

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS

Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular

Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

MARLI MELO DA SILVA

**Contribuições para a Melhoria do Sistema de Vigilância Pós-
Comercialização de Vacinas em Bio-Manguinhos:
Eventos Adversos Pós-Vacinação**

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos

RIO DE JANEIRO

2005

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Manguinhos / CICT / FOCRUZ - RJ

S586 Silva, Marli Melo da

Contribuições para a melhoria do sistema de
vigilância pós-comercialização de vacinas em

Bio-Manguinhos: eventos adversos pós-vacinação
/ Marli Melo da Silva. - Rio de Janeiro, 2005.

xiii, 78 f.

Dissertação (mestrado) - Instituto Oswaldo
Cruz,

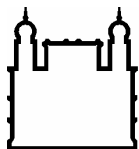
Tecnologia de Imunobiológicos, 2006.

Bibliografia: f. 68-78.

1. Vacinas. 2. Sistema de vigilância. I.
Título.

CDD:615.372

Trabalho realizado no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, no Departamento de Biologia Celular e Molecular, sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

Marli Melo da Silva

CONTRIBUIÇÕES PARA A MELHORIA DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA
PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE VACINAS EM BIO-MANGUINHOS:
EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho

Aprovada em: ___/___/_____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. José da Rocha Carvalheiro -

Presidente

Prof. Dr. Vera Lúcia Edais Pepe

Prof. Dr. Márcia Maria Barros dos Passos

Rio de Janeiro, 17 de agosto de 2005

Dedico este trabalho à minha família, especialmente à Julia - fonte constante de inspiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus que me concedeu o dom da vida, por ter sido o meu refúgio em todos os momentos, por ter me abençoado com saúde e força, nos momento de grande dificuldade, para finalizar este Mestrado.

À Julia, meu tesouro, por abrir mão do precioso tempo de convivência com a mãe, nos fins de semana, feriados e férias, dedicados à realização deste trabalho.

À minha mãe Marinete e à minha irmã Tânia, que sempre estiveram por perto me apoiando e cuidando do meu “tesouro” em todas as horas em que precisei me afastar para realizar este trabalho.

Ao Doutor Luiz Antônio Bastos Camacho, meu orientador nesta Dissertação, por ter não só acreditado neste trabalho, como também me motivado para sua realização, apontando a direção e compartilhando, de forma a mais generosa possível, o seu conhecimento.

Ao Doutor Akira Homma, diretor de Bio-Manguinhos, pelo espírito visionário e idealista que possibilitaram a realização do Mestrado.

À Doutora Mirian Leite Moura, companheira de todas as horas, especialmente nesta “viagem solitária”, pelo apoio dado durante os últimos meses, pelas carinhosas palavras de incentivo, essencialmente motivadoras.

Ao Doutor Reinaldo de Menezes Martins, pelo seu espírito solidário e pela compreensão nos momentos em que necessitei me ausentar do setor para escrever este trabalho.

À Doutora Sheila Farage pelo enérgico entusiasmo na Coordenação deste curso, procurando sempre administrar, com competência e espírito de iniciativa as necessidades surgidas no percurso, garantindo o sucesso deste Mestrado.

A Zaíra Antunes Prado pelo ombro amigo, sempre amigo.

A Bio-Manguinhos pelo apoio logístico e financeiro ao Mestrado Profissional em Tecnologia em Imunobiológicos.

A chefe do Departamento de Garantia da Qualidade Rita de Cássia Benedetti pela minha liberação para participar do Mestrado.

Ao Instituto Oswaldo Cruz, pelo suporte fornecido para a realização deste Mestrado.

A todos os professores do Curso por contribuírem para a minha formação e meu crescimento profissional.

Aos Doutores João Batista Risi Júnior, Suzana Machado Ávila, Maria de Lourdes de Souza Maia, Reinaldo de Menezes Martins, João Luiz San Tiago Dantas Barbosa Quental, Maria da Luz Fernandes Leal, Marcos da Silva Freire e Cristiane Frensch Pereira, por terem doado parte de seu tempo na transmissão de preciosas informações.

Aos colegas de Mestrado, pelo agradável convívio durante a árdua e proveitosa jornada, especialmente a Rui Porto, pela ajuda na resolução dos exercícios de matemática.

