Parte II - Complexo produtivo: política e regulação de vacinas e soros no Brasil

6 - Imunobiológicos e Vigilância Sanitária

Dario Pinto Miranda
Cláudio Maierovitch P. Henriques

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

MIRANDA, D.P., and HENRIQUES, C.M.P. Imunobiológicos e Vigilância Sanitária. In: BUSS, P.M., TEMPORÃO, J.G., and CARVALHEIRO, J.R., orgs. *Vacinas, soros e imunizações no Brasil* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005, pp. 125-130. ISBN: 978-85-7541-606-8. Available from: doi: [10.7476/9788575416068.0007](https://doi.org/10.7476/9788575416068.0007). Also available in ePUB from: <http://books.scielo.org/id/wmw76/epub/buss-9788575416068.epub>.

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Imunobiológicos e Vigilância Sanitária

Dario Pinto Miranda
Cláudio Maierovitch P. Henriques

As autoridades sanitárias nacionais têm a obrigação de assegurar que os imunobiológicos disponíveis no Brasil, importados ou de produção nacional, sejam seguros, de qualidade e eficácia comprovadas. Essas características são particularmente difíceis de comprovar, já que a segurança, a qualidade e a eficácia não podem ser determinadas exclusivamente por testes laboratoriais. Assim, é preciso que as autoridades sanitárias adotem uma série de medidas técnico-administrativas e laboratoriais que garantam que o fabricante de imunobiológicos cumpra com as normas nacionais ou internacionais para esses produtos, e que cada lote produzido esteja de acordo com os requerimentos estabelecidos no processo de registro aprovado.

Os imunobiológicos têm a particularidade de poderem ser aplicados em grupos de pessoas saudáveis, em especial em lactentes ou crianças menores. Ações de Vigilância Sanitária que permitam estabelecer os parâmetros de segurança, qualidade e eficácia dos imunobiológicos utilizados são atividades prioritárias para as autoridades sanitárias do país.

O programa de vacinação no Brasil, nos últimos vinte anos, tem logrado grande êxito em reduzir drasticamente os efeitos das doenças infecto-contagiosas no que se refere à mortalidade e à morbidade. Os êxitos alcançados são o resultado do Programa Nacional de Imunizações (PNI), bem estabelecido e gerenciado, e das medidas de Vigilância Sanitária que permitiram ao Programa contar com imunobiológicos seguros, de qualidade e eficazes.

O Ministério da Saúde (MS), para cumprir seu papel de garantir à sociedade a utilização de medicamentos seguros, de qualidade e de eficácia comprovadas, estabeleceu, com a Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, regulamentada pelo Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que todos os medicamentos – entre eles os imunobiológicos –, para serem comercializados e utilizados no país, deveriam ser registrados na, então existente, Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS/MS).

No final da década de 70 e início da década seguinte, três fatos importantes, relacionados à segurança, qualidade e atividade dos imunobiológicos utilizados no Brasil, causaram impacto no iniciante programa de imunizações do Ministério de Saúde. Lembrarmos deles é interessante para entender todo o desenvolvimento das atividades de Vigilância Sanitária na área dos imunobiológicos, que se iniciaram no princípio da década de 80.

1) Desvio na atividade (potência)

O PNI iniciou uma campanha de vacinação maciça contra as doenças controláveis pela vacina tríplice bacteriana DTP (difteria, tétano e coqueluche), utilizando aquelas fabricadas pelos produtores nacionais. Todavia, embora a cobertura vacinal aumentasse ano a ano, a incidência da coqueluche se mantinha elevada. Os pesquisadores da área propuseram, então, a hipótese de que as cepas que produziam a doença no Brasil eram totalmente diferentes, em suas características sorológicas, das cepas internacionais recomendadas para se preparar o componente coqueluche (*pertussis*) da vacina DTP. Portanto, não existia a possibilidade de proteção das crianças com a vacina obtida dessas cepas.

