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

7 - Controle de Qualidade dos Imunobiológicos: participação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) — Fiocruz

André Luís Gemal
Eduardo Chaves Leal

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GEMAL, A.L., and LEAL, E.C. Controle de Qualidade dos Imunobiológicos: participação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) — Fiocruz. 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. 131-144. ISBN: 978-85-7541-606-8. Available from: doi: [10.7476/9788575416068.0008](https://doi.org/10.7476/9788575416068.0008). 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/).

Controle de Qualidade dos Imunobiológicos: participação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) – Fiocruz

André Luis Gemal
Eduardo Chaves Leal

O INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE

Em 16 de fevereiro de 1954, o Presidente da República, Getúlio Vargas, sancionou a Lei 2.187 (Brasil, 1954), criando o Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM), que, logo em seguida, foi transformado em LCCDMA por se tornar responsável também pelo controle dos alimentos.

Pode-se considerar que, no âmbito do Ministério da Saúde (MS), tem início a moderna história do controle sanitário no Brasil e dos trabalhos técnico-científicos sobre os chamados produtos que afetam a saúde. São especificamente mencionados no artigo segundo da Lei 2.187: drogas, plantas medicinais, especialidades farmacêuticas, anti-sépticos, desinfetantes, produtos biológicos e químicos e quaisquer outras substâncias que interessem à saúde pública (Brasil, 1954).

O LCCDMA deveria trabalhar apoiando tecnicamente o já existente Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina nas chamadas licenças, autorizações de funcionamento, inspeções e outros atos afetos ao que atualmente é chamado de Vigilância Sanitária. Vale ressaltar que a lei de 1954 criava diversas taxas que deveriam servir para auxiliar na manutenção das atividades laboratoriais específicas, incluindo as referentes à análise prévia e fornecimento de padrões.

O Decreto 82.201, de 30/8/1978 (Brasil, 1978), publicado 24 anos depois, transfere o LCCDMA para a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e, logo em seguida, em 1981, o Ato da

Presidência da Fiocruz 044/81-PR (Brasil, 1981) altera seu nome para Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), que mantém até hoje. Suas novas instalações foram inauguradas em setembro do mesmo ano, contando com a presença do Presidente da República à época, General João Baptista de Oliveira Figueiredo. Com uma área de 12.000 m², o INCQS passou a ser uma das estruturas laboratoriais mais modernas da América Latina. Contando com apoio político e financeiro necessários para contratação e treinamento dos recursos humanos, o Instituto assumiu a sua missão, relacionada ao controle de qualidade dos produtos vinculados à Vigilância Sanitária e, principalmente naquele momento, dos produtos imunobiológicos.

Esse quadro permaneceu inalterado até o final de 1998, com a edição da Medida Provisória 1.791/1998, que, votada, foi transformada na Lei 9.782/99, criando a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A partir de então, o INCQS, com a edição de uma nova Medida Provisória, 2.000-17/2000, passa a manter um 'vínculo administrativo' com a Fiocruz e um 'vínculo técnico' com a recém-criada Anvisa. Essa situação peculiar, no entanto, não foi ainda regulamentada.

O CONTROLE DE QUALIDADE OFICIAL DOS IMUNOBIOLOGICOS NO BRASIL

A história do controle de qualidade oficial dos imunobiológicos utilizados no Brasil se inicia com a criação do Programa Nacional de Imunização (PNI) em 1973 (Brasil, 1998b), o qual tinha como objetivo a promoção do controle das principais doenças infecto-contagiosas da época: sarampo, poliomielite, tuberculose, tétano, difteria e coqueluche. Elaborado por profissionais da Divisão Nacional de Epidemiologia e Estatística de Saúde (DNEES), do Departamento Nacional de Profilaxia e Controle de Doenças do Ministério de Saúde (DNPCD) e da Central de Medicamentos (Ceme), o PNI incorporava, no seu documento de criação, a necessidade de aferição da qualidade dos antígenos para uso humano (Da Ponte, 2003). Reconhecia-se, assim, a importância, para o país, de contar com uma infra-estrutura laboratorial capaz de avaliar os requisitos de qualidade das vacinas a serem aplicadas na população.

Embora o otimismo quanto à diminuição das incidências das doenças evitáveis pelo uso de vacinas fosse grande, a cobertura vacinal crescia de forma lenta ao longo dos anos. Dessa forma, em 1979, com intuito de analisar os problemas enfrentados pelo PNI, o governo criou uma comissão interministerial formada por um representante da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), por técnicos do MS e do Ministério da Previdência e Assistência Social. O relatório da comissão teceu forte crítica, principalmente quanto à forma como o programa vinha sendo conduzido e à precariedade do sistema nacional de saúde, que deveria dar suporte ao Programa. Além disso, o relatório também apontava que deveria ser dada atenção especial às questões relacionadas à produção e ao controle de qualidade dos produtos. Recomendava-se apoio ao desenvolvimento de vacinas nacionais, por meio de investimentos nos produtores nacionais, bem como a criação de mecanismos de análise, por laboratórios externos, até que o país pudesse contar com uma estrutura laboratorial em condições de assumir as atividades de avaliação da qualidade e da conformidade – principalmente as relacionadas à esterilidade e potência das vacinas ofertadas à população.

