

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL
FARMACIE**

*Evaluarea eficacității campaniilor de vaccinare împotriva
COVID-19 în România. O analiză multidimensională a
strategiilor de imunizare*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF.UNIV.DR. ARSENE
ANDREEA LETIȚIA**

**Student Doctorand:
LUPAȘCU (MOISI)
RALUCA ELISABETA**

2023

CUPRINS

INTRODUCERE.....	9
I, PARTEA GENERAL TEORETICĂ.....	13
1.FAMILIA <i>CORONAVIRIDAE</i>.....	14
1.1.Repere cronologice.....	14
1.2. Structura genomului și a virionului coronavirusurilor.....	17
1.3. Epidemii anterioare pandemiei COVID-19.....	21
1.3.1 Sindromul respirator acut sever (SARS-CoV-2)	21
1.3.1.1 Simptomatologie, perioada de incubație, rezervorul celulei gazdă și transmisibilitate.....	22
1.3.1.1.1. Simptomatologie.....	22
1.3.1.1.2. Perioada de incubație.....	25
1.3.1.1.3. Rezervorul celulei gazdă.....	27
1.3.1.1.4. Transmisibilitate.....	29
1.3.2. Sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS- CoV).....	32
1.3.2.1. Simptomatologie, perioada de incubație, rezervorul celulei gazdă și transmisibilitate.....	33
1.3.2.1.1. Simptomatologie.....	33
1.3.2.1.2. Perioada de incubație.....	35
1.3.2.1.3. Rezervorul celulei gazdă.....	36
1.3.2.1.4. Transmisibilitate.....	37
1.4. Pandemia COVID-19 (sindromul respirator acut sever-2 – SARS-CoV-2).....	37
1.4.1. Structura virală.....	38
1.4.2. Mutații ale virusului SARS-CoV-2.....	40
1.4.3. Simptomatologie, perioada de incubație, rezervorul celulei gazdă și transmisibilitate.....	41
1.4.3.1. Simptomatologie.....	41
1.4.3.2. Perioada de incubație.....	43
1.4.3.3. Rezervorul celulei gazdă.....	43
1.4.3.4. Transmisibilitate.....	44
2.VACCINURILE, ÎNCEPUTURILE UNEI NOI ERE ÎN ABORDAREA BOLILOR INFECȚIOASE.....	46
2.1.Introducere.....	46
2.2.Repere cronologice.....	47
2.3. Calendarul național de vaccinare, valabil în România pentru anul 2022.....	47
2.4. Complexitatea tehnologiilor de fabricare a vaccinurilor	49
2.4.1. Vaccinuri preparate din agenți omorâți.....	50
2.4.1. Vaccinuri preparate din agenți vii atenuați.....	50
2.4.1. Vaccinuri preparate din polipeptide sintetice.....	50
2.4.1. Vaccinuri preparate prin recombinare genetică.....	50
2.4.1. Vaccinuri ribozomale.....	50
2.4.1. Vaccinuri anti-idiotip.....	51
2.5.Vaccinuri împotriva COVID-19.....	51
2.5.1 Vaccinuri ARNm.....	52
2.5.2. Vaccinuri cu vector viral.....	56
II. CONTRIBUȚII PERSONALE. PARTEA EXPERIMENTALĂ.....	59
3. PREMISELE ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII.....	60

4. STUDII PRIVIND EFECTELE VACCINĂRII ÎMPOTRIVA COVID-19 ÎN RÂNDUL UNOR COLECTIVITĂȚI DE FARMACIȘTI DIN ROMÂNIA

.....	64
4.1. Introducere	64
4.2. Materiale și metode	65
4.3. Rezultate și discuții	66
4.3.1. Interpretarea datelor privind acceptabilitatea vaccinării împotriva COVID-19.....	68
4.3.2. Analiza motivelor privind decizia de nevaccinare.....	69
4.3.3. Infecția anterioară cu virusul SARS-CoV-2.....	72
4.3.4. Evaluarea reacțiilor adverse manifestate în urma vaccinării	74
4.3.4.1. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei I.....	74
4.3.4.2. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei II	76
4.3.4.3. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei III.....	77
4.3.5. Analiza datelor cu privire la medicația administrată pentru tratarea RA manifestate	79
4.4. Concluzii.....	81

5. PERCEPȚIA STUDENȚILOR FARMACIȘTI DIN ROMÂNIA PRIVIND VACCINAREA ÎMPOTRIVA COVID-19.....

.....	83
5.1. Introducere	83
5.2. Materiale și metode	83
5.3. Rezultate și discuții ..	84
5.3.1. Analiza datelor privind statusul vaccinal al studenților din cei 5 ani de studiu.....	85
5.3.1.1. Motivele privind decizia de nevaccinarea studenților farmaciști.....	88
5.3.2. Statusul privind infecția confirmată cu SARS-CoV-2.....	90
5.3.3. Evaluarea reacțiilor adverse manifestate în urma vaccinării	93
5.3.3.1. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei I.....	93
5.3.3.2. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei II	94
5.3.3.3. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei III.....	95
5.3.4. Analiza datelor cu privire la medicația administrată pentru tratarea RA manifestate	99
5.4. Concluzii.....	100

6. STUDII PRIVIND EFECTELE VACCINĂRII ÎN PRIMUL INSTITUT CLINIC DECLARAT COVID-19 DIN ROMÂNIA.....

.....	103
6.1. Introducere	103
6.2. Materiale și metode	103
6.3. Rezultate și discuții	104

6.3.1. Interpretarea datelor privind statusul vaccinal COVID-19.....	106
6.3.2. Analiza datelor privind infecția anterioară cu SARS-CoV-2	108
6.3.3. Date privind vaccinurile COVID-19 administrate și reacțiile adverse postvaccinale.....	109
6.3.3.1. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei I.....	113
6.3.3.2. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei II	114
6.3.3.3. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei III.....	116
6.3.4. Interpretarea datelor privind co-administrarea de medicamente sau alte vaccinuri simultan cu vaccinul COVID-19.....	118
6.3.5. Analiza datelor cu privire la medicația administrată pentru tratarea RA manifestate	120
6.4. Analiza comparativă între farmaciști și medici privind vaccinarea împotriva COVID-19.....	122
6.5. Concluzii	124
7. CERCETĂRI PRIVIND VACCINAREA ÎMPOTRIVA COVID-19 ÎN DIFERITE COMUNITĂȚI POPULAȚIONALE DIN ROMÂNIA.....	126
7.1. Introducere	126
7.2. Materiale și metode	126
7.3. Rezultate și discuții	127
7.3.1. Acceptabilitatea vaccinării împotriva COVID-19 a populației generale.....	128
7.3.1.1. Analiza motivelor privind decizia de nevaccinarea.....	130
7.3.2. Infecția anterioară cu virusul SARS-CoV-2.....	130
7.3.3. Evaluarea reacțiilor adverse manifestate în urma vaccinării	132
7.3.3.1. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei I.....	132
7.3.3.2. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei II	133
7.3.3.3. Evaluarea RA manifestate după administrarea dozei III.....	134
7.3.3.4. Raportarea evenimentelor adverse spontane.....	136
7.3.4. Analiza datelor cu privire la medicația administrată pentru tratarea RA manifestate	137
7.4. Concluzii.....	139
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....	141
BIBLIOGRAFIE.....	147
ANEXE.....	159

INTRODUCERE

Bolile infecțioase sunt o amenințare gravă asupra sănătății a milioane de oameni. O apreciere mai mare a posibilului impact al bolilor infecțioase ar putea ajuta la gestionarea optimă a focarelor de boli infecțioase [1]. De la începutul secolului al XXI-lea până în prezent, au apărut trei coronavirusuri zoonotice neidentificate până acum: SARS-CoV (care cauzează sindromul respirator acut sever), MERS-CoV (coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu) și SARS-CoV-2 (cunoscut anterior ca 2019-nCoV), care este cauza pandemiei actuale de COVID-19. Toate cele trei coronavirusuri au cauzat epidemii și pandemii ce au avut un impact semnificativ asupra societății și oamenilor din întreaga lume. Focarul de SARS din 2002-2004 a dus la peste 8.000 de cazuri și 774 de decese, provocând anxietate larg răspândită și perturbări economice. MERS, identificat pentru prima dată în 2012, a avut un număr total de cazuri mai redus decât SARS, dar o rată de mortalitate cu mult mai mare. Focarul actual de SARS-CoV-2, care a început în 2019, a provocat o pandemie globală, cu peste 600 de milioane de cazuri confirmate și peste 6 milioane de decese [2, 3].