Assim, iniciou-se uma série de pesquisas para isolar a nova cepa de coqueluche que afetava as crianças brasileiras. Não se logrou, no entanto, isolar alguma que tivesse sorologia diferente das internacionalmente descritas, o que explicaria a possibilidade de que as vacinas preparadas no Brasil com as cepas recomendadas pela OMS não davam proteção às crianças vacinadas.

Naquele momento, a Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde (SNABS) enviou ao exterior lotes da vacina DTP para controlar sua qualidade. Os resultados enviados pelo laboratório externo demonstraram que a atividade do antígeno coqueluche era inferior aos requerimentos mínimos estabelecidos pela OMS. Em consequência desse fato, o Ministério da Saúde teve de importar vacina DTP para cumprir as metas de vacinação do Programa de Imunizações. Após dois anos de utilização do produto importado, a curva de incidência da doença decresceu até o mesmo patamar encontrado em países com programas nacionais de vacinação.

Este fato demonstrou que não só não existia uma cepa de coqueluche diferente no país, mas também que a vacina produzida pelos laboratórios nacionais não dava a proteção mínima às crianças.

2) Desvio na qualidade (esterilidade)

Para cumprir as metas de um dia de vacinação contra pólio, o Ministério da Saúde importou vacina pólio oral de um laboratório da Europa Oriental. No dia da vacinação, que mobilizara dezenas de milhares de profissionais, apenas iniciada a atividade, a

coordenação de vacinação da SNABS começou a receber ligações telefônicas dos postos de vacinação do país informando que a vacina apresentava uma cor roxa intensa. O fato se devia à mudança de cor do indicador de pH agregado no momento de formular a vacina, utilizado como indicador de contaminação. O Ministério de Saúde teve que suspender aquele dia de vacinação.

O teste de esterilidade realizado pelo fabricante não detectou a contaminação do produto, e não existia no Brasil um laboratório que pudesse confirmar a esterilidade do imunobiológico adquirido.

3) Desvio na segurança (vírus residual)

Como consequência de fracassos da vacinação contra a raiva, observados no tratamento de algumas pessoas mordidas por cães raivosos, o Ministério da Saúde determinou que todos os lotes dessa vacina produzidos no país deveriam ser submetidos a controle de qualidade lote a lote antes de serem utilizados. Foi a primeira vacina a ser controlada dessa forma, e a atividade foi iniciada no Centro de Referência em Raiva, que existia dentro de Bio-Manguinhos/Fiocruz. A investigação de alguns lotes de vacina com histórico de fracasso de vacinação constatou a presença de vírus rábico residual (não inativado), que não fora detectado no teste realizado pelo produtor. Ou seja, a vacina, potencialmente, podia contaminar o usuário e causar raiva.

Esse episódio dramático tornou evidente que não existia um procedimento eficaz, por parte do produtor, para detectar a presença de vírus rábico residual. O desvio de qualidade relacionado à segurança dessa vacina demonstrou que um imunobiológico pode trazer danos graves, ao invés de benefícios para o usuário.

Como consequência de tais fatos, no início da década de 80, o Ministério da Saúde, através da SNABS, responsável pelo PNI, estabeleceu o Programa de Qualidade em Imunobiológicos, sob a responsabilidade de um grupo de trabalho (GT), que iniciou algumas atividades de vigilância sanitária sobre os imunobiológicos que vinham sendo utilizados nos programas oficiais de vacinação. As atividades incluíam: controle de qualidade lote a lote, inspeções nos produtores nacionais, solicitação de consultorias internacionais de especialistas e controle de qualidade externo dos imunobiológicos produzidos no país.

Na mesma época, requisitou-se ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), inaugurado em fins da década de 70, que adequasse uma das áreas construídas para implantar o Programa de Controle de Qualidade, lote a lote, dos imunobiológicos utilizados nos programas oficiais de imunização do Ministério da Saúde. O Programa foi implantado progressivamente e, no final do ano de 1984, estava totalmente estabelecido, ligado operativamente ao PNI da SNABS/MS. Posteriormente, com a extinção desta Secretaria, foi criada a Fundação Nacional de Saúde (Funasa/MS), que assumiu as atividades desenvolvidas pelo PNI.

