

Controle da qualidade de vacinas contra febre amarela utilizadas no Programa Nacional de Imunizações do Brasil

Quality control for yellow fever vaccines used in the Brazilian National Immunization Program

RIALA6/1419

Eduardo Jorge Rabelo NETTO^{1*}, Karen FRIEDRICH¹, Katia Christina LEANDRO², Isabella Fernandes DELGADO¹

*Endereço para correspondência: ¹Departamento de Imunologia, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, FIOCRUZ-RJ. Avenida Brasil, 4365 - CEP: 21.045-900, Mangueiras, Rio de Janeiro, Brasil. Telefone: (21) 3865-5130. e-mail: eduardo.netto@incqs.fiocruz.br

²Departamento de Química, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, FIOCRUZ-RJ
Recebido: 05.05.2011 - Aceito para publicação: 28.11.2011

RESUMO

Este trabalho teve como objetivos: (i) avaliar o processo de controle da qualidade de vacinas contra febre amarela, utilizadas pelo Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde no período de 2000 a 2008, pelo levantamento de dados provenientes do Sistema de Gerenciamento de Amostras do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz; e (ii) propor a utilização de gráficos de controle, como ferramentas úteis para a melhoria desse processo, pela análise da consistência de produção e detecção de tendências sistemáticas. A análise relativa ao controle da qualidade das vacinas contra febre amarela foi constituída dos seguintes parâmetros: ensaios de (i.) potência; (ii.) termoestabilidade; (iii.) determinação de ovalbumina residual; (iv.) esterilidade bacteriana e fúngica; (v.) teor de umidade residual; (vi.) endotoxina bacteriana; e (vii.) análise do protocolo resumido de produção e controle emitido pelo fabricante. No período estudado, ingressaram no INCQS 1031 lotes de vacinas contra febre amarela, produzidos por dois fabricantes distintos (97% - fabricante A e 3% - fabricante B), representando um total de 285 milhões de doses individuais. O presente estudo mostra que no INCQS o processo está sob controle estatístico, e as causas especiais de variação, caso ocorram, são adequadamente monitoradas.

Palavras-chave. vacina contra febre amarela (VCFA), Vigilância Sanitária, controle da qualidade, consistência de produção de produtos biológicos, gráfico de controle.

ABSTRACT

This study aimed: (i) at evaluating the process of quality control related to yellow fever vaccines used by the National Immunization Program (NIP) of the Brazilian Ministry of Health during the period from 2000 to 2008, by using survey data from the Sample Management System (SMS) of the National Institute for Quality Control in Health (INCQS) - Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz); and (ii) to propose the use of control charts, as useful tools for improving the processes of consistency of production and detection of systematic biases. The analysis to check the quality control of vaccines against yellow fever was comprised of the following parameters: (i) potency testing, (ii.) thermo stability, (iii.) residual ovalbumin contents (iv.) bacterial and fungal sterility assay, (v.) residual humidity contents, (vi.) bacterial endotoxin, and (vii.) vaccine production and respective quality control protocols stated by manufacturers. During the analyzed period, 1,031 yellow fever vaccine batches were analyzed by INCQS, which were produced by two manufacturers (97% by manufacturer A and 3% by manufacturer B), representing a total of 285 million individual doses. The present study indicates that at INCQS the process is under statistical control, and the specific causes of variation, if they eventually occur, are reasonably managed.

Keywords. yellow fever vaccine, Health Surveillance, quality control, production consistency of biological, chart control.

INTRODUÇÃO

A produção da vacina contra a febre amarela pelo Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, iniciou-se em 1937, a partir do desenvolvimento da cepa 17D, por Theiler e Smith nos laboratórios da Fundação Rockefeller e, a constatação de sua capacidade imunogênica para o homem. Nesse mesmo ano a vacina foi utilizada pela primeira vez em maior escala no Brasil durante o surto epidêmico de febre amarela ocorrido no município de Varginha/MG. Posteriormente, foi utilizada em programas de vacinação em outros estados brasileiros, com grande sucesso e, a partir de então, passou a ser aplicada em áreas endêmicas, de forma sistemática, como a melhor alternativa para o controle da febre amarela no país¹.