Aos colegas Ana Paula Guimarães Florêncio (DEGAQ), Mônica Bender (ASSPO), Laise Cherigate e Denise Maria Lobo Crivelli (DEREM) e Soraia Moresi, pelas preciosas contribuições.

Ao colega Daniel Arêas (LAMEV), pela elaboração da representação gráfica do Sistema proposto.

Aos colegas do DEGAQ e ASSCM, pelo apoio, força e pelas palavras carinhosas de incentivo que tanto me motivaram e ajudaram na elaboração deste trabalho.

Ao suporte da Informática, pela presteza e boa vontade na solução dos problemas e nas gravações nos CDs.

Aos colegas do SEAPO, pela presteza na elaboração de cópias e encadernações.

A todos aqueles que não foram nominalmente mencionadas, mas que – de alguma forma – auxiliaram para a consecução deste trabalho.

ÍNDICE

| | |
|--|-------------|
| RESUMO | ix |
| ABSTRACT | x |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | xi |
| Número | xiii |
| Descrição | xiii |
| Página | xiii |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Apresentação | 1 |
| 1.2. História da Vacinação..... | 3 |
| 1.2.1. Vacinação no Brasil..... | 6 |
| 1.3. Eventos Adversos e Regulação de Vacinas ao longo da História de sua utilização.... | 8 |
| 1.4. Vigilância Pós-Comercialização de Imunobiológicos..... | 11 |
| 1.5. Conceitos de Informação e de Sistema de Informação..... | 14 |
| 1.6. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos | 15 |
| 1.6.1. Criação e Evolução do Instituto..... | 15 |
| 1.6.2. Bio-Manguinhos na atualidade..... | 18 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS | 21 |
| 2.1. Materiais Impressos | 21 |
| 2.2. Meios Eletrônicos | 22 |
| 2.3. Entrevistas | 22 |
| 2.4. <i>Benchmarking</i> com Empresa Farmacêutica Privada | 23 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 25 |
| 3.1. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Internacional | 25 |
| 3.3. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Nacional | 31 |
| 3.4. Atividades Pós-Comercialização no Contexto do Programa Nacional de Imunizações | 31 |
| 3.4.1. Eventos Adversos na História da Vacinação no Brasil | 32 |
| 3.3. Experiência em uma Empresa Farmacêutica..... | 35 |
| 3.3.1. Gerenciamento Global de Segurança | 36 |
| 3.3.2. Atividades de Farmacovigilância da Empresa no Brasil..... | 38 |
| 3.4. Diagnóstico de Atividades de Vigilância Pós-Comercialização em Bio-Manguinhos | 40 |
| 3.4.1. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Meningite Meningocócica do tipo C (VMMC) em Campinas | 40 |
| 3.4.2. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Febre Amarela | 42 |
| 3.4.3. Implantação de vigilância pós-comercialização - criação da Assessoria Clínica e Médica e do Departamento de Relações com o Mercado | 44 |
| 4. CONTRIBUIÇÕES PARA O SISTEMA DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO EM BIO-MANGUINHOS | 46 |
| 4.1. Sistema de Vigilância PósComercialização | 47 |
| 4.1.1. Entrada de dados no sistema..... | 47 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 53 |
| 6. ANEXOS | 56 |
| Anexo 1 | 56 |
| Anexo 2 | 61 |

| | |
|--|-----------|
| Anexo 3 | 62 |
| Anexo 4 | 63 |
| Anexo 5 | 64 |
| Anexo 6 | 65 |
| Anexo 7 | 66 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 67 |

RESUMO

As vacinas estão entre os produtos biológicos mais seguros, eficazes e com maior relação custo-benefício, pois têm permitido a erradicação de várias doenças imunopreveníveis. Porém, não são absolutamente inócuas e frequentemente estão associadas a eventos adversos, nem sempre detectados nos estudos pré-clínicos e clínicos. Vacinação é uma intervenção médica, da qual se espera um elevado padrão de segurança e efetividade: por serem as vacinas aplicadas em pessoas saudáveis e de forma compulsória, em contraste com outros medicamentos, a aceitação a eventos adversos se torna consideravelmente mais baixa. Com a finalidade de assegurar a qualidade e a segurança de vacinas e soros, em resposta a algumas crises e tragédias ocorridas na saúde pública, tem início no século XX, nos Estados Unidos a regulação de produtos biológicos, sendo, o incidente com o Laboratório Cutter (*Cutter Incident*), na década de 50, considerado como marco no surgimento da farmacovigilância, exigindo o estabelecimento de sistemas de vigilância de eventos adversos, tanto por parte das agências regulatórias quanto do setor industrial.