As atividades de vigilância sanitária sobre os produtos imunobiológicos foram desenvolvidas pelo PNI em conjunto com o INCQS durante a década do 80, estendendo-se até o final da década de 90. Com a elaboração das Normas Nacionais de Produção e Controle de Qualidade de Imunobiológicos produzidos no país e com a realização de

inspeções nos produtores nacionais para verificar o cumprimento dos requerimentos estabelecidos nas Boas Práticas de Fabricação (BPF), essas atividades de vigilância sanitária ampliaram-se.

Em meados da década do 90, a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS), mediante uma portaria, transferiu para o INCQS a análise técnica da documentação de solicitação de registro de alterações pós-registro dos produtos imunobiológicos, a qual deveria ser feita previamente à publicação pela SVS. Essa atividade foi desenvolvida pelo INCQS até a publicação da RDC 80, de março de 2000, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que retomou as atividades regulatórias referentes ao registro dos imunobiológicos.

O INCQS continua sendo o Laboratório Nacional de Controle de Qualidade das Autoridades Sanitárias, dando suporte técnico à Anvisa na análise dos procedimentos de controle de qualidade que fazem parte do processo de registro dos imunobiológicos. Ele é, também, o responsável pelo Programa de Controle de Qualidade lote a lote dos imunobiológicos utilizados oficialmente e participa de todas as atividades regulatórias relacionadas a esse controle.

Com o estabelecimento de um programa de produtos biológicos (entre eles os imunobiológicos), a Agência foi assumindo todas as atividades que uma autoridade regulatória tem que realizar para assegurar qualidade, eficácia e segurança dos imunobiológicos produzidos ou importados pelo país, de acordo com a documentação de orientação publicada pela OMS.

As principais atividades que a autoridade nacional regulatória, no caso a Anvisa, deve cumprir para assegurar a qualidade dos imunobiológicos no país são:

► Autorização de funcionamento

De acordo com a legislação vigente, todas as empresas que pretendam produzir ou importar imunobiológicos devem, primeiramente, solicitar às autoridades locais a licença municipal ou estadual; em seguida, devem requerer autorização prévia à autoridade sanitária federal. Segundo o regulamento interno da Anvisa, a Gerência de Inspeção de Medicamentos da Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Produtos é a área responsável por conceder a autorização de funcionamento.

► Registro dos imunobiológicos

As empresas com autorização de funcionamento e com licença válidas para comercializar um produto por elas produzido ou importado devem solicitar autorização prévia para registro dos imunobiológicos à autoridade sanitária federal. De acordo com o regulamento interno da Anvisa, a Unidade de Produtos Biológicos e Hemoterápicos da Gerência Geral de Medicamentos é a área responsável por conceder o registro solicitado e autorizar as alterações pós-registro. A legislação vigente de produtos biológicos, onde estão incluídos os imunobiológicos, estabelece que não existe produto similar, todos eles são considerados novos e devem apresentar a documentação estabelecida na legislação em vigor, para análise da Anvisa.

Um pré-requisito para conceder ou revalidar o registro de um produto imunobiológico é que a empresa solicitante do registro (detentora) e a empresa produtora do imunobiológico, nacional ou estrangeira, possuam o certificado de cumprimento das BPF. Isso garante que suas instalações e procedimentos estão de acordo com as normas nacionais ou internacionais.

► Inspeção

De acordo com a legislação vigente, as empresas com autorização de funcionamento e com licença válidas para comercializar um produto imunobiológico registrado devem cumprir os requerimentos estabelecidos nas BPF de medicamentos. O regulamento interno da Anvisa estabelece que a Gerência de Inspeção de Medicamentos da Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Produtos é a área responsável pela verificação do cumprimento desses requerimentos e pela emissão do certificado de BPF.