Atualmente, todas as vacinas contra a febre amarela derivam da cepa 17D². Esta vacina de vírus atenuado é considerada altamente imunogênica, conferindo imunidade a 95-99% dos indivíduos vacinados; é bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves. Está indicada para indivíduos com mais de seis meses de idade, sendo ministrada em dose única e com reforço a cada dez anos. Dados recentes do Ministério da Saúde apontam a transmissão do vírus vacinal via leite materno, por esta razão a vacinação é contra indicada para mulheres em fase de amamentação, bem como para crianças menores de seis meses de idade, devido ao maior risco associado à encefalite pós-vacinal nesta faixa etária³.

A vacina contra febre amarela é rotineiramente usada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde brasileiro nas zonas endêmicas, de transição e de risco potencial, sendo obrigatória a todas as pessoas que se deslocam à zona endêmica⁴. Assim como os demais imunobiológicos destinados ao PNI, a vacina contra febre amarela é encaminhada ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e submetida à análise laboratorial e documental antes da liberação dos lotes para uso humano. Os ensaios laboratoriais realizados nos lotes de vacina contra febre amarela incluem desde a determinação do teor de umidade residual, até a avaliação da segurança e potência. A análise documental - *i.e.* análise do protocolo resumido de produção e controle - consiste da verificação dos procedimentos de produção e do controle da qualidade das diversas etapas de produção, lote final e das matérias-primas. Essa análise, além de ser um requisito para a liberação dos lotes, permite ao laboratório controlador avaliar a consistência de produção, através, por exemplo, do acompanhamento dos valores de potência utilizando gráficos de controle.

É neste contexto que o presente estudo pretende contribuir: inicialmente avaliando o perfil das vacinas contra febre amarela de diferentes fabricantes analisadas pelo INCQS nos últimos anos e realizando uma análise comparativa dos resultados obtidos; avaliando o desempenho e a detecção de tendências no processo de controle da qualidade no fabricante e no laboratório nacional de controle por meio do monitoramento dos valores de potência, como principal parâmetro associado à consistência de produção; reforçando a necessidade da utilização de gráficos de controle para orientar a melhoria dos processos de produção e de controle da qualidade das vacinas contra febre amarela utilizadas pelo PNI.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizando do Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA), que permite o acompanhamento de todas as análises efetuadas no INCQS, foram realizadas consultas referentes às amostras de vacina contra febre amarela entre o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008. Estes produtos, uma vez ingressados no INCQS, foram avaliados quanto ao protocolo resumido de produção e controle da qualidade, ensaio de potência e identidade (valor de referência: $\geq 10^3$ UFP/dose), teste de termoestabilidade (valor de referência: perda $\leq 1,0 \log 10$ e título $\geq 10^3$ UFP/dose), determinação de ovoalbumina residual (valor de referência: $\leq 5 \mu\text{g/dose}$), esterilidade bacteriana e fúngica (valor de referência: ausência de bactérias e fungos contaminantes), teor de umidade residual (valor de referência: $\leq 3,0\%$) e ensaio de endotoxina bacteriana (valor de referência: $\leq 10\text{UE/mL}$).

Todos os ensaios citados acima relativos ao controle da qualidade da vacina contra febre amarela foram realizados segundo a 4ª Edição da Farmacopeia Brasileira⁵, cujos valores de referência são idênticos aos aceitos internacionalmente. Por meio de consultas ao SGA, empregando a palavra-chave “febre amarela”, foi realizado o acompanhamento das análises, levantamento de dados históricos e aos demais relatórios gerenciais, permitindo uma avaliação detalhada das informações provenientes de cada lote de produto analisado pelo INCQS. Os dados das amostras de vacina contra febre amarela possibilitaram a realização de análises críticas dos parâmetros estudados, como: número de lotes recebidos, características de cada lote (*p.e.* tamanho do lote, número de doses e procedência); frequência de resultados satisfatórios e insatisfatórios; causas da insatisfatoriedade; concordância dos resultados analíticos entre INCQS e os

laboratórios produtores (por meio da análise dos dados presentes no protocolo resumido de produção e controle de qualidade); consistência de produção; entre outros.

