaramarinhos@gmail.com

²Universidade Federal de Minas Gerais/Faculdade de Farmácia/larissakmf@ufmg.br

³Universidade Federal de Minas Gerais/Departamento de Engenharia Química/laurafpc@ufmg.br

⁴Universidade Federal de Minas Gerais/ Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas /mariaclaradrawin@hotmail.com

Resumo: Este trabalho tem como objetivo apresentar o funcionamento de uma produção industrial de vacinas, suas principais etapas e fluxograma, além de estabelecer características de importância para a adequação da produção, como controle de qualidade. Além disso, será feita uma análise de estudos ou casos de produção industrial de vacinas dentro do Brasil trazidos por Bastos (2016) e Higashi *et al.* (2005), atentando-se para a sua adequação ou não aos conceitos previamente apresentados.

Palavras-chave: Brasil, Engenharia de bioprocessos, Escalonamento, Produção industrial, Vacinas.

1. Introdução

As vacinas são diretamente responsáveis pela erradicação de doenças tendo papel central em diversas políticas de saúde pública (GUIMARÃES, 2021). Assim, é essencial que esses insumos sejam produzidos em quantidade suficiente para a população, conferindo importância à engenharia de bioprocessos, responsável por projetar produções baseadas na manipulação de biomoléculas (PEREIRA, 2008).

No cenário brasileiro, observa-se uma aposta no modelo de desenvolvimento de tecnologia nacional por meio da colaboração entre universidades públicas e institutos nacionais de pesquisa, como a FIOCRUZ; e os acordos de transferência de tecnologia feitos entre o governo e empresas estrangeiras (GUIMARÃES, 2021).



Apesar da positiva sinergia entre as produtoras de vacinas e políticas públicas que essa estratégia confere, observa-se que o país não é autossuficiente em todas as suas necessidades. Como exemplo, diversas plantas de vacinas no Brasil dependem da importação do insumo farmacêutico ativo (IFA), matéria prima principal do processo, ficando responsáveis somente pela formulação e processamento final. Dessa forma, Guimarães (2021) julga que esse cenário mostra um nível de vulnerabilidade do país frente ao cenário internacional.

Será apresentado, então, uma análise sucinta sobre o processo produtivo industrial de vacinas no país, com base em dois documentos: um estudo acerca de uma nova linha produtiva, e o segundo sobre as produções já estabelecidas no país.

2. Fundamentação teórica

A produção industrial de vacinas em geral pode ser dividida em quatro fases de produção: a produção do concentrado vacinal ou IFA, a formulação da vacina, o processamento final e o controle de qualidade juntamente à análise do processo, sendo esta última contínua e presente em todas as etapas (PEREIRA, 2008).

Conforme ilustrado pelo fluxograma de processo de uma vacina inativada da Figura 1, observa-se que esse tipo de produção é extensa e exige tecnologia de ponta e insumos de alto valor agregado para garantir um produto final seguro e efetivo (SILVA, 2005). Além disso, a etapa destacada em laranja na Figura 1 se mostra como um claro exemplo das três macros etapas de um bioprocessamento: *upstream*, *transformação* e *downstream*. Sendo que essas serão explicadas a seguir com base no trabalho de Pereira (2008).

