

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Leticia Mitiko Kobayashi

**AVALIAÇÃO DA CONSISTÊNCIA DE PRODUÇÃO DAS VACINAS CONTRA
COVID-19, UTILIZANDO COMO INDICADOR O ENSAIO DE POTÊNCIA DOS
PRODUTORES**

RIO DE JANEIRO

2022

Leticia Mitiko Kobayashi

**AVALIAÇÃO DA CONSISTÊNCIA DE PRODUÇÃO DAS VACINAS CONTRA
COVID-19, UTILIZANDO COMO INDICADOR O ENSAIO DE POTÊNCIA DOS
PRODUTORES**

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Tutora: Renata Faria de Carvalho

Preceptora: Anna Christina Rosa
Guimarães

RIO DE JANEIRO

2022

Leticia Mitiko Kobayashi

AVALIAÇÃO DA CONSISTÊNCIA DE PRODUÇÃO DAS VACINAS CONTRA COVID-19, UTILIZANDO COMO INDICADOR O ENSAIO DE POTÊNCIA DOS PRODUTORES

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do título de Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Aprovado em: __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Dr.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/FIOCRUZ)

Dr.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/FIOCRUZ)

Dra.

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/FIOCRUZ)

Dra. Renata Faria de Carvalho – Tutora

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/FIOCRUZ)

Msc. Anna Christina Rosa Guimarães – Preceptora

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/FIOCRUZ)

**Aos meus pais, Nelson e Lidia
aos meus irmãos, Nori e Toshi
aos meus amigos
dedico**

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, pelo amor, apoio e atenção dados nesse período difícil de pandemia.

Aos meus irmãos, que me apoiaram, perturbaram e me fizeram rir nos momentos mais difíceis.

À minha tutora, Renata Faria de Carvalho, pela amizade, incentivo, paciência, dedicação e carinho. Obrigada por compartilhar seus conhecimentos e me acolher na “família” do laboratório. Você é, sem dúvidas, uma das grandes responsáveis pela formação de excelentes profissionais e de pessoas incríveis, que já passaram pela Residência.

À minha preceptora, Anna Christina Rosa Guimarães, pelos ensinamentos passados, compreensão, paciência e apoio para este trabalho. Obrigada pela ajuda e confiança.

À Thaís, “especialista” de planilhas, pela paciência, amizade, carinho e conselhos. Obrigada por fazer parte do meu desenvolvimento profissional e pessoal.

Aos amigos do DI, Lucas, Cristiane, Caíque, Linda e Sophia, pelo apoio, paciência, amizade e incentivo em todos os momentos.

Às amigas, Maria, Akina, Laís e Tamires, pelo companheirismo e alegria nos momentos difíceis na pandemia.

Ao Wlamir pela ajuda nas análises do trabalho.

Aos amigos da turma da Residência, por todos os momentos divertidos compartilhados durante o estágio no IVISA-Rio.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária.

Aos funcionários do Departamento de Imunologia (INCQS / Fiocruz).

E, a todos que colaboraram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

*“Não tenham medo de trabalho duro.
Nada que vale a pena é conseguido
facilmente. Não se deixe desencorajar ou
que lhe digam que você não pode fazê-lo.”*

Gertrude Belle Elion

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa emergente, causada pela infecção do SARS-CoV-2. É um vírus que pertence à mesma família que SARS-CoV e MERS-CoV e é o responsável pela pandemia instaurada em 2020. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 323 milhões de casos no mundo já foram confirmados e 5 milhões de mortes foram confirmadas até 16 de janeiro de 2022. A vacinação é a medida mais efetiva para a profilaxia da doença. No Brasil, as vacinas contra COVID-19 utilizadas, atualmente, são disponibilizadas gratuitamente pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) e foram produzidas por plataformas tecnológicas diferentes: por meio da tecnologia de inativação, de mRNA e de vetor viral não replicante. As vacinas, como produtos imunobiológicos, necessitam de rigoroso controle da qualidade antes do uso. Nesse contexto, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/FIOCRUZ) é o órgão responsável pelo controle da qualidade das vacinas utilizadas no PNI, baseado em normas oficiais, pela análise documental e de ensaios biológicos. A avaliação da consistência de produção é uma ferramenta eficiente da garantia da qualidade das vacinas, através do monitoramento por gráficos de controle. No presente estudo, o ensaio de potência foi adotado como indicador da consistência de produção, que corresponde na avaliação da capacidade do produto em conferir imunidade protetora pós-administração. O objetivo do estudo é avaliar a consistência de produção das vacinas contra COVID-19 analisadas pelo INCQS, em 2021, através dos ensaios de potência dos produtores. Um levantamento de dados das vacinas que ingressaram no INCQS foi realizado e, através da consulta do Protocolo Resumido de Produção e Controle de Qualidade (PRPCQ), foram obtidos os valores de potência de 4 produtores, com seus respectivos locais de produção. O levantamento apresentou que os produtores A e D predominaram no fornecimento de lotes de vacinas durante a pandemia, representando mais de 85% dos lotes analisados pelo INCQS. Os ensaios de potência realizados pelo Produtor A, na formulação de 5 doses/frasco, encontram-se sob controle estatístico. Os gráficos de controle dos produtores A, na formulação de 10 doses/frasco, B e C apresentaram sinais de alerta, podendo estar relacionados à adição de locais de produção diferentes na montagem do gráfico e o gráfico do produtor D demonstrou sinais de alerta para

uma porcentagem de 2,4% do produto a granel, que pode ser sugestivo da alta variabilidade relacionada a metodologia do ensaio.

Palavras-chave: Ensaios de potência. Consistência de produção. Vacinas. COVID-19.

ABSTRACT

COVID-19 is an emerging infectious disease caused by SARS-CoV-2 infection. The virus belongs to the same family as SARS-CoV and MERS-CoV and is responsible for the pandemic in 2020. According to the World Health Organization (WHO), about 323 million cases worldwide have already been confirmed and 5 million deaths have been confirmed until January 16, 2022. Vaccination is the most effective measure for disease prophylaxis. In Brazil, the COVID-19 vaccines currently in use are made available free of charge by the National Immunization Program (PNI) and have been produced by different technological platforms: inactivation technology; mRNA and non-replicating viral vector technology. Vaccines, as immunobiological products, require strict quality control before use. In this context, the National Institute for Quality Control in Health at the Oswaldo Cruz Foundation (INCQS/FIOCRUZ) is the agency responsible for quality control of vaccines used in the PNI, based on official standards, through document analysis and biological tests. The evaluation of production consistency is an efficient tool for quality assurance of vaccines, through monitoring by control charts. In this study, the potency assay was adopted as an indicator of production consistency, which corresponds to the evaluation of the product's ability to confer post-administration protective immunity. The aim of the study is to evaluate the production consistency of the COVID-19 vaccines analyzed by INCQS in 2021 through the producers' potency assays. A data survey of the vaccines that entered the INCQS was performed and, by consulting the Summary Protocol for Production and Quality Control (PRPCQ), the potency values of 4 producers were obtained, with their respective production sites. The survey showed that producers A and D predominated in the supply of vaccines lots during the pandemic, representing more than 85% of the lots analyzed by the INCQS. The potency tests performed by Producer A, in the 5-dose/vial formulation, are under statistical control. The control charts of producers A, in the formulation of 10 doses/vial, B and C showed warning signs, which may be related to the addition of different production sites in the assembly of the control chart and the control chart of producer D showed warning signs for a percentage of 2.4% of bulk product, which may be suggestive of high variability related to the methodology of the test.

Keywords: Potency assay. Consistency of production. Vaccine. COVID-19.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura do vírus SARS-CoV-2.....	19
Figura 2: Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2.....	20
Figura 3: Distribuição de casos confirmados de COVID-19 no mundo, até dia 16 de janeiro de 2022.....	22
Figura 4: Distribuição de mortes confirmadas por COVID-19 no mundo, até dia 16 de janeiro de 2022.....	22
Figura 5: Rota de transmissão do SARS-CoV-2.....	24
Figura 6: Principais sinais e sintomas e possíveis complicações da COVID-19.....	25
Figura 7: Linha do tempo pós-COVID-19 aguda.....	26
Figura 8: Fluxograma com as fases de desenvolvimento da vacina.....	28
Figura 9: Fluxograma com a combinação de fases de desenvolvimento da vacina.....	30
Figura 10: Distribuição de doses totais aplicadas dividido pelo número da população.....	31
Figura 11: Distribuição do número de casos confirmados de COVID-19 e doses aplicadas de vacinas contra COVID-19 mensalmente no Brasil.....	42
Figura 12: Distribuição do número de mortes confirmadas por COVID-19 e de doses de vacinas aplicadas mensalmente no Brasil.....	42
Figura 13: Total de lotes e de doses de vacina contra COVID-19 analisados mensalmente pelo INCQS em 2021.....	52
Figura 14: Porcentagem do total de lotes analisados por produtores.....	54
Figura 15: Porcentagem do total de doses distribuídas pelo PNI.....	55
Figura 16: Resultados de potência do Produtor A.....	56
Figura 17: Resultados de potência do Produtor B.....	58
Figura 18: Resultados de potência do Produtor C.....	59
Figura 19: Resultados de potência do Produtor D.....	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Características das vacinas produzidas pela Oxford/Astrazeneca/Fiocruz.	38
Quadro 2: Características das vacinas produzidas pela Sinovac/Butantan.	39
Quadro 3: Características das vacinas produzidas pela Pfizer/Wyeth.....	40
Quadro 4: Características das vacinas produzidas pela Janssen.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Vacinas contra COVID-19 aprovadas para uso pela OMS.....	32
---	-----------

LISTA DE SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUE – Autorização Temporária de Uso Emergencial
BPF – Boas Práticas de Fabricação
Cenadi – Central Nacional de Armazenamento e Distribuição de Insumos
CBPF – Certificação de Boas Práticas de Fabricação
ChAd – Adenovírus recombinante de chimpanzés
COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*
DI – Departamento de Imunologia
DP – Desvio-Padrão
ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina II
EDQM – Diretório Europeu para a Qualidade dos Medicamento e Cuidados com a Saúde do Conselho da Europa (do inglês: *European Directorate for the Quality of Medicines*)
EMA – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês: *European Medicines Agency*)
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
Ig – Imunoglobulinas
IgG – Imunoglobulinas G
IgM – Imunoglobulinas M
IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
IN – Instrução Normativa
INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
kb – quilo pares de base (do inglês: *kilobase*)
LCL – Limite Inferior de Controle
LNP – Nanopartículas Lipídicas
LVVBCC – Laboratório de Vacinas Virais, Biofármacos e Cultura de Células
LWL- Limite inferior de alerta
MERS – Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MERS-Cov – Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (do inglês: *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*)
mRNA – RNA mensageiro
NRP-1 – Neuropilina-1
NAATs – Testes de Amplificação de Ácidos Nucléicos

OMS – Organização Mundial da Saúde
PNI – Programa Nacional de Imunizações
PRPCQ – Protocolo Resumido de Produção e Controle de Qualidade
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
RNA – Ácido Ribonucleico
rRT-PCR – Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa em Tempo Real
SARS – Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (do inglês: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*)
SARS-CoV-2 – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (do inglês: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)
SU – SARS-CoV-2 *Units*
TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TDR – Testes de Diagnóstico Rápido (TDR)
UCL – Limite Superior de Controle
UWL- Limite superior de alerta
TMPRSS2 – Serina Protease Transmembrana do tipo 2
VOC – Variante de Preocupação
VOI – Variante de Interesse
VUM – Variante sob monitoramento
+ssRNA – RNA de fita simples com sentido positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	COVID-19	18
1.1.1	Agente etiológico da COVID-19	18
1.1.2	Variantes	20
1.1.3	Epidemiologia	21
1.1.4	Transmissão	23
1.1.5	Sintomatologia	25
1.1.6	Diagnóstico	27
1.2	Vacinas	27
1.2.1	Desenvolvimento de vacinas	28
1.2.2	Vacinas contra COVID-19	31
1.2.3	Plataformas tecnológicas	32
1.2.3.1	<i>Vacinas inativadas</i>	33
1.2.3.2	<i>Vacinas de mRNA</i>	34
1.2.3.3	<i>Vacinas de Vetor Viral Não Replicante</i>	34
1.2.3.4	<i>Vacinas de Subunidades Proteicas</i>	35
1.2.4	Vacinas contra COVID-19 no Brasil	35
1.2.4.1	<i>Impacto regulatório</i>	35
1.2.4.2	<i>Vacinas aprovadas para uso emergencial e aprovadas para registro</i>	36
1.2.4.3	<i>Características das vacinas aprovadas para uso no Brasil</i>	37
1.2.4.4	<i>Dados da vacinação no Brasil</i>	41
1.3	Programa Nacional de Imunizações – PNI	43
1.3.1	Controle da qualidade de vacinas	44
1.3.2	Papel do INCQS no controle da qualidade de vacinas	44
1.3.3	Ensaio de potência	45
1.3.4	Acompanhamento da consistência de produção	47
2	JUSTIFICATIVA	48
3	OBJETIVOS	49
3.1	Objetivo geral	49
3.2	Objetivos específicos	49
4	MATERIAIS E MÉTODOS	50

4.1	Levantamento de dados dos lotes de vacinas	50
4.2	Construção do gráfico controle	50
5	RESULTADOS e discussão	52
5.1	Total de lotes de vacinas contra COVID-19	52
5.2	Avaliação da consistência de produção do Produtor A	55
5.3	Avaliação da consistência de produção do Produtor B	57
5.4	Avaliação da consistência de produção do Produtor C	59
5.5	Avaliação da consistência de produção do Produtor D	60
6	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19

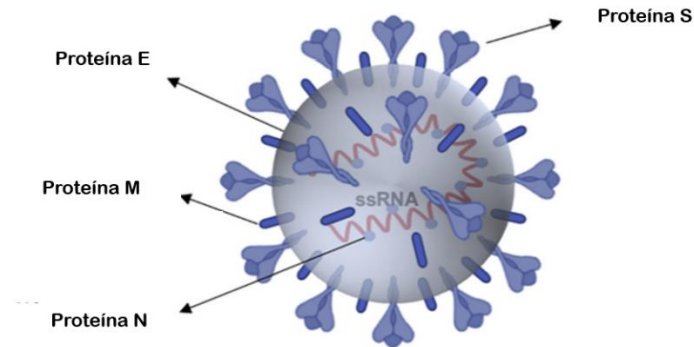
A COVID-19, do inglês, *Coronavirus Disease 2019*, é uma doença infecciosa emergente causada pela infecção do Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), cujos primeiros casos foram descobertos na cidade de Wuhan (Província de Hubei, China) em dezembro de 2019 (ORTIZ-PRADO *et al.*, 2020). Devido ao aumento do número de casos relatados globalmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) determinou que o surto do novo coronavírus se caracterizava como pandemia (OMS, 2020a).

1.1.1 Agente etiológico da COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado de RNA de fita simples com sentido positivo (+ssRNA) e genoma de aproximadamente 30 kb (HALAJI *et al.*, 2021). O vírus pertence à família *Coronaviridae* e de gênero *Betacoronavirus*, junto com os coronavírus SARS-CoV e MERS-CoV, responsáveis pelas epidemias de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) em 2003 e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) 2012, respectivamente (OMS, 2003; OMS, 2019; ZHU *et al.*, 2020; HALAJI *et al.*, 2021).

Além das proteínas acessórias, os coronavírus apresentam quatro proteínas estruturais principais (Figura 1).

Figura 1: Estrutura do vírus SARS-CoV-2.

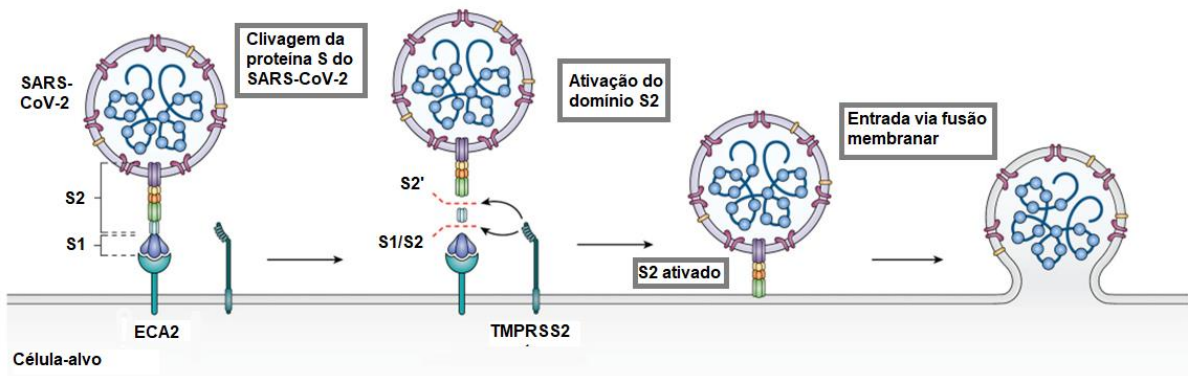


Fonte: (Adaptado de CHUNG; THONE; KWON, 2021).