Os dados, uma vez levantados no SGA, foram transferidos para planilhas de Microsoft Excel® e demonstrados em gráficos e tabelas, permitindo aferir a qualidade desta vacina, baseando-se no processo industrial e em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação.

Além do levantamento de dados no SGA, foi realizada junto à equipe do Laboratório de Vacinas Virais do Departamento de Imunologia do INCQS uma consulta sobre os resultados obtidos pelos fabricantes para o ensaio de potência, por meio da análise do protocolo resumido de produção e controle da qualidade. Esses dados foram utilizados para avaliar criticamente a consistência de produção das vacinas contra febre amarela e ainda, comparar os valores resultantes do ensaio de potência com os valores obtidos no INCQS. Desde 2002, o INCQS atende ao PNI utilizando uma lógica de análise por aleatoriedade (*i.e.* para cada cinco lotes de vacina contra febre amarela, ingressados no Instituto, somente um é selecionado para realização dos ensaios laboratoriais). Assim, somente os lotes aleatoriamente selecionados foram usados para a confecção dos gráficos de controle.

Confecção de gráficos de controle

A confecção dos gráficos de controle foi realizada utilizando o programa SPC Explorer RT, versão 5.21 (Quality América Inc.). O acompanhamento do processo de controle da qualidade da vacina contra febre amarela foi realizado a partir da análise de dois gráficos diferentes: (i.) dos valores de potência fornecidos pelo fabricante no protocolo resumido de produção e controle, e (ii.) dos valores de potência obtidos nos testes realizados no INCQS.

A partir da coleta dos dados, os gráficos foram confeccionados como definido pela Organização Mundial de Saúde⁶. Os eixos dos gráficos foram formados pelo tempo (abscissa) e pelo resultado do teste de potência (ordenada). As linhas horizontais do gráfico consistiram da média e dos limites de controle superiores e inferiores, calculados a partir da média adicionada de 3 desvios-padrão (DP). As médias, os desvios-padrão e os limites foram calculados com os 20 primeiros valores mensurados a cada ano. Depois de adicionados aos gráficos, os valores foram imediatamente submetidos aos testes de desempenho (ou *performance*) no programa SPC RT Explorer. Os testes de desempenho verificaram a existência de valores além dos limites de controle e de seis valores consecutivos ascendentes ou descendentes.

Tabela 1. Quantitativo de lotes de vacinas contra febre amarela, analisados pelo INCQS (2000 - 2008) em relação ao seu fabricante e sua apresentação

Anos	Fabricante		Apresentação*		
	A N (%)	B N (%)	5 N (%)	10 N (%)	50 N (%)
2000	74 (95)	4 (5)	13 (17)	0 (0)	65 (83)
2001	26 (90)	3 (10)	3 (9)	0 (0)	26 (91)
2002	93 (98)	2 (2)	76 (80)	0 (0)	19 (20)
2003	161 (100)	0 (0)	161 (100)	0 (0)	0 (0)
2004	181 (97)	5 (3)	182 (98)	0 (0)	4 (2)
2005	144 (97)	4 (3)	148 (100)	0 (0)	0 (0)
2006	88 (97)	3 (3)	91 (100)	0 (0)	0 (0)
2007	121 (100)	0 (0)	116 (96)	5 (4)	0 (0)
2008	112 (92)	10 (8)	50 (41)	17 (14)	55 (45)
TOTAL	1.000 (97)	31 (3)	840 (82)	22 (2)	169 (16)

*Apresentações de vacinas comerciais contra febre amarela: 5, 10 ou 50 doses/frasco

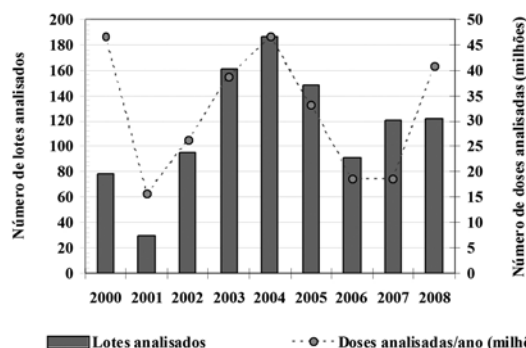


Figura 1. Quantidade de lotes e de doses de vacina contra febre amarela analisados pelo INCQS entre 2000 e 2008