Nesse cenário, este trabalho tem por objetivo contribuir com proposta para aperfeiçoar e consolidar o sistema de monitoramento de eventos adversos pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos.

Para atender os objetivos propostos, foram realizadas consultas a materiais impressos, como livros e relatórios não publicados, e meios eletrônicos para consulta, como por exemplo, aos portais eletrônicos de sistemas regulatórios nacional e internacional; entrevistas com gestores e ex-gestores de Bio-Manguinhos e do Programa Nacional de Imunizações (PNI); e visita a uma empresa farmacêutica privada, visando a obtenção de informações que levassem ao conhecimento e à análise crítica da vigilância pós-comercialização de vacinas.

Dentre os resultados, observou-se que, apesar da vigilância pós-comercialização ser, há vários anos, uma exigência regulatória, países desenvolvidos como Estados Unidos, já possuem sistemas operando, enquanto que, países em desenvolvimento, como Brasil, ainda estão implantando seus sistemas. A ANVISA, Autoridade Regulatória Nacional, criada em 1999, ainda, não monitora eventos adversos pós-vacinação, sendo esta atividade realizada, apenas, pelo PNI. No ano de 2000, Bio-Manguinhos, unidade da Fiocruz produtora de vacinas e um dos principais fornecedores de vacinas ao Ministério da Saúde, criou setor para responder aos questionamentos e investigar, em conjunto com o PNI, eventos adversos associados aos seus produtos. Esta atividade, entretanto, vem sendo realizada de forma não sistematizada, sem orientação adequada aos participantes do processo.

Estes fatos constituíram-se fundamentais para a elaboração da proposta para a Instituição, apresentada neste trabalho, que poderá contribuir para reduzir a descentralização das informações relacionadas a eventos adversos, aumentar o nível de conhecimento e participação de todos os envolvidos no processo, sobretudo na geração de informações relevantes tanto para a segurança dos produtos comercializados quanto para formulação de respostas para o público, clientes, profissionais de saúde e Autoridade Regulatória Nacional, contribuindo assim para o reconhecimento da importância desta atividade na área de vacinas.