Obiectivul în partea general teoretică a tezei a fost sistematizarea celor mai recente date din literatura de specialitate privind profilul și caracteristicile Familiei Coronaviridae (simptomatologie, perioada de incubație, rezervorul celulei gazdă și transmisibilitatea coronavirusurilor ce au marcat începutul acestui secol) și mecanismul de acțiune al vaccinurilor ARN-mesager și a celor cu vector viral. Obiectivele asociate contribuțiilor personale au fost: contribuția la eforturile globale și locale de control a pandemiei COVID-19 prin identificarea statusului vaccinal, tipul de infecție SARS-CoV-2 și evenimentele adverse post-vaccinare, în mai multe grupuri țintă de interes din România; evaluarea eficacității campaniilor de vaccinare împotriva COVID-19 pe durata pandemiei, în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății și populației generale din România; analiza comparativă a evenimentelor asociate vaccinării pe durata pandemiei; Explorarea deciziilor de non-vaccinare; Stabilirea unor concluzii utile pentru politicile și strategiile de sănătate publică în vederea unui management pandemic optim. Astfel, studiile realizate în cadrul tezei de doctorat au urmărit analiza multidimensională a evenimentelor asociate vaccinării COVID-19 în rândul farmaciștilor, personalului medical și populației generale în corelație cu experiența trecerii prin boală sau cu alte posibile medicamente administrate pentru afecțiuni cronice sau co-administrare de alte vaccinuri. Teza de doctorat este structurată după cum urmează: o parte generală (I) în care au fost detaliatele cunoștințele actuale din lumea

științifică cu privire la cele 3 coronavirusuri ce au marcat acest secol și importanța vaccinării pentru a preveni alte focare pe viitor, și o parte experimentală (II) în care cuprinde patru capitole de analiză a percepției populației privind vaccinarea împotriva COVID-19, teza finalizându-se cu concluziile și contribuțiile aduse prin studiile desfășurate.

I. PARTEA GENERALĂ

1.FAMILIA CORONAVIRIDAE

Primul capitol cuprinde informații privind reperele cronologice pentru Familia *Coronaviridae*, cu accent pe diferențele dintre cele trei coronavirusuri ale secolului al XXI-lea privind simptomatologia, perioada de incubație, rezervorul celulei gazdă și transmisibilitatea pentru fiecare. În 1968 a apărut pentru prima dată termenul de „coronavirus”, iar în 1975, Comitetul Internațional pentru Taxonomia Virusurilor a stabilit familia *Coronaviridae*, ca membru al ordinului Nidovirales, cuprinzând virusuri ARN monocatenar pozitivi încapsulați [4]. Coronavirusurile (CoV) aparțin familiei *Coronaviridae*, o familie de virusuri ARN monocatenare încapsulate, cu sens pozitiv, care sunt de obicei caracterizate printr-o particulă învelită, sferică, și un aspect asemănător unei coroane. Familia *Coronaviridae* face parte din ordinul *Nidovirales*, fiind clasificată în patru genuri: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* și *Deltacoronavirus* [5,6].

Aproximativ 70% dintre agenții emergenți patogeni ce infectează oamenii provin de la animale, iar în ultimele decenii majoritatea epidemiilor și pandemiilor au avut la bază virusuri ARN, datorită ratelor mai mari de mutație și a capacității lor de a produce modificări genetice unice. Virusurile ARN cu cel mai mare impact asupra oamenilor sunt CoV, virusul gripal și virusul imunodeficienței umane (HIV) [7].

Până în 2002, CoV au fost studiate în principal în scopuri științifice sau veterinare, datorită simptomelor ușoare asociate cu CoV umane. Cu toate acestea, viziunea lumii asupra virulenței CoV s-a schimbat în 2002, când un betacoronavirus zoonotic numit SARS-CoV a apărut în sudul Chinei și a provocat o epidemie globală cu peste 8.000 de cazuri și 774 de decese (rata mortalității: 9,5%), epidemie ce s-a încheiat în anul 2004 [8]. Cu 10 ani mai târziu, în Orientul Mijlociu, a apărut un alt betacoronavirus zoonotic numit MERS-CoV (coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu), care a provocat 2521 de cazuri și 919 decese (rata mortalității: 35%). Cu ajutorul tehnologiilor de secvențiere a genomului și epidemiologiei moleculare, s-a dovedit că ambele epidemii au avut la bază răspândirea virusurilor de la animale la om, urmată de transmiterea secundară de la om la om.

Sindromul respirator acut sever (SARS-CoV)

Definiția bolii SARS-CoV a suferit mai multe modificări de-a lungul anilor, pe măsură ce noi informații au fost descoperite, dar definiția stabilită de OMS la momentul acela includea 2 criterii pentru stabilirea unui diagnostic posibil de SARS-CoV [9]:

- Persoană care s-a prezentat după data de 1 Noiembrie 2002 cu antecedente de febră peste 38 °C, tuse sau dificultăți de respirație, cu expunere în ultimele 10 zile înaintea apariției simptomelor. Expunerea a fost definită ca și contact apropiat cu o persoană pozitivă SARS sau posibil pozitivă, persoană care a călătorit într-o zonă cu posibilă transmitere locală a virusului sau locuiește într-o zonă cu transmitere locală;
- Persoană cu boală respiratorie acută inexplicabilă care a condus la deces, după data de 1 Noiembrie 2002, căreia nu i s-a efectuat autopsie dar a avut expunere în timpul celor 10 zile înaintea apariției simptomelor;

În afară de tractul respirator, SARS-CoV poate infecta mai multe organe și tipuri de celule în cursul bolii, inclusiv celulele mucoasei intestinale, celulele epiteliale tubulare renale, neuronii și celulele sistemului limfoid și reticuloendotelial. Principalele simptome clinice raportate pentru pacienții SARS-CoV pozitivi includ febră crescută, frisoane, mialgie, tuse uscată, cefalee, stare generală de rău și diaree. Tuse cu producere de spută, durere în gât, greața și vărsăturile au fost mai rar raportate printre pacienții cu SARS confirmat. Între 40%-70% dintre pacienți au raportat diaree apoasă la aproximativ o săptămână după debutul bolii [9, 10]. Scăderea apetitului și confuzia au fost raportate predominant printre pacienții vârstnici, în timp ce infecția cu SARS-CoV la copii cu vârste sub 12 ani s-a manifestat cu simptome ușoare. În rândul femeilor însărcinate, infecția cu SARS prezintă un risc ridicat de mortalitate. Nici un caz de mortalitate nu a fost raportat în cazul copiilor și a adolescenților. Infecția asimptomatică nu a fost des întâlnită pentru epidemia din 2003 [11].

Sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV)

Zece ani mai târziu după identificarea SARS-CoV în China, un coronavirus zoonotic și foarte patogen a fost identificat în Orientul Mijlociu (coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu - MERS-CoV) fiind începutul celei de a 2-a epidemii din ultimul secol, cu impact major la nivel global. În Iunie 2012 într-un spital din Jeddah, Arabia Saudită a fost raportat decesul unui bărbat de 60 de ani din cauza unei pneumonii acute și a insuficienței renale [12]. În Aprilie 2012 un grup de 11 cazuri de boală respiratorie severă a fost raportat într-un spital din Iordania, care retrospectiv a fost diagnosticat ca MERS12, urmând alte 3

cazuri de MERS în Regatul Unit al Marii Britanii în Septembrie 2012 [13]. Până pe 20 Ianuarie 2017, OMS a primit un total de 2521 cazuri confirmate de MERS raportate din 27 de țări și 919 de decese (rata mortalității fiind de 35%). Aproape 80% din cazuri au fost legate de expunere în Orientul Mijlociu [14].