RESULTADOS E DISCUSSÃO

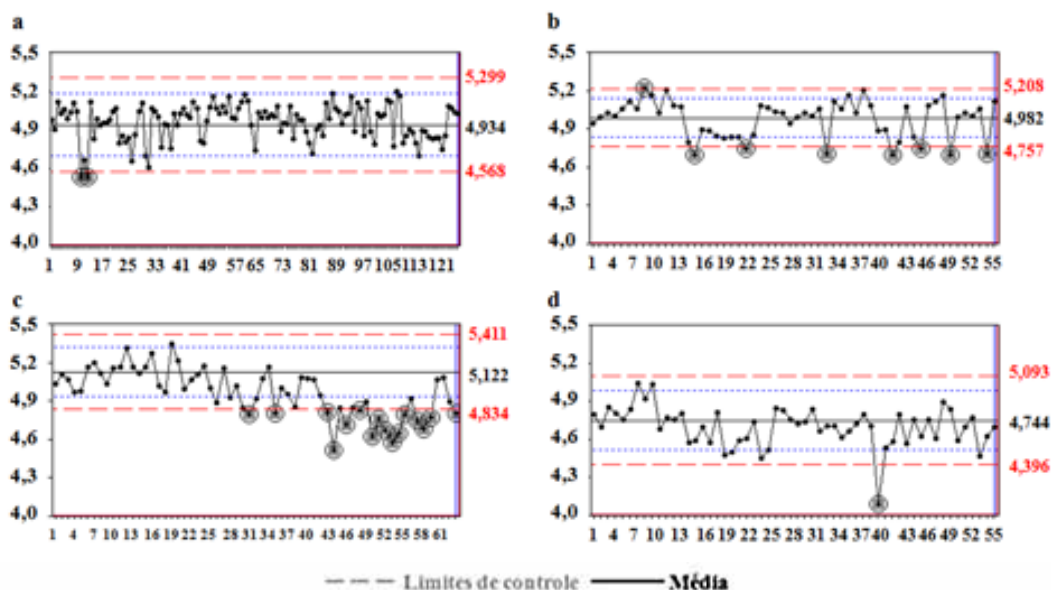
Conforme observamos na Tabela 1 e na Figura 1, no período compreendido entre o mês de janeiro de 2000 e dezembro de 2008, ingressaram no INCQS, 1031 lotes de vacinas contra febre amarela, correspondendo a aproximadamente 285 milhões de doses. Pode-se observar uma variação no número de lotes/doses por ano; enquanto mais de 150 lotes foram analisados por ano entre 2003 e 2005, nota-se que somente 29 lotes ingressaram para análise no ano de 2001. Esta variação no quantitativo de lotes/ano pode ser explicada por diferentes fatores, entre eles: a forma de apresentação do produto (5, 10 ou 50 doses/frasco); o tamanho do lote, que por sua vez depende da capacidade de produção de cada fabricante; e por fim, pelas estratégias políticas relacionadas a ações preventivas por parte do Ministério da Saúde no Brasil.

Neste sentido, cabe ressaltar que nos anos de 2003, 2004 e 2005, houve um plano de intensificação de ações

Tabela 2. Resultados insatisfatórios de lotes de vacinas, contra febre amarela, analisadas pelo INCQS (2000 - 2008)

Ano (nº de lotes)	Apresentação	Motivo da insatisfatoriedade	Identificação do microorganismo	Fabricante
2000 (2 lotes)	50 doses/ca. 901.000 doses	Teor de umidade residual	-----	A
2002 (1 lote)	5 doses/ca. 204.000 doses	Esterilidade bacteriana e fúngica	Enterobactercloacae	A
2006 (1 lote)	5 doses/ca. 209.000 doses	Esterilidade bacteriana e fúngica	<i>Sphingomonas</i> sp.*	A
2008 (1 lote)	5 doses/ca. 208.000 doses	Esterilidade bacteriana e fúngica	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	A

**Sphingomonas* sp.: isoladas e caracterizadas por metodologia fenotípica e genotípica.



a) Lote de vacina de 2005; b) Lote de vacina de 2006; c) Lote de vacina de 2007; d) Lote de vacina de 2008.