A proteína do Nucleocapsídeo (N) é responsável por se ligar ao RNA viral e dar suporte ao nucleocapsídeo, além de auxiliar no brotamento viral e nos processos de replicação do RNA viral e formação do RNA mensageiro (mRNA); a proteína do Envelope (E) desempenha papel importante na montagem viral, liberação do vírus e patogênese; a proteína de Membrana (M) é o componente da membrana viral responsável pela morfologia do vírus e ao ser associada com outras proteínas estruturais auxilia na montagem celular da partícula viral; por fim, a proteína Spike (S) permite a ligação e entrada do vírus em células hospedeiras (CHUNG; THONE; KWON, 2021; YADAV *et al.*, 2021).

Além das vias alternativas de entrada dos coronavírus na célula, como as vias das catepsinas lisossomais e do NRP-1 (JACKSON, *et al.*, 2022), o principal mecanismo ocorre por meio da interação da proteína S com o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) na superfície da célula hospedeira, acompanhada pela interação da serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) (Figura 2).

Figura 2: Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2.



Fonte: (Adaptado de HARTENIAN *et al.*, 2020).

Essa interação com a TMPRSS2 cliva a proteína S entre as subunidades S1/S2, ativando a S2 e ocasionando alterações conformacionais, que permite a entrada na célula-alvo (SHANG *et al.*, 2020; HARTENIAN *et al.*, 2020). Dessa maneira, a proteína S tornou-se proteína chave para o desenvolvimento de vacinas contra COVID-19.

1.1.2 Variantes

Os vírus, incluindo o SARS-CoV-2, mudam ao longo do tempo. Essas mudanças podem impactar em suas propriedades virais, como seu potencial de transmissão, capacidade de resistência a antivirais ou alterar a gravidade da doença associada. Por isso, desde janeiro de 2020, a OMS monitora e avalia a evolução do SARS-CoV-2 (OMS, 2022a).

No final de 2020, devido ao surgimento de cepas variantes do SARS-CoV-2 que representavam um risco maior para a saúde pública global, a OMS iniciou a caracterização dessas cepas de acordo com seu risco, a fim de monitorar o andamento da pandemia (OMS, 2022a). As variantes foram caracterizadas como: Variantes de Preocupação (*Variants of Concern – VOCs*), Variantes de Interesse (*Variants of Interest – VOIs*) e Variantes sob monitoramento (*Variants under monitoring – VUMs*). Além disso, como a nomenclatura científica pode dificultar a disseminação da informação sobre o vírus, atribuiu-se a nomenclatura das variantes

utilizando-se letras do alfabeto grego com a finalidade de serem mais fáceis e práticas de serem discutidas para qualquer público (OMS, 2022a).

As variantes designadas como VOCs estão associadas a maior transmissibilidade, mudança no quadro epidemiológico global, aumento da virulência, mudanças na apresentação clínica da doença, diminuição da eficácia de medidas sociais, de saúde pública e da eficácia de diagnósticos, terapêutica e vacinal. De acordo com a OMS, em 15 de janeiro de 2022, as VOCs são Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), e Omicron (B.1.1.529) (OMS, 2022a).

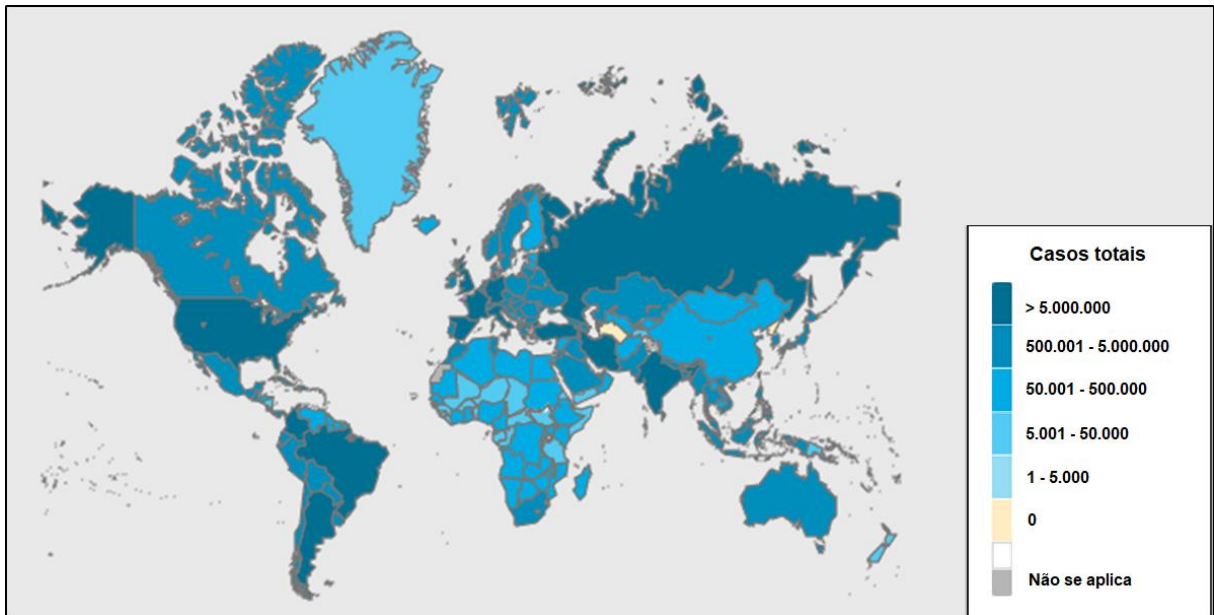
Já as variantes designadas como VOIs estão associadas às mutações no genoma, que são previstas ou conhecidas por afetarem as características do coronavírus (transmissibilidade, escape imunológico ou escape terapêutico), identificação de transmissão comunitária significativa ou com múltiplos casos em vários países e se sugerirem um risco emergente para saúde pública global. As VOIs atualmente são Lambda (C.37) e Mu (B.1.621) (OMS, 2022a).

O termo VUMs é utilizado para as variantes que apresentam alterações genéticas suspeitas, que podem afetar as características do vírus com alguma indicação de que pode representar um risco futuro. No entanto, a evidência de impacto fenotípico ou epidemiológico não é clara, exigindo monitoramento aprimorado e avaliação repetida até novas evidências. As VUMs identificadas, até 15 de janeiro de 2022, são de acordo com a nomenclatura científica de Pango, B.1.1.318, C.1.2 e B.1.640 (OMS, 2022a).

1.1.3 Epidemiologia

A pandemia de COVID-19 gerou inestimáveis perdas e continua sendo um desafio para a saúde pública global. De acordo com o relatório da OMS, até 16 de janeiro de 2022, foram mais de 323 milhões de casos confirmados (Figura 3) e mais de 5 milhões de mortes por COVID-19 (Figura 4) (OMS, 2022b).

Figura 3: Distribuição de casos confirmados de COVID-19 no mundo, até dia 16 de janeiro de 2022.



Fonte: (Adaptado de OMS, 2022b).

Figura 4: Distribuição de mortes confirmadas por COVID-19 no mundo, até dia 16 de janeiro de 2022.



Fonte: (Adaptado de OMS, 2022b).

Segundo os dados, os países mais afetados pela pandemia foram: Estados Unidos, liderando o ranking de mortes e infectados seguido pelos; Brasil; Índia; França; Reino Unido; Rússia (OMS, 2022b). No entanto, as posições dos países e números de casos podem alterar no decorrer da pandemia.

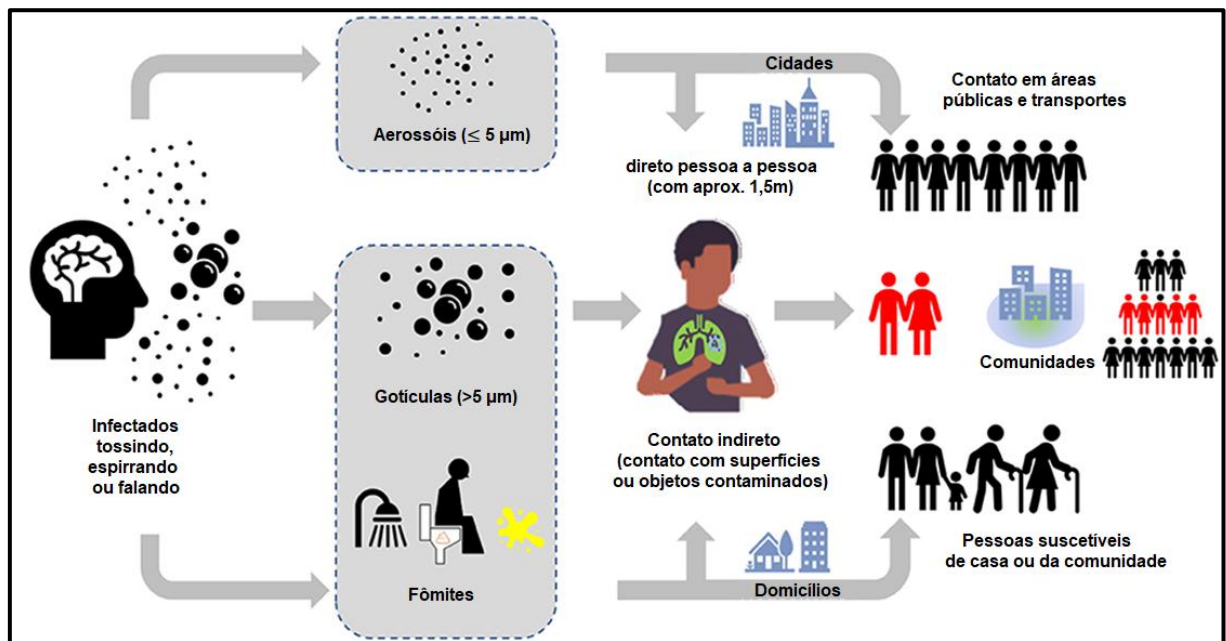
Todavia, sabe-se que há uma alta defasagem nos dados sobre a COVID-19 decorrente de diferenças estruturais das vigilâncias e sistemas de saúde de cada país, sendo os números reais de infectados e o impacto da doença superiores aos oficiais. Um exemplo marcante sobre essa defasagem está no continente africano (Figura 3 e 4) que, como sugerem Dente e colaboradores (2021), apresenta deficiências historicamente desafiadoras no monitoramento de doenças emergentes, decorrentes da fragilidade dos sistemas de vigilância e de saúde e no controle sobre dados e informações.

1.1.4 Transmissão

Estima-se que o período de incubação varia de 2 a 14 dias, com mediana entre os dias 5 e 6 pós-exposição (OMS, 2020b). Durante esse intervalo, a capacidade de transmissão pela pessoa infectada é alta, podendo transmitir até mesmo antes do surgimento de sintomas (OMS, 2020b). A transmissão por pessoas infectadas sem sinais clínicos é possível e desperta grande alerta, pois uma fração substancial de casos de COVID-19 são assintomáticos ou com sintomas leves (HU; HE; ZHANG, 2021).

A transmissão da doença pode ocorrer através do contato direto ou indireto por meio de secreções ou gotículas respiratórias contaminadas (Figura 5).

Figura 5: Rota de transmissão do SARS-CoV-2.



Fonte: (Adaptado de HU; HE; ZHANG, 2021).

A transmissão direta ocorre por via pessoa a pessoa, através de gotículas respiratórias (de diâmetro $>5 \mu\text{m}$) e aerossóis ($\leq 5 \mu\text{m}$) expelidos, principalmente, quando uma pessoa infectada tosse, espirra, respira, fala ou canta (OMS, 2020b). A transmissão dá-se quando essas partículas infectantes entram em contato com mucosas suscetíveis, como boca, nariz ou olhos (OMS, 2020b). Essa via é considerada dominante na disseminação da doença (HU; HE; ZHANG, 2021).

A transmissão direta gera grande preocupação por ser transmitida facilmente em locais públicos e transportes e poder ocorrer durante procedimentos médicos, como por exemplo, intubação e ressuscitação cardiopulmonar (OPAS, 2021), caracterizando-se como a via de maior impacto em centros urbanos. Por esse motivo, o uso de máscaras, distanciamento social e *lockdown* são medidas eficazes, a fim de desacelerar a contaminação pelo vírus (HSIANG *et al.*, 2020; FLAXMAN *et al.*, 2020).

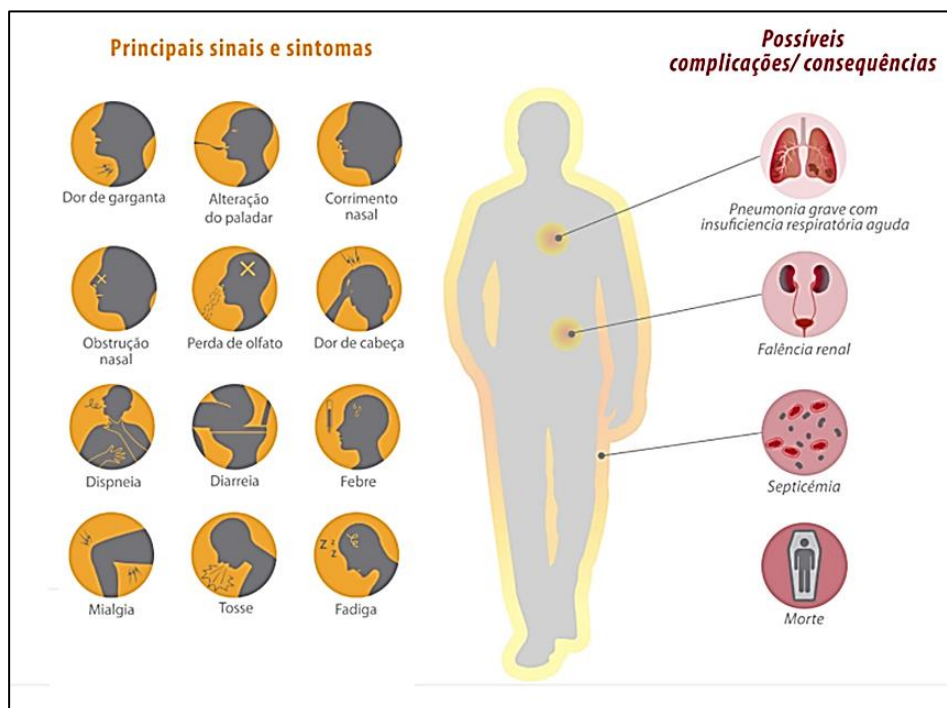
A transmissão indireta ocorre através do contato de indivíduos saudáveis com objetos ou superfícies contaminados por gotículas ou secreções. Essa é uma via de menor relevância na transmissão da COVID-19, impactando principalmente ambientes familiares (HU; HE; ZHANG, 2021).

1.1.5 Sintomatologia

Os sinais e sintomas da doença são característicos de uma síndrome gripal, sendo os sintomas mais comuns: febre, fadiga, tosse seca, dor de cabeça, mialgia, perda do paladar e/ou olfato, corrimento nasal, obstrução nasal, dor de garganta e diarreia (GRANT *et al.*, 2020; HALAJI *et al.*, 2021).

Contudo, formas mais graves da doença costumam se manifestar como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), levando a pneumonias graves com insuficiência respiratória aguda, falência renal, septicemia e morte (Figura 6) (GRANT *et al.*, 2020; DUARTE; NOGUEIRA, 2021; HALAJI *et al.*, 2021; CHUNG; THONE; KWON, 2021). Pessoas de todas as idades correm o risco de desenvolver sintomas e evoluir para quadros mais grave. Entretanto, os grupos de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos e pacientes com comorbidade (obesidade, doença cardiovascular, doença renal crônica, diabetes, doença pulmonar crônica, tabagismo, câncer ou transplantados) têm o risco aumentado para essa evolução (STOKES *et al.*, 2020).

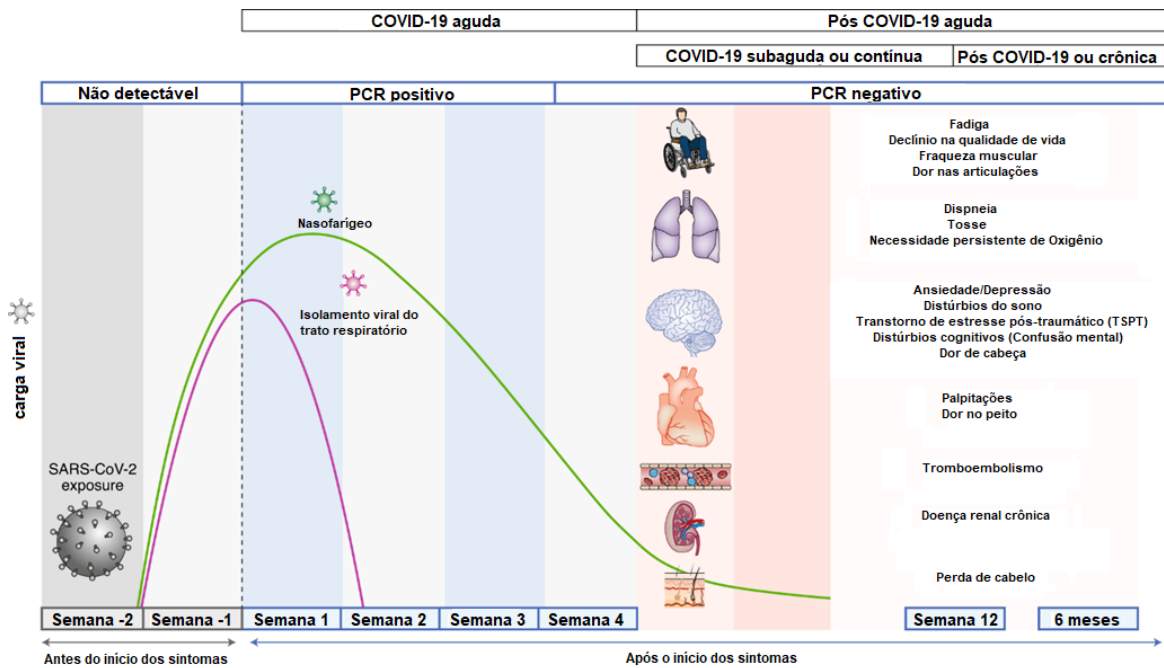
Figura 6: Principais sinais e sintomas e possíveis complicações da COVID-19.