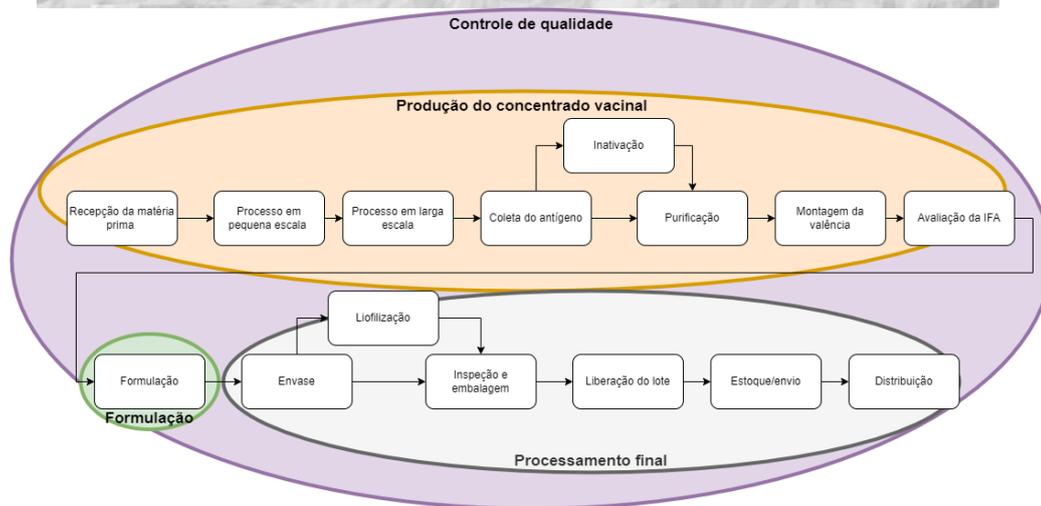


Figura 1: Fluxograma de produção de vacina inativada. (Adaptado de SILVA, 2005)

A priori, tem-se o *upstream*, etapa na qual é feito o tratamento da matéria-prima, preparo do meio para multiplicação da matéria orgânica e esterilização. Durante esse processo, ressalta-se que a transferência de pequena escala apresenta uma série de desafios produtivos, desse modo, torna-se explícito que as condições de meio ideais nem sempre se traduzem para o processo como um todo.

Em seguida, a etapa da *transformação*, em que reações bioquímicas adequadas ocorrerão em biorreatores a fim de se obter o agente patógeno ou produto dele em quantidades industriais. Dentre eles, ressalta os tanques agitados mecanicamente ou pneumicamente, de leitos fixo ou fluidizado e sistemas de membranas, sendo esse último particularmente útil a fim de se evitar processos de separação posteriores.

Por fim, tem-se o *downstream*, processo no qual ocorre a separação do produto de interesse, e purificação dos produtos. Essa etapa pode ter elevados níveis de complexidade fazendo uso de equipamentos de potencial alto custo como centrífugas e sistemas de membranas.

Para além da análise das principais etapas de bioprocessos, outro ponto a se destacar é o controle de qualidade, presente em todas as etapas, que pode ser exemplificado pela retenção da IFA produzida durante 45 dias, para que uma série de análises



qualitativas sejam feitas a fim de garantir que o concentrado esteja conforme os parâmetros exigidos (SILVA, 2005).

Nesse sentido, uma vez liberado pelo controle de qualidade, o concentrado vacinal segue para a etapa de formulação, destacado em verde na Figura 1, no qual componentes com a função de estabilizar e diluir a solução são adicionados. A vacina a granel é então direcionada ao processamento final, destacado em cinza na Figura 1, para envase ou passar por um processo de liofilização, onde umidade é retirada a baixa temperatura. Em seguida, o processo de envase é extenso e altamente controlado, sendo os lotes tratados individualmente (SILVA, 2005). Finalmente, a vacina se encontra pronta para ser distribuída aos Estados e Municípios.

3. Metodologia

Para a produção deste trabalho, reuniu-se diversos materiais de relevância, como documentações escritas em parcerias com institutos vacinais, priorizando o escopo de escrita à análise de dois trabalhos principais: a seção sobre o Instituto Butantan no livro “Vacinas, soros e imunizações no Brasil” de Higashi *et al.* (2005) e o estudo sobre o escalonamento da produção de uma nova vacina meningocócica C conjugada de Bastos (2016).

4. Análise crítica dos artigos selecionados

A fim de se analisar a produção estabelecida no Brasil, usa-se dados disponibilizados por Higashi *et al.* (2005) em parceria com o instituto FIOCRUZ sobre a produção do Instituto Butantan. Dentre as principais produções, cita-se a vacina DTP (Tríplice bacteriana: difteria, tétano e coqueluche), a vacina recombinante contra hepatite B e virais contra influenza.