Figura 2. Resultados dos ensaios de potência de lotes de vacina contra febre amarela produzidos e analisados pelo fabricante A (2005 - 2008)

preventivas e de vigilância da febre amarela. No final de 2007, quando houve campanhas de vacinação da população brasileira, parte dos lotes inicialmente destinada à exportação foi utilizada em nível nacional, devido à escassez do produto e à doação desta vacina para alguns países da América do Sul.

As proporções entre os lotes recebidos pelo INCQS no período entre 2000 e 2008, em relação às diferentes apresentações da vacina contra febre amarela (5, 10 ou 50 doses/frasco), assim como suas procedências, estão demonstradas na Tabela 1. Observa-se que nos primeiros anos de estudo havia uma predominância pela apresentação de 50 doses. Este quadro se alterou nos anos de 2002 a 2007, quando o PNI passou a empregar predominantemente vacinas de 5 doses/frasco,

tendo inclusive nos anos de 2003, 2005 e 2006 usado exclusivamente vacinas com esta apresentação.

A apresentação de 50 doses/frasco da vacina contra febre amarela pode levar ao desperdício, uma vez que, depois de aberto, se mantidas as condições preconizadas, o produto tem validade de somente 4 horas⁷. A utilização de frascos de 50 doses mostra-se vantajosa durante a imunização de grandes grupos de indivíduos, principalmente em situações de surtos epidêmicos. Em 2008, observa-se um novo aumento da utilização de vacinas com 50 doses/frasco. O emprego de vacinas contra febre amarela com apresentação de 10 doses/frasco ocorreu em menor escala (2% do total de lotes analisados), e unicamente nos anos de 2007 e 2008. Observando-se ainda a Tabela 1, verificamos que

97% dos lotes analisados pelo INCQS foram produzidos pelo fabricante A e apenas 3% pelo fabricante B. Assim, o fabricante A assume em todos os anos o fornecimento da vacina contra febre amarela, atendendo à demanda gerada pelo quadro epidemiológico do país. Pode-se notar que somente nos anos 2003 e 2007, o PNI não utilizou a vacina contra febre amarela do fabricante B, diferente dos demais anos, quando foi necessária a sua utilização para atendimento das necessidades epidemiológicas nacionais, principalmente no ano de 2008.

Insatisfatoriedade dos lotes de vacina contra febre amarela

Nos anos de 2000, 2002, 2006 e 2008, foram encontrados resultados insatisfatórios durante o controle da qualidade da vacina contra febre amarela pelo INCQS, conforme demonstrado na Tabela 2. Somando-se esses anos, foram detectados desvios de qualidade e conformidade em 5 lotes (2 lotes em 2000 e 1 lote por ano em 2002, 2006 e 2008) de vacinas provenientes do fabricante A (i.e. 0,5% do total de lotes produzidos por este laboratório produtor). Nos anos de 2000 e 2002 este fabricante apresentou insatisfatoriedade de 1 lote/ano, devido ao resultado obtido com o ensaio de teor de umidade residual e nos anos de 2000, 2006 e 2008, lotes insatisfatórios (1 lote/ano) no ensaio de esterilidade bacteriana e fúngica. Dentre os lotes reprovados pelo INCQS, 4 eram de apresentação de 5 doses/frasco e apenas 1 de 50 doses/frasco. Ao todo, aproximadamente 1.730.000 doses de vacinas contra febre amarela foram reprovadas no período estudado, sendo conseqüentemente descartadas pelo próprio laboratório produtor após emissão de laudo de análise insatisfatório pelo INCQS. Não foram encontrados resultados insatisfatórios dentre os 31 lotes provenientes do fabricante B.

Vale ressaltar que o resultado insatisfatório de um lote pressupõe sua análise crítica com a finalidade de se buscar as causas e ações corretivas a serem implementadas. Assim, como parte do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, o INCQS avalia cada caso de resultado insatisfatório, definindo medidas pertinentes no sentido da prevenção de novas não conformidades.