ABSTRACT

Vaccines are among the safest, effective and larger cost-benefit biological products, because they have been allowing eradication of several vaccine preventable diseases. However, vaccines are not quite innocuous and they are frequently associated to adverse events. Pre-clinical and clinical trials do not always detect all possible adverse events and reactions. Vaccination is a medical intervention of high safety and effectiveness patterns expectation, as they are compulsorily applied in healthy people, in contrast with drugs, it makes acceptance considerably lower to the adverse events. Although much has been concerned about adverse reactions since the antiquity, regulation of biological products only had began in the 20th century in the United States, with the purpose of assuring purity and safety of vaccines and sera, in response to the crises and tragedies occurred in public health. But the incident that happened in the 50s with the Cutter Laboratory – Cutter Incident – can be considered a starting point in Pharmacovigilance. This study aims to analyze the post-marketing surveillance system activities for adverse events and also to contribute for consolidation of these activities in Bio-Manguinhos. In order to assure the quality and safety of vaccines and sera in response to some public health crises and tragedies, in the beginning of 20th century, the regulation of biological products has been started in the United States being Cutter Incident, in the 50s, the starting point of pharmacovigilance. This has demanded the establishment of adverse events surveillance systems, not only for regulatory agencies but also for industrial sector. In this scenario, this study aims to contribute with proposal to improve and consolidate, in Bio-Manguinhos, the monitoring system of post-marketing vaccines adverse events. In order to meet proposed aims, printed materials like books, unpublished reports, and electronic media like homepages of national and international regulatory systems have been referred to; current and former managers of Bio-Manguinhos and the National Program of Immunization (PNI) have been interviewed; and a private pharmaceutical company has been visited in order to collect information that would lead to knowledge and critical analysis of the post-marketing surveillance. Among the results, it was observed that, although post-marketing surveillance has been a regulatory requirement for many years, in developed countries like the United States, developing countries like Brazil, their systems are still being implemented. ANVISA, National Regulatory Authority, created in 1999, has not monitored post-vaccination adverse events yet. This activity has been performed by PNI only. In 2000, Bio-Manguinhos, vaccine manufacturer unit of Fiocruz and one of the main suppliers of the Ministry of Health, created a sector to respond to questions and investigate, with PNI, adverse events related to its products. These facts have been fundamental for elaborating a proposal for the institution, presented in this work, which may contribute to reduce the decentralization of information related to adverse events and increase the level of knowledge and participation of everyone involved in the process, especially in the generation of information that are relevant not only for the safety of products but also for the answers to the public, clients, health workers and the National Regulatory Authority. It may contribute to the recognition of the importance of this activity in the area of vaccines.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|----------------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ARN | Autoridade Regulatória Nacional |
| ASSCM | Assessoria Clínica e Médica |
| BCG | Bacilo de Calmette Guèrin |
| Bio-Manguinhos | Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| CBER | <i>Center for Biologics Evaluation and Research</i> |
| CDC | <i>Center for Disease Control</i> |
| CENEPI | Centro Nacional de Epidemiologia |
| CONEU | Controle de Neurovirulência |
| CRIE | Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais |
| CTV | Complexo Tecnológico de Vacinas |
| DCVR | <i>Developing Countries Vaccine Regulators Network</i> |
| DEGAQ | Departamento de Garantia da Qualidade |
| DEPAB | Departamento de Antígenos Bacterianos |
| DEREM | Departamento de Relações com o Mercado |
| DPFI | Departamento de Processamento Final de Imunobiológicos |
| DTP | Difteria, Tétano e Pertussis |
| EAPV | Eventos Adversos Pós-Vacinação |
| EMA | <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FIOCRUZ | Fundação Oswaldo Cruz |
| FUNASA | Fundação Nacional de Saúde |
| GACVS | <i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i> |
| GM | Gabinete do Ministro |
| GPUIM | Grupo de Prevenção do Uso Indevido de Medicamentos |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| GTN | <i>Global Training Network</i> |
| Hib | <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |
| ICH | <i>International Conference on Harmonization</i> |
| ICSR | <i>Individual Case Safety Report</i> |

| | |
|--------|--|
| IFPMA | <i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations</i> |
| INCQS | Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde |
| IOC | Instituto Oswaldo Cruz |
| LAL | <i>Limulus Amebocyte Lysate</i> |
| LATIM | Laboratório de Tecnologia Imunológica |
| LATEV | Laboratório de Tecnologia Viral |
| MAH | <i>Marketing Authorization Holder</i> |
| MHRA | <i>Medicine and Health Regulatory Agency</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| NIH | <i>National Institute of Health</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| OPAS | Organização Pan Americana da Saúde |
| PAI | Programa Ampliado de Vacinação |
| PASNI | Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos |
| PHAC | <i>Public Health Agency of Canadá</i> |
| PNI | Programa Nacional de Imunizações |
| POP | Procedimento Operacional Padronizado |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| RAM | Reação Adversa a Medicamento |
| REBLAS | Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde |
| RNMC | Relatório de Notificação e Melhoria de Não-Conformidade |
| SAC | Serviço de Atendimento ao Cliente |
| SIEAPV | Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação |
| SVS | Secretaria de Vigilância Sanitária |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| UFARM | Unidade de Farmacovigilância |
| UMC | The Uppsala Monitoring Centre |
| UNICEF | United Nations Children´s Fund |
| VAERS | <i>Vaccine Adverse Events Reporting System</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

| Número | Descrição | Página |
|--------------------|--|---------------|
| Figura 1.1 | Evolução dos Programas de Vacinação, Controle de Doenças Imunopreveníveis e Eventos Adversos | 11 |
| Figura 1.2 | A cadeia de valor de um sistema de informação | 14 |
| Figura 1.3 | Organograma de Bio-Manguinhos | 19 |
| Quadro 1 | Histórico de Comercialização de Vacinas em Bio-Manguinhos - 1999 a 2004 | 20 |
| Figura 3.1 | Parte da Estrutura Organizacional da Empresa. | 39 |
| Figura 3.2 | Fluxo de comunicação de eventos adversos estabelecido pela Empresa. | 40 |
| Figura 4.1a | Etapas do processo realizadas pelo DEREM e DEGAQ. | 48 |
| Figura 4.1b e c | Etapas realizadas pela ASSCM, após comunicação ou conhecimento dos eventos adversos | 52 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Apresentação