A partir de 1980, a dinamização das estratégias de imunização em massa levou a um aumento considerável do número de doses de imunobiológicos compradas pelo governo e distribuídas à população. Novamente, demonstrou-se imprescindível que o país contasse com uma estrutura laboratorial capaz de avaliar a qualidade dos produtos adquiridos – de forma independente dos produtores – e mantivesse um trabalho contínuo e integrado ao PNI, mas garantindo autonomia, conforme os preceitos da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Outro fato que reforçou a importância da avaliação oficial prévia da qualidade desses biológicos para a liberação de seu uso foi a detecção de contaminação microbiana da vacina oral contra a poliomielite, produzida pelo Laboratório Torlak, da Iugoslávia, que seria usada nas campanhas de vacinação infantil de 1981.

A suspeita ocorreu durante os preparativos da campanha, quando foram observadas alterações em alguns frascos do produto e na coloração, como também presença de corpos estranhos em suspensão. As análises laboratoriais foram realizadas na Fiocruz, que identificou a presença do fungo *Penicillium sp.* Com isso, adiaram-se as campanhas, previstas para ocorrer em junho e agosto do mesmo ano, já que o Laboratório Torlak não tinha condições de repor os lotes contaminados em tempo hábil.

Esse episódio levou o MS a discutir a implementação de um Sistema Nacional de Controle de Qualidade, procurando identificar laboratórios em condições de realizar as análises, principalmente a verificação da potência da vacina contra poliomielite, que passou, então, a ser realizada pelo Departamento de Virologia do Instituto Oswaldo Cruz. Posteriormente, em virtude de colaborações de repasse de tecnologia da produção dessas vacinas, essa verificação passou a ser realizada pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, cujos técnicos eram treinados em instituições japonesas. No início de 1983, o INCQS assume a responsabilidade pelo controle oficial de todos os produtos e lotes dos imunobiológicos a serem utilizados pelo PNI.

Análise laboratorial e liberação de lotes

A responsabilidade do INCQS pelo controle de qualidade dos imunobiológicos tem início com a implementação dos ensaios biológicos, microbiológicos, químicos e físico-químicos nos soros e vacinas. Ao final de 1985, já eram realizadas análises laboratoriais de todas as vacinas virais (pólio, sarampo, febre amarela, raiva), das vacinas bacterianas (BCG, DTP, DT, dT) e dos soros hiperimunes (antitóxicos, antipeçonhentos e antirábico), adquiridos pelos programas oficiais de imunização. No processo contínuo de oferta de novas vacinas à população brasileira, outros produtos foram introduzidos. Ainda na década de 80, a vacina contra meningite meningocócica teve o seu controle oficial implementado. Em seguida, muitas outras passaram a fazer parte do PNI e são avaliadas pelo Instituto, como, por exemplo, as vacinas contra gripe e, mais recentemente, hepatite A (Quadro 1) (Brasil, 2001).

Após 1994, conforme critérios da OMS, os produtos – tanto os de produção nacional quanto os importados – passaram a ser liberados para consumo após análise laboratorial e análise do protocolo resumido de produção e controle de qualidade emitido pelo

fabricante. Para tanto, foram realizadas reuniões com os produtores nacionais e padronizaram-se os protocolos resumidos de todos os produtos, de acordo com as normas de produção e controle publicadas nas séries de informes técnicos da OMS.

Quadro 1 – Vacinas introduzidas no PNI após 1990

Ano	Imunobiológico
1990	Vacina contra hepatite B
1992	Vacina contra caxumba, sarampo e rubéola
1993	Vacina contra <i>Haemophilus</i> tipo b e pneumocócica 23
1998	Vacina conjugada contra <i>Haemophilus</i> tipo b Vacina contra gripe
1999	Vacina contra raiva, produzida em cultura de célula Vacina contra varicela
2001	Vacina tetravalente (DTP + Hib) Vacina contra hepatite A Vacina conjugada contra meningite meningocócica sorotipo C
2002	Vacina pentavalente (DTP + Hib + HBV) Vacina conjugada antipneumocócica heptavalente

Assim, nos vinte anos (1983 a 2003) em que o INCQS vem assumindo a responsabilidade pelo controle de qualidade oficial dos produtos imunobiológicos adquiridos pelos programas oficiais de imunização do Estado brasileiro, foram analisados mais de 25.000 lotes de produtos (Tabelas 1 a 4) (Brasil, 2001). Essas avaliações laboratoriais vêm sendo fundamentais a fim de garantir que somente produtos que demonstrem requisitos mínimos de qualidade e conformidade sejam aplicados na população.

Como consequência desse trabalho, foram detectados desvios de qualidade e conformidade em vários lotes de vacinas, como também em lotes de soros hiperimunes, emitindo-se laudos de reprovação, principalmente em ensaios de toxicidades (específica e inespecífica), potência, esterilidade, e pirogêneo. O controle permanente de todos os lotes dos diferentes imunobiológicos levou a uma diminuição contínua do percentual de reprovação dos soros e vacinas a serem utilizados na população (Tabela 5).