Existe um programa na Anvisa, sob a responsabilidade da Gerência de Inspeção de Medicamentos, que fiscaliza todos os produtores nacionais e estrangeiros de imunobiológicos que têm produtos registrados no Brasil. Quanto às empresas importadoras de imunobiológicos, são as vigilâncias sanitárias locais que fazem a verificação do cumprimento das BPF no que diz respeito à recepção, ao armazenamento e à distribuição dos imunobiológicos importados.

► Vigilância pós-registro (farmacovigilância)

As atividades relacionadas à vigilância pós-registro dos imunobiológicos utilizados no país (desvios de qualidade, reações adversas e confirmação da atividade) são, conforme a legislação vigente, de competência da Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos, que realiza tal trabalho, articulada à coordenação do PNI, da SVS/MS.

► Autorização dos estudos clínicos

De acordo com a legislação em vigor, os estudos clínicos com produtos imunobiológicos no Brasil requerem a autorização prévia do comitê de ética e pesquisa local; além disso, conforme a instituição patrocinadora da pesquisa, é necessária a aprovação prévia do comitê nacional de ética e pesquisa. As atividades relacionadas à vigilância sanitária de pesquisas clínicas são de responsabilidade da Gerência de Medicamentos Novos e Estudos Clínicos da Gerência Geral de Medicamentos.

► Controle da propaganda e promoção dos imunobiológicos

De acordo com o regulamento interno da Anvisa, a Gerência de Controle e Fiscalização de Medicamentos e Produtos da Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Produtos é a área responsável pelo controle das atividades de propaganda e promoção dos imunobiológicos. •

► Controle de qualidade lote a lote dos imunobiológicos

A atividade de controle de qualidade lote a lote dos imunobiológicos a serem utilizados no país e a emissão dos laudos analíticos indicando se o lote analisado está de

acordo com as especificações estabelecidas no registro do produto são de responsabilidade do INCQS.

Esse tipo de controle de qualidade pode ter duas modalidades: 1) controle de qualidade analítico, em que o INCQS realiza todos ou quase todos os testes preconizados pelas normas nacionais e internacionais e, de acordo com os resultados obtidos, emite laudo analítico; 2) controle de qualidade documental, em que o INCQS analisa a documentação de controle de qualidade do lote e emite parecer técnico sobre a conformidade dos testes realizados pelo controle interno do produtor.

► Liberação dos lotes de imunobiológicos para uso

A atividade de liberar para uso os lotes de produtos imunobiológicos registrados, com a documentação conforme e/ou com laudo do INCQS satisfatório, é realizada pela autoridade sanitária, o que permite garantir que os imunobiológicos utilizados no país são seguros, de qualidade e eficácia comprovadas.

Dessa forma, pode-se dizer que, ao lado de um dos programas de imunizações mais abrangentes do mundo, o PNI, o Brasil conta com um sistema de controle sanitário de vacinas capaz de verificar os diversos pontos da cadeia, desde as condições de produção até a notificação de eventos adversos. A integração entre os sistemas de Vigilância Sanitária e Vigilância Epidemiológica confere à população brasileira um elevado grau de confiabilidade na segurança e na eficácia dos produtos em questão.

Finalmente, não podemos nos esquecer da imensa tarefa que tem o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de Imunobiológicos, com as novas tecnologias de preparação de vacinas, que estão sendo desenvolvidas no mundo, em busca de antígenos de maior atividade e com menos reações adversas; novas vacinas que, em um futuro mais próximo do que imaginamos, estarão disponíveis no mercado internacional para prevenir uma série de doenças que afetam a humanidade. Esse é nosso grande desafio: estarmos prontos para poder dar uma resposta tecnicamente satisfatória à demanda desses novos produtos. Devemos lembrar sempre que nossa tarefa maior está entrelaçada diretamente com a expectativa dos pesquisadores da área de produção de vacinas: produzir uma vacina em dose única, oral, de múltiplos antígenos, aplicável nos primeiros dias de vida e de proteção para toda a vida. Temos de nos preparar para tão importante e interessante desafio que pode bater à nossa porta mais cedo do que pensamos.