Fonte: (Adaptado de DUARTE; NOGUEIRA, 2021).

A partir de 2021, passou-se a caracterizar a COVID-19 como uma doença sistêmica, que atinge diversos órgãos e possui amplo espectro de manifestações. De acordo com o estudo da Naldandian e colaboradores (2021), após a COVID-19 aguda (fase infecciosa), a doença pode ser classificada em COVID-19 sintomático subaguda ou contínua, com sintomas e anormalidades presentes de 4 a 12 semanas, e em síndrome crônica ou pós-COVID-19 com sintomas persistentes além de 12 semanas. Nesses casos, são observadas manifestações em diferentes sistemas do organismo (Figura 7). As mais frequentes são: fadiga, dores nas articulações, dispneia, perda persistente do paladar e/ou olfato, sequelas psicológicas, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), ansiedade, depressão e dificuldades de concentração, palpitações, dores no tórax, tromboembolismo, doença renal crônica, perda de cabelo, entre outros.

Figura 7: Linha do tempo pós-COVID-19 aguda.



Fonte: (Adaptado de NALDANDIAN *et al.*, 2021).

1.1.6 Diagnóstico

Os testes de diagnóstico são indispensáveis para o monitoramento e controle estratégico durante uma pandemia. A OMS recomenda que, desde que possível, as suspeitas de infecções ativas devem ser testadas com Testes de Amplificação de Ácidos Nucléicos (NAATs), como a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR) (OMS, 2020c). Os NAATs se baseiam na detecção de sequências virais únicas do SARS-CoV-2.

Entretanto, a corrida dos insumos dos NAATs, o alto custo e a alta demanda de diagnósticos deram destaque a outras técnicas por serem de fácil acesso e liberação rápida do resultado, como os Testes de Diagnóstico Rápido (TDR). Os TDR baseiam-se na detecção de proteínas virais (antígenos) do vírus em amostras do trato respiratório superior (OMS, 2020c).

Os testes sorológicos para detecção de anticorpos, que medem a presença de imunoglobulinas (Ig) IgG e IgM, também colaboraram para o monitoramento de infecções ativas dos países (OMS, 2020c).

1.2 Vacinas

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (6ª edição), as vacinas são produtos biológicos, de caráter profilático, capazes de induzir imunidade específica diante de um agente infeccioso. Podem ser constituídas por microrganismos inativados, atenuados, substâncias por eles produzidas e frações antigênicas produzidas por diferentes técnicas, que devem estar de acordo com as normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF).

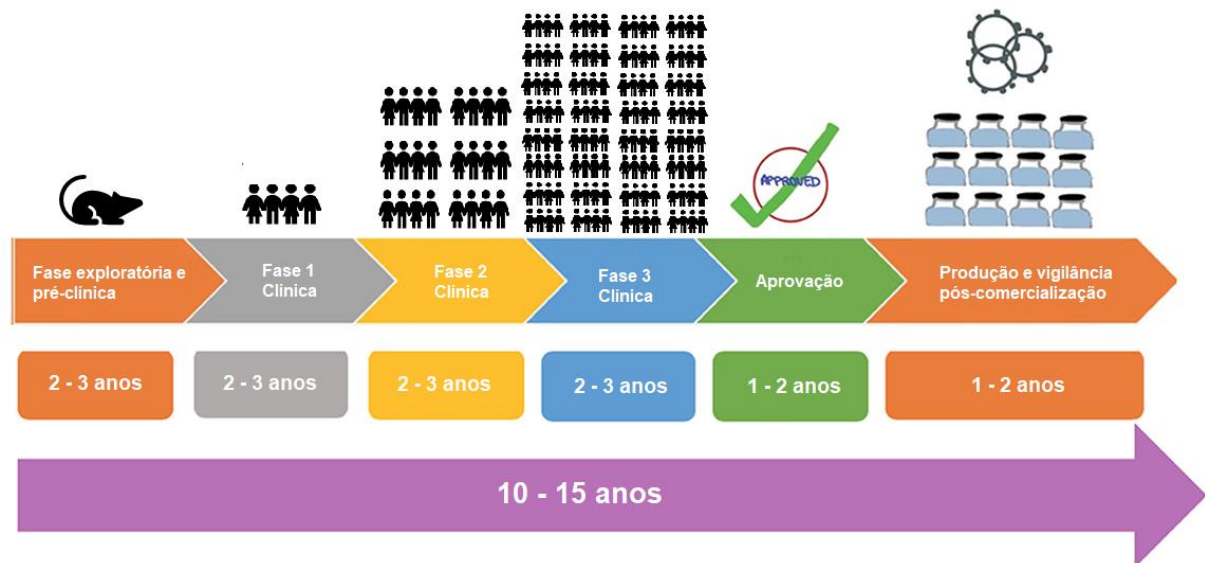
A história do desenvolvimento das vacinas é marcada com tentativas em desenvolver um método para tornar os indivíduos saudáveis mais resistentes às doenças infecciosas. Já eram relatados procedimentos de inoculação de varíola em pessoas saudáveis em 1000 d.C., porém com o estudo de Edward Jenner, em 1796, sobre o material da varíola, que a área revolucionou, tornando possível o desenvolvimento desse imunobiológico e a partir de 1900, com a vacina contra cólera, o mundo observou uma evolução no desenvolvimento de vacinas eficazes contra

diversas doenças infecciosas até os dias atuais com as vacinas contra COVID-19 (JOSHI *et al.*, 2021).

1.2.1 Desenvolvimento de vacinas

Tradicionalmente, o desenvolvimento de uma nova vacina leva em torno de 10 a 15 anos (Figura 8).

Figura 8: Fluxograma com as fases de desenvolvimento da vacina.



Fonte: (Adaptado de SHARMA *et al.*, 2020).

A primeira fase do desenvolvimento da vacina é uma etapa exploratória, que envolve pesquisa básica e modelagem computacional para identificar antígenos naturais ou sintéticos que podem ser usados como candidatos a vacina (SHARMA *et al.*, 2020).

A segunda etapa consiste nos estudos pré-clínicos ou não clínicos, que envolvem todos os testes *in vitro* e em modelo animal para avaliar a segurança e imunogenicidade, que é a capacidade de provocar resposta imune, da vacina candidata. As principais preocupações de segurança estão relacionadas à toxicidade do produto, de impurezas e contaminantes e de interações dos componentes da

vacina presentes na formulação, e aos efeitos colaterais, associados à resposta imune induzida pela vacina (OMS, 2005). Uma vez que a segurança, imunogenicidade e eficácia são demonstradas em modelo animal, o progresso é feito para ensaios clínicos com humanos (SHARMA *et al.*, 2020).

Os ensaios clínicos devem caracterizar a imunogenicidade e determinar a eficácia, efetividade e segurança do novo produto. São classificados em ensaios de pré-licenciamento e de pós-licenciamento (OMS, 2017). Os ensaios de pré-licenciamento estão dispostos em três fases: I, II e III.

A fase I é o primeiro estudo realizado, em seres humanos, em pequeno grupo de indivíduos saudáveis e imunocompetentes (20 – 80 voluntários) com a finalidade de testar, principalmente, a segurança e efeitos secundários, como a dose apropriada, o esquema de imunização e o modo de administração da vacina (HAN, 2015; OMS 2017; SHARMA *et al.*, 2020).

Os ensaios de fase II são realizados em um grupo maior, por volta de centenas de pessoas e, geralmente, são randomizados e bem controlados. Os ensaios têm como objetivo demonstrar o perfil de imunogenicidade e segurança de uma vacina candidata. Nesta fase, iniciam os estudos para determinar a dose adequada, através de estudos de dose resposta e vias de administração (HAN, 2015; OMS, 2017; SHARMA *et al.*, 2020).

Os ensaios de fase III são ensaios clínicos de larga escala, envolvendo milhares de indivíduos da população-alvo (igual ou superior a 3000 voluntários), sendo obrigatoriamente randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. O objetivo principal é avaliar a eficácia, definida através da porcentagem pela qual a taxa de incidência da doença é reduzida nos grupos vacinados em comparação aos placebos, e segurança da formulação final da vacina (HAN, 2015; OMS, 2017; SHARMA *et al.*, 2020).

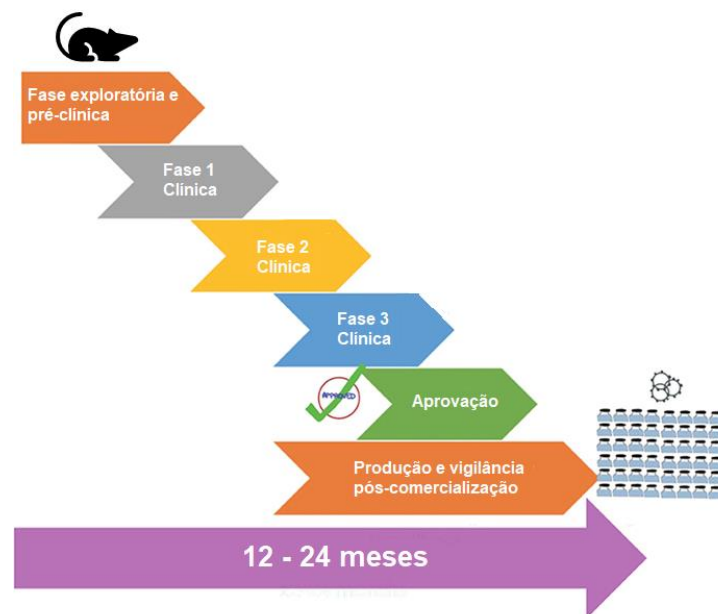
Assim que os ensaios clínicos forem concluídos e a segurança e eficácia forem determinadas, a vacina passa por revisão e aprovação pelos órgãos reguladores, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que analisam os resultados dos ensaios clínicos e decidem se a vacina está apta para ser aprovada (SHARMA *et al.*, 2020).

Por fim, as vacinas também passam por ensaios de fase IV, também chamados de ensaios clínicos de pós-licenciamento e/ou de vigilância pós-comercialização, pois são realizados após a comercialização do produto, a fim de monitorar a segurança da

vacina em uso rotineiro e tratar de questões específicas de segurança que foram identificadas como preocupações potenciais de testes pré-licenciamento (GRUBER; MARSHALL, 2018). Também ocorrem avaliações adicionais dos efeitos adversos menos comuns ou raros que podem acontecer durante a utilização da vacina em alta escala (GRUBER; MARSHALL, 2018; SHARMA *et al.*, 2020). O envio de relatórios de estudos pós-comercialização é exigido pelas autoridades sanitárias. Se o produtor desejar modificar significativamente o processo de fabricação ou as instruções para uso da vacina, a aprovação prévia deve ser obtida pela agência reguladora (GRUBER; MARSHALL, 2018).

Devido à necessidade de uma vacina eficaz globalmente para desacelerar a propagação de um vírus durante uma pandemia, o desenvolvimento pode ser acelerado combinando as fases (Figura 9).

Figura 9: Fluxograma com a combinação de fases de desenvolvimento da vacina.



Fonte: (Adaptado de SHARMA *et al.*, 2020)

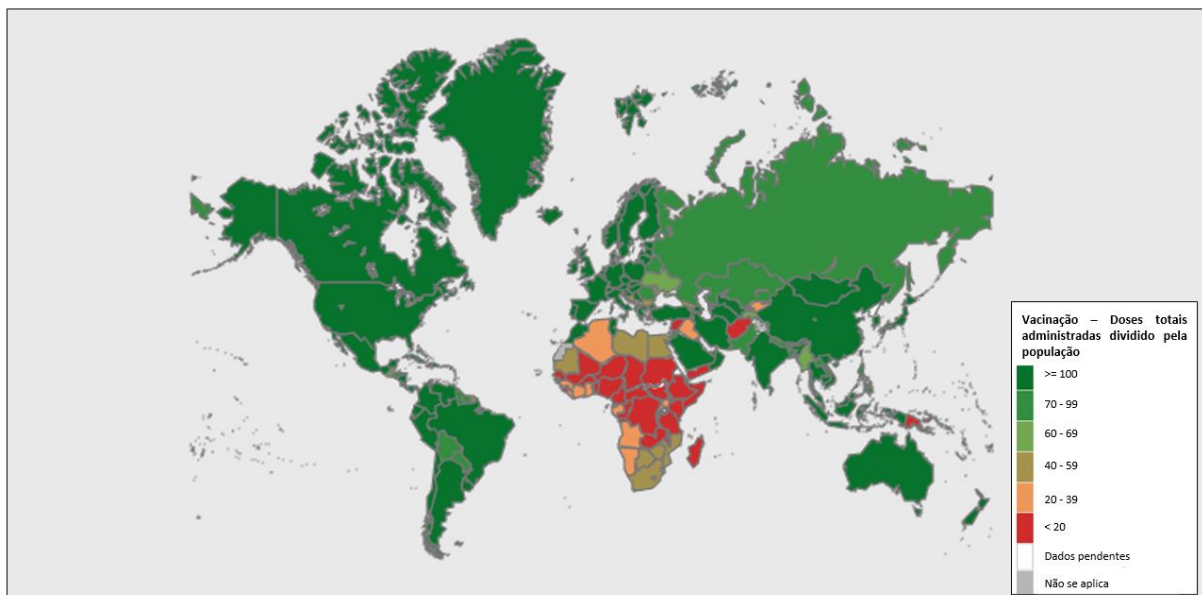
Com a pandemia, houve a necessidade de desenvolvimento urgente de vacinas contra COVID-19 para desacelerar a propagação do vírus. Devido aos conhecimentos adquiridos nos surtos de coronavírus anteriores (SARS-CoV e MERS-CoV), à

evolução tecnológica (JOSHI *et al.*, 2021), aos enormes financiamentos, e ao trabalho das agências reguladoras emitindo seus pareceres mais rapidamente do que o normal (BALL, 2020), foi possível a combinação de fases de desenvolvimento e aprovação das vacinas tão rapidamente. Com isso, as vacinas se tornaram a principal ferramenta no combate à pandemia COVID-19.

1.2.2 Vacinas contra COVID-19

De acordo com o relatório da OMS, até 12 de janeiro de 2022, foram mais de 3 bilhões de pessoas com esquema vacinal completo e mais de 4 bilhões de pessoas com pelo menos uma dose, que corresponde a mais de 9 bilhões de doses aplicadas (OMS, 2022b) (Figura 10).

Figura 10: Distribuição de doses totais aplicadas dividido pelo número da população.



Fonte: (Adaptado de OMS, 2022b).

No entanto, é importante ressaltar que a acessibilidade às vacinas caracteriza-se de forma desigual, pois a maioria das vacinas disponíveis foram destinadas para países ricos (SU *et al.*, 2021; ASUNDI; O'LEARY; BHADELIA, 2021). A desigualdade de vacinas está associada a desigualdade de saúde, pois o foco de concentração de vacinados localiza-se na América do Norte, seguida pela Europa e América do Sul, enquanto o continente africano possui baixa proporção de vacinados (Figura 10). A

desigualdade é clara quando há um considerável excedente de vacinas em países, como Estados Unidos e Canadá, enquanto governos de países africanos estão carecendo vacinas e dependem de doações (SU *et al.*, 2021).

Além da desigualdade mencionada, outro fator que contribuiu com a baixa proporção de vacinas foi a disseminação de notícias falsas. A facilidade na propagação de notícias pelo avanço tecnológico contribuiu para isso. Segundo o trabalho de Loomba e colaboradores (2021), a exposição à desinformação sobre as vacinas reduz a intenção de aceitação, tornando-se outro problema social durante a pandemia. Esse problema ocasiona chances de surgimento de novas variantes podendo ser mais transmissíveis, como a variante Ômicron, que aparentemente é mais transmissível que a Delta (OMS, 2021a). A Ômicron apresenta, até o momento, ser menos letal e de sintomas mais leves, porém essas evidências não são conclusivas e mais estudos devem ser realizados (OMS, 2022c). Portanto, vale destacar que as medidas protetivas contra COVID-19 devem persistir.

1.2.3 Plataformas tecnológicas

No contexto histórico da produção de vacinas, é marcante a evolução do desenvolvimento de vacinas contra COVID-19, pois uma variedade de plataformas tecnológicas está sendo utilizada em um curto período. De acordo com a OMS, até 7 de janeiro de 2022, 10 vacinas foram aprovadas (Tabela 1), 331 são candidatas e se encontram em desenvolvimento, 137 estão em fase clínica e 194 estão em fase pré-clínica (OMS, 2022e).

Tabela 1: Vacinas contra COVID-19 aprovadas para uso pela OMS.