A qualidade e a importância do trabalho realizado levam o INCQS a ter uma crescente inserção internacional. Já a partir de 1993, por exemplo, participou do estudo colaborativo para estabelecimento de padrões de referência e harmonização de metodologias de controle de vacinas contra sarampo, febre amarela, raiva, pólio oral, BCG e DPT na Rede Regional Nacional de Laboratórios de Controle de Qualidade de Vacinas (RRNLCQV), apoiado pelo Sistema Regional de Vacinas (Sireva/Opas). Essa rede contava com a presença dos principais laboratórios oficiais de controle de qualidade da América do Sul: Instituto Dr. Carlos Malbran, da Argentina; Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima, da Colômbia; Instituto Nacional de Salud Pública, do Chile; Instituto Leopoldo Perez Izquieta, do Equador; e Instituto Rafael Rangel, da Venezuela. Contava, ainda, com o Centro Estatal de Control de Medicamentos, de Cuba e o Laboratorio Nacional de Salud Pública, do México. Neste contexto, o INCQS participou de

todos os estudos colaborativos para estabelecimento de padrões e harmonização de métodos de potência de referência e coordenou três desses estudos: vacina contra raiva, vacina contra febre amarela e vacina oral contra pólio.

Tabela 1 – Número de lotes de produtos imunobiológicos analisados – 1986 a 1991

Ano/Produto	86	87	88	89	90	91	TOTAL
Diluyente	72	130	122	133	142	280	879
Soros	30	31	121	131	67	96	476
Vacinas	526	723	837	877	1.209	769	4.941
TOTAL	628	884	1.080	1.141	1.418	1.145	6.296

Tabela 2 – Número de lotes de produtos imunobiológicos analisados – 1992 a 1997

Ano/Produto	92	93	94	95	96	97	TOTAL
Diluyente	218	120	197	176	220	291	1222
Soros	81	113	94	78	127	149	642
Vacinas	670	620	914	548	1.101	1.602	5.455
TOTAL	969	853	1.205	802	1.448	2.042	7.319

Tabela 3 – Número de lotes de produtos imunobiológicos analisados – 1998 a 2003

Ano/Produto	98	99	00	01	02	03	TOTAL
Diluyente	272	424	371	283	241	262	1.853
Soros	112	106	124	144	100	113	699
Vacinas	1.385	1.881	1.515	1.083	1.172	904	7.940
TOTAL	1.769	2.411	2.010	1.510	1.513	1.279	10.492

Tabela 4 – Número de lotes de produtos imunobiológicos analisados – 1986 a 2003

Período/Produto	86 a 91	92 a 97	98 a 03	TOTAL
Diluyente	272	424	371	1.853
Soros	112	106	124	699
Vacinas	1.385	1.881	1.515	7.940
TOTAL	1.769	2.411	2.010	10.492

Tabela 5 – Percentual de resultados insatisfatórios – 1986 a 2002

	86 a 89	90 a 94	00 a 02
Total analisado	3.733	5.590	5.033
Total reprovado	420	239	73
Percentual de reprovação	11,25%	4,27%	1,45%

Com a experiência de sete anos em controle de qualidade de vacinas, em 1989, o Instituto passa a ser um dos laboratórios colaboradores da rede credenciada pela OMS para realizar análises de potência e termoestabilidade na vacina oral contra pólio, adquirida por intermédio do Fundo Rotatório da Opas. Alguns anos depois, em 1987, é solicitado a ampliar esta colaboração internacional, realizando ensaios de potência na vacina contra febre amarela e posteriormente, em 2003, avaliando as vacinas contra raiva.

Como consequência de um acordo firmado com a Anvisa e a Funasa, em reunião realizada em junho de 2002 em Brasília, o INCQS passa, a partir do início de 2003, a não mais realizar análise laboratorial em todos os lotes de algumas vacinas. A liberação do laudo analítico desses insumos se dá após a verificação das informações descritas nos protocolos de produção e controle de qualidade do produto e, no caso de importados, também com base no certificado de liberação emitido pela autoridade regulatória do país de origem. Essa decisão levou em consideração três critérios básicos: histórico de consistência de resultados analíticos satisfatórios ao longo dos anos; autorização de comercialização expedida pela Anvisa (registro) e ausência de eventos adversos. Tal procedimento é sugerido como forma efetiva de controle de qualidade pela OMS e já vem sendo realizado pelos principais laboratórios oficiais dos países de tecnologia de ponta.

Normas técnicas sobre produção e controle de qualidade

No momento em que o INCQS assumiu a responsabilidade pela avaliação da qualidade dos imunobiológicos utilizados nos programas oficiais de imunização, havia um conjunto de atos legais que incluía, em seu escopo, o tema produção e controle de qualidade.