Spre deosebire de SARS-CoV, epidemia MERS a avut un parcurs mai lent, întinzându-se pe aproape 4 ani, cu focare locale cu număr redus de cazuri, identificate în regiuni diferite din Peninsula Arabică: 25 de cazuri în Al-Hasa în perioada 1 Aprilie-23 Mai 2013, 255 de cazuri în Jeddah în perioada 1 Ianuarie-16 Mai 2014, 45 de cazuri în King Fahad, Riad în perioada 29 Martie – 21 Mai 2014, 130 de cazuri în King Abulaziz, Riad în perioada Iunie-August 2015 [15]. În Mai 2015, o persoană ce călătorea din Arabia Saudită în Korea de Sud a fost responsabilă de transmiterea nozocomială a virusului rezultând un focar cu 186 de cazuri confirmate în 16 spitale diferite [12]. Conform Centrului de Control și Prevenție a Bolilor din Statele Unite, de la începutul anului 2022 și până pe 5 Decembrie 2022, 6 cazuri de MERS-CoV au fost raportate după cum urmează: 3 în Arabia Saudită 3, 2 în Qatar 2 și 1 în Oman, inclusiv un deces. Toate cazurile au fost cazuri primare și toate, cu excepția uneia, au raportat contact cu cămile [16].

Spectrul clinic al infecției cu MERS-CoV variază de la lipsa simptomelor sau simptome respiratorii ușoare până la boală respiratorie acută severă și deces. O reprezentare tipică a tabloului clinic pentru MERS include: febră, tuse și dificultăți de respirație. Pneumonia este comună, dar pacienții cu MERS pot să nu dezvolte întotdeauna această afecțiune. Au fost raportate de asemenea simptome gastrointestinale, inclusiv diaree. Boala respiratorie severă poate provoca insuficiență respiratorie care necesită ventilație mecanică sau îngrijiri într-o unitate de terapie intensivă. Persoanele vârstnice, persoanele cu sistemul imunitar slăbit și cele cu boli cronice precum boli renale, cancer, boli pulmonare cronice, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare și diabet prezintă un risc mai mare de a dezvolta boli severe [17]. Cea mai frecventă anomalie observată pe radiografiile toracice și tomografele computerizate (CT) a fost infiltrate pulmonare bilaterale, care sunt în concordanță cu pneumonia virală și sindromul de detresă respiratorie acută. Rezultatele de laborator frecvent întâlnite încă de la momentul diagnosticării au inclus hemoglobină scăzută, limfopenie, trombocitopenie, aspartat aminotransferaza (AST) crescută, niveluri crescute ale lactat dehidrogenazei [18].

Chiar dacă MERS-CoV a infectat predominant adulții, a fost raportat cazul unui nou-născut de 9 luni diagnosticat cu sindrom nefrotic infantil ce a determinat apariția complicațiilor până la simptome respiratorii severe și disfuncția multiplelor organe până la

deces. Dintr-un grup de 11 copii testați pozitiv pentru MERS-CoV, doar doi au fost simptomatici, iar aceștia aveau sindromul Down și fibroză chistică, ceea ce poate sugera că boala simptomatică poate să apară la copii cu alte comorbidități [18].

Pandemia COVID-19 (sindromul respirator acut sever 2 – SARS-CoV-2)

După cele 2 epidemii ale secolului al XXI-lea (SARS-CoV și MERS-CoV), oamenii de știință au subliniat că „este probabil ca în anii ce urmează să apară mai mulți membri ai CoV” [19]. Din păcate aceștia au avut dreptate și un nou CoV extrem de contagios denumit Sindromul Respirator Acut Sever Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a apărut în 2019 provocând cea mai mare pandemie a erei moderne cunoscută sub numele de boala coronavirus 2019 (COVID-19). Deși este asociată cu o rată a mortalității mai scăzută în comparație cu CoV precedente, SARS-CoV-2 a provocat până în prezent 656 milioane de cazuri și 6,67 milioane de decese, datorită contagiozității sale ridicate și capacității de a se transmite de la persoanele asimptomatice și pre-simptomatice.

În decembrie 2019, mai multe cazuri de o formă neidentificată de pneumonie virală au fost raportate în orașul Wuhan, provincia Hubei, China. În următoarele săptămâni, virusul SARS-CoV-2 s-a răspândit rapid în întreaga lume, oamenii de știință și medicii neavând răspunsuri sau soluții pentru transmiterea sau patologia acestuia. În martie 2020, OMS a denumit oficial boala COVID-19 drept pandemie, ca urmare a răspândirii rapide a noului CoV la nivel global (peste 80.000 de cazuri au fost raportate până pe 24 Februarie 2020 și 2700 de decese [20]). Au fost luate măsuri fără precedent pentru a încetini răspândirea – inclusiv restricții privind călătoriile și adunările, închiderea restaurantelor și a complexelor comerciale, închiderea școlilor – viteza cu care au fost implementate toate aceste măsuri a fost un factor decisiv în reducerea răspândirii pandemiei, dar a avut un impact economic și psihologic dramatic. Boala COVID-19 a adus provocări majore pe parcursul răspândirii sale, de la izolarea virusului, detectarea, prevenirea, tratamentul până la dezvoltarea de vaccinuri.

2.VACCINURILE, ÎNCEPUTURILE UNEI NOI ERE ÎN ABORDAREA BOLILOR INFECȚIOASE

În **capitolul 2** este evidențiată importanța vaccinurilor asupra sănătății populației la nivel mondial, fiind una dintre cele mai eficiente modalități de a salva vieți și de a preveni bolile infecțioase. Acest capitol a fost structurat în două părți după cum urmează: o primă parte în care am detaliat complexitatea tehnologiilor de fabricare a vaccinurilor disponibile

de zeci de ani, iar în partea a doua au fost detaliate noile tehnologii de fabricare cu ajutorul cărora a fost posibilă dezvoltarea vaccinurilor împotriva COVID-19.

În urma eforturilor concentrate și coroborate ale organizațiilor mondiale de apărare a sănătății, a instituțiilor naționale de resort, a cercetărilor științifice riguroase, și a programelor de conștientizare și diseminare privind beneficiilor imunizării către populație, gradul de vaccinare globală a evoluat. Vaccinarea reprezintă un important motiv de îngrijorare în privința sănătății la nivel global, la ora actuală reprezentând cea mai eficientă metodă de imunizare a organismului. Creșterea ratelor de vaccinare a devenit o țintă pentru multe țări deoarece de-a lungul anilor datele statistice au arătat o scădere considerabilă a numărului de decese prevenite prin vaccinare.

Complexitatea tehnologiilor de fabricare a vaccinurilor

Un vaccin conține un agent care se aseamănă cu microorganismul cauzator al bolii și care în mod obișnuit este realizat dintr-o entitate microbiană vie sau omorâtă, toxinele acesteia sau chiar din proteinele de suprafață. În industria farmaceutică, fabricarea vaccinurilor este una dintre metodele care prezintă cele mai multe provocări pe parcursul procesului, până se ajunge la produsul final, fiind și unul dintre cele mai costisitoare procese [21]. Timpul de producere a unui lot de vaccinuri poate varia de la câteva luni, cum este cazul vaccinului antigripal, până la 3 ani, în cazul vaccinurilor combinate pentavalente și hexavalente.

Fabricarea vaccinurilor presupune un proces format din mai multe etape până se ajunge la produsul final, după cum urmează [22]:

- Prima etapă constă în obținerea agentului patogen sau a unei proteine recombinante din agentul patogen, aceste proteine se pot produce în bacterii, drojii sau culturi celulare. Virusurile sunt cultivate pe celule primare, cum sunt fibroblastele de pui sau pot fi cultivate pe linii celulare continue. Această etapă reprezintă obținerea materiei prime pentru producția viitoare de vaccinuri, iar o perturbare a acestui proces complică obținerea produsului final.
- A doua etapă continuă cu eliberarea antigenului din substrat și izolarea din mediul utilizat la creșterea lui, urmată de purificarea antigenului. Pentru vaccinurile care conțin proteine recombinante, această etapă poate implica separarea prin cromatografie pe coloană sau ultrafiltrare, iar pentru vaccinurile inactivate poate avea loc doar inactivarea virusului fără purificare.

Vaccinuri împotriva COVID-19

Pandemia COVID-19 a suprasolicitat la maxim sistemele naționale de sănătate din întreaga lume, împingând către noi terapii și strategii preventive. Cursa pentru găsirea unui vaccin împotriva COVID-19 a început în Ianuarie 2020, după ce cercetătorii chinezi au împărtășit secvența genomică a virusului SARS-CoV-2 și cu ajutorul studiilor anterioare privind structura coronavirusurilor înalt patogenice precum SARS-CoV și MERS-CoV. Mai multe vaccinuri profilactice împotriva COVID-19 au fost în curs de dezvoltare în mai multe țări.