Data da Aprovação	Plataforma	Produtor	Nome	Esquema vacinal	Grupo (Idade)	Total de países com aprovação para uso
31/12/2020	mRNA	Pfizer/BioNTech	COMIRNATY® (BNT162b2)	2 doses com intervalo de pelo menos 21 a 28 dias	≥ 5 anos	130
15/02/2021	Vetor Viral Não Replicante	Serum Institute of India	COVISHIELD™ (ChAdOx1-S [recombinant])	2 doses com intervalo de 8 a 12 semanas	≥ 18 anos	47

15/02/2021	Vetor Viral Não Replicante	Oxford/ AstraZeneca	AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant])	2 doses com intervalo de 4 a 12 semanas	≥ 18 anos	134
12/03/2021	Vetor Viral Não Replicante	Janssen	Janssen vaccine (Ad26.COVS.2.S [recombinante])	1 dose. Dose reforço pode ser necessário com intervalo de no mínimo 2 semanas	≥ 18 anos	99
30/04/2021	mRNA	Moderna Biotech	mRNA-1273	2 doses com intervalo de pelo menos 28 dias	≥ 12 anos	85
07/05/2021	Vírus Inativado	Sinopharm	BIBP-CorV	2 doses com intervalo de 21 a 28 dias	18 a 59 anos	83
01/06/2021	Vírus Inativado	Sinovac	CoronaVac	2 doses com intervalo de 14 a 28 dias	18 a 59 anos	51
03/11/2021	Vírus Inativado	Bharat Biotech	COVAXIN® (BBV152)	2 doses com intervalo de 4 semanas	≥ 18 anos	13
17/12/2021	Subunidade proteica	Serum Institute of India	COVOVAX™ (NVX-CoV2373)	2 doses com intervalo de 3 a 4 semanas	≥ 18 anos	3
20/12/2021	Subunidade proteica	Novavax	NUVAXOVID™ (NVX-CoV2373)	2 doses com intervalo de 3 a 4 semanas	≥ 18 anos	30

Fonte: (Adaptada de OMS, 2022f).

Segundo o relatório da OMS, em 16 de dezembro de 2021, as vacinas aprovadas, produzidas por quatro plataformas tecnológicas diferentes, podem ser intercambiadas pela falta de disponibilidade do imunobiológico específico (OMS, 2021b). De acordo o relatório da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), estudos sugerem que, embora os dados sobre a intercambialidade sejam limitados, vacinas intercambiadas são seguras e protetoras (EMA, 2021a), tornando-se assim, uma estratégia interessante contra diferentes VOCs e permite maior flexibilidade nas campanhas de vacinação (EMA, 2021a; OMS, 2021a).

1.2.3.1 Vacinas inativadas

Essa plataforma é bem estabelecida e usada desde antes da pandemia. Logo, a tecnologia e infraestrutura necessárias para o desenvolvimento são conhecidas. O

vírus é inativado, através de irradiação, calor ou substâncias químicas, e ao entrar no organismo, as células do sistema imune realizam o reconhecimento desse microrganismo e desencadeiam resposta imunológica (OMS, 2021c). Portanto, são incapazes de se replicar e, conseqüentemente, infectar e causar doença.

As empresas que fabricam vacinas baseadas nessa tecnologia são Sinopharm, Sinovac e Bharat Biotech (Tabela 1).

1.2.3.2 *Vacinas de mRNA*

É uma plataforma inovadora, com a utilização do material genético do vírus que guia as células para produção de uma proteína específica. A resposta imune é desencadeada por essa proteína (OMS, 2021c). Antes da pandemia, nenhuma vacina tinha passado pelo processo de aprovação para uso.

São vacinas compostas por fitas de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) encapsuladas em nanopartículas lipídicas (LNP). A utilização do mRNA evita o risco de integração com o genoma da célula hospedeira e possibilita a produção da proteína viral pura (OMS, 2021c). O mRNA é expresso transitoriamente, permitindo que a proteína seja produzida dentro da célula. As nanopartículas lipídicas (LNP) formuladas permitem a entrega do mRNA para as células. A proteína viral produzida é similar à proteína S, encontrada na superfície viral e responsável pela entrada do vírus nas células (OMS, 2021d).

Os produtores que se baseiam nessa tecnologia são Pfizer/BioNTech e Moderna Biotech (Tabela 1).

1.2.3.3 *Vacinas de Vetor Viral Não Replicante*

A plataforma baseia-se na produção de vacinas que contêm material genético dentro de um vírus projetado (vetor viral) a fim de transportar esse material genético para as células hospedeiras, que expressarão a proteína S (OMS, 2021c).

As vacinas aprovadas, baseadas nessa tecnologia, apresentam como vetor viral um adenovírus geneticamente modificado para não ser replicante. Atualmente, os adenovírus de símios e humano são os utilizados para construção desses vetores para as vacinas da Oxford/Astrazeneca e da Janssen, respectivamente (OMS, 2022f). Essa plataforma também é considerada inovadora.

Os produtores que se baseiam nessa tecnologia são Janssen, Oxford/AstraZeneca e Serum Institute of India (utiliza a mesma formulação que a Oxford/AstraZeneca) (Tabela 1).

1.2.3.4 *Vacinas de Subunidades Proteicas*

Essa plataforma é bem estabelecida e baseia-se em vacinas que contêm peptídeos sintéticos ou proteínas antigênicas recombinantes (OMS, 2021c).

As vacinas aprovadas, baseadas nessa tecnologia, consistem em uma nanopartícula da proteína S recombinante (OMS, 2021c). Apresentam baixa imunogenicidade, necessitando do uso de adjuvantes, seja para aumentar a meia-vida biológica do material antigênico ou para melhorar a resposta imune protetora (KAUR; GUPTA, 2020)

Os produtores que se baseiam nessa tecnologia são Novavax e Serum Institute of India (utiliza a mesma formulação que a Novavax) (Tabela 1).

1.2.4 Vacinas contra COVID-19 no Brasil

Atualmente, existem quatro maneiras para uma vacina contra COVID-19 ser disponibilizada no país: através de registro, uso emergencial, importação excepcional ou pelo consórcio *Covax Facility* (ANVISA, 2022a).

No dia 17 de janeiro de 2021, a ANVISA aprovou as vacinas Coronavac (Sinovac) e COVISHIELD™ (Serum Institute of India) para uso emergencial (ANVISA, 2022a), iniciando, assim, a vacinação contra COVID-19 no país (BRANDÃO; CRISTALDO, 2021).

1.2.4.1 *Impacto regulatório*

A liberação e comercialização de lotes de vacinas para o consumo no Brasil seguem a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 73/2008 da ANVISA, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para procedimento de liberação de lotes de vacinas e

soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil e para exportação (BRASIL, 2008).

No entanto, devido à urgência de medida no combate ao coronavírus, a ANVISA estabeleceu a autorização temporária de uso emergencial, em caráter excepcional, de vacinas contra a COVID-19, através da RDC nº 444/2020 (BRASIL, 2020a). As empresas devem cumprir os requisitos mínimos para submissão do pedido de autorização emergencial e temporária à ANVISA que estão definidos no Guia nº 42/2020 (ANVISA, 2020a) e devem seguir a Instrução Normativa (IN) nº 77/2020, que dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos para o registro de vacinas contra COVID-19 (BRASIL, 2020b). Essa autorização não substitui o registro sanitário e somente as vacinas com registro concedido pela agência poderão ser futuramente disponibilizadas e comercializadas. Posteriormente, a RDC nº 444/2020 foi revogada pela RDC nº 475/2021, que estabeleceu novos procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de vacinas e medicamentos (BRASIL, 2021a).

Outra medida estratégica no intuito de acelerar a vacinação foi o estabelecimento de procedimentos excepcionais e temporários para importação das vacinas regularizadas e seus insumos, através da RDC nº 533/2021 (BRASIL, 2021b). E, a dispensa de registro, a autorização de uso emergencial e procedimentos para importação e monitoramento das vacinas adquiridas pelo Ministério da Saúde (MS), no âmbito do Instrumento de Acesso Global de Vacinas COVID-19 (Covax Facility) foram estabelecidos, através da RDC nº 465/2021 (BRASIL, 2021c).

A ANVISA também estabeleceu a RDC nº 534/2021, que dispõe de forma extraordinária e temporária sobre submissão contínua de dossiês de desenvolvimento clínico de vacinas COVID-19 pelas universidades públicas brasileiras ou instituições com financiamento público, para acompanhamento da produção nacional de vacinas (BRASIL, 2021d).

1.2.4.2 *Vacinas aprovadas para uso emergencial e aprovadas para registro*

A ANVISA, até o presente momento, aprovou quatro vacinas para distribuição no país. As primeiras vacinas aprovadas para uso emergencial foram importadas dos produtores Sinovac e Serum Institute of India (ANVISA, 2022a). Posteriormente, as vacinas da Oxford/Astrazeneca/FIOCRUZ e da Pfizer/BioNTech foram aprovadas

para registro (ANVISA, 2022a) e em seguida a vacina da Janssen foi aprovada para uso emergencial (ANVISA, 2022a).

A vacina COMIRNATY® (Pfizer/BioNTech) e a vacina Coronavac (Sinovac/Butantan) são as únicas entre as vacinas com indicação para menores de 18 anos (ANVISA, 2022b; ANVISA, 2022c).

No dia 7 de janeiro de 2022, a ANVISA aprovou a inclusão do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) fabricado por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ na produção da vacina contra COVID-19 da FIOCRUZ/AstraZeneca (ANVISA, 2022d).

1.2.4.3 *Características das vacinas aprovadas para uso no Brasil*

As vacinas aprovadas pela ANVISA apresentam características distintas, de acordo com a tecnologia que foram desenvolvidas.

A vacina AZD1222 possui em sua composição o vetor de Adenovírus recombinante de chimpanzés (ChAd) (Quadro 1). Esse vetor viral modificado é considerado potente para terapia gênica e vacinas, pois é de fácil produção em larga escala sem apresentar reação cruzada e demonstra perfil de segurança e imunogenicidade adequados em ensaios clínicos (COLLOCA *et al.*, 2012). Além disso, a vacina AZD1222 é baseada em vírus para o qual os humanos não estão naturalmente expostos, reduzindo, assim, a possibilidade de uma imunidade direcionada contra o vetor possa alterar a performance da vacina (MENDES; SANTOS; OLIVEIRA, 2021).

Quadro 1: Características das vacinas produzidas pela Oxford/Astrazeneca/Fiocruz.

Oxford/Astrazeneca/Fiocruz¹ (ChAdOx1-S [recombinant])	Registro concedido em 12/03/2021.
	Plataforma: Vetor viral não replicante.
	Composição: Cada frasco-ampola contém 5 doses da vacina. Cada dose de 0,5mL contém 5×10^{10} partículas virais (pv) do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína Spike (S) do SARS-CoV-2. Produzido em células renais embrionárias humanas (HEK) 293 geneticamente modificadas. Excipientes: L-Histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetado dissódico di-hidratado (EDTA) e água para injetáveis.
	Indicação: Para indivíduos a partir dos 18 anos de idade.
	Esquema vacinal: 2 doses com intervalo de 4 - 12 semanas entre as doses. Permissão para ser aplicada como dose reforço ² .
	Contraindicação: Gestantes ³ , pacientes com hipersensibilidade aos componentes da vacina, pacientes que sofreram trombose venosa e/ou arterial e que já sofreram de Síndrome de Extravasamento Capilar.
	Conservação: 2 a 8°C

Fonte: (Adaptado de ANVISA, 2021a¹; ANVISA, 2021c²; ANVISA, 2021d³).

A vacina Coronavac, além do vírus inativado, apresenta o hidróxido de alumínio, como adjuvante, na sua composição (Quadro 2). Os adjuvantes são componentes críticos das vacinas, pois são os responsáveis na indução de respostas imunes mais robustas e duradouras (LIANG *et al.*, 2020).

Quadro 2: Características das vacinas produzidas pela Sinovac/Butantan.

Sinovac/Butantan¹ (Coronavac)	Uso emergencial aprovado em 17/01/2021.
	Plataforma: Inativada.
	Composição: Cada dose de 0,5mL de suspensão injetável contém 600SU do antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2. Excipientes: hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio, água para injetáveis e hidróxido de sódio para ajuste de pH. Não contém conservantes.
	Indicação: Para indivíduos a partir dos 18 anos de idade e para indivíduos a partir dos 6 até 17 anos, exceto imunossuprimidos ² .
	Esquema vacinal: 2 doses com intervalo de 2 - 4 semanas entre as doses.
	Contraindicação: Pacientes com casos de reação alérgica a algum componente da vacina (inativada), se estiverem com alguma doença aguda ou com febre ou início agudo de doenças crônicas não controladas no momento da vacinação.
	Conservação: 2 a 8°C

Fonte: (Adaptado de ANVISA, 2021d¹; ANVISA, 2022c²).

As vacinas COMIRNATY® apresentam em sua composição nanopartículas contendo RNA mensageiro, que demonstram ser muito instáveis, por isso, seu armazenamento requer atenção durante o transporte, pois devem estar em baixas temperaturas (-90 a -60°C) (SCHOENMAKER *et al.*, 2021).

Quadro 3: Características das vacinas produzidas pela Pfizer/Wyeth.

Pfizer/Wyeth¹ (Comirnatv)	Registro concedido em 23/02/2021.
	Plataforma: mRNA.
	Composição: Cada dose da vacina diluída (0,3 mL) contém: vacina covid-19* (30 µg) e excipientes**(q.s.p.). *Comirnaty® é composto de RNA mensageiro (mRNA) de cadeia simples, embebido em nanopartículas lipídicas, com estrutura 5-cap altamente purificado, produzido usando transcrição <i>in vitro</i> sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S (spike) do vírus coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). **Excipientes: di-hexildecanoato de di-hexilaminobutanol, ditetradecilmetoxipolietilenoglicolacetamida, levoalfafosfatidilcolina distearoila, colesterol, sacarose, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio.
	Observação: Para crianças de 5 a 11 anos, a dose da vacina é de 0,2mL que contém vacina covid-19 (10 µg) e excipientes (q.s.p.). dibásico di-hidratado, fosfato de potássio monobásico, água para injetáveis. hidróxido de sódio ^a , e ácido clorídrico ^a . ^a = ajuste de pH.
	Indicação: Para indivíduos a partir dos 5 anos de idade.
	Esquema vacinal: 2 doses com intervalo de 3 semanas entre as doses. Permissão para ser aplicada como dose reforço ² .
	Contraindicação: Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da vacina.
	Conservação: -90 a -60 °C. Podem ser transportados em temperatura de -25 a -15°C durante 2 semanas e depois retornar a -90 a -60 °C. Em temperatura de 2 a 8°C, a validade é de 1 mês

Fonte: (Adaptado de ANVISA, 2022b¹; ANVISA, 2021c²).

A vacina da Janssen, diferente da vacina AZD1222, possui como vetor viral não replicante o Ad26 pela deleção nos genes E1 e E3, construído a partir do adenovírus humano sorotipo 26 (Ad26), que provoca baixos títulos de anticorpos neutralizantes, não alterando a performance da vacina (MENDES; SANTOS; OLIVEIRA, 2021).

Quadro 4: Características das vacinas produzidas pela Janssen.

Janssen ¹ (Ad26.COV2.S)	Uso emergencial aprovado em 31/03/2021.
	Plataforma: Vetor viral não replicante.
	Composição: Uma dose de suspensão para injeção de 0,5 mL contém Adenovírus tipo 26 que codifica a glicoproteína spike do SARS-CoV-2* (Ad26.COV2-S), não inferior a 8,92 log ₁₀ unidades infecciosas (Inf.U). *Produzido na linha celular PER.C6 TetR e por tecnologia de DNA recombinante. Excipientes: hidroxipropilbetaciclodextrina, ácido cítrico monoidratado, etanol*, ácido clorídrico, polissorbato 80, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, citrato trissódico di-hidratado e água para injetáveis. *Cada dose (0,5 mL) contém aproximadamente 2 mg de etanol.
	Indicação: Para indivíduos a partir dos 18 anos.
	Esquema vacinal: 1 dose. Permissão para ser aplicada como dose reforço ² .
	Contraindicação: Gestantes ³ , pacientes com hipersensibilidade aos componentes da vacina, pacientes que já sofreram de Síndrome de Extravasamento Capilar.
	Conservação: -25°C a -15°C. Em temperatura de 2 a 8°C, a validade é de 4,5 meses.