Dentre esses atos, a Portaria 35, de 9 de setembro de 1974 (Brasil, 1974), do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia – organismo responsável pelas instruções a serem observadas no licenciamento e revalidação de licenças de determinados produtos biológicos –, apresentava 19 anexos em forma de monografias. Nestes, constavam informações sobre a composição do produto, normas gerais de produção, controle de qualidade nos processos de produção, lote final, prazo de validade, condições de conservação e administração de produtos específicos, tais como: soros antitóxicos e soros antipeçonhentos, toxóide tetânico, além de vacinas de vírus e de bactérias, inativados ou atenuados.

Por sua vez, o Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977 (Brasil, 1977) – que regulamenta a Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976 (Brasil, 1976), a qual submete os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas e outros produtos ao sistema de vigilância sanitária – incluía, entre os artigos 130 a 142, título XII, as medidas a serem adotadas para o controle de qualidade e da inspeção da produção.

Outro ato, a Resolução Normativa 10, de dezembro de 1978 (Brasil, 1979), da Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde, estabelecia as normas técnicas básicas relacionadas com a prescrição, produção e emprego dos medicamentos. Em seu escopo, constavam normas complementares – subordinadas às disposições da Lei 6.360

(Brasil, 1976) e seu regulamento, o Decreto 79.094 (Brasil, 1977) – sobre os produtos biológicos destinados à prevenção e tratamento de doenças infecciosas. Essa Resolução definia que a eficácia dos produtos biológicos devia ser comprovada mediante exames de laboratórios e ensaios clínicos, mencionando, ainda, os tipos de testes a serem aplicados.

Por outro lado, a Farmacopéia Brasileira publicava em 1977, na sua terceira edição, monografias das principais vacinas e soros disponíveis para uso.

Contudo, apesar da existência desses atos legais, eles não eram capazes de sustentar de maneira adequada as ações técnicas de vigilância sanitária dos produtos imunobiológicos. Careciam de informações mais específicas sobre controle de qualidade, com particular referência às normas técnicas de produção e controle. Mesmo as monografias publicadas na terceira edição da Farmacopéia Brasileira não continham informações completas sobre os requisitos mínimos de qualidade do produto ou dos principais métodos analíticos a que deveriam ser submetidos e, portanto, também não serviam de parâmetro para as ações legais.

Dessa forma, para resolver esse impasse, documentos internacionais, como farmacopéias de outros países e, principalmente, as normas técnicas sobre produção e controle de qualidade, publicadas nas séries de informes técnicos da OMS, passaram a ser utilizados. Com o fortalecimento do PNI e a elaboração de uma nova proposta de política nacional de imunobiológicos – a partir da institucionalização do Programa Nacional de Auto-Suficiência em Imunobiológicos (Pasni) em 1986 (Brasil, 1998b) –, fez-se necessário elaborar documentos oficiais nacionais, nos quais seriam definidos os procedimentos de produção e do controle de qualidade das diversas etapas de produção, lote final e das matérias-primas, dos soros e das vacinas utilizadas pela população. Para tal, vários grupos de especialistas se reuniram para atender à necessidade de elaboração dessas normas técnicas específicas, que deveriam englobar os seguintes produtos: soros antipeçonhentos, soros antitóxicos, soro anti-rábico, toxóide tetânico, vacinas contra sarampo, vacina oral contra poliomielite, vacina contra febre amarela, vacina contra raiva para uso humano, vacina BCG, vacina dupla DT e dT e vacina tríplice DPT.

Participavam do grupo de especialistas representantes dos diversos laboratórios nacionais produtores de imunobiológicos, como o Instituto Butantan, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos, o Instituto Vital Brazil (IVB), a Fundação Ataulpho de Paiva (FAP), a Fundação Ezequiel Dias (Funed) e o Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar); representantes do INCQS; da Opas e do Programa Nacional de Imunização da Divisão Nacional de Epidemiologia da então Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde (SNABS).

Para a elaboração das normas, foram necessárias várias reuniões dos diferentes grupos envolvidos em cada um dos produtos específicos, tornando-a, assim, um processo lento e de custo elevado. Por isso, somente em 1997, foram publicadas as Portarias SVS/MS 174/96 (normas técnicas de produção e controle de qualidade dos soros antiofídicos, antitóxicos e do anti-rábico) (Brasil, 1996a); SVS/MS 175/96 (normas técnicas de

produção e controle de qualidade das vacinas tríplice bacteriana, toxóide tetânico, dupla adulto e dupla infantil) (Brasil, 1996b) e SVS/MS 176/96 (normas técnicas de produção e controle de qualidade da vacina contra raiva para uso humano (CCL) – Fuenzalida-Palacios) (Brasil, 1996c). Duas outras Portarias, 661 (Brasil, 1997) e 551 (Brasil, 1998a), relativas a normas da vacina tríplice DPT, também foram publicadas nos anos de 1997 e 1998, respectivamente.

O trabalho de elaboração das normas técnicas nacionais dos outros produtos não foi concluído por esses grupos, pois o Ministério passou a implementar essa ação por meio do incentivo às atividades da Farmacopéia Brasileira.