A consistência de produção das vacinas contra febre amarela do fabricante A

O princípio da consistência é fundamental na produção de vacinas e baseia-se no fato de que os lotes produzidos são semelhantes a outros comprovadamente seguros e eficazes na espécie-alvo⁸ e está relacionada à implementação de um sistema de garantia da qualidade e do

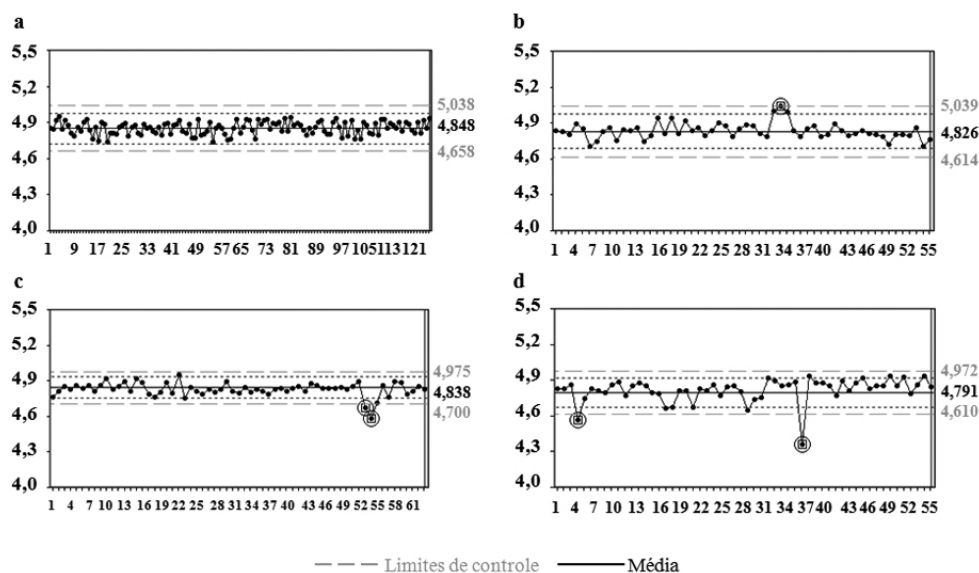
seguimento de Boas Práticas de Fabricação. A consistência dos lotes de vacinas pode ser averiguada por meio do monitoramento de parâmetros, que sejam diretamente influenciados pelas etapas do processo produtivo, como a cultura celular, a origem dos ovos embrionados e pelos componentes das vacinas – e.g. adjuvantes, antígenos e conservantes – e que, preferencialmente, estejam relacionados à aplicação do produto. Nesse contexto, a potência foi o parâmetro escolhido para a avaliação da consistência de produção da vacina contra febre amarela no presente estudo.

Os dados mostrados nos gráficos de controle correspondem aos resultados obtidos nos ensaios de potência, somente dos lotes produzidos pelo fabricante A, que foram submetidos à análise laboratorial entre os anos de 2005 e 2008, tanto no laboratório fabricante (Figura 2) como no INCQS (Figura 3).

A confecção de gráficos de controle é uma ferramenta utilizada para avaliar a consistência de produção e permite identificar causas especiais de variação num determinado processo, como o de produção e de controle de qualidade de um imunobiológico.

Nos gráficos apresentados nas Figuras 2 e 3, é possível observar variações naturais do processo, também denominadas causas comuns de variação, que estarão presentes mesmo que todas as operações sejam executadas com métodos padronizados. Quando ocorrem somente causas comuns de variação, todos os valores se encontram dentro dos limites de controle. Neste caso, diz-se que apesar da variabilidade, o processo está sob controle estatístico. Nos casos em que um valor se encontra fora dos limites de controle (pontos evidenciados pelo círculo), é possível dizer que causas especiais de variação podem estar interferindo no processo.