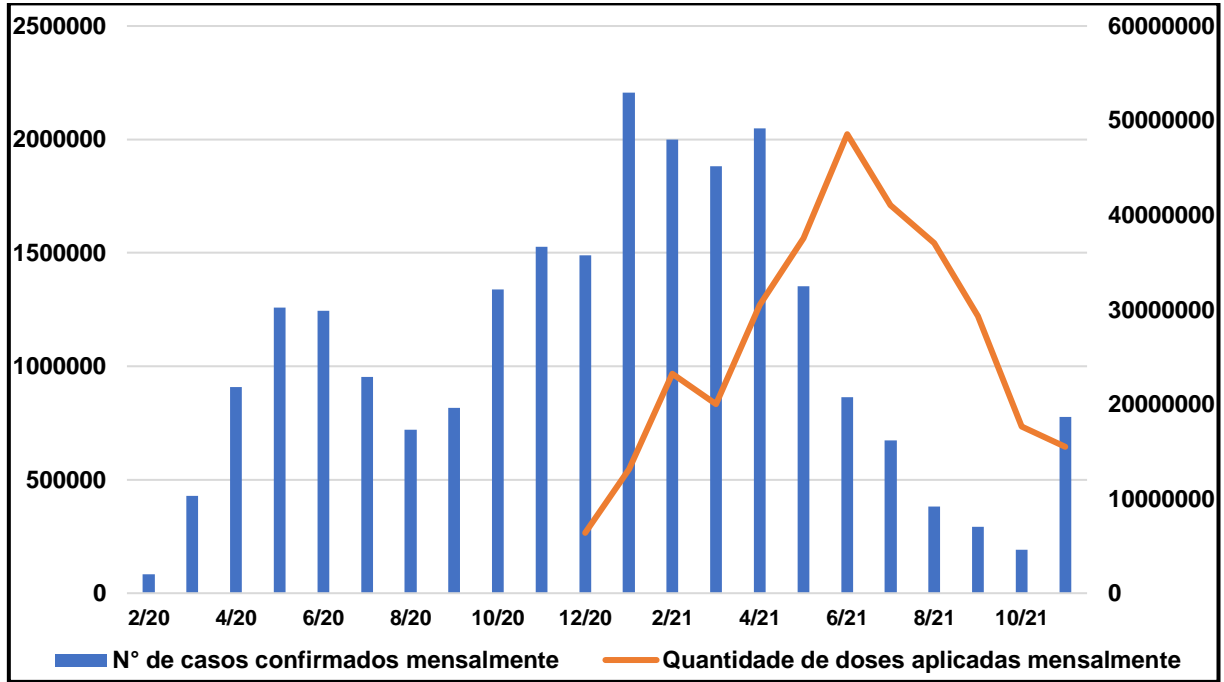
Fonte: (Adaptado de ANVISA, 2021e¹; ANVISA, 2021c²; ANVISA, 2021d³).

1.2.4.4 Dados da vacinação no Brasil

O Brasil foi um dos países mais impactados pelo coronavírus, apresentando, desde o início da pandemia até o dia 11 de janeiro de 2022, mais de 22 milhões de casos confirmados – aproximadamente 7,4% do total de casos notificados no mundo – e mais de 600 mil mortes – 2º país com maior número de mortes por COVID-19 no mundo (MATHIEU *et al.*, 2022; OMS, 2022g).

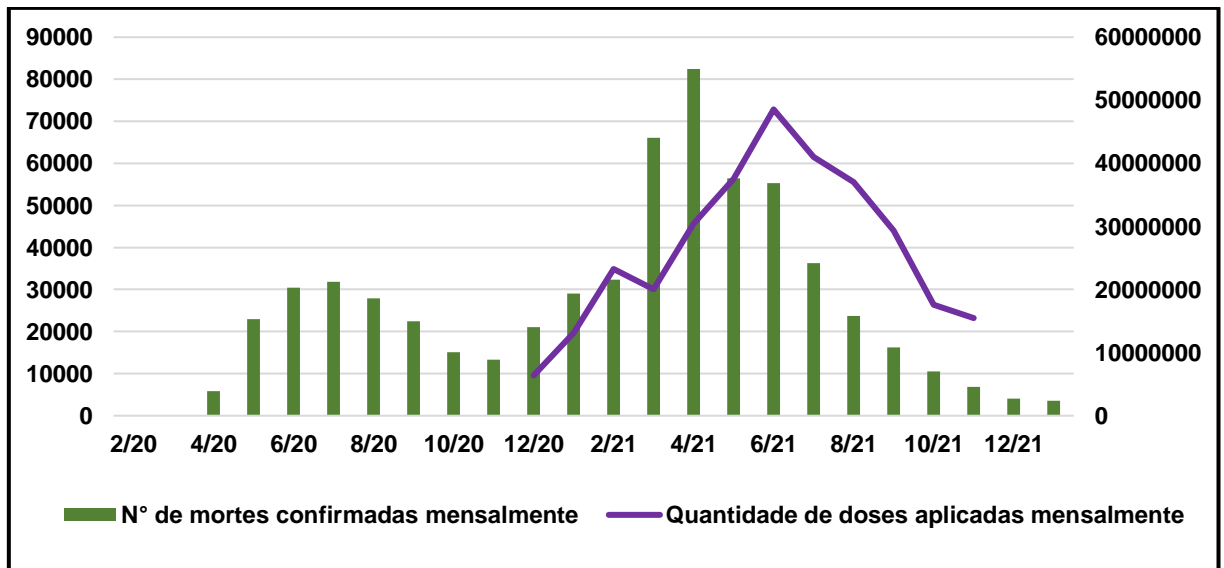
Contudo, com o início e avanço da vacinação da população contra COVID-19, houve uma aceleração na diminuição no número de casos confirmados (Figura 11) e, principalmente, no número de mortos por COVID-19 (Figura 12).

Figura 11: Distribuição do número de casos confirmados de COVID-19 e doses aplicadas de vacinas contra COVID-19 mensalmente no Brasil.



Fonte: (Adaptado de MATHIEU *et al.*, 2022).

Figura 12: Distribuição do número de mortes confirmadas por COVID-19 e de doses de vacinas aplicadas mensalmente no Brasil.



Fonte: (Adaptado de MATHIEU *et al.*, 2022).

De acordo com o banco de dados *Our World in Data*, até o dia 10 de janeiro de 2022, aproximadamente 166 milhões de brasileiros receberam pelo menos uma dose de vacina (MATHIEU *et al.*, 2022). Os números refletem uma boa adesão e sucesso no programa de vacinação estabelecido no país, apesar da alta circulação da desinformação sobre imunobiológicos.

Todavia, o fenômeno de desinformação associado ao desconhecimento da população sobre a COVID-19 (BARCELOS *et al.*, 2021) levou a bolsões populacionais com baixa ou nenhuma cobertura vacinal, representando um novo desafio a saúde pública e políticas de adesão vacinal.

1.3 Programa Nacional de Imunizações – PNI

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi formulado em 1973 e institucionalizado pela Lei 6.259, de 30 de outubro de 1975, regulamentada pelo Decreto 78.231, de 12 de agosto de 1976 (BRASIL, 1975; BRASIL, 1976). Caracteriza-se como uma política pública eficiente, que se adequa às mudanças políticas, epidemiológicas e sociais ao longo do tempo com a finalidade de impactar o perfil morbimortalidade da população brasileira (DOMINGUES *et al.*, 2020). Integra a missão de controlar e/ou erradicar doenças imunopreveníveis (PERES *et al.*, 2021).

Prestes a completar 50 anos, o PNI consolidou-se como o coordenador de uma relevante intervenção de saúde pública de caráter universal, a vacinação, contribuindo de forma competente para a redução da morbimortalidade por doenças transmissíveis no país, garantindo oferta de vacinas seguras e eficazes para todos os grupos que são alvos de ações de imunização, como crianças, adolescentes, adultos, idosos e indígenas (SILVA JUNIOR, 2013).

O PNI, com objetivo de promover a garantia da qualidade dos imunobiológicos adquiridos e ofertados à população, encaminha os imunobiológicos à Central Nacional de Armazenamento e Distribuição de Insumos (Cenadi), complexo logístico de armazenamento e distribuição, localizado em São Paulo (ANVISA, 2017). Posteriormente, cada lote de imunobiológico é submetido à análise no Instituto Nacional de Controle de Qualidade (INCQS), órgão responsável pelo controle da qualidade desses produtos no Brasil, principalmente, de vacinas distribuídas pelo PNI.

1.3.1 Controle da qualidade de vacinas

Para distribuírem suas vacinas no Brasil, os produtores devem receber autorização da ANVISA, pelo cumprimento dos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF), de acordo com a RDC n° 301/2019 e RDC n° 497/2021 (BRASIL, 2019; BRASIL, 2021; ANVISA, 2021f).

A Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) é feita de forma individual para cada fábrica envolvida no processo fabril, ou seja, para cada local de fabricação do IFA e do produto na sua forma final (ANVISA, 2021f).

Existem três formas distintas para emissão da CBPF, que podem ser através da inspeção da ANVISA por servidores qualificados, por análise de risco ou, no cenário da pandemia, por *reliance*, isto é, por meio de inspeções realizadas por agências parceiras (ANVISA, 2021g).

A emissão do CBPF é pré-requisito para o registro ou autorização de uso emergencial de todas as vacinas contra COVID-19 no Brasil (ANVISA, 2021f).

O controle de qualidade na produção de vacinas é baseado no controle de matérias-primas, dos processos de produção e do produto final (DELLEPIANE; GRIFFITHS; MISLTIEN, 2000). Os testes de controle de qualidade são empregados nas etapas de expansão celular para inoculação do antígeno, no isolamento do antígeno, nas etapas de purificação do Bulk (Produto a Granel), e no produto final antes da comercialização, a fim de garantir a identidade, qualidade, segurança, potência, pureza, esterilidade e propriedades biológicas, conforme suas especificações (LUSKY, 2005; GOMEZ; ROBINSON; ROGALEWICZ, 2018).

Portanto, a ANVISA, como autoridade nacional sanitária, deve assegurar que os imunobiológicos disponíveis no Brasil, importados ou de produção nacional, apresentem segurança, qualidade e eficácia comprovada (MIRANDA; HENRIQUES, 2005).

1.3.2 Papel do INCQS no controle da qualidade de vacinas

De acordo com a RDC n° 73/2008 da ANVISA, é delegada ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), a responsabilidade pela liberação de todos os lotes de

vacinas utilizadas no país. Portanto, o INCQS desempenha um importante papel na imunização do país, tanto pela análise dos lotes de vacinas adquiridas pelo programa, quanto pelo seu caráter consultivo ao Ministério da Saúde na identificação de prioridades, formulação de diretrizes nacionais nas áreas de pesquisa, produção, aquisição, distribuição e utilização de imunobiológicos, fundamentado em avaliações sistemáticas e em dados técnico-científicos atualizados (BRASIL, 2008).

O controle da qualidade de vacinas é realizado pelo laboratório de origem, produtor, e deve obedecer a critérios estabelecidos pela OMS (OMS, 1997). Após aprovação em testes de controle do laboratório produtor, cada lote de vacina é submetido a análises documental e/ou laboratorial no INCQS.

A análise documental consiste na análise do Protocolo Resumido da Produção e Controle da Qualidade (PRPCQ) das diversas etapas de produção, matérias primas e lote final. As análises laboratoriais são realizadas para avaliar a eficácia (ensaios de identidade, estabilidade e potência) e segurança (testes de esterilidade, toxicidade e pirogênio ou endotoxina bacteriana) (NETTO, 2010; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

1.3.3 Ensaios de potência

Os ensaios de potência de vacinas consistem na avaliação da capacidade do produto em conferir imunidade protetora pós-administração (CARVALHO, 2021).

Atualmente, as vacinas usam uma variedade de ferramentas analíticas, incluindo métodos bioquímicos, baseados em células e imunológicos (VERCH; TRAUSCH; SHANK-RETZLAFF; 2018). Para vacinas contra COVID-19, produto de urgência durante uma pandemia, são realizados uma variedade de métodos para mensurar a potência (OMS, 2021d).

A escolha do ensaio de potência depende, principalmente, de dois fatores, a modalidade da vacina (subunidade proteica, mRNA, inativada, vetor viral), mecanismo de ação e da sua composição (VERCH; TRAUSCH; SHANK-RETZLAFF; 2018; SANYAL; SARNEFALT; KUMAR, 2021). A potência vacinal deve ser determinada usando um método adequadamente quantitativo e validado (OMS, 2021d).

De acordo com a OMS, para a nova modalidade de vacinas de mRNA, as especificações de potência devem ser estabelecidas com base na dose mínima usada

para demonstrar eficácia. Um limite superior deve também ser definido com base nos dados de segurança humana disponíveis (OMS, 2021d).

A potência das vacinas de mRNA, como o caso da Pfizer/BioTech, pode ser determinada por citometria de fluxo (EMA, 2021b). Essa técnica já estava sendo desenvolvida para medir a potência de vacinas baseadas em ácidos nucleicos (BADGER *et al.*, 2011). Este método consiste na análise da expressão da superfície celular e de moléculas intracelulares, caracterizando e definindo tipos celulares diferentes em uma população heterogênea, avaliando a pureza de subpopulações isoladas e analisando o tamanho e a granulosidade de células (CARVALHO, 2021). Através da técnica, é possível mensurar a intensidade de fluorescência produzida, por exemplo, pela excitação de substâncias através de uma fonte de luz (em geral um ou mais LASERS e a consequente emissão de fluorescência que, por sua vez, é detectada por um multiplicador de fótons (*photomultiplier*), e transformada em sinal eletrônico. Esses sinais são lidos em um *software* acoplado ao equipamento, possibilitando a medição da intensidade da fluorescência produzida por anticorpos conjugados a fluorocromos que detectam proteínas ou ligantes que se ligam a moléculas específicas associadas a células (CARVALHO, 2021). A avaliação da potência por citometria de fluxo pode ser realizada através da determinação do título da infecção viral, utilizando esses anticorpos conjugados a fluorocromos para marcação (SANYAL; SARNEFALT; KUMAR, 2021).

Para as vacinas de vetor viral recombinante, o ensaio está relacionado ao número de partículas infecciosas, que pode ser determinado por ensaio de infecciosidade baseado em sistemas *in vitro*, como titulação viral por plaque, CCID50, que podem ser combinadas com imunocolorimetria ou técnicas moleculares, como qPCR, citometria de fluxo, ou imunofocos (EDQM, 2020). Quando o número de partículas é medido, a razão da concentração de partículas do vetor para o título infeccioso deve estar dentro dos limites estabelecidos, que deve ser especificado na liberação do produto para consumo (EDQM, 2020).

Já para as vacinas inativadas, podem ser realizados ensaios imunoenzimáticos que utilizam anticorpos para detecção e quantificação de proteínas, como o ELISA (VERCH; TRAUSCH; SHANK-RETZLAFF; 2018). O princípio da reação dessa técnica está na propriedade das proteínas (anticorpos ou antígenos) serem facilmente adsorvidos a superfícies sólidas, por exemplo, superfícies plásticas. Assim, a partir do momento que um dos compostos (anticorpo ou antígeno) encontra-se imobilizado, a

separação entre os compostos que se ligaram e os que estão livres pode ser feita por sucessivos processos de lavagens da placa. A intensidade da cor é proporcional à concentração desses compostos que pode ser avaliada pela leitura de sua absorbância, a partir de uma curva padrão, em espectrofotômetros (MARTINEZ *et al.*, 1999; TIJSSEN, *et al.*, 1993).

Ademais, vale ressaltar que depois dos testes de potência em lotes consecutivos de vacinas, os resultados devem ser analisados para confirmação da consistência de produção, utilizando métodos validados (OMS, 2010a).

1.3.4 Acompanhamento da consistência de produção

A consistência de um produto se baseia em informações obtidas durante o desenvolvimento e produção, se utilizando de ferramentas analíticas adequadas e avaliação contínua dos dados gerados ao longo do tempo (HENDRIKSEN *et al.*, 2008).

A avaliação da consistência é considerada essencial para o controle da qualidade de vacinas, pois possibilita a demonstração de que o produto não difere dos lotes de vacinas que demonstraram ser seguros e eficazes nos estudos clínicos (DELLEPIANE; GRIFFITHS; MISLTIEN, 2000; SANYAL; SARNEFALT; KUMAR, 2021). Portanto, é um componente importante na avaliação de licenciamento e de liberação do lote de vacina, porque, por meio dele, é possível a realização do monitoramento das mudanças dentro do processo de produção (OMS, 2005).

O processo de produção de vacinas em sistemas biológicos é sujeito a variações, das mais complexas até as mais sutis. Por este motivo, todas as fases da produção de vacinas devem ser checadas e controladas (LUSKY, 2005).

A OMS recomenda o uso de gráficos de controle com limites de controle de três desvios-padrão (DP) e limites de alerta de dois DP para monitoramento da consistência de produção em dados normalmente distribuídos (OMS, 2010b).

2 JUSTIFICATIVA

O impacto humanitário e socioeconômico da pandemia de COVID-19 gerou o aceleração do desenvolvimento de vacinas contra uma doença ainda com muitas questões desconhecidas. Dessa forma, o controle da qualidade de vacinas é essencial para garantir a segurança e eficácia deste imunobiológico.

Como produto biológico disponibilizado para população saudável, a administração de um lote de baixa qualidade pode acarretar uma repercussão drástica, visto que um grande número de pessoas pode receber a dose vacinal desse lote comprometido antes que o problema seja reconhecido. Por isso, é indispensável uma revisão dos dados de produção e controle da qualidade de cada lote antes de sua comercialização.

Além disso, problemas relacionados às vacinas têm implicação direta na aceitação pública dos programas de imunizações, comprometendo potencialmente as estratégias de saúde pública (OMS, 2010b).

Nesse contexto, o INCQS/FIOCRUZ, como o órgão responsável pelo controle da qualidade dos imunobiológicos utilizados pela população brasileira, realiza o processo de controle da qualidade das vacinas, inclusive de vacinas contra a COVID-19.