Acerca da produção das vacinas DTP, observa-se que o instituto atendeu a demanda do país, tendo o controle da cadeia produtiva, o que caracteriza autossuficiência. Esse processo segue os padrões convencionais para a produção de vacinas, sendo utilizado biorreatores autocontidos para a produção da IFA e purificação por



cromatografia (HIGASHI *et al.*, 2005). Assim, torna-se evidente a importância dos trabalhos de otimização das produções, os quais permitiram um significativo aumento de produção e diminuição dos gastos envolvidos no processo.

Ademais, a vacina de Hepatite B, produzida pelo Instituto Butantan, supriu a demanda vigente, propondo-se como a vacina quádrupla nacional. Apesar disso, a produção de vacinas, como a da influenza nos anos 2000, decorre da parceria entre o Brasil e empresas internacionais a granel (HIGASHI *et al.*, 2005). Diante disso, é notório que, apesar de o Brasil possuir mão de obra especializada na produção de vacinas e insumos, o país ainda carece de recursos tecnológicos nacionais diante da falta de investimento que tornem possível a detenção de todas as etapas de produção.

Nesse contexto, Bastos (2016) discorre acerca da elaboração de uma planta de uma nova vacina meningocócica C conjugada. A tese de Bastos ressalta a dependência brasileira frente a tecnologias multinacionais e propõe inovações que alavanquem a produção nacional. Dentre as inovações propostas, há a aposta na tecnologia de permeação por membrana para a etapa de purificação, pois é uma parte significativa dos custos de produção e é essencial para a produção de vacinas conjugadas. Além disso, sistemas de membranas têm alta taxa de transferência e seletividade; e podem operar a temperaturas ambientes, o que é vantajoso em termos energéticos e no processamento de substâncias termossensíveis.

Por fim, ressalta-se ainda a importância dos estudos para o processo de escalonamento em si, sendo um dos principais fatores observados a capacidade de transferência de condições de processo de escala laboratorial para industrial. Como fruto desses esforços, foi observado ainda uma redução de custos da escala maior comparativamente à menor (BASTOS, 2016), tornando promissora a perspectiva para uma produção totalmente nacional dessa vacina.



5. Conclusão

Desse modo, é indubitável que, ainda que o Brasil seja referência mundial frente ao programa de imunização nacional e possua mão de obra especializada, o país ainda carece de investimentos que tornem possível a produção de imunizantes totalmente nacionais. Tal problemática acarreta o aumento de custo e menor volume de produção devido a necessidade de importação de tecnologias e insumos. Por fim, o presente estudo reforça a importância de investimento de bens tecnológicos de modo a garantir um melhor processo produtivo de imunizantes.

Referências

BASTOS, Renata Chagas. *Escalonamento Da Produção De Uma Nova Vacina Meningocócica C Conjugada*. Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34480>>. Acesso em: 25 Nov. 2021

GUIMARÃES, Reinaldo. *Vacinas: Da Saúde Pública ao Big Business*. Ciência & Saúde Coletiva, v. 26, p. 1847-1852, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232021265.03062021> > Acesso em: 24 Dez 2021.

HIGASHI, Hisako Gondo et al. *Desenvolvimento e produção de vacinas e soros no Instituto Butantan*. In: BUSS, Paulo Marchiori; TEMPORÃO, José Gomes; CARVALHEIRO, José da Rocha (orgs). *Vacinas, Soros e Imunizações no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005, v. 1, p 324-337.

PEREIRA, Jr. Nei. *Séries em biotecnologia Volume I Tecnologia de Bioprocessos*. Publicação independente, Rio de Janeiro: Escola de Química/UFRJ, 2008.

SILVA, Flávio Isildoro da. *O Planejamento e Controle de Produção para uma Fábrica de Vacinas*. Tese de mestrado - Departamento de Engenharia Industrial da PUC/RIO, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <<https://tinyurl.com/n5an4ezp>> Acesso em: 24 Dez. 2021.