La mijlocul lunii Decembrie 2020, Agenția pentru Alimente și Medicamente (FDA) din Statele Unite (SUA) a acordat autorizație de urgență pentru utilizarea vaccinurilor Cominarty (Pfizer/BioNTech) și Spikevax (Moderna) [23, 24], la acel moment existau suficiente dovezi că ambele vaccinuri pot fi eficiente pentru a combate pandemia COVID-19, urmând apoi și autorizația din partea Agenției Europene a Medicamentului (EMA). Pe 15 Februarie 2021, vaccinul AstraZeneca/Oxford (Vaxzevria), un vaccin cu vector viral nereplicabil izolat de la cimpanzeu, produs de Institutul Serum din India și SKBio, a primit autorizație de urgență [25]. Acesta a fost urmat de vaccinul JCOVDEN (Ad26.COV2.S) pe 12 Martie 2021, creat de Janssen Pharmaceuticals (Johnson & Johnson), care este un adenovirus uman recombinant ce codifică întreaga lungime a proteinei spike a virusului SARS-CoV-2 ce produce anticorpi împotriva infecției [26], fiind singurul vaccin ce se administrează în monodoză.

Toate vaccinurile împotriva COVID-19 de primă generație se bazează pe secvența proteinei S a tulpinii originale identificată în Wuhan. Cu toate acestea, noi variante de SARS-CoV-2 au apărut de-a lungul timpului, așa cum au fost descrise în capitolul 1, unele cu variații semnificative de secvență în domeniul N-terminal (NTD) și RBD al proteinei S. Aceste noi tulpini au primit o atenție considerabilă, deoarece variația secvenței proteinei S poate afecta sensibilitatea variantelor SARS-CoV-2 la imunitatea mediată de vaccin și poate afecta eficacitatea vaccinului împotriva acestor variante.

Vaccinuri ARNm

Au fost testate concomitent mai multe abordări în dezvoltarea vaccinurilor împotriva COVID-19, inclusiv vaccinuri cu virus inactivat, cu proteine vii atenuate, recombinante, cu vector adenovirus, cu vector de virus gripal, ARNm și ADN. Inovația revoluționară a fost reprezentată de tehnologia vaccinurilor ARNm, care au jucat un rol unic în controlul pandemiei COVID-19. Atât vaccinul Cominarty, cât și Spikevax utilizează ARN modificat

pentru a codifica proteina spike a virusului SARS-CoV-2, a muta ARNm pentru a fixa proteina spike într-o formă tridimensională ce se leagă de celule chiar înainte de legarea la receptorii umani ACE-2 de pe celulele cu care trebuie să interacționeze anticorpii de neutralizare a virusului provocați. De asemenea, ambele vaccinuri folosesc un sistem de livrare a nanoparticulelor lipidice (LNP). Deoarece vaccinurile cu ARN sunt extrem de puternice și pot fi produse rapid și ușor, ele reprezintă o nouă clasă de vaccinuri care oferă avantaje potențiale față de vaccinurile cu vector viral tradiționale, cu replicare sau fără replicare, la un cost relativ scăzut [27].

Dezvoltarea cu succes a vaccinurilor ARNm este rezultatul multor ani de cercetare din trecut, molecula de ARNm a fost descrisă pentru prima dată de Brenner și colegii săi în 1961, dar datorită naturii extrem de instabile a moleculei de ARNm, abia în 1969 prima proteină a fost produsă in vitro din ARNm izolat. În 1984, Krieg și colaboratorii au fost primii care au folosit ARN polimeraza SP6 pentru a transcrie și a sintetiza cu succes ARNm in vitro, reprezentând bazele pentru studiile ulterioare privind ARNm in vitro. După ani de investigații, în August 2018, primul medicament terapeutic de interferență ARN (siARN), Onpatro®-Alnylam Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA, SUA- a fost aprobat de FDA. Vaccinuri ARNm pentru diferite boli infecțioase, cum ar fi rabia, gripa, Ebola, Zika și virusul dengue, au intrat în cercetările preclinice sau studiile clinice în ultima perioadă [28].

Mecanismul fundamental care stă la baza tehnologiei vaccinului ARNm se bazează pe un vehicul care permite livrarea unei molecule de acid nucleic care codifică antigenul de interes în celula țintă din gazda umană, permițând astfel celulei gazdă să fabrice proteina țintă și să exprime antigenul. pentru a declanșa răspunsul imun. În acest fel, la invazia de către un agent patogen care poartă antigenul, sistemul imunitar al gazdei poate declanșa rapid răspunsuri imune umorale și celulare, prevenind astfel boala.

Vaccinuri cu vector viral

Pentru dezvoltarea unui vaccin cu vector viral se folosește un virus sigur, fie replicabil, fie nereplicabil, care furnizează componente specifice virusului ce cauzează boala, care poate stimula sistemul imunitar rămânând inofensiv. Vectorul virusului transportă proteinele virale țintă în corpul uman pentru a spori răspunsul imun.

Vaccinul Vaxzevria este un vaccin cu vector viral nereplicativ în dezvoltarea căruia s-a folosit un adenovirus provenit de la cimpanzeu, modificat astfel încât să își piardă capacitatea de a se multiplica. Dacă s-ar fi utilizat un adenovirus uman pentru dezvoltarea vaccinului, exista posibilitatea ca o parte din populație să aibă imunitate la acesta în urma

unei infecții anterioare, ceea ce ar fi determinat ca răspunsul imun împotriva vectorului să reducă eficacitatea vaccinului prin neutralizarea acestuia. Adenovirusul are rolul de a transporta un fragment din informația genetică a virusului SARS-CoV-2 în celulele de la locul injectării vaccinului, care mai târziu va sintetiza proteina S a virusului, ce va fi recunoscută de sistemul imunitar ca fiind străină organismului producând anticorpi și celule care o vor ataca [29]. Studii efectuate în Regatul Unit, Brazilia și Africa de Sud au demonstrat că vaccinul Vaxzevria a prezentat o eficacitate de 81,3% în prevenirea simptomatică a COVID-19 la participanții care au primit două doze la o distanță de 12 săptămâni. Alte cercetări din Marea Britanie au arătat că oferă 74,5% protecție împotriva tulpinii Alpha și 67,0% protecție împotriva tulpinii Delta. De asemenea, este eficient în proporție de 77,9% împotriva tulpinii Gamma, dar doar 10,4% eficient împotriva Beta.

Vaccinul JCOVDEN utilizează ca vector un adenovirus uman de tip 26 (Ad26) recombinant, incompetent la replicare, care codifică o proteină de lungime completă legată de membrana virusului SARS-CoV-2 [30], într-o conformație stabilizată bazată pe tulpina originală de SARS-CoV-2 identificată în Wuhan, ce a fost autorizată pentru utilizare în situații de urgență în întreaga lume.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE. PARTEA EXPERIMENTALĂ

4. STUDII PRIVIND EFECTELE VACCINĂRII ÎMPOTRIVA COVID-19 ÎN RÂNDUL UNOR COLECTIVITĂȚI DE FARMACIȘTI DIN ROMÂNIA

Cunoscând în detaliu implicarea farmaciștilor și rolul lor în combaterea pandemiei la nivel național, în **primul capitol de contribuții personale** am analizat percepția acestora privind vaccinarea împotriva COVID-19, prin intermediul unui studiu ce s-a desfășurat în patru regiuni diferite din România (Iași, Bihor, Olt și București). Farmaciștii sunt profesioniști de încredere pentru populația generală și pot spori comunicarea adecvată în ceea ce privește informațiile medicale despre eficacitatea și siguranța medicamentelor. Ei pot oferi pacienților informații corecte despre cât de importantă este vaccinarea. În cadrul cercetării au participat 850 de persoane din cadrul farmaciilor comunitare în cele 4 regiuni, rezultatele demonstrând că majoritatea farmaciștilor sunt vaccinați împotriva COVID-19 și nici un eveniment spontan grav nu a fost identificat.

Cercetarea s-a desfășurat în perioada Ianuarie 2022 – Martie 2022 și a fost posibilă prin strânsa colaborare cu Colegiile Naționale ale Farmaciștilor din Iași, Bihor, și Olt, ce au făcut posibilă diseminarea cât mai largă a chestionarului. Studiul a fost un real efort de

colegialitate și profesionalism al farmaciștilor din cele 3 regiuni istorice ale României în scopul evidențierii unor răspunsuri centralizate colective naționale, privind aspectele complexe ale vaccinării împotriva COVID-19 în rândul profesioniștilor farmaciști din România.