Destaca-se que, como o modelo brasileiro de Vigilância Sanitária adota a separação entre o Laboratório Nacional e a Farmacopéia, somente em 1994 o INCQS passa a ter um representante na Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira (CPRFB), responsável pela atualização, revisão e elaboração de monografias dos produtos farmacêuticos. Em 1988, a Farmacopéia Brasileira publica sua quarta edição, porém composta apenas pela parte 1, na qual se encontram os métodos analíticos gerais biológicos, químicos e físico-químicos, pouco avançando nas necessidades técnicas do setor.

Com objetivo de efetuar a revisão e atualização das monografias editadas na terceira edição e de elaborar novas monografias a serem incluídas na quarta edição, publicandose novos fascículos, foram criadas diversas subcomissões específicas para o trabalho. A subcomissão responsável pela revisão e elaboração das monografias dos imunobiológicos foi oficializada no Diário Oficial da União em 1997, sendo o grupo composto por representantes dos principais laboratórios nacionais produtores de imunobiológicos, por um doutor em microbiologia de uma universidade pública e por um representante do INCQS, coordenador da subcomissão.

A subcomissão de imunobiológicos priorizou, em um primeiro momento, a elaboração das monografias dos principais produtos utilizados pelos programas oficiais de imunização. O trabalho foi realizado de acordo com o guia para elaboração de monografias da CPRFB, tomando como base as normas técnicas sobre produção e controle de qualidade, publicadas nas séries de informes técnicos da OMS, monografias de farmacopéias internacionais e os relatórios técnicos para fins de registro dos produtos comercializados.

A primeira publicação dessas monografias ocorreu no segundo fascículo da quarta edição. Em 2000, foram publicadas outras 28, sendo 12 de soros hiperimunes (antipeçonhentos, antitóxicos e anti-rábico), além de 16 sobre vacinas. Essa quantidade de monografias foi capaz de abranger a necessidade de praticamente 90% dos produtos utilizados pelos programas nacionais de imunização.

Algumas monografias publicadas no segundo fascículo receberam revisões e foram republicadas no terceiro fascículo em 2002. No quinto e no sexto fascículos, com publicação prevista para o ano de 2004, estarão presentes monografias de novos imunobiológicos, além daquelas que foram revisadas dos fascículos anteriores, em um movimento contínuo de atualização, necessário para acompanhar a incorporação de novos produtos ao mercado e de novas tecnologias aos produtos tradicionais.

Autorização de comercialização e Boas Práticas de Fabricação (BPF)

A partir de 1993, em Portaria da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (Portaria 109, de 4 de novembro de 1993) (Brasil, 1993), o então Secretário Ronan Tanus delega ao INCQS a responsabilidade pela análise e emissão de pareceres técnicos nos processos de solicitação de registro e, também, pelas visitas de inspeção à indústria produtora de imunobiológicos para aferição do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Fundamentou-se na capacidade científica e técnica existente no Instituto e no fato de este ser o laboratório nacional que realiza as análises de controle de qualidade nos imunobiológicos.

Com essa atribuição, o INCQS passou, segundo os critérios estabelecidos pela OMS, a ter maior participação nas seis funções (avaliação dos requisitos mínimos de qualidade por meio de análise laboratorial; liberação de lotes; registro; inspeção das BPF; farmacovigilância; e autorização para estudos de clínicos) de uma autoridade de vigilância sanitária consideradas essenciais para garantir a qualidade dos produtos imunobiológicos a serem utilizados pela população. Assumiram-se quatro dessas atividades fundamentais: avaliação dos requisitos mínimos de qualidade por meio de análise laboratorial; liberação de lotes; registro; e inspeção das BPF.

Nos anos de 1994 e 1995, o Instituto realizou, juntamente com um representante da Opas no Brasil e técnicos do Programa Nacional de Imunização, as visitas de avaliação do cumprimento das BPF em todo o parque nacional produtor e fornecedor de soros e vacinas para o programa oficial de imunização do MS. Foram visitados o Instituto Butantan (SP), o Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos – Bio-Manguinhos (RJ), a Fundação Ataulpho de Paiva (RJ), o Instituto Vital Brazil (RJ), a Funed (MG) e o Tecpar (PR). O relatório dessas inspeções tornou-se documento fundamental para a continuidade dos programas de implementação das BPF nos laboratórios nacionais.

O INCQS criou, então, uma comissão interna de especialistas (Comissão de Avaliação de Registro de Imunobiológicos – Capre), que tinha como objetivo principal emitir parecer técnico quanto à concessão de registro de produtos no país, a ser encaminhado à Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS).

A primeira atribuição dessa comissão foi elaborar um Manual de Qualidade a fim de assegurar a coerência e a uniformidade com relação à análise dos processos de solicitação de registro, para que estes estivessem em conformidade com a legislação, orientar os avaliadores dos processos e subsidiar a SVS/MS quanto à concessão ou não de registro dos produtos no país. Esse manual é adotado como norma oficial para análise de processo de registro de imunobiológicos, obedecendo à Portaria SVS/MS nº 107, de 20 de setembro de 1994 (Brasil, 1994).

Até o final de 2003, o Instituto tinha emitido cerca de trezentos pareceres técnicos para concessão ou alteração de registro.