Portanto, a relevância deste trabalho baseia-se na avaliação da consistência de produção de vacinas contra COVID-19 distribuídas pelo PNI, através de gráficos de controle, visando o monitoramento de mudanças no processo de produção que possam refletir na qualidade das vacinas contra a COVID-19.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a consistência de produção das vacinas contra COVID-19 analisadas pelo INCQS, em 2021, através dos ensaios de potência dos produtores.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar o levantamento da quantidade de amostras de vacinas contra COVID-19 recebidas pelo INCQS em 2021;
- Analisar a quantidade de amostras de vacinas contra COVID-19 de diferentes produtores;
- Elaborar gráficos de controle para acompanhamento da consistência de produção das vacinas contra COVID-19, através dos resultados obtidos na análise de PRPCQ, dos ensaios de potência dos diferentes produtores.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Levantamento de dados dos lotes de vacinas

Junto à equipe do Setor de Vacinas Virais II do Laboratório de Vacinas Virais, Biofármacos e Cultura de Células (LVVBCC), do Departamento de Imunologia (DI) do INCQS/FIOCRUZ, foi realizado o levantamento das amostras de vacinas contra COVID-19 encaminhadas ao INCQS, em 2021, com seus respectivos resultados dos ensaios de potência realizados pelos produtores, através de consulta ao PRPCQ.

Esses dados foram utilizados para analisar criticamente a consistência de produção das vacinas contra a COVID-19. Todas as vacinas foram aprovadas por análise documental, cujos valores se apresentavam acima do valor de especificação do ensaio de potência de cada produtor.

Os produtores das vacinas foram codificados em A, B, C e D e a análise dos dados obtidos no levantamento foi realizada, utilizando-se o programa Microsoft Excel®, versão 2111 (Microsoft Office).

4.2 Construção do gráfico de controle

A avaliação da consistência de produção de vacinas foi realizada a partir da análise de gráficos de controle, conforme POP 65.3400.002 (INCQS, 2018).

Os gráficos foram confeccionados para cada produtor, de acordo com as características de formulação das vacinas, isto é, se um produtor apresentar duas formulações de dose por frasco, um gráfico será confeccionado para cada formulação. No presente estudo, os locais de produção não foram considerados para construção de novos gráficos, pelo baixo quantitativo e pela conformidade do processo de produção com as normas oficiais da ANVISA.

Os eixos dos gráficos foram formados pelas amostras (abscissa) e seus respectivos resultados de ensaio de potência (ordenada). A linha horizontal central corresponde à média aritmética calculada a partir do valor de potência das 20 primeiras amostras recebidas no INCQS. As demais linhas horizontais (pontilhada e tracejada) consistem nos limites de alarme e controle, que também são calculados a partir dos 20 primeiros valores de potência.

Os limites de alarme (linha horizontal pontilhada) correspondem à média aritmética adicionada ou subtraída de 2 DP. O intervalo entre os dois limites de alarme contempla cerca de 95% da distribuição dos dados.

Enquanto os limites de controle (linha horizontal tracejada) correspondem à média aritmética adicionada ou subtraída de 3 DP. O intervalo entre os dois limites de controle abrange cerca de 99% da distribuição dos dados.

Depois da montagem dos gráficos, os valores de potência foram submetidos aos testes de *performance* de: o primeiro para avaliar a presença de valores de potência (pontoa) além dos limites de confiança superior ou inferior e; o segundo, para avaliar seis pontos consecutivos ascendentes ou descendentes, seja acima, baixo ou cruzando a linha da média.

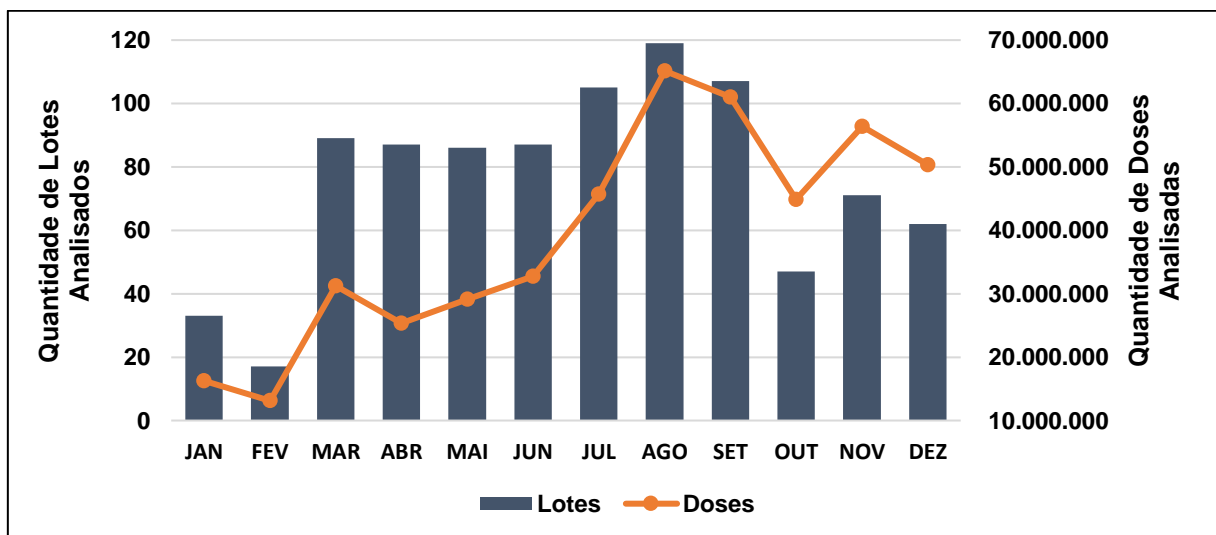
A construção desses gráficos foi realizada, por meio do programa SPC Explorer RT, versão 5.79 (Quality América Inc.).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Total de lotes de vacinas contra COVID-19

De acordo com o levantamento, 910 lotes de vacinas ingressaram no ano de 2021 e correspondem a, aproximadamente, 471 milhões de doses distribuídas no Brasil pelo PNI (Figura 13).

Figura 13: Total de lotes e de doses de vacina contra COVID-19 analisados mensalmente pelo INCQS em 2021.



Fonte: (Do autor, 2022).

Observa-se um menor quantitativo de lotes analisados pelo INCQS nos meses de janeiro e fevereiro. Esse menor quantitativo pode estar relacionado à escassez mundial por vacinas observada, principalmente, no começo do processo de vacinação global e na demora do governo federal na aquisição desses imunizantes. De fato, a contratação de poucos produtores de vacinas, que enfrentavam uma alta demanda global, aliada às descrenças na vacina e à falta de planejamento do governo federal na aquisição desses imunobiológicos foram fatores que acarretaram no início lento do programa de vacinação brasileiro contra a COVID-19 (TUON; JANKAVSKI, 2021).

A partir de março até junho ocorreu uma estabilização/manutenção na entrada de lotes de vacina, e disponibilidade de doses, que pode estar associado à

internalização do processo produtivo das vacinas disponibilizadas, com o início do envase dos IFAs pelo Instituto Butantan e FIOCRUZ (ANVISA, 2021f).

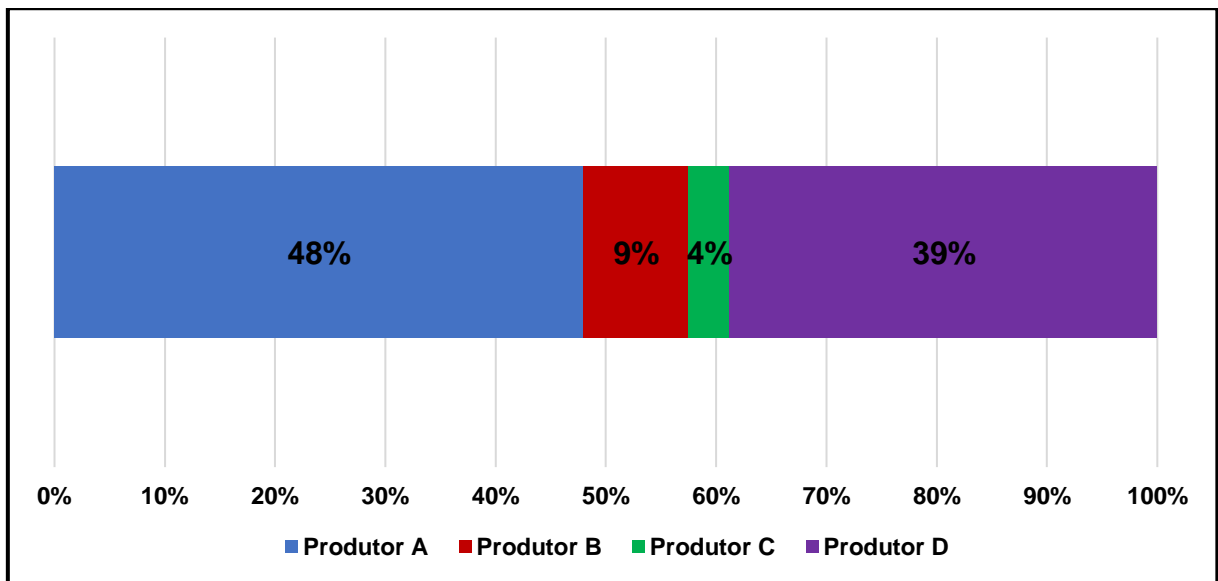
Após esse período, observa-se um aumento no quantitativo de vacinas, refletido, principalmente, no aumento de doses, decorrente da aceleração no processo de envase pelo Instituto Butantan e FIOCRUZ, aliada à entrada de vacinas de novos produtores, como Pfizer e Janssen no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19, garantindo um aumento na oferta de doses, e lotes, dessas vacinas ao PNI (BRASIL, 2021e). Além disso, temos a entrada de lotes dos imunizantes decorrentes do programa da OMS para a universalização da vacina contra a COVID-19, o *Covax Facility* (BRASIL, 2021e).

No entanto, a partir de outubro, passou-se a observar uma reversão no crescimento do quantitativo vacinal, com o início de uma queda/estabilização na quantidade de lotes e doses de imunizantes. Essa reversão pode estar relacionada ao êxito no processo de vacinação populacional, com a obtenção de valores satisfatórios no percentual de população vacinada, que levou às mudanças no cronograma de entregas e contratação de doses pelo Ministério da Saúde. A mais evidente é a não inclusão do imunizante do Instituto Butantan, no plano de reforço vacinal organizado pelo Ministério da Saúde, levando o fabricante a priorizar contratos de outros estados e países (CARDIM, 2021).

Todavia, a quantidade de doses disponível foi capaz de suprir a demanda proposta pelo cronograma do PNI, sem grande intercorrências ou paralizações no plano de vacinação contra a COVID-19.

Dos 910 lotes analisados pelo INCQS, 436 (48%) correspondem a lotes produzidos pelo Produtor A, 87 (9%) produzidos pelo Produtor B, 34 (4%) produzidos pelo Produtor C e 353 (39%), produzidos pelo Produtor D, como observado na Figura 14.

Figura 14: Porcentagem do total de lotes analisados por produtores.

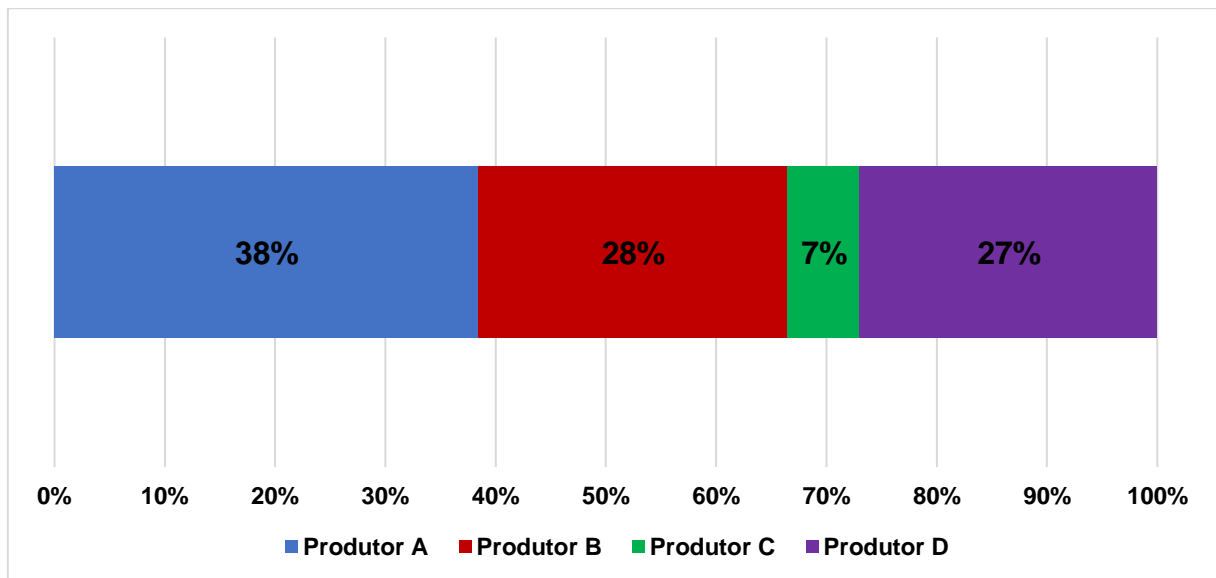


Fonte: (Do autor, 2022).

Observa-se que os Produtores A e D predominaram no fornecimento de lotes de vacinas contra COVID-19. Entretanto, o número absoluto de lotes não reflete, necessariamente, no quantitativo de doses distribuídas ao PNI, que pode ser influenciado pela formulação de cada vacina e no número de frascos (doses) disponibilizados em cada lote.

Dessa maneira, quando observado o quantitativo de doses, independentemente do número de lotes, é possível observar um maior equilíbrio no fornecimento de vacinas no Brasil entre os produtores A, B e D, como ilustrado na Figura 15.

Figura 15: Porcentagem do total de doses distribuídas pelo PNI.



Fonte: (Do autor, 2022).

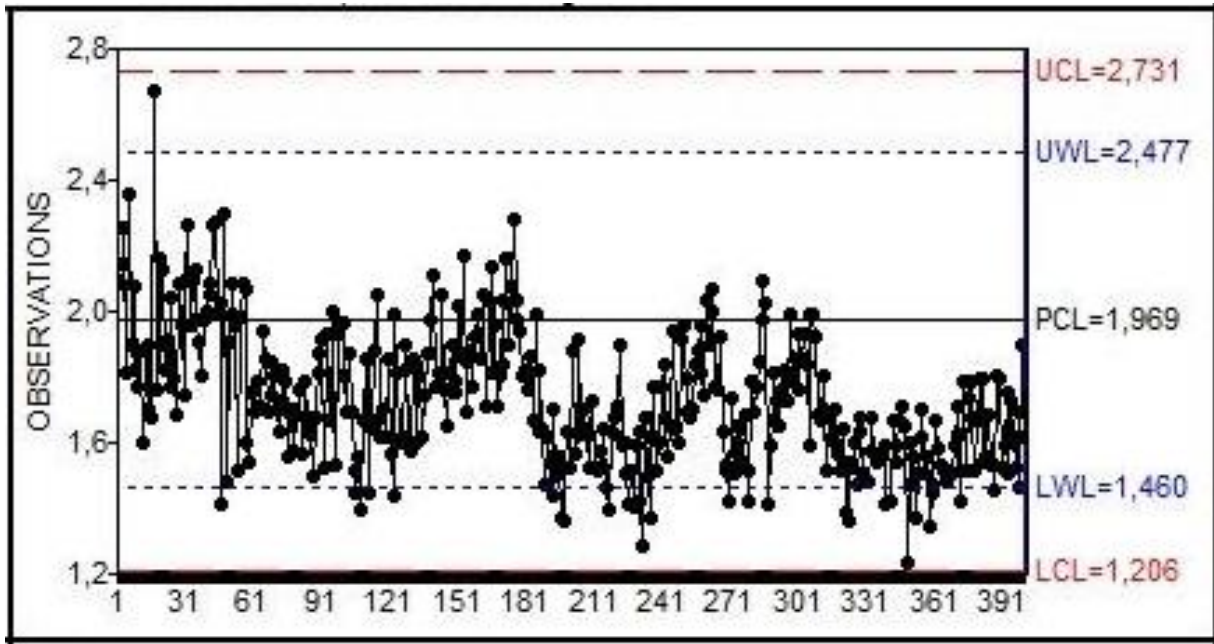
As doses de vacinas do produtor A foram as mais aplicadas, seguidas pelas doses das vacinas dos produtores B e D e, por fim, do produtor C (Figura 15).