Com exceção da introdução da água potável, nenhuma outra intervenção na saúde humana teve o impacto da vacinação na redução de doenças infecciosas (IFPMA, 2003). Há décadas, é reconhecido o fato de que uma única vacina pode salvar mais vidas e poupar mais recursos do que qualquer outra intervenção médica. Foi por meio da imunização, que Louis Pasteur introduziu um modelo de intervenção das ciências biomédicas na vida e na sociedade, que se traduz, atualmente, na eliminação anual de três milhões de óbitos infantis em todo mundo (Hilleman, 1998). O impacto da imunização, tanto do ponto de vista de saúde pública quanto individual, tem resultado na redução da morbi-mortalidade de doenças infecciosas, como difteria e coqueluche, e na erradicação (ou quase) de doenças como varíola e poliomielite (Ball, Ball e Gellin, 2004).

A vacinação constitui uma intervenção médica da qual se espera um elevado padrão de segurança e efetividade, porque são aplicadas em um grande número de pessoas saudáveis - e de forma compulsória - para prevenir a ocorrência de doenças (Scholtz & Duclos, 2000, Chen, 1999).

Entretanto, este grande trunfo da saúde pública não é completamente isento de risco. A vacina pode causar eventos adversos pós-vacinação em alguns indivíduos, desde eventos não-graves e transitórios, como reações locais - em sua grande maioria -, até eventos graves, raríssimos, às vezes irreversíveis (Ball, Ball e Gellin, 2004).

Eventos adversos pós-vacinação são sinais e sintomas que ocorrem após a imunização; causam preocupação, podendo ser conseqüentes do uso da vacina (componente ativo ou excipientes) ou de erros na sua preparação e/ou administração (WHO, 1999). Eventos adversos graves configuram qualquer evento que pode levar a óbito, ameaça da vida, incapacidade (permanente ou significativa), hospitalização prolongada, anomalias congênitas e exige intervenção na prevenção de danos permanentes (WHO, 1999).

Isto faz com que a aceitação dos eventos adversos, atribuídos às vacinas, seja consideravelmente mais baixa, em contraste com produtos farmacêuticos, administrados para curar ou aliviar doenças (Scholtz & Duclos, 2000, Chen, 1999).

Por esta razão que as vacinas comercializadas, como outros produtos farmacêuticos independente, necessitam monitoramento rigoroso e contínuo para garantir a segurança e o sucesso da vacinação (Ball, Ball e Gellin, 2004).

Após o relato de eventos adversos, o foco inicial das discussões tem sido a qualidade da vacina, ocasionando investigação imediata sobre o ocorrido, podendo levar à suspensão da

utilização do lote em questão, recolhimento do produto do mercado ou, até mesmo, o cancelamento da licença para sua comercialização. Isso tem levado a Organização Mundial da Saúde (OMS) e Autoridades Regulatórias Nacionais (ARN) a trabalharem em conjunto com fabricantes de vacinas, no cumprimento de boas práticas de fabricação, no intuito de melhorar e garantir a qualidade das mesmas (Scholtz & Duclos, 2000).

Entretanto sabe-se que todo esse esforço não é suficiente para garantir a segurança da vacinação. Ainda segundo Scholtz & Duclos (2000), mais de um terço das notificações de eventos adversos não resultam de problemas relacionados à qualidade das vacinas, mas, sim, de erros nos programas de vacinação, como manejo e aplicação incorreta dos produtos, que associado à redução na incidência de doenças imunopreveníveis, segundo Chen (2004), dá maior evidência aos eventos adversos pós-vacinação, levando o público a desconfiar sobre a segurança da vacinas.

O desenvolvimento da biologia molecular, sem dúvida, vem proporcionando grande benefício nos processos biotecnológicos, inclusive para obtenção de vacinas. Entretanto, apesar do aprimoramento dos processos utilizados em sua produção e purificação, as vacinas podem induzir a eventos adversos, cuja incidência variará de acordo com as características do produto utilizado e peculiaridades do receptor (Brasil, 1998).