Em 2005, 2 valores de potência fornecidos pelo fabricante, dentre os 127 lotes analisados neste ano encontravam-se abaixo do limite inferior de controle (Figura 2a), representando um percentual de 1,57%. Na Figura 3a, que mostra os valores de potência obtidos pelo INCQS para os mesmos lotes descritos na Figura 2a, não foram encontrados valores fora dos limites de controle. Nos gráficos das Figuras 2 e 3 ainda é possível observar que a diferença entre o limite superior de controle (LSC) e o limite inferior de controle (LIC) foi de 0,731 para o fabricante A (Figura 2a). Já na Figura 3a foi possível observar que essa mesma diferença entre os limites foi aproximadamente a metade (0,380) para os valores obtidos pelo INCQS. Tais resultados sugerem que o ensaio de potência da vacina contra febre amarela no INCQS



a) Lote de vacina de 2005; b) Lote de vacina de 2006; c) Lote de vacina de 2007; d) Lote de vacina de 2008

Figura 3. Resultados dos ensaios de potência de lotes de vacina contra febre amarela do fabricante A analisados pelo INCQS (2005 - 2008)

apresentou menor variação em relação ao ensaio realizado no laboratório de controle da qualidade do fabricante.

Em 2006, foram analisados 57 lotes de vacina contra febre amarela. Dentre eles, 8 valores de potência (14,04%) encontram-se além dos limites de controle nos gráficos que representam os valores fornecidos pelo fabricante (Figura 2b). Na Figura 3b apenas 1 valor encontra-se além dos limites de controle, o que representa um percentual de 1,75%. A diferença entre os LSC e o LIC foi de 0,451 no gráfico relacionado aos dados do fabricante A (Figura 2b); valor este muito próximo ao valor obtido no gráfico do INCQS, que foi de 0,425 (Figura 3b). O percentual de valores além dos limites de controle foi maior que o encontrado no ano anterior.

No ano de 2007, 16 valores de potência (25,81%) fornecidos pelo fabricante, dentre os 62 lotes analisados, encontravam-se abaixo do limite inferior de controle, limites maiores que os limites encontrados nos anos de 2005 e 2006, de acordo com o demonstrado na Figura 2c. Diferentemente, com relação aos valores de potência do INCQS (Figura 3c), apenas dois valores estavam abaixo do LIC, representando um percentual de apenas 3,22%. A diferença entre o LSC e o LIC do gráfico que mostra os valores de potência do fabricante é 0,577, aproximadamente o dobro da encontrada pelo INCQS (0,275).

Pode-se observar ainda, que os valores além dos limites encontram-se concentrados na segunda metade do gráfico. Nesse período houve maior necessidade de imunização da população com vacinas contra febre

amarela pelo PNI, devido ao aumento do número de casos da doença no Brasil e em alguns países da América do Sul. Essa necessidade de maior agilidade na produção e liberação dos lotes pode ter levado a alterações no processo, que representaram causas especiais de variação. Entretanto, no INCQS poucos valores se encontravam fora dos limites, sugerindo que a necessidade de liberação de lotes em menor tempo não interferiu no processo da mesma maneira.

No ano de 2008, somente um dentre os 57 valores (1,75%) de potência fornecidos pelo fabricante encontrava-se abaixo do limite inferior de controle (Figura 2d). Já no INCQS (Figura 3d) é possível observar que 2 valores encontravam-se abaixo do limite inferior de controle (3,51%). A diferença entre os LSC e LIC do gráfico de controle do fabricante foi de 0,697, aproximadamente o dobro do encontrado pelo INCQS (0,362).

Vale ressaltar que a aplicação dos gráficos de controle utilizados neste estudo para demonstração do desempenho do processo de produção e controle da qualidade mostrou-se uma ferramenta útil, auxiliando no monitoramento dos parâmetros de análise crítica e oferecendo maior confiabilidade em relação aos resultados dos ensaios laboratoriais relativos ao controle da qualidade de produtos biológicos. Dessa maneira, pode-se concluir que no INCQS o processo está sob controle estatístico e as causas especiais de variação, caso ocorram, estão sendo controladas. Esse controle pode ser realizado também pela confecção de gráficos de controle para os resultados obtidos com os materiais de referência que

são utilizados nos laboratórios de controle nos ensaios para determinação da potência da vacina contra febre amarela, como recomendado pela OMS.