Pe fondul pandemiei globale, cercetările s-au desfășurat și cu ajutorul platformelor online pentru înrolarea participanților în studii. În acest studiu, chestionarul a fost distribuit online prin platforma Google Forms. Pentru județele Iași, Bihor și Olt, link-ul către chestionarul online a fost distribuit personalului din farmaciile comunitare prin intermediul Colegiilor Farmaciștilor, în timp ce în București, link-ul pentru chestionar a fost distribuit pe platformele de socializare.

În cadrul studiului au fost distribuite 850 de chestionare, dintre care au fost luate în considerare pentru evaluarea finală 804 de chestionare, deoarece restul nu au permis o analiză adecvată a datelor (chestionare incomplete). Datele obținute au fost codificate, validate și analizate folosind Microsoft Office Excel (macOS) versiunea 16.67. și GraphPad Prism Versiunea 9.5.1(528). Semnificația statistică a datelor a fost calculată folosind testul Chi-Square, coeficientul Pearson și testul Fisher. Rezultatele testelor statistice aplicate prezintă un interval de încredere de 95%. Datele au fost considerate ca reprezintă o diferență semnificativ statistică pentru o valoare $p < 0.0001$ și o diferență statistică pentru o valoare $p < 0.05$.

Rezultatele obținute în studiu au arătat că 84,45% dintre participanți sunt vaccinați împotriva COVID-19, însă numai 60,67% dintre persoanele vaccinate au schema completă (2 doze și o doză rapel) administrată. Chiar dacă peste 60% dintre persoanele nevaccinate (62,40%) au trecut prin boală și s-au confruntat cu severitatea acesteia, au ales în continuare să nu se vaccineze. Dintre acestea, 16,80% au fost infectate de 2 ori, în comparație cu persoanele vaccinate care au fost protejate împotriva virusului și sub 10% dintre acestea au fost infectate de 2 ori (7,07%). Din rezultatele obținute în prezentul studiu se poate evidenția că vaccinarea este principala modalitate de protecție împotriva virusului, mai ales în rândul personalului din farmaciile comunitare care sunt constant expuși virusului.

Ca și observație generală privind siguranța și eficacitatea vaccinurilor împotriva COVID-19, din rezultatele obținute s-a identificat un singur eveniment advers ce nu se regăsește listat în *Sumarul Caracteristicilor Produsului*, și anume: hipertensiune arterială, declarată de un farmacist din București ce și-a administrat 2 doze de vaccin Pfizer/BioNTech.

Din datele colectate în acest studiu am putut evidenția că după administrarea celei de a doua doze procentul persoanelor ce au manifestat RA a crescut o unitate (93,98%) față de prima doză (92,78%). Totodată datele au arătat că nu există diferențe semnificativ statistice în ceea ce privește manifestarea durerii la locul administrării între doza 1 și 2, asemenea și între doza 2 și 3, rezultate ce coincid cu declarațiile producătorilor. Între doza 1 și doza 2 s-a observat o diferență semnificativă privind apariția stării de oboseală, trend ce nu s-a menținut după administrarea dozei 3 unde nu a existat o diferență semnificativă față de doza 2. Mai mult decât atât, peste jumătate dintre persoanele ce au dezvoltat RA la prima doză nu au administrat medicamente pentru ameliorarea acestora, trend ce s-a repetat și pentru a doua doză, iar pentru doza 3 s-a observat o scădere semnificativă a severității RA unde administrarea de medicamente nu a fost atât de frecventă.

5.PERCEPȚIA STUDENȚILOR FARMACIȘTI DIN ROMÂNIA PRIVIND VACCINAREA ÎMPOTRIVA COVID-19

Pandemia COVID-19 a avut un impact semnificativ asupra studenților, școlile și universitățile s-au închis pe perioada stării de urgență, iar unele au continuat regimul de învățământ la distanță și după declararea stării de alertă. Acest lucru a condus la o serie de provocări pentru studenți, inclusiv dificultăți cu învățarea online, izolarea socială și întreruperile educației . Dată fiind situația izolării sociale în rândul studenților, am considerat relevant inițierea unui studiu privind percepția studenților farmaciști, ca viitori profesioniști în domeniul sănătății cu privire la noul coronavirus și vaccinurile COVID-19. Înțelegerea și opinia lor cu privire la cea mai mare pandemie a secolului este relevantă deoarece aceștia pot încuraja mai departe persoanele din grupurile lor sociale să se informeze corect despre COVID-19.

Desfășurarea studiului a fost aprobată de către Comisia de Etică a Cercetării Științifice a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București. Studiul a fost realizat utilizând un chestionar alcătuit din 26 de întrebări, elaborate folosind informațiile disponibile în *Rezumatul Caracteristicilor Produsului* pentru fiecare vaccin COVID-19 disponibil în România la momentul desfășurării studiului, cu privire la reacțiile adverse ale vaccinurilor, precum și pe baza datelor disponibile în literatura de specialitate. Datele obținute au fost codificate, validate și analizate folosind Microsoft Office Excel (macOS) versiunea 16.67. și GraphPad Prism Versiunea 9.5.1(528). Semnificația statistică a datelor a fost calculată folosind testul Chi-Square, și testul Fisher. Datele au fost considerate ca reprezintă o

diferență semnificativ statistică pentru o valoare $p < 0.0001$ și o diferență statistică pentru pentru o valoare $p < 0.05$.

Studentii farmaciști sunt riguroși, în majoritatea cazurilor, cu aspectele legate de vaccinare. Datele obținute din analiza privind percepția studenților farmaciști în legătură cu vaccinarea COVID-19 au relevat următoarele:

- 76,03% dintre studenții anului I sunt vaccinați dintre care 23,91% sunt vaccinați cu schema completă
- 81,20% dintre studenții anului II sunt vaccinați dintre care 28,70% sunt vaccinați cu schema completă
- 90,60% dintre studenții anului III sunt vaccinați dintre care 24,44% sunt vaccinați cu schema completă
- 83,11% dintre studenții anului IV sunt vaccinați dintre care 25,00% sunt vaccinați cu schema completă
- 93,98% dintre studenții anului V sunt vaccinați dintre care 16% sunt vaccinați cu schema completă

Între numărul studenților vaccinați din anul I și cei din anul V este o diferență de aproape 20% în favoarea anului V, ceea ce sugerează o evoluție a cunoștințelor în domeniul medical, precum și o evoluție a educației în domeniul sănătății. Acest aspect este important de punctat deoarece viitorul farmacist este un viitor consilier al pacienților, iar opinia sa are un impact semnificativ la nivel populațional. Mai mult decât atât, din datele adunate s-a observat că majoritatea dintre ei (77,60%) s-au vaccinat imediat cum vaccinul a fost disponibil în România, sugerând că aceștia au luat în calcul expunerea pe viitor la virus, dat fiind că începând cu luna Februarie 2022 aceștia urmau să înceapă perioada de practică în cadrul farmaciilor comunitare.

Aproximativ o treime dintre studenții nevaccinați susțin că virusul SARS-CoV-2 nu prezintă un risc pentru sănătatea lor și de aceea nu s-au vaccinat, ceea ce sugerează că aceștia, ca viitori profesioniști în domeniul sănătății, fie nu au dobândit încă suficiente cunoștințe imunologice și microbiologice, fie tinerețea anilor (vârsta fragedă) le dă amprenta psihologică a invincibilității. Mai mult decât atât, 21% dintre aceștia au susținut că au în plan să se vaccineze în viitorul apropiat, toți având infecție confirmată în trecut, ceea ce susține și mai mult concluzia că decizia de vaccinare nu se bazează pe cunoștințe medicale, ci mai degrabă pe experiența traumatizantă a bolii.

Fiind cunoscut faptul că activitățile sociale studențești sunt extrem de active, vaccinarea în acest tip de comunitate devine extrem de importantă, ca mijloc de prevenție a

bolilor. Astfel, rezultatele studiului au arătat că pentru studenții vaccinați, chiar dacă au raportat și o primă infecție virală, recurența acesteia (infectarea a doua oară) a fost semnificativ statistic ($p < 0.0001$) mai mică versus studenții nevaccinați.