Por isso, o referido público deve ser informado, correta e oportunamente, sobre a ocorrência dos eventos adversos pós-vacinais, evitando-se noticiários sensacionalistas e precipitados, que possam abalar a confiança no programa de imunizações e diminuir as coberturas vacinais, com resultados funestos. Para tal, configura bom exemplo, o que ocorreu na Inglaterra no período 1974-79, após a publicação do artigo de Kulenkampff *et al* (1974), descrevendo a ocorrência de doença neurológica grave após a vacinação contra Difteria, Tétano e Pertussis (DTP), sem que tivesse sido estabelecida relação causal indiscutível, dando margem a noticiário alarmista na imprensa leiga. Houve queda de mais de 50% nas coberturas vacinais, resultando em epidemia de coqueluche (Brasil, 1998).

No Brasil, o Ministério da Saúde criou, em 1998, através do Programa Nacional de Imunizações (PNI), o Sistema de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, com orientação sobre os procedimentos de notificação e de investigação dos casos. A expectativa era de o mesmo pudesse amparar e esclarecer os profissionais de saúde e o público em geral, bem como contribuir para o aperfeiçoamento das vacinações (Brasil, 1998).

É importante ressaltar que, no âmbito internacional, os produtores de vacina têm dividido com o setor público a responsabilidade na detecção de eventos adversos associados com a vacinação (Hessel, Levine e Sharrar, 1997). Atualmente, segundo Edward e Priem

(2003), a indústria farmacêutica está assumindo o desafio de implementar a vigilância pós-comercialização de seus produtos, em função de maior comprometimento social e político, somado às exigências governamentais, através de suas agências regulatórias, o que também constitui estratégia para se manterem competitivas no mercado.

No presente trabalho serão utilizados, algumas vezes, o termo “medicamentos” com referência às vacinas, de acordo com as definições adotadas pelas agências regulatórias como, Anvisa¹, *Food and Drug Administration* (FDA) e *World Health Organization* (WHO)², e *European Agency for Medicinal Products* (EMA)³, a partir da criação da *International Conference on Harmonization* (ICH) e da Organização Mundial da Saúde (OMS).

1.2. História da Vacinação

A saúde constitui um dos maiores bens para qualquer indivíduo. Desde a Antigüidade, o homem luta contra as doenças e busca entender como elas ocorrem, como podem ser curadas ou evitadas. Este tem sido um dos grandes desafios para a humanidade.

Até o século XVI, segundo Martins (2000), a doença era considerada por muitos como um castigo divino. Daí a medicina consistir de uma mistura de misticismo e magia: os médicos eram considerados pessoas unguidas pelos deuses. Nesta época, inicia-se a medicina moderna, com a proposta de Bacon de que, na química, estariam as explicações para a vida e para a saúde.

Canguilhen assevera, conforme Martins (2000), que, ao final do século XVIII, em plena Revolução Industrial na Europa Ocidental, as epidemias grassavam nos grandes centros, não poupando nenhuma classe social. Tornava-se imperativo a criação de condições mínimas para garantir e preservar a força de trabalho, - as taxas de morbidade e mortalidade eram extremamente altas. Nesse contexto, o Estado começou a assumir, de forma mais organizada, os serviços de saúde, delineando o movimento sanitário que se verifica na Europa no século XIX. Também neste período, observa-se o interesse sobre as doenças infecto-contagiosas, como Cólera e Febre Amarela.

A varíola é um marco para se discutir a história da utilização das vacinas. Ao perceberem que os sobreviventes de um ataque de varíola não voltavam a contrair a doença, muitos povos tentaram provocar a moléstia numa forma mais branda. Os primeiros registros desta prática, que recebeu o nome de “variolização”, ocorreram na Antigüidade, e remontam

¹ Medicamento produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Brasil, 1973).

² Medicamento é um produto farmacêutico usado na prevenção, no diagnóstico ou no tratamento de doenças ou para modificação fisiológica no corpo humano (FDA, 2004, WHO, 2002).

³ Qualquer substância ou combinação de substâncias que apresentam propriedades para tratar ou prevenir doenças em seres humanos (EMA, 2004).

aos chineses, que, desta forma, protegiam-se contra Varíola. Era também conhecida entre diversos povos da África e da Ásia, como egípcios, persas, indianos, circassianos, georgianos, árabes (Bio-Manguinhos, 2004).