5.2 Avaliação da consistência de produção do Produtor A

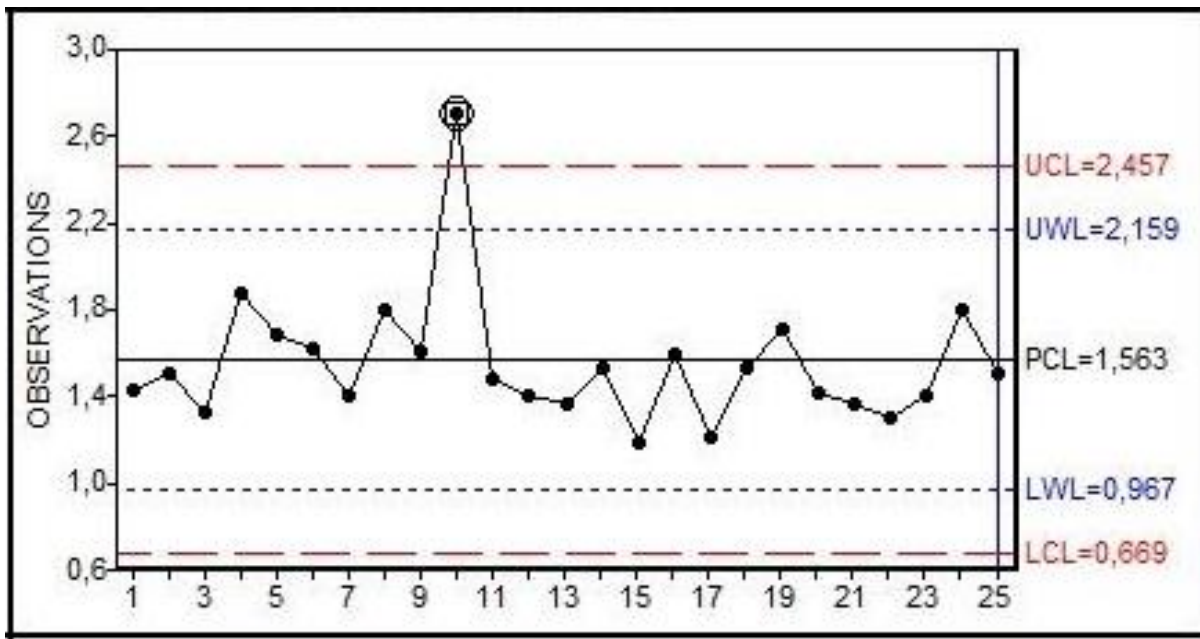
O produtor A forneceu 436 lotes de vacinas produzidas no ano de 2021, que se dividiram em duas formulações do produto: a primeira contendo 5 doses/frasco (Figura 16a), e que tiveram apenas um local de produção e; a segunda formulação contendo 10 doses/frasco, originadas de três diferentes locais de produção (Figura 16b).

Figura 16: Resultados de potência do Produtor A.

a)



b)



Fonte: (Gerado pelo software SPC).

UCL- Limite superior de controle; UWL- Limite superior de alerta; LWL- Limite inferior de alerta; LCL- Limite inferior de controle.

O produtor A apresentou o maior quantitativo de lotes vacinais entregues ao PNI e analisados pelo INCQS no ano de 2021 (Figura 14). Dentro da demanda atendida, 411 lotes de vacina desse produtor apresentavam a formulação de 5 doses/frasco e, portanto, foram reunidas no gráfico 16a.

É possível observar que todas as 411 amostras analisadas se mantiveram dentro dos limites de controle do gráfico (Figura 16a), o que demonstra que a produção está sob controle estatístico.

Além disso, há um predomínio na distribuição dos valores de potência das amostras analisadas dentro do intervalo de 2DP (limites de alerta), o que evidencia uma homogeneidade nos resultados e, conseqüentemente, nos lotes produzidos.

Os demais 25 lotes do produtor A apresentavam a formulação de 10 doses/frasco e foram reunidos no gráfico 16b. Das 25 amostras analisadas, uma apresentou resultado de potência acima do limite superior de controle (UCL). Esse evento pode estar associado às características dessa formulação (10 frascos/dose), cujos lotes originam-se de 3 locais de produção distintos. A mudança de algum insumo em alguma etapa não crítica do ensaio de potência realizado poderia ser responsável por pequenas variações nos valores de potência do produto final, sem prejuízo de finalidade, suficientes para alterar a homogeneidade dos lotes, e, conseqüentemente, da consistência produtiva.

A questão fica mais evidente quando observamos que o desvio-padrão dessas amostras é levemente superior (0,298) ao desvio-padrão das amostras contendo 5 doses/frasco de formulação (0,254).

Contudo, é importante salientar que a presença de um evento fora dos limites de controle não implica, necessariamente, numa perda da qualidade do produto e do processo produtivo, ambos avaliados individualmente e aprovados nas análises individuais realizadas lote a lote.

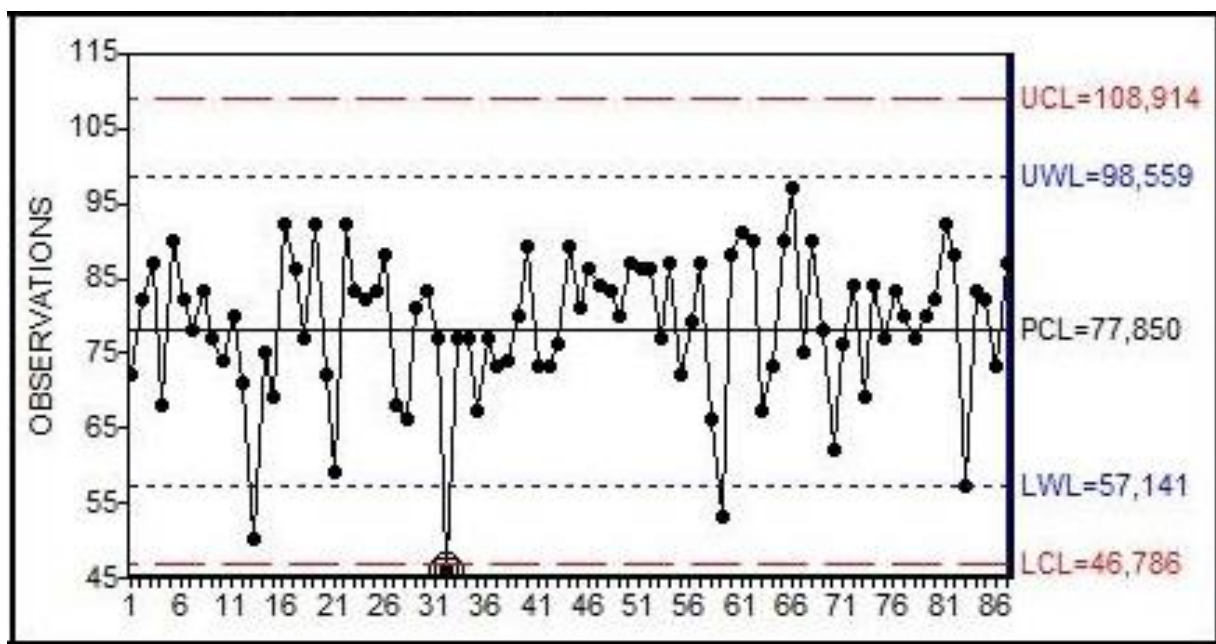
Ainda, durante o processo de autorização de uso emergencial e/ou registro das vacinas contra COVID-19 realizado pela ANVISA, houve a verificação de todo o processo produtivo e de segurança dos produtos, sendo atestada a conformidade das unidades de produção às normas de BPF, que são essenciais na garantia da qualidade de um produto para saúde. Ainda, observa-se que, embora de 3 locais de fabricação diferentes, as demais 24 amostras mantiveram-se, invariavelmente, dentro dos limites de alerta (2DPs).

Dessa forma, o resultado de potência acima do limite de controle não interfere na satisfatoriedade do produto biológico.

5.3 Avaliação da consistência de produção do Produtor B

O INCQS analisou 87 lotes de vacinas do produtor B de formulação 6 doses/frasco, produzidos por 3 locais de produção (Figura 17).

Figura 17: Resultados de potência do Produtor B.



Fonte: (Gerado pelo *software* SPC).

UCL- Limite superior de controle; UWL- Limite superior de alerta; LWL- Limite inferior de alerta; LCL- Limite inferior de controle.

Após compilação dos resultados de potência das 87 amostras em um gráfico de controle para o Produtor B (Figura 17), observou-se a presença de 1 evento de alerta, com um lote (1,15%) de vacina com resultado de potência abaixo do limite inferior de controle (LCL).

A ocorrência de um sinal de alerta pode estar associada a origem das diferentes amostras de vacina, que dividem-se em 3 locais de produção, o que pode gerar pequenas variações que podem impactar numa análise de consistência produtiva.

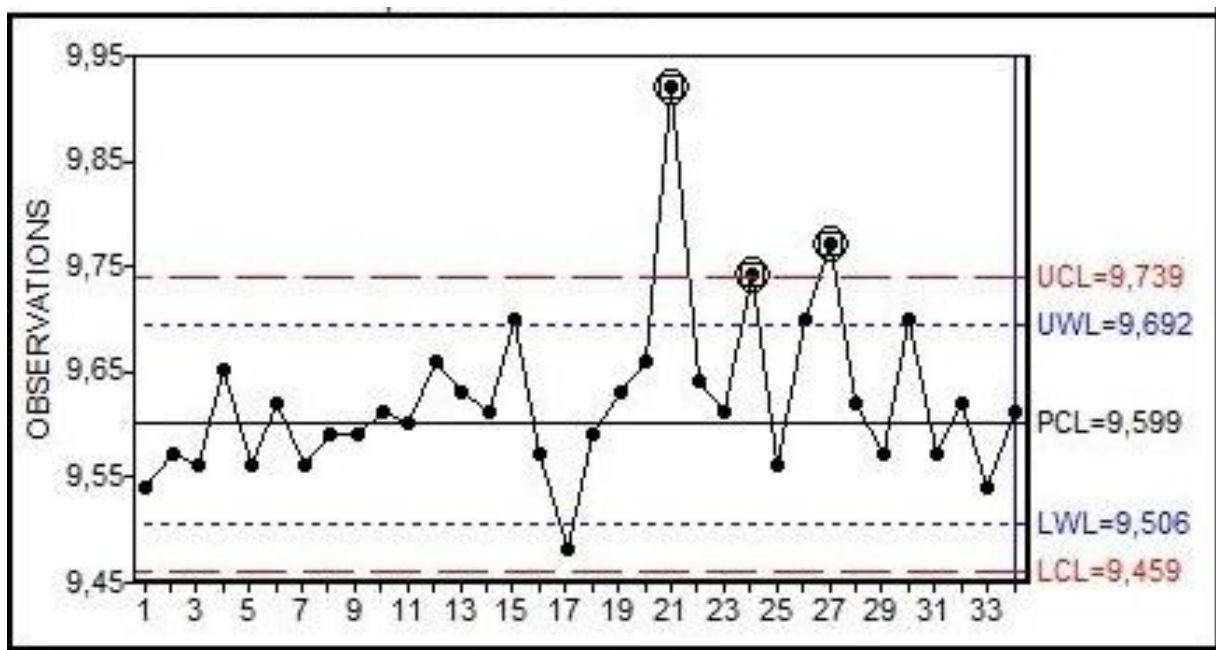
Apesar do valor da amostra estar abaixo dos limites de controle para a definição de consistência, o valor de potência desse lote encontrava-se acima do valor de referência mínimo para essa vacina, tendo sido aprovado, com todos os padrões de qualidade em conformidade, após análise do PRPCQ feita pelo INCQS.

Observa-se, ainda, que as demais amostras encontram-se, predominantemente, dentro do intervalo de 2DPs (limites de alerta), demonstrando homogeneidade entre os lotes desse produtor. Ainda, após a ocorrência do sinal de alerta, as amostras seguintes retornam à normalidade de distribuição, o que evidencia a presença da vigilância sobre o processo produtivo. Dessa forma, o sinal de alerta no gráfico não interfere na satisfatoriedade do produto.

5.4 Avaliação da consistência de produção do Produtor C

Foram analisados 34 lotes de vacinas do produtor C, com formulação de 5 doses/frasco, produzidos por 5 locais de produção (Figura 18).

Figura 18: Resultados de potência do Produtor C.



Fonte: (Gerado pelo *software* SPC).

UCL- Limite superior de controle; UWL- Limite superior de alerta; LWL- Limite inferior de alerta; LCL- Limite inferior de controle.

No gráfico de controle do produtor C, dos 34 lotes analisados, foram observados 3 resultados de potência com sinais de alerta, o que representa um percentual de 8,8%. Os três eventos sinalizaram resultados acima do limite superior de controle (UCL) (Figura 18).

Como anteriormente discutido, a ocorrência desses sinais de alerta pode estar relacionada à compilação dos resultados de amostras de 5 locais de produção distintos no mesmo gráfico. Assim, os sinais de alerta podem ser sugestivos de mudanças de insumos não críticos inerentes ao processo de produção ou ao ensaio de potência de algum local de fabricação, levando à variações, não críticas, nos valores encontrados, sem comprometer a satisfatoriedade do produto.

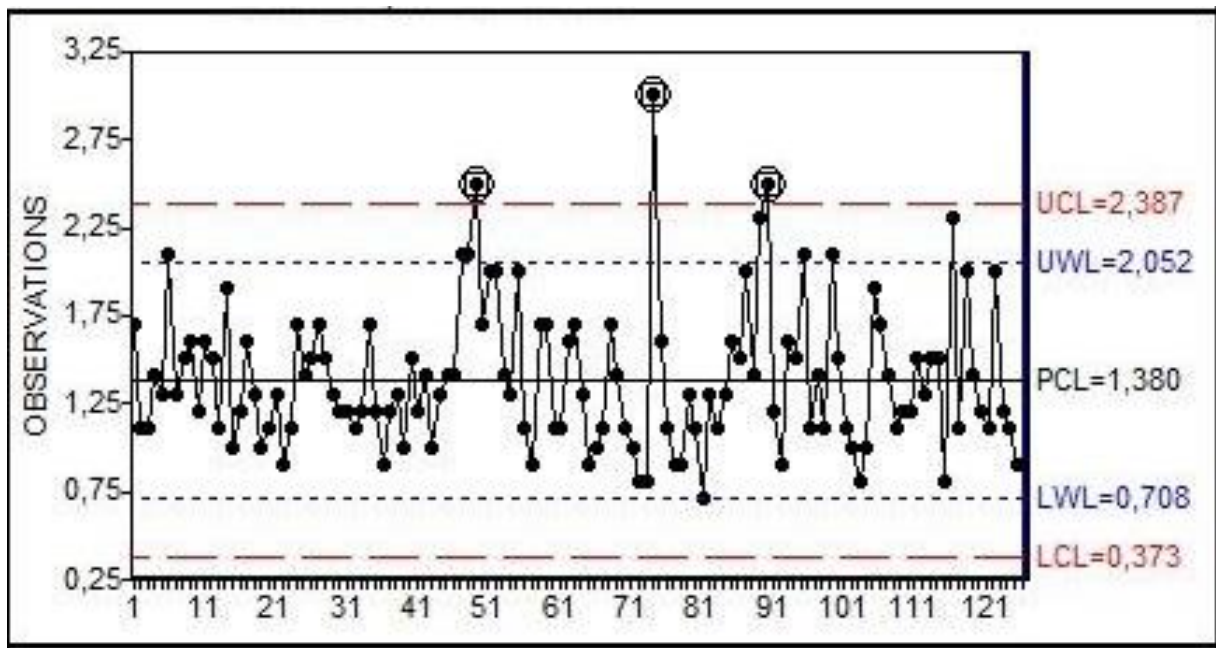
Contudo, como foram observados 3 sinais de alerta e de ocorrência próxima, é recomendável aumentar a vigilância sobre os resultados dos lotes posteriores ou, ainda, se necessário, solicitar revisão dos dados desses lotes.

5.5 Avaliação da consistência de produção do Produtor D

Foram analisados 353 lotes de vacinas do produtor D pelo INCQS, com formulações de 1, 2 e 10 doses/frasco. Contudo, a análise quantitativa realizada no produto final, pelo produtor D, é realizada através de determinação do conteúdo antigênico pós dissociação, metodologia que pode levar a uma maior variação nos valores de potência vacinal (COSTA, 2009).

Dessa forma, foram considerados, para as amostras desse produtor, os resultados de potência originados dos lotes de *bulk*. Nesse ponto, foram analisados 126 lotes de *bulk*, correspondentes às 353 amostras do produtor D, não sendo considerado, para esse produtor, a diferença de formulação, conforme ilustrado na Figura 19.

Figura 19: Resultados de potência do Produtor D.



Fonte: (Gerado pelo *software* SPC).

UCL- Limite superior de controle; UWL- Limite superior de alerta; LWL- Limite inferior de alerta; LCL- Limite inferior de controle.

Os *bulks*, ou produto acabado a granel, são pós-formulações que se encontram em sua forma definitiva, ainda não submetidos a acondicionamento e embalagem para serem considerados produtos terminados (BRASIL, 2005).

Os ensaios de potência nos *bulks* do produtor D determinam a potência relativa, calculada através de ensaios *in vivo* e medida por técnica de ELISA. A potência relativa é baseada na comparação entre anticorpos produzidos por linhagem animal com amostra vacinal e anticorpos produzidos pela linhagem animal pela vacina de referência (MOTITSCHKE; JUNGBACK, 2011).

Embora os ensaios de potência com modelo animal apresentem robustez, eles possuem alta variabilidade (ARCINIEGA; SIROTA, 2011).

No gráfico de controle do produtor D, foram observados 3 eventos de alerta (2,4%), resultados de potência que estavam acima do limite superior de controle (UCL) (Figura 18). A ocorrência desses eventos pode estar relacionada à fragilidade de métodos *in vivo* ou à deficiência no processo produtivo detectado posteriormente. Contudo, é possível observar que após o evento de alerta os lotes seguintes retornam

aos limites aceitáveis, evidenciando que há uma vigilância constante sobre o processo produtivo a fim de manter a homogeneidade dos lotes vacinais.

A ocorrência de eventos acima do limite superior de controle, para essas vacinas, não resulta em risco ou prejuízo à saúde, sendo aprovados, após análise do INCQS, todos os lotes vacinais desse produtor comercializados em 2021.