Analizând comparativ frecvența RA înregistrate după fiecare doză de vaccin în cazul studenților farmaciști versus farmaciștii practicieni (capitolul anterior), se constată o frecvență semnificativ mai mare a RA de tip “durere de cap” în cazul studenților comparativ cu farmaciștii practicieni, care au acuzat RA de tip “dureri musculare” cu o frecvență semnificativ mai mare. O posibilă explicație ar putea consta în profilul profesional specific activităților studențești (preponderent neurologice) versus riscurile asociate profesiei de farmacist (dureri asociate poziției ortostatice îndelungate).

Chiar dacă profilul de siguranță al vaccinurilor disponibile în România la momentul desfășurării studiului nu a demonstrat că acestea pot afecta starea de sănătate a populației, monitorizarea continuă a evenimentelor adverse spontane este importantă pentru identificarea de noi evenimente necunoscute în timpul studiilor clinice. Cele mai multe date privind siguranța medicamentelor în general se obțin din datele *post-marketing*. Tocmai de aceea este important să fie încurajată raportarea reacțiilor adverse. Datele obținute în studiul nostru sugerează că pentru studenții farmaciști există mult spațiu de îmbunătățire privind cunoștințele de farmacovigilență, deoarece doar 17,68% dintre studenții farmaciști au raportat reacțiile adverse manifestate în urma vaccinării. Trebuie menționat că este bine cunoscut faptul că România nu s-a aflat în topul țărilor care raportează activ evenimente adverse către EudraVigilance, iar în acest context rezultate obținute de noi sunt chiar promițătoare.

6.STUDII PRIVIND EFECTELE VACCINĂRII ÎN PRIMUL INSTITUT CLINIC DECLARAT COVID-19 DIN ROMÂNIA

Capitolul 6 cuprinde cercetarea efectuată în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" cu privire la experiența medicilor cu boala COVID-19 și vaccinarea. În timpul pandemiei de COVID-19, medicii au jucat un rol vital în furnizarea de îngrijiri medicale și tratament celor care au fost infectați cu virusul SARS-CoV-2, fiind pilonul de rezistență în răspunsul la pandemie. Vaccinarea medicilor ajută la protejarea sistemului de asistență medicală de a nu fi copleșit de un număr mare de personal care se îmbolnăvește sau trebuie să fie în carantină, tocmai din acest motiv vaccinarea personalului medical împotriva COVID-19 este considerată o prioritate la nivel global. Focusul în acest

capitol a fost pe tipul reacțiilor adverse manifestate și durata acestora, dată fiind expunerea lor prelungită la virus și contractarea imunizării naturale prin îmbolnăvire. Tot în acest capitol am efectuat și o analiză comparativă între percepția medicilor și a farmaciștilor privind vaccinarea.

Studiul de față a fost posibil cu acordul din partea Comisiei de Bioetică a Cercetării Științifice a Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”. Cercetarea privind percepția personalului medical cu privire la vaccinarea împotriva COVID-19 s-a desfășurat în perioada Ianuarie 2022 – Aprilie 2022 în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș". Studiul a fost realizat utilizând un chestionar alcătuit din 17 de întrebări, ce au fost formulate în cadrul unei echipe multidisciplinare, formată din medic infecționist-farmacist-epidemiolog, reprezentând elementul de originalitate al tezei, ceea ce justifică și definește complexitatea chestionarului. Chestionarele au fost distribuite fizic către personalul medical și colectate ulterior pentru introducerea răspunsurilor în baza de date.

Vaccinarea personalului medical împotriva COVID-19 este considerată o prioritate la nivel global, deoarece aceștia prezintă un risc crescut de expunere la virus din cauza contactului apropiat cu pacienții infectați. Din datele obținute s-au observat rezultatele pozitive ale campaniei de vaccinare desfășurate în cadrul Institutului de boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” pentru personalul medical, deoarece peste 90% din personal este vaccinat împotriva COVID-19.

Vaccinarea este una dintre cele mai eficiente metode de protecție împotriva bolii COVID-19 prin reducerea riscului de infectare, îmbolnăvire severă, spitalizare și deces. Aceasta este concluzia la care am ajuns și noi conform datelor colectate în acest studiu, unde am identificat că majoritatea personalului medical a fost infectat în anul 2020 când vaccinul nu era încă disponibil, cu reducerea substanțială a numărului de cazuri în anul 2021 și 2022. Totodată datele au arătat că în anul 2021 și 2022 nici o persoană nu a manifestat o formă de boală ce a necesitat spitalizare.

Una dintre concluziile majore identificate în acest studiu face referire la evenimentele adverse post-vaccinare unde am identificat următoarele reacții ce nu sunt incluse în *Rezumatul Caracteristicilor Produsului*, un caz de hipertensiune arterială a fost declarat și în rândul farmaciștilor:

- **Rahialgie** pentru vaccinul Cominarty
- **Sincopa** pentru vaccinul Cominarty
- **Hipertensiune arterială** pentru vaccinul Spikevax

- **Tahicardie** pentru vaccinul Spikevax

Din analiza reacțiilor adverse s-a observat un trend după administrarea dozei I și II, cele mai multe evenimente adverse au fost raportate pentru vaccinul Vaxzevria și totodată cele mai multe raportări de evenimente adverse gastrointestinale pentru acest vaccin. Aceste evenimente adverse se pot datora și co-administrării de medicamente sau alte vaccinuri. Din datele obținute s-a observat că în perioada administrării dozei III de vaccin mai multe persoane și-au administrat concomitent vaccinul gripal, deoarece perioada a concis cu sezonul de gripă, iar reacțiile adverse după administrarea dozei III nu pot fi considerate în totalitate datorate vaccinului COVID-19.

Din analiza comparativă efectuată între personalul medical și farmaciști, s-au obținut rezultate ce sunt susținute și concordă cu literatura de specialitate foarte recentă, care subliniază riscurile în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății privind expunerea la virus. Datele au arătat că **majoritatea** personalului din sistemul de sănătate a fost **infectat cel puțin odată** cu virusul SARS-CoV-2, tocmai din acest motiv este important să se atingă pragul de 100% privind vaccinarea pentru a putea avea suport medical și farmaceutic în combaterea pandemiei.

7.CERCETĂRI PRIVIND VACCINAREA ÎMPOTRIVA COVID-19 ÎN DIFERITE COMUNITĂȚI POPULAȚIONALE DIN ROMÂNIA

În **capitolul 7** am analizat percepția populației generale, reprezentând cea mai mare parte a populației din România. S-au observat diferențe majore privind statusul vaccinal în comparație cu profesioniștii din domeniul sănătății, mai puțin de jumătate din totalul participanților fiind vaccinați împotriva COVID-19. Datele colectate confirmă că anxietatea populației cu privire la siguranța și eficacitatea vaccinurilor continuă să împiedice atingerea standardelor de vaccinare impuse de OMS.

Studiul aferent acestui capitol s-a desfășurat în perioada Martie – Iunie 2022, prin intermediul platformelor online. Chestionarul pentru acest studiu a fost alcătuit din 25 de întrebări și a fost distribuit prin platforma Google Forms pe mai multe rețele de socializare. Chestionarul a fost disponibil către orice persoană doritoare să participe în acest studiu, nu a fost distribuit doar către anumite grupuri țintă.

Rezultatele din acest studiu au relevat diferențe semnificative din punct de vedere statistic, în comparație cu celelalte grupuri de persoane analizate, privind statusul vaccinal COVID-19 în rândul populației generale. Chiar dacă majoritatea participanților au fost

vaccinați în copilărie cu alte tipuri de vaccinuri și au mai efectuat în trecut vaccinul gripal, rezultate ce sugerează că aceștia nu au opinii contrare privind procesul de vaccinare în general, mai puțin de jumătate dintre participanții înrolați în studiu sunt vaccinați împotriva COVID-19. Aceste rezultate au demonstrat ezitarea populației de a se vaccina împotriva COVID-19, care se poate datora dezinformării despre vaccin sau credințelor filozofice bazate pe speculațiile referitoare la siguranța și eficacitatea vaccinului.