Com a criação da Anvisa, pouco a pouco, a situação vai sendo alterada e, em março de 2002, mediante uma Resolução da Diretoria Colegiada (RDC 80/2002) (Brasil, 2002), a agência retira do INCQS as atribuições definidas anteriormente pelo MS, assumindo responsabilidade sobre os processos de solicitação de registro e inspeção para avaliação

da BPF. Essa resolução trata do registro de produtos biológicos e, portanto, amplia o escopo para outros produtos – hemoderivados, biomedicamentos e alergênicos –, além dos imunobiológicos.

Após a publicação dessa resolução, o INCQS passa a participar, quando solicitado pela Anvisa, de uma parte da avaliação dos processos de registro, não tendo mais a responsabilidade pelo parecer técnico de todo relatório de autorização de fabricação e comercialização. A agência, por sua vez, estabelece todo um setor específico para lidar com o tema, tendo que contratar e formar os novos recursos humanos necessários para efetuar a recente tarefa que assumiu diretamente. Essas mudanças afetaram fundamentalmente o processo de registro e alterações dos imunobiológicos, tornando-o mais próximo daquele dos medicamentos.

Recursos humanos

Para cumprir sua missão, o INCQS conta com um total de 346 funcionários. Destes, 224 são servidores públicos, sendo os demais contratados como prestadores de serviço vinculados a empresas de manutenção e apoio. A maior parte desse corpo funcional (60%) está diretamente envolvida em atividades de laboratório e em atividades-meio, de apoio às ações de vigilância sanitária; em torno de 25% estão envolvidos diretamente com as atividades relacionadas aos imunobiológicos; o restante, em atividades de planejamento, gestão, administração, apoio, manutenção, informatização e sistema da qualidade. Dentre os 207 funcionários com curso superior, 16 têm o título de doutor, 44 o de mestre e os demais apresentam-se com especializações diversas.

A capacitação e o desenvolvimento de seus profissionais têm sido um dos pontos altos do Instituto, e podemos mencionar que esse investimento vem ocorrendo desde a sua inauguração, graças, principalmente, às visitas de especialistas, aos estágios e treinamentos em instituições de reconhecimento internacional e a cursos específicos. As principais fontes de investimento financeiro para o apoio ao desenvolvimento profissional foram provenientes da Opas, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Programa GTZ de Cooperação Brasil/Alemanha e, sobretudo, do MS. Recentemente, a criação de um curso de Pós-Graduação (*lato e stricto sensu*) específico para atender a demanda da Vigilância Sanitária nos seus aspectos laboratoriais dá uma nova dimensão à participação do INCQS na formação de profissionais para o setor.

No período de 1983 a 1989, o INCQS recebeu consultores procedentes do Instituto Nacional de Virología, do México, do Centro Panamericano de Zoonosis (Cepan), da Argentina, e do Instituto Nacional de Salud Pública, do Chile, para apoiar e colaborar no fortalecimento e implementação dos métodos de controle de qualidade de vacinas virais (vacina oral contra poliomielite, vacina contra o sarampo e vacina contra raiva), BCG e vacina tríplice DTP, respectivamente. Paralelamente, foram efetuados estágios no Cepan, em controle de qualidade da BCG e da vacina contra raiva, além de estágios no Instituto Nacional de Virología, no México, para o controle das vacinas contra sarampo e da vacina oral contra poliomielite. Ao final dos anos 80, também ocorreram treinamen-

tos no Paul Ehrlich Institut e no Max Von Pettnkofer Institut, ambos na Alemanha, e no National Institute of Biological Standartization for Control (NIBSC), na Inglaterra, para treinamento em controle de vacina contra hepatite B.

Após a década de 80, a fim de dar continuidade ao desenvolvimento da força de trabalho do INCQS, foram realizados estágios e treinamentos no Center for Biological Evaluation and Research (CBER), do Food and Drug Administration (FDA/Estados Unidos), no NIBSC, no Instituto Pasteur Merrieux e na então denominada Agência Francesa de Medicamentos, principalmente para conhecimento dos novos produtos que vinham sendo introduzidos no PNI, tais como: vacina inativada contra poliomielite, vacina tríplice viral (vacina combinada contra a caxumba, rubéola e sarampo), vacina contra hepatite B ADNr, vacinas conjugadas com polissacarídeos e vacina contra raiva, produzida em cultura de células. Também ocorreu estágio no American Type Culture Collection (ATCC), nos EUA, para assuntos relacionados a materiais de referência biológica e banco de cultura de células, nos anos de 1993 e 1994, respectivamente.