A prática - que consistia na inoculação, na cavidade oral de uma pessoa sã, de um raspado das lesões de uma pessoa infectada (Liu, 1998) - pela Europa difundiu-se, causando grande número de vítimas. Embora a “variolização” pareça ter sido praticada inicialmente em algumas regiões da França, na Escócia, no País de Gales e na Itália, atribui-se sua introdução na Europa a *Lady Mary Wortley Montagu*, mulher do embaixador britânico na Turquia, que permitiu a inoculação em seus filhos. De Londres, a prática se espalhou pelo continente, popularizada pela adesão da aristocracia. Foram imunizados Luis XVI, na França, as filhas da princesa de Gales, na Inglaterra, e Catarina II, na Rússia. A variolização logo chegou às Américas. Jesuítas inocularam a “vacina” nos índios no Brasil e Thomas Boylston imunizou 243 pessoas durante uma epidemia em Boston, em 1721 (Bio-Manguinhos, 2004). Mas não havia segurança em sua aplicação: muitas pessoas foram fatalmente vitimadas

Porém, Edward Jenner, um médico inglês, desenvolveu o que ficaria conhecido como a primeira vacina efetiva e segura para a prevenção da varíola. Observou que um número expressivo de pessoas que exerciam a profissão de ordenhador, mostrava-se imune à varíola. Após uma série de experiências, Jenner constatou que tais indivíduos não adoeciam. Outros apresentavam uma varíola branda, mesmo quando inoculados com a pústula virulenta. Então, quando inoculou James Phipps, um menino de oito anos em 1796, observou que o mesmo contraiu uma infecção extremamente benigna e, dez dias depois, estava recuperado. Meses depois, Jenner inoculava Phipps com linfa ou pus varioloso. O menino não adoeceu. Era a descoberta da vacina, a “vacina jenneriana” ou humanizada, cuja divulgação foi feita em 1798, no trabalho “Um inquérito sobre as causas e os efeitos da Vacina da Varíola”. Esta vacina foi introduzida no Brasil em 1804 e utilizada até 1840, quando se retomou o processo de utilizar vitelos para extração da linfa, iniciando a era da vacina animal (Fernandes, 1999).

Ao final do século XIX, os trabalhos realizados por Pasteur trouxeram, para a biologia, o conhecimento sobre os microrganismos, elementos que poderiam explicar a ocorrência da maioria das doenças humanas e sua transmissão, pondo fim à teoria dos miasmas. Junto com os mais renomados cientistas da época, esses trabalhos possibilitaram, entre outras contribuições às ciências biomédicas, o desenvolvimento de soros e vacinas, criando alternativas para a prevenção e tratamento de várias doenças (Martins, 2000).

Dentre as contribuições de Pasteur, a partir de estudos realizados anteriormente (que resultaram na atenuação da virulência de vários microrganismos), podemos citar a descoberta da vacina contra Raiva, inicialmente para uso em animais e, mais tarde, em 1885, para uso

humano. Nesse ano, chegaram ao seu laboratório um menino de nove anos, Joseph Meister, e sua mãe, mordidos por um cão raivoso. Pasteur, que vinha desenvolvendo pesquisas na atenuação do vírus da raiva, consultou a Academia de Ciências⁴ que consentiu no tratamento. De uma forma, ainda, experimental, Pasteur injetou neles material proveniente da medula de um coelho infectado, perfazendo, ao todo, 13 inoculações, cada uma com material mais virulento. Meister e sua mãe não chegaram a contrair a doença. Meses depois, o cientista francês comunicava à Academia de Ciências a descoberta do imunizante contra a raiva, que chamou de vacina (em homenagem a Jenner), e que teve a sua eficácia atestada dois anos depois (Martins, 2000).

Esta foi a principal descoberta que conferiu a Pasteur a notoriedade universal e duradoura entre o grande público, e, também, grande poder na sociedade. Como consequência, houve mobilização da população para a obtenção de recursos financeiros a fim de se efetivar a construção do Instituto Pasteur, possibilitando a descoberta de novas vacinas para uso humano (Martins, 2000).

A descoberta da vacina BCG (Bacilo de Calmette e Guérin) pelos dois pesquisadores que deram o nome à vacina, por sua vez, igualmente constitui resultado dos trabalhos de atenuação de microrganismos. Calmette e Guérin isolaram o *Micobacterium bovis* (responsável pela Tuberculose bovina), e, em 1920, desenvolveram a vacina contra Tuberculose humana, após atenuação do bacilo. A vacina foi administrada, pela primeira vez, em 1921, numa maternidade de Paris. Esta é a vacina mais antiga ainda em uso no mundo de forma rotineira e a única utilizando bactéria atenuada. O grupo de Pasteur desenvolveu, também, a produção de soros antitóxicos para Difteria, Tétano, Peste e Botulismo. Outras vacinas foram desenvolvidas, como as contra Difteria (1923), Tétano (1927) e Pertussis (1926) (WHO, 2003).