Conform datelor colectate pe parcursul studiului se poate observa că un număr semnificativ dintre persoanele nevaccinate au susținut că refuză să se vaccineze deoarece vaccinul nu este eficient. Aceste rezultate sugerează neîncrederea oamenilor în evoluția tehnologiilor de fabricare, deoarece o relație de cauzalitate privind refuzul lor în general al vaccinării nu a putut fi stabilită conform datelor colectate. Pe baza datelor colectate în acest studiu se poate concluziona că abordarea motivelor din spatele ratelor scăzute de vaccinare și furnizarea de informații și resurse corecte persoanelor și comunităților poate ajuta la creșterea ratelor de vaccinare și, în cele din urmă, să pună capăt pandemiei.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Lucrarea de față a abordat un subiect de actualitate la nivel internațional, fiind printre primele cercetări pe acest domeniu efectuate în România: **vaccinarea împotriva COVID-19**.

Originalitatea tezei este susținută prin:

- Efectuarea studiilor în arii geografice de interes ale României (Oltenia, Transilvania, Moldova și Muntenia) cu influențe etnice și cultural-regionale relativ diferite;
- Identificarea unor factori populaționali de vulnerabilitate (vaccinarea, farmacovigilența, polipragmazia) ce necesită educație susținută din partea specialiștilor, într-o populație în care studiile liceale sunt de nivel mediu;
- Identificarea statusului vaccinal COVID-19 la nivelul României, atât pentru personalul din sistemul de sănătate cât și pentru populația generală;
- Determinarea punctelor vulnerabile, în cursul unei pandemii, a strategiilor naționale de comunicare și diseminare a informațiilor către populației prin identificarea motivelor ce au influențat populația în decizia privind vaccinarea COVID-19

- Identificarea de noi reacții adverse post-vaccinare ce nu se regăsesc în Sumarul Caracteristicilor Produsului
- Rezultate privind motivele de nevaccinare, ce pot contribui la eforturile autorităților locale de îmbunătățire a campaniilor de vaccinare;

Pe baza studiilor efectuate conform obiectivelor propuse, au fost identificate următoarele concluzii:

I. Percepția farmaciștilor din România privind vaccinarea împotriva COVID-19

Rezultatele obținute au arătat că 84,45% din personalul farmaciilor comunitare sunt vaccinați împotriva COVID-19, cu doar 60,67% dintre persoanele vaccinate au schema completă administrată, rezultate ce nu ating obiectivele stabilite de OMS privind vaccinarea a 100% dintre lucrătorii în domeniul sănătății. Din rezultatele obținute s-a observat că majoritatea persoanelor consideră că virusul SARS-CoV-2 nu prezintă un risc pentru sănătatea lor, acesta fiind motivul pentru nu s-au vaccinat.

Rezultatele studiului au relevat o incidență crescută a numărului de infectări în rândul persoanelor nevaccinate comparativ cu persoanele vaccinate, rezultate ce sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate și care confirmă eficacitatea vaccinului.

Ca și observație generală privind siguranța vaccinurilor împotriva COVID-19, din rezultatele obținute referitoare la evenimentele adverse post-vaccinare a fost identificată o singură reacție adversă ce nu este listată de producătorii celor patru vaccinuri disponibile în România la momentul desfășurării studiului, și anume: hipertensiune arterială. Pentru toate cele patru vaccinuri, producătorii au raportat reacțiile locale ca fiind foarte frecvente (durere la locul administrării, tumefiere, prurit, eritem) rezultate obținute și în studiul nostru. Cu frecvență ridicată participanții au raportat dureri de cap și stare generală de oboseală, care de asemenea sunt raportate ca fiind foarte frecvente și de către producători.

II. Percepția studenților farmaciști privind vaccinarea împotriva COVID-19

Rezultate au relevat pionieratul studenților din primii ani de studiu în domeniul medical și farmaceutic, cu cel mai mic procent de persoane vaccinate, deoarece o treime dintre studenții nevaccinați susțin că virusul SARS-CoV-2 nu prezintă un risc pentru sănătatea lor și de aceea nu s-au vaccinat, ceea ce sugerează că aceștia, ca viitori profesioniști în domeniul sănătății, nu au dobândit încă suficiente cunoștințe imunologice și microbiologice pentru a înțelege riscurile și gravitatea bolii COVID-19.

Raportarea evenimentelor adverse ajută la identificarea oricăror potențiale probleme de siguranță a medicamentelor sau vaccinurilor și la urmărirea profilului general de siguranță al acestuia, în ultimii ani reprezentând o ramură importantă în domeniul farmaceutic. Cercetările noastre aduc informații importante cu privire la acest domeniu, deoarece mai puțin de o treime dintre participanți au raportat evenimentele adverse manifestate, astfel se poate încuraja implicarea facultăților la nivel național să ofere cursuri suplimentare pentru acest nou domeniu de o importanță semnificativă.

III. Percepția medicilor privind vaccinarea împotriva COVID-19

Concluzia majoră în urma acestui studiu a fost că vaccinarea este singura modalitate eficientă de protecție împotriva unei forme severe de boală, deoarece datele colectate au demonstrat că majoritatea personalului medical a fost infectat în anul 2020 când vaccinul nu era încă disponibil, cu reducerea substanțială a numărului de cazuri în anul 2021 și 2022. Totodată datele au arătat că în anul 2021 și 2022 nici o persoană nu a manifestat o formă de boală ce a necesitat spitalizare.

Din analiza comparativă efectuată între personalul medical și farmaciști, s-au obținut rezultate ce sunt susținute și concordă cu literatura de specialitate foarte recentă, care subliniază riscurile în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății privind expunerea la virus. Datele au arătat că **majoritatea** personalului din sistemul de sănătate a fost **infectat cel puțin odată** cu virusul SARS-CoV-2, tocmai din acest motiv este important să se atingă pragul de 100% privind vaccinarea pentru a putea avea suport medical și farmaceutic în combaterea pandemiei.

IV. Percepția populației generale privind vaccinarea împotriva COVID-19

Rezultatele din acest studiu au relevat diferențe semnificative din punct de vedere statistic, în comparație cu celelalte grupuri de persoane analizate, privind statusul vaccinal COVID-19 în rândul populației generale.

Chiar dacă vaccinurile au fost testate temeinic privind siguranța și eficacitatea, merită remarcat faptul că dezinformarea și teoriile conspirației despre vaccinuri au alimentat o parte din populație să ezite vaccinarea, rezultatele demonstrând că mai puțin de jumătate dintre participanții înrolați în studiu sunt vaccinați împotriva COVID-19.

Cercetările acestui studiu au arătat că persoanele au decis să nu se vaccineze deoarece consideră că vaccinul nu este eficient, rezultate pe baza cărora se poate concluziona că abordarea motivelor din spatele ratelor scăzute de vaccinare și furnizarea de informații și

resurse corecte persoanelor și comunităților poate ajuta la creșterea ratelor de vaccinare și, în cele din urmă, să pună capăt pandemiei.

Studiile efectuate și prezentate în cadrul lucrării se încadrează într-un domeniu de pionierat în România privind cercetarea țintită asupra vaccinării împotriva COVID-19. Aceste studii aduc informații originale în această direcție, prin prisma faptului că reprezintă primele cercetări efectuate cu privire la statusul vaccinal al populației din România.

În concluzie, rezultatele cercetărilor originale prezentate în această lucrare confirmă obiectivele propuse, oferind perspective importante privind vaccinarea împotriva COVID-19 din două puncte de vedere: (1) statusul actual privind vaccinarea în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății și al populației generale și (2) rezultatele referitoare la motivele de nevaccinare vor putea ajuta politicile și strategiile de sănătate publică pentru a atinge pragul vaccinării recomandat de OMS.