Outra forma de investimento no desenvolvimento e atualização dos profissionais foi o apoio à participação em cursos de temas relevantes para as atividades do Instituto. Como consequência, vários funcionários participaram do curso de produção e controle de qualidade de vacina contra o sarampo, realizado em Bio-Manguinhos e organizado em parceria com a Japan International Cooperation Agency (JICA), do Japão, nos anos 90. Igualmente importantes foram os cursos sobre métodos alternativos *in vitro* para os componentes tetânico e diftérico da vacina tríplice DTP, que ocorreu no National Institute of Public Health and the Evironment (RIVEM, sigla original em holandês), e sobre BPF de vacinas, na Universidade de Massachusetts, Boston, USA. Ambos fizeram parte do Global Training Network da Opas/OMS e foram realizados em 1999. Nos anos 2001 a 2003, o Instituto continuou apoiando a participação de seus profissionais em cursos importantes, dos quais podemos mencionar Controle de Qualidade de Vacinas Virais, no Biken Institute, no Japão; Ensaios Clínicos para Registro de Vacinas, patrocinado em parte pela Opas/OMS, curso de estabilidade de imunobiológicos – com consultores cubanos, no INCQS/Fiocruz – e Animais Peçonhentos: Clínica, Produção e Controle de Soros Hiperimunes, realizado no Instituto Butantan e patrocinado pela JICA.

Na mesma linha de conduta – a valorização da formação técnica específica –, foi dada uma grande importância aos acordos de cooperação técnico-científicos com organismos similares em outros países, que também se afirmaram como importante forma de crescimento profissional dos funcionários do INCQS. Essas cooperações tinham como objetivo o intercâmbio de experiências e não ocorreram somente nas questões analítico-laboratoriais; deram-se, também, em outros assuntos relacionados à autorização de comercialização, BPF e estabilidade de produtos. Destacamos, nesse campo de atuação, dois dos principais intercâmbios que vêm sendo realizados desde 1995. O primeiro com a Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) e o segundo com as instituições cubanas. O intercâmbio com a agência francesa tem sido financiado com recursos dela, do INCQS e com o apoio de um convênio (já encerrado) Anvisa-CNPq. Já a

permuta com institutos cubanos, principalmente com o Centro Estatal para Controle de Medicamentos (Cecmed), vem se dando por intermédio do Technical Cientific Cooperation (TCC) da Opas e pela utilização de recursos próprios.

Além da formação específica *lato sensu*, a pós-graduação *stricto sensu* também foi incentivada, e diversos profissionais realizaram cursos de mestrado e doutorado, tanto em instituições nacionais (biologia molecular e celular na Fiocruz; microbiologia na Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ), quanto em instituições fora do país (George Washington University, Estados Unidos, e Lioughborough University of Technology, Inglaterra). Além disso, com o início do programa de pós-graduação em Vigilância Sanitária do próprio INCQS em junho de 2001, ampliou-se a possibilidade de formação de mestres e doutores em temas mais diretamente relacionados com a missão do Instituto.

Após dois anos e meio da implantação desse programa, entre as primeiras dissertações e teses apresentadas, tem-se uma de mestrado sobre controle de vacina *pertussis* e estão em andamento diversos outros projetos na área de imunobiológicos, sendo dois de mestrado e quatro de doutorado.

PERSPECTIVAS DO CONTROLE OFICIAL EM FACE DO PROJETO INOVAÇÃO

Nos últimos vinte anos, no âmbito da Vigilância Sanitária de Imunobiológicos, principalmente no que diz respeito às vacinas, o Brasil adotou um programa – o Pasni – que tinha como base o Laboratório Nacional e sua relação com o próprio PNI, gerenciado pela Funasa.

Na década de 80, quando ocorreram os maciços investimentos no setor estatal para dar suporte ao Pasni, o Laboratório Nacional foi, também, agraciado, sendo considerado como parte integrante do Programa. Na década de 90 – em menor ritmo –, continuaram os investimentos no setor produtivo, mas pode-se afirmar que praticamente nenhum recurso orçamentário específico e dirigido foi operacionalizado para o controle de qualidade oficial, embora, como demonstra o Quadro 1, inúmeras novas vacinas tenham sido introduzidas para o PNI.

Implantado no Brasil ao longo dos últimos vinte anos, esse modelo deu certo, quer pelo resultado obtido do ponto de vista sanitário, quer pela confiabilidade que a sociedade brasileira deposita nas vacinas do setor público. Todavia, ele está mudando. É importante que se tenha clareza das razões da mudança e o que está sendo construído em substituição ao modelo anterior, de forma que se possa garantir, no futuro, que será mantida a posição de destaque que o Brasil ocupa nesse tema e que lhe permitiu a obtenção de índices tão significativos no controle das doenças imunopreveníveis.

Na atual década, com a criação da Anvisa e principalmente após a publicação da RDC 80/2002 (Brasil, 2002), uma forte alteração começou a ocorrer no sistema de controle sanitário dos produtos imunobiológicos. O processo de autorização para comercialização (registro) não mais passa integralmente pelo INCQS, assim como as inspeções das plantas produtoras não contam mais com a participação permanente do Laboratório Nacional. O financiamento específico para a modernização e acompanhamento tecno-

lógico dos novos produtos desapareceu e, mais importante, temos nitidamente delineado um movimento de separar as questões referentes à produção nacional, os aspectos regulatórios e a questão do controle de qualidade oficial.

Com a publicação da Portaria 11/2003 da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), delinea-se claramente esta nova posição do Estado brasileiro, pois o Laboratório Nacional deixa de ter representação no Comitê Técnico Assessor em Imunobiológicos (CTAI).