Deve-se enfatizar que o processo de controle da qualidade tem como objetivo avaliar as especificações definidas em normas oficiais e/ou no registro sanitário, e as ferramentas aqui apresentadas podem subsidiar o laboratório nacional de controle da qualidade com dados relevantes no que diz respeito ao monitoramento da consistência de produção, eventuais mudanças de processos e até auxiliar na percepção de necessidade e/ou na condução de auditorias em laboratórios produtores; tal como no exemplo apresentado, quando, por meio da análise dos gráficos de controle, foi possível observar um número significativo de resultados do ensaio de potência do fabricante A abaixo do limite inferior de controle, coincidindo com o período em que houve maior demanda pela vacina contra febre amarela no ano de 2007.

No entanto, cabe destacar que os ensaios preconizados nos compêndios oficiais e, portanto conduzidos mundialmente nos laboratórios oficiais de controle da qualidade para fins de liberação de lote de produtos biológicos, não apresentam potencial preditivo para detecção de todo tipo de evento adverso⁹. Alguns destes eventos, aparentemente, estão associados à predisposição genética dos indivíduos imunizados e só serão detectados em campo, quando o produto em questão é aplicado em larga escala, como por exemplo, a doença viscerotrópica aguda. Embora rara, esta enfermidade é, via de regra, muito grave, levando à estimativa de risco aproximada de 1 óbito a cada 450.000 doses aplicadas.¹⁰⁻¹⁴

Assim sendo, ressaltamos a necessidade da estreita relação entre as esferas de atuação responsáveis pelo controle da qualidade e as ações de Farmacovigilância. Quanto mais eficientes forem tais ações de controle da qualidade pré-vacinal e de Farmacovigilância, mais ágeis serão as decisões regulatórias e consequentemente as intervenções resultantes desse processo, fortalecendo por fim o Programa Nacional de Imunização.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é parte da dissertação de mestrado de E.J.R.N. apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Vigilância Sanitária do INCQS/FIOCRUZ. I.F.D. é bolsista pesquisadora do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (DT-II/CNPq). Os autores agradecem à equipe do Departamento de Imunologia do INCQS pelo apoio no levantamento de dados para o presente estudo.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela. Brasília (DF); 2004. p.69.
2. Barnett ED. Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. *Clin Infect Dis*. 2007;44: 850-6.
3. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Transmission of Yellow Fever Vaccine Virus through breast-feeding – Brazil 2009. *MMWR*. 2010;12: 130-2.
4. Figueiredo LT. Emergent arboviruses in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40: 224-9.
5. Farmacopeia Brasileira. 4ª ed, pt 2, fasc. 3. São Paulo: Editora Atheneu; 2001. p.124.
6. World Health Organization - WHO. Manual of laboratory methods for testing of vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. 1997. p.15-17.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, Série Manual e Normas Técnicas em Saúde. 2ª ed. Brasília (DF); 2008. p.74-80.
8. Hendriksen C, Arciniega JL, Bruckner L, Chevalier M, Coppens E, Descamps J, et al. The consistency approach for the quality control of vaccines. *Biologicals*. 2008;36:73-7.
9. Netto EJR, Leal EC, Delgado IF, Leandro KC. Avaliação do controle da qualidade realizado nos produtos vacinais para sarampo, caxumba e rubéola utilizados no PNI do Brasil no período de 1999 a 2007. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2010;69(3):408-15.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação. 2ª ed. Brasília (DF); 2008.
11. Hayes EB. Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(10):967-71.
12. Martins RM, Maia MLS, Santos EM, Cruz RLS, Santos PRG, Carvalho SMD, et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil. *Procedia in Vaccinology*. 2010;2(2):178-83.
13. Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VLRS, et al. Brazilian Yellow and Fever Vaccine Evaluation Group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *The Lancet*. 2001;358 (9276):91-7.
14. Silva ML, Espírito-Santo LR, Martins MA, Silveira-Lemos D, Peruhype-Magalhães V, Caminha RC, et al. Clinical and Immunological Insights on Severe, Adverse Neurotropic and Viscerotropic Disease following 17D Yellow Fever Vaccination. *Clin Vac Immunol*. 2010;17(1):118-26.