Outra vacina desenvolvida nesse período é a contra Febre Amarela. Em 1931, Theiler e Smith atenuaram o vírus extraído do africano Asibi, através de passagens por meios diversos como macacos, mosquitos, tecido embrionário de camundongos, até às passagens seriadas em tecido de embrião de galinha sem o sistema nervoso central. Descreveram uso da cepa 17 D em imunização de humanos, ao realizarem um teste clínico em oito voluntários em Nova York, que não apresentaram eventos adversos e com soroconversão satisfatória após duas semanas (Freire, 2004; Benchimol, 2001).

Após a segunda Guerra Mundial, foram desenvolvidas e licenciadas para utilização em imunizações as vacinas contra a Poliomielite inativada (1955) e a oral (1962), vacinas contra

⁴ As Academias de Ciências funcionavam como instâncias que avaliavam os ‘riscos’ da prática de vacinação e, ao autorizar o uso de um novo produto, compartilhavam a responsabilidade pelo ‘experimento’ (Martins, 2000).

Meningites (1963), vacina contra Sarampo (1964), vacina contra Caxumba (1967), vacina contra Rubéola (1970) (WHO, 2003).

A partir da década de 70, com a incorporação de técnicas de engenharia genética no desenvolvimento de vacinas, introduziram-se no mercado novas vacinas, como, por exemplo, as contra Influenza (1971) e Hepatite B (1981). Outras já existentes (como as contra Hepatite A, Meningite C e Pneumococos), foram aperfeiçoadas para garantir melhor imunogenicidade.

1.2.1. Vacinação no Brasil

A maior conquista da saúde pública mundial aconteceu na década de 70, com a erradicação da varíola, despertando os sanitaristas para a possibilidade de controlar e erradicar outras doenças imunopreveníveis. No rastro dessa conquista, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou o Programa Ampliado de Imunização (PAI), expandindo as atividades de imunização para outras doenças, como poliomielite, sarampo, tuberculose, difteria, tétano e coqueluche, em vários países do mundo (Homma *et al.*, 2003).

No Brasil, também, o sucesso alcançado pela Campanha de Erradicação da Varíola, resultou na formulação do Programa Nacional de Imunização (PNI) em 1973, por determinação do Ministério da Saúde, com o objetivo de coordenar as ações de imunização, que se caracterizava, até então, pela descontinuidade, pelo caráter episódico e pela reduzida área de cobertura (Brasil, 2004a).

Assim, em 1975, o PNI foi institucionalizado, como ação resultante do somatório de fatores nos âmbitos nacional e internacional, que convergiam para estimular e expandir a utilização de imunizantes, passando a coordenar as atividades de imunização - desenvolvidas rotineiramente pela rede de serviços -, utilizando diretrizes baseadas na experiência da Fundação Serviços de Saúde (FSESP). A legislação específica sobre imunizações e vigilância epidemiológica (Lei 6.259 de 30/10/75 e Decreto 78.231 de 30/12/76), contribuiu para o fortalecimento institucional do Programa e enfatizou as atividades permanentes de vacinação, agora integradas à rede pública de serviço de saúde (Brasil, 2004a).

As Campanhas Nacionais de Vacinação contra a Poliomielite iniciaram-se em 1980, com a meta de vacinar todas as crianças menores de 5 anos em um único dia. Foram anos de intenso trabalho, mas que culminaram com a ocorrência do último caso da doença, notificado em 1989 (Brasil, 2004a).

A criação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) em 1981 contribuiu de forma decisiva, para o sucesso da vacinação no Brasil. A implantação do controle de qualidade de imunobiológicos produzidos no Brasil permitiu a realização do diagnóstico da rede produtora pública e privada, constatando-se a baixa qualidade dos

produtos. Isto acarretou o encerramento das atividades de produção de imunobiológicos na maioria dos produtores públicos e, também, da multinacional Syntex, que detinha 80% do mercado brasileiro de soros e vacinas. Infelizmente, a abrupta retirada das atividades