Esses movimentos do setor público mostram que futuramente, quando do ingresso de novas vacinas no mercado consumidor – resultante, por exemplo, do Projeto Inovação em Saúde –, o modelo de controle lote a lote e as alternativas atuais de consistência de produção não serão seguidos ou, mais importante, não poderão, do ponto de vista operacional, ser seguidos.

Assim, a escolha do modelo futuro e de sua eficiência dependerá das decisões políticas e ações que forem delineadas agora, pressupondo que tecnologia e produto não se implementam no mesmo momento da tomada de decisão. Necessitam de tempo e amadurecimento, bastando para isso olhar a própria história do INCQS, em que o tempo entre a deliberação política de efetuar o controle de qualidade oficial e a sua real implementação foi de alguns anos, necessitando de um significativo aporte de recursos financeiros, humanos e de continuidade na gestão e no planejamento estratégico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Lei 2.187, de 16 de fevereiro de 1954. Cria o Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos, e dá outras providências. *Diário Oficial*, Brasília, 17/2/1954, Seção 1, p. 002387, 1954.
- BRASIL. Portaria SNFMF n. 35, de 9 de setembro de 1974. Dispõe sobre normas técnicas referentes à produção, controle, importação, exportação e ao comércio de produtos destinados à prevenção e ao tratamento das doenças infecciosas. *Diário Oficial*, Brasília, 3/3/1975, Seção 1, p. 2.603, 1975.
- BRASIL. Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os produtos. *Diário Oficial*, Brasília, 24/9/1976, Seção 1, p. 12.647, 1976.
- BRASIL. Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei 6.360/76. *Diário Oficial*, Brasília, 7/1/1977, Seção 1, p. 11, 1977.
- BRASIL. Decreto 82.201, de 30 de agosto de 1978. Dispõe sobre a transferência do Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos da estrutura da administração direta do Ministério da Saúde para a Fundação Oswaldo Cruz, e dá outras providências. *Diário Oficial*, Brasília, 31/8/1978, Seção 1, p. 14.089, 1978.
- BRASIL. Resolução Normativa CTM/CNS 10, de 6 de dezembro de 1978. Estabelece normas básicas relacionadas com prescrição, produção e emprego dos medicamentos. *Diário Oficial*, Brasília, 15/2/1979, Seção 1, p. 2375, 1979.

- BRASIL. Ato da Presidência da Fundação Oswaldo Cruz n. 044/1981-PR, de 27 de julho de 1981. Alterar a denominação do Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos – LCCDMA – para Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS.
- BRASIL. Portaria SVS n. 109, de 4 de novembro de 1993. Delega ao INCQS a responsabilidade sobre emissão de parecer técnico sobre solicitação de registro e de programar as inspeções sobre Boas Práticas de Fabricação. *Diário Oficial*, Brasília, 8/11/1993, p. 16.723, 1993.
- BRASIL. Portaria SVS n. 107, de 20 de setembro de 1994. Sobre normas para análise de processo de registro de imunobiológicos. *Diário Oficial*, Brasília, 30/9/1994, Seção 1, p. 14.885, 1994.
- BRASIL. Portaria 174, de 11 de novembro de 1996. Aprova as normas técnicas de produção e controle de qualidade dos soros antiofídicos antitóxicos e anti-rábico. *Diário Oficial*, Brasília, 12/11/1996, Seção 1, p. 23.491, 1996a.
- BRASIL. Portaria 175, de 26 de janeiro de 1996. Fica aprovado o Fascículo 1 da Parte II da quarta edição da Farmacopéia Brasileira – Monografias, elaborado pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira. *Diário Oficial*, Brasília, 19/6/1996, Seção 1, p. 10.828, 1996b.
- BRASIL. Portaria 176, de 11 de novembro de 1996. Aprova as normas técnicas de fabricação e controle de qualidade da vacina contra a raiva para uso Humano (CCL) Fuenzalida-Palacios modificada, na conformidade do anexo desta Portaria. *Diário Oficial*, Brasília, 12/11/1996, Seção 1, p. 23.549, 1996c.
- BRASIL. Portaria 661, de 22 de dezembro de 1997. Aprova as normas de produção e controle de qualidade da vacina tríplice (VTP), constantes do anexo da Portaria. *Diário Oficial*, Brasília, 24/12/1997, Seção 1, p.1, 1997.
- BRASIL. Portaria 551, de 13 de julho de 1998. Aprova as normas de produção e controle de qualidade da vacina tríplice (DTP) e os procedimentos de controle. *Diário Oficial*, Brasília, 14/07/1998, Seção 1, p. 6, 1998a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. PNI 25 anos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde/MS, 1998b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Atividades Institucionais no INCQS período 1999 a 2001. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fiocruz/MS, 2001.
- BRASIL. Resolução RDC Anvisa n. 80, de 18 de março de 2002. Aprova o regulamento técnico de registro, alterações e inclusão pós-registro e revalidação dos produtos biológicos, conforme documento anexo a esta Resolução. *Diário Oficial*, Brasília, 19/3/2002, Seção 1, p. 43, 2002.
- DA PONTE, F. C. Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. *História, Ciências e Saúde*, 10(2): 619-653, 2003.