Prezenta teză de doctorat oferă, la finalul recente pandemii, o analiză complexă a efectelor benefice, profilactice, dar și a evenimentelor adverse, precum și investigații privind reactivitatea populației în general și a personalului farmaceutico-medical în special, după dezvoltarea rapidă și administrarea de noi vaccinuri obținute prin tehnologii moderne și utilizate în diferite momente de evoluție ale pandemiei. Concluziile acestei teze pot oferi informații predictive pentru elaborarea unor strategii corecte în managementul potențialelor boli infecțioase cu implicații populaționale majore.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. World Health Organization (n.d.a), Disease outbreak by year. World Health Organization, Accesat Ianuarie 2023
2. Yongshi Y., Fujun P., Runsheng W., Kai G., Taijiao J., Guogang Xu, Jinlyu S., Christopher C., The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China, *Journal of Autoimmunity*, Volume 109, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
3. <https://covid19.who.int>, Accesat Ianuarie 2023
4. Arsene A.L., Dumitrescu I.B., **Lupașcu (Moisi) R.E.**, A new era for the therapeutic management of the ongoing covid-19 pandemic, *Farmacia*, 2020, Vol. 68, 2, <https://doi.org/10.31925/farmacia.2020.2.1>
5. Fang Li, Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins, *Annu Rev Virol*. 2016 September 29; 3(1): 237–261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301.
6. Burrell C.J., Howard C.R., Murphy F.A., Coronaviruses, *Fenner and White's Medical Virology*. 2017;437-446. doi:10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X
7. Chan J.F., To K.K., Tse H., Jin D.Y., Yuen K.Y., Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol*. 2013 Oct;21(10):544-55. doi: 10.1016/j.tim.2013.05.005. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23770275; PMCID: PMC7126491.
8. Cherry J.D., The chronology of the 2002-2003 SARS mini pandemic. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(4):262-269. doi:10.1016/j.prrv.2004.07.009
9. Hui D.S.C., Zumla A., Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features, *Infect. Dis. Clin. North. Am*. 2019 Dec; 33(4):869-889. doi: 10.1016/j.idc.2019.07.001
10. Anderson R.M., Fraser C., Ghani A.C., Donnelly C.A., Riley S., Ferguson N.M., Leung G.M., Lam T.H., Hedley A.J., Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004 Jul 29, 359(1447):1091-105. doi: 10.1098/rstb.2004.1490
11. Leung W.K., To K.F., Chan P.K., Chan H.L., Wu A.K., Lee N., Yuen K.Y., Sung J.J., Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection, *Gastroenterology* 2003 Oct, 125(4):1011-7, doi: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0
12. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J., SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses, *Nat Rev Microbiol*, 2016 Aug, 14(8):523-34, doi: 10.1038/nrmicro.2016.81
13. Wise, J. Patient with new strain of coronavirus is treated in intensive care at London hospital. *BMJ* 345, e6455 (2012).
14. Arabi, Y. M., și alții, Middle East Respiratory Syndrome, *The New England journal of medicine*, 2017, 376(6), 584–594, <https://doi.org/10.1056/NEJMsrl408795>
15. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Bazzi A.M., Al-Tawfiq J.A., Dynamics of scientific publications on the MERS-CoV outbreaks in Saudi Arabia, *J Infect Public Health*, 2017 Nov-Dec,10(6):702-710, doi: 10.1016/j.jiph.2017.05.005

16. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/geographical-distribution-confirmed-cases-mers-cov-probable-region-infection-2>, Accesat Decembrie 2022
17. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)), Accesat Decembrie 2022
18. Chafekar A., Fielding B.C., MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses*, 2018 Feb 24, 10(2):93, doi: 10.3390/v10020093
19. Weiss S.R., Navas-Martin S., Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus, *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005 Dec, 69(4):635-64, doi: 10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005
20. Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z., Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *J Gen Intern Med.* 2020 May, 35(5):1545-1549, doi: 10.1007/s11606-020-05762-w
21. Plotkin SA, James MR, Gerard C, Robyn I, Shannon L, The complexity and cost of vaccine manufacturing-An overview, *Vaccine*, 2017, 35:4064-4071.
22. Plotkin SA, Oresnstein W, Offit P. *Vaccines*, 5th edition, Elsevier Saunders, USA, 2008
23. US Food and Drug Ad. Moderna COVID-19 Vaccine. Available at: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>, Accesat Decembrie 2022
24. Francis A.I., Ghany S., Gilkes T. et al., Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions *Post-graduate Medical Journal* 2022;98:389-394
25. Sadoff J., Gray G., Vandebosch A. et al., Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:2187–201.doi:10.1056/NEJMoa2101544
26. Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, et al. SARS-COV-2 variants: differences and potential of immune evasion. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:781429
27. Fang E, Liu X, Li M, Zhang Z, Song L, Zhu B, Wu X, Liu J, Zhao D, Li Y. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Mar 23;7(1):94. doi: 10.1038/s41392-022-00950-y. PMID: 35322018; PMCID: PMC8940982.
28. Lindsay, K. E. et al. Visualization of early events in mRNA vaccine delivery in nonhuman primates via PET–CT and near-infrared imaging. *Nat. Biomed. Eng.* 3,371–380 (2019)
29. Alter G, Yu J, Liu J, et al. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature.* 2021;596:268-272
30. Horton H, Thomas EP, Stucky JA, et al. Optimization and validation of an 8-color intracellular cytokine staining (ICS) assay to quantify antigen-specific T cells induced by vaccination. *J Immunol Methods.* 2007;323:39-54

Lista cu lucrările științifice publicate

A. Lucrări indexate ISI/BDI

Lucrări indexate ISI

1. **Lupașcu (Moisi) RE**; Ilie MI; Velescu BS; Udeanu DI; Sultana C; Ruță S; Arsene AL, COVID-19-Current Therapeutical Approaches and Future Perspectives, Processes 2022, Volume 10, Issue 6, 1053; <https://doi.org/10.3390/pr10061053> IF=3.352/2022
2. **Lupașcu (Moisi) RE**, Cobelschi PC, Crăciun MD, Pițigoi D, Aramă V, Apostolescu CG, Ilie MI, Arsene AL; Perceptions of Frontline Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccination; Farmacia, 2023, Vol. 71, 2; <https://doi.org/10.31925/farmacia.2023.2.25> ; IF=1.55/2021
3. Arsene AL, Dumitrescu IB, Drăgoi CM, Udeanu DI, Lupuliasa D, Jinga V, Drăgănescu D, Dinu-Pîrvu CE, Burcea Dragomiroiu GTA, Blejan IE, **Moisi RE**, Nicolae AC, Moldovan H, Popa DE, Velescu BS, Ruță S. A new era for the therapeutic management of the ongoing COVID-19 pandemic; Farmacia, 2020; 68(2):185-196, <https://doi.org/10.31925/farmacia.2020.2.1>, IF=1,527/2018.
4. Velescu BS, Ilie MI, Amzăr AI, **Lupașcu RE**, Marandiuc IM, Apetroaei MM, Arsene AL, Blejan EI, Nedea OA, Fistos T, Fierăscu RC, Bărbuceanu F, Țoca C, Fierăscu I, Udeanu DI, Ghica M, Drăgănescu D, Cobelschi PC; Development and Experimental Evaluation of Some Silver Nanoparticles with Antimicrobial Potential; Processes 2023, Volume 11, Issue 4, 1212; <https://doi.org/10.3390/pr11041212>; IF=3.352/2023
5. **Lupașcu RE**, Ghica MV, Dinu-Pîrvu CE, Popa L, Velescu BS, Arsene AL; An Overview Regarding Microbial Aspects of Production and Applications of Bacterial Cellulose; Materials 2022, Volume 15, Issue 2, 676; <https://doi.org/10.3390/ma15020676> ; IF=3.748/2022

Lucrări indexate BDI:

1. **Lupașcu (Moisi) RE**, Ilie MI, Velescu BS, Arsene AL; Understanding Vaccine Acceptance And Hesitancy Among The Romanian Population: Insights Into Covid-19 Vaccination; Romanian Archives Of Microbiology and Immunology, 2022, Volume 81, Issue 3,182-192; <https://orcid.org/0000-0002-2012-5797> ;

B. Lucrări publicate în reviste și volume de conferințe cu referenți (neindexate) **Reviste**

Lucrări publicate în rezumat, în volume de conferințe

1. **Moisi RE**, Blejan IE, Arsene AL. Survey regarding the integration of vaccination in community pharmacies. Archives of the Balkan Medical Union– Suppl 2019, 22nd Balkan Medical Days, 2019, Kyrenia – Cyprus.
2. Arsene AL, Blejan IE, **Moisi RE**. The toxicity of silver nanoparticles: autophagy impairment. Archives of the Balkan Medical Union– Suppl 2019, 22nd Balkan Medical Days, 2019, Kyrenia – Cyprus.
3. **Moisi RE**, Arsene AL; Vaccinarea, oportunitatea de eradicare a bolilor contagioase; A XVIII -a ediție a Congresului Național de Farmacie, Oradea, 15-17 Septembrie 2021