6 CONCLUSÃO

A análise dos resultados obtidos no presente estudo permite concluir que:

- Os produtores A e D predominaram no fornecimento de lotes de vacinas durante a pandemia, entretanto, em relação à quantidade de doses ocorreu um maior equilíbrio com os produtores A, B e D na distribuição pelo PNI.
- Os ensaios de potência realizados pelo Produtor A, na formulação de 5 doses/frasco, apresentaram valores de potência homogêneos, logo, encontram-se sob controle estatístico.
- Os gráficos de controle dos produtores A, na formulação de 10 doses/frasco, B e C apresentaram sinais de alerta que ultrapassaram os limites de controle, podendo estar relacionados à adição de locais de produção diferentes. Logo, pode ser sugerido a realização de novos gráficos de controle por locais de produção e aumentar a vigilância dos lotes posteriores.
- O gráfico de controle do produtor D demonstrou 3 bulks (2,4%), que ultrapassaram o limite superior de controle, que pode ser sugestivo da alta variabilidade relacionada à metodologia *in vivo*.

7 PERSPECTIVAS

- Como perspectiva do trabalho, o Setor de Vacinas Virais II do Laboratório de Vacinas Virais, Biofármacos e Cultura de Células (LVVBCC) planeja finalizar a transferência de tecnologia com Bio-Manguinhos para realização de ensaios de potência para vacinas contra COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Anvisa aprova registro do insumo da Fiocruz e Brasil terá vacina 100% nacional. Brasília, 07 jan 2022d. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-o-registro-do-insumo-da-fiocruz-e-o-brasil-tera-vacina-100-nacional>. Acesso em: 16 jan 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Anvisa faz recomendações sobre doses de reforço de vacinas contra Covid-19. Brasília, 24 nov 2021c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-faz-recomendacoes-sobre-doses-de-reforco-de-vacinas-contracovid-19>. Acesso em: 16 jan 2022

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Anvisa propõe restrição de uso de vacinas que utilizam vetor adenoviral em gestantes. Brasília, 2 jul 2021d. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-propoe-restricao-de-uso-de-vacinas-que-utilizam-vetor-adenoviral-em-gestantes>. Acesso em: 16 jan. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Aprovada ampliação de uso da CoronaVac para crianças e adolescentes de 6 a 17 anos. Brasília, 20 jan 2022c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/aprovada-ampliacao-de-uso-da-vacina-coronavac-para-criancas-de-6-a-17-anos>. Acesso em: 21 jan 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Bula da Vacina Comirnaty. Brasília, 20 jan 2022b. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1924271?nomeProduto=COMIRNATY>. Acesso em: 22 jan 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Bula da Vacina Coronavac. Brasília, 17 ago 2021d. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt->

br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas. Acesso em: 16 jan. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Bula da Vacina da Oxford/Astrazeneca/FIOCRUZ. Brasília, 08 nov 2021a. Disponível em: [https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20\(RECOMBINANTE\)](https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20(RECOMBINANTE)). Acesso em: 16 jan 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Bula da Vacina do produtor Janssen. Brasília, 11 jun 2021e. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas/bulavacinacovid19janssen1.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Guia nº 42/2020. **Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19.** Brasília, 2020a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações.** Brasília, 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Nota técnica conjunta - esclarecimento à questionamentos enviados à ANVISA quanto a vacinação de crianças de 5 a 11 anos. Brasília, 2021g. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-responde-em-nota-tecnica-questionamentos-enviados-a-agencia-por-grupo-de-medicos/sei_anvisa-1721596-nota-tecnica-496.pdf. Acesso em: 20 jan. 2022

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Relatório - bases técnicas para decisão do uso emergencial, em caráter experimental de vacinas contra a covid-19. Brasília, 2021f. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol/relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial-final-4-1.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Vacinas - Covid-19. Brasília, 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>. Acesso em: 16 jan 2022.

ARCINIEGA, J.; SIROTA, L. A. Potential application of the consistency approach for vaccine potency testing. **Developments in biologicals**, vol. 134, p. 195-9, 2011.

ASUNDI, A.; O'LEARY, C.; BHADELIA, N. Global COVID-19 vaccine inequity: The scope, the impact, and the challenges. **Cell Host & Microbe**, v. 29, n. 7, p. 1036-1039, 2021.

BADGER, C.V. *et al.* Development and application of a flow cytometric potency assay for DNA vaccines. **Vaccine**, vol. 29, n. 39, p. 6728-35, 2011.

BALL, P. The lightning-fast quest for COVID vaccines — and what it means for other diseases. **Nature**, 18 dez 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03626-1>. Acesso em: 23 jan 2022.

BARCELOS, T.N. *et al.* Análise de fake news veiculadas durante a pandemia de COVID-19 no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 45, n. 65, 2021.

BRANDÃO, M.; CRISTALDO, H. Vacinação contra a COVID-19 começa em todo o país. **Agência Brasil**, Brasília, 19 jan 2021. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2021-01/vacinacao-contracovid-19-come%C3%A7a-em-todo-o-pais>. Acesso em: 16 jan 2022.

BRASIL. Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 13 ago. 1976. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1970-1979/decreto-78231-12-agosto-1976-427054-publicacaooriginal-1-pe.html>. Acesso em: 19 jan 2022.

BRASIL. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 31 out. 1975. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6259.html. Acesso em: 19 jan 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa (IN) nº 77, de 17 de novembro de 2020. Dispõe sobre o procedimento de submissão contínua de dados técnicos para o registro de vacinas Covid-19. **Diário Oficial da União**, 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 73, de 21 de outubro de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para procedimento de liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil e também para exportação. **Diário Oficial da União**, 16 abr. 1999. Disponível em: www.anvisa.gov.br/legis. Acesso em: 20 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, 22 ago 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 350, de 28 de dezembro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Vigilância Sanitária de Mercadorias Importadas. **Diário Oficial da União**, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 444, de 10 de dezembro de 2020. Estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). **Diário Oficial da União**, 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 465, de 9 de fevereiro de 2021. Estabelece a dispensa de registro e da autorização de uso emergencial e os procedimentos para importação e monitoramento das vacinas Covid-19 adquiridas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Instrumento de Acesso Global de Vacinas Covid-19 (Covax Facility) para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). **Diário Oficial da União**, 2021c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 475, de 10 de março de 2021. Estabelece os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). **Diário Oficial da União**, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 497, de 20 de maio de 2021. Dispõe sobre os procedimentos administrativos para concessão de Certificação de Boas Práticas de Fabricação e de Certificação de Boas Práticas de Distribuição e/ou Armazenagem. **Diário Oficial da União**, 26 mai 2021b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-497-de-20-de-maio-de-2021-322110518>. Acesso em: 25 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 533, de 23 de agosto de 2021. Estabelece procedimentos excepcionais e temporários para importação das vacinas Covid-19 regularizadas na Anvisa e seus insumos para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2). **Diário Oficial da União**, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 534, de 23 de agosto de 2021. Dispõe de forma extraordinária e temporária sobre submissão contínua de dossiês de desenvolvimento

clínico de vacinas Covid-19 pelas universidades públicas brasileiras ou instituições com financiamento público. **Diário Oficial da União**, 2021d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Aliança global. Brasil recebe mais 1 milhão de vacinas Covid-19 da Covax Facility. Brasília, 20 jul 2021e. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/brasil-recebe-mais-1-milhao-de-vacinas-covid-19-da-covax-facility>. Acesso em: 28 jan 2022.

CARDIM, M.E. Butantan muda cronograma após exclusão da CoronaVac das doses de reforço. **Correio Braziliense**, 31 ago. 2018. Disponível em: <https://www.correiobraziliense.com.br/brasil/2021/08/4946803-butantan-muda-cronograma-apos-exclusao-da-coronavac-das-doses-de-reforco.html>. Acesso em: 28 jan. 2022.

CARVALHO, R. F. **Estudo da infectividade da vacina tetravalente da dengue em diferentes linhagens celulares e sua aplicabilidade em um ensaio de potência**. 2021. 171 f. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2021.

COSTA, C. I. **Estratégia metodológica para avaliação da potência in vitro das vacinas contra vírus da hepatite B utilizada no Programa Nacional de Imunizações - PNI - Brasil**. 2009. 112 f. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro, 2009.

CHUNG, J.Y.; THONE, M.N.; KWON, Y, J. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 170, p. 1-25, 2021.

COLLOCA, S. *et al.* Vaccine vectors derived from a large collection of simian adenoviruses induce potent cellular immunity across multiple species. **Science translational medicine**, v. 4, n. 115, 2012.

DELLEPIANE, N.; GRIFFITHS, E.; MILSTIEN, J.B. New challenges in assuring vaccine quality. **Bulletin of the World Health Organization**, 2000.

DENTE, M.G., *et al.* The Reported Few Cases and Deaths of Covid-19 Epidemic in Africa Are Still Data Too Questionable to Reassure About the Future of This Continent. **Front. Public Health**, v. 9, 2021.

DOMINGUES, C.M.A.S. *et al.* 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, 2020.

DUARTE, M.; NOGUEIRA, T. (coord.) **Coronavírus dos animais e do homem**. 2. ed. Lisboa: Fundação Belmiro Azevedo, 2021.

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES (EDQM).

Recombinant viral vectored vaccines for human use, 03 nov 2020. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/news/new-edqm-document-recombinant-viral-vectored-vaccines-support-covid-19-vaccine-developers>. Acesso em: 20 jan 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Assessment report**: Comirnaty, 19 fev 2021b. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf. Acesso em: 20 jan 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Heterologous primary and booster COVID-19 vaccination**, 13 dez 2021a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/heterologous-primary-booster-covid-19-vaccination-evidence-based-regulatory-considerations_en.pdf. Acesso em: 20 jan 2022.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019. 2 v.

FLAXMAN, S. *et al.* Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. **Nature**, v. 584, p.257-261, 2020.

GOMEZ, P.; ROBINSON, J.M.; ROGALEWICZ, J.A. Vaccine manufacturing. **Vaccines**, p. 44-57, 2013.

GRANT, M.C. *et al.* The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. **PLoS ONE**, v. 15, n. 6, 2020.

GRUBER, M.F.; MARSHAL, V.B. Regulation and testing of vaccines. **Public Health and Regulatory Issues**, p. 1547-1565, 2018.

HALAJI, M. *et al.* Epidemiology of COVID-19: An updated review. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 26, n. 82, 2021.

HAN, S. Clinical vaccine development. **Clinical and Experimental Vaccine Research**, v. 4, n. 1, p. 46-53, 2015.

HARTENIAN, E. *et al.* The molecular virology of coronaviruses. **J Biol Chem**, v. 295, n. 37, p. 12910-12934, 2020.

HENDRIKSEN, C. *et al.* The consistency approach for the quality control of vaccines. **Biologicals**, v. 36, n.1, p. 73-77, 2008.

HSIANG, S. *et al.* The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. **Nature**, v. 584, p.262-267, 2020.

HU, Q.; HE, L.; ZHANG, Y. Community Transmission via Indirect Media-To-Person Route: A Missing Link in the Rapid Spread of COVID-19. **Front. Public Health**, v. 9, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (INCQS). **POP 65.3400.002**: Gráficos de controle para medidas individuais e amplitudes móveis em ensaios biológicos. Rev. 3. Rio de Janeiro, 2018.

JACKSON, C.B. *et al.* Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **MOLECULAR CELL BIOLOGY**, v. 23, 2022.

JOSHI, G. *et al.* Exploring the COVID-19 vaccine candidates against SARS-CoV-2 and its variants: where do we stand and where do we go? **Hum Vaccin Immunother**, p. 1-27, 2021.

KAUR, S.; GUPTA, V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. **Virus Research**, v. 288, 2020.

LIANG, Z. *et al.* Adjuvants for Coronavirus Vaccines. **Front Immunol**, v. 11, 2020.

LOOMBA, S. *et al.* Measuring the impact of COVID-19 vaccine misinformation on vaccination intent in the UK and USA. **Nat Hum Behav**, v. 5, n. 3, p. 337-348, 2021.

LUSKY, M. Good Manufacturing Practice Production of Adenoviral Vectors for Clinical Trials. **HUMAN GENE THERAPY**, v. 16, p.281–291, 2005.

MARTÍNEZ, J.C. *et al.* Validation de un ELISA para la cuantificación de inmunoglobulinas séricas humanas anti polisacárido capsular de Salmonella typhi. **Vaccine Monitor**, Havana, v.8 n.8, p. 7-10, 1999.

MATHIEU, E. *et al.* A global database of COVID-19 vaccinations. **Nature Human Behaviour**, v. 5, p. 947-953, 2021. Atualizado em: 11 jan 2022. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=~BRA>. Acesso em: 17 jan 2022.

MENDES, C. d'D. S.; SANTOS, P.R.S.; OLIVEIRA, S. Panorama dos pedidos de patentes relacionados às vacinas baseadas em vetores virais para prevenção da COVID-19. **Observatório de tecnologias associadas à COVID-19**, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/VacinasVetoresViraisFORMATOOBTEC.pdf>. Acesso em: 23 jan 2022.

MIRANDA, D.P.; HENRIQUES, C.M.P. Imunobiológicos e Vigilância Sanitária. In: BUSS P.M. (Org). **Vacinas, Soros e Imunizações no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, cap. 6, p. 125-130, 2005.

MOTITSCHKE, A.; JUNGBÄCK, C. The Quantitative ELISA for Inactivated Newcastle Antigen: Experience Report From an OMCL. **Developments in biologicals**, vol. 134, p. 55-66, 2011.

NALDANDIAN, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, p. 601-615, 2021.

NETTO, E. J. R. **Avaliação do controle da qualidade das vacinas contra febre amarela analisadas no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde no período de 2000 a 2008**. 2010. 66 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Clinical considerations for evaluation of vaccines for prequalification**. Geneva, 2010a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS)**. Geneva, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **COVID-19 vaccines technical documents**. Geneva, 25 jan 2022f. Disponível em: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>. Acesso em: 25 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance**. Geneva, 11 set 2020c. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334254>. Acesso em: 15 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant**. Geneva, 21 jan 2022c. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states). Acesso em: 16 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations**. Geneva, 7 dez 2021d. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/evaluation-of-the-quality-safety-and-efficacy-of-messenger-rna-vaccines-for-the-prevention-of-infectious-diseases-regulatory-considerations>. Acesso em: 16 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Expert committee on biological standardization: Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines**. Geneva, 2005. (Technical Report Series nº 927, anexo 1).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities**. Geneva, 2010b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations**. Geneva, 2017 (Technical Report Series nº 1004).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccine schedules**. Geneva, 16 dez 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-heterologous-schedules>. Acesso em: 16 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Manual of laboratory methods for testing of vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization**. Geneva, 1997.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **MERS Global Summary and Assessment of Risk - July 2019**. Geneva, 1 jul 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-326126>. Acesso em: 15 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **The COVID-19 vaccine tracker and landscape compiles detailed information of each COVID-19 vaccine candidate in**

development by closely monitoring their progress through the pipeline. Geneva, 07 jan 2022e. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 16 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **The different types of COVID-19 vaccines.** Geneva, 12 jan 2021c. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>. Acesso em: 16 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Tracking SARS-CoV-2 variants.** Geneva, 17 jan 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 17 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions.** Geneva, 9 jul 2020b. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333114/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 15 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Update on Omicron.** Geneva, 28 nov 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>. Acesso em: 16 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Weekly epidemiological update on COVID-19 - 11 January 2022.** Geneva, 11 jan 2022g. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--11-january-2022>. Acesso em: 25 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** Geneva, 24 jan 2022b. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 25 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020.** Geneva, 11 mar

2020a. Disponível em: <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>.

Acesso em: 15 jan 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **COVID-19 Manejo Clínico**, 2021. Disponível em:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53296/OPASWBRAPHECOVID-19210008_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 24 jan 2022.

ORTIZ-PRADO, E. *et al.* Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 98, n. 1, 2020.

PERES, K.C. *et al.* Vacinas no Brasil: análise histórica do registro sanitário e a disponibilização no Sistema de Saúde. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 26, n. 11, 2021.

SANYAL, G.; SARNEFALT, A.; KUMAR, A. Considerations for bioanalytical characterization and batch release of COVID-19 vaccines. **npj Vaccine**, v. 6, n. 53, 2021.

SCHOENMAKER, L. *et al.* mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 601, 2021.

SHANG, J. *et al.* Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. **Nature**, v.581, p.221-224, 2020.

SHARMA, O. *et al.* A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. **Front. Immunol.**, v. 11, 2020.

SILVA JUNIOR, J.B. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da Saúde Pública brasileira. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 22, n.1, 2013.

STOKES, E. K. *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 24, 2020.

SU, Z. *et al.* COVID-19 Vaccine Donations—Vaccine Empathy or Vaccine Diplomacy? A Narrative Literature Review. **Vaccines**, v. 9, n. 1024, 2021.

TIJSSEN, P. The immobilization of immunoreactants on solid phases. In: BURDON, R.H.; VAN KNIPPENBERG, P.H. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: practice and theory of enzyme immunoassays. Amsterdam: Elsevier, p.297-328, 1993.

TUON, L.; JANKAVSKI, A. 5 falhas que prejudicaram a distribuição (e o custo) da vacina contra a Covid-19. **CNN**, 22 jan 2021. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/business/5-falhas-que-prejudicaram-a-distribuicao-da-vacina-contr-a-covid-19/>. Acesso em: 27 jan 2021

VERCH, T.; TRAUSCH, J.; SHANK-RETZLAFF, M. Principles of vaccine potency assays. **Bioanalysis**, v. 10, n. 3, 2018.

YADAV, R. *et al.* Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. **Cells**, v. 10, n. 4, 2021.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, v. 382, p. 727-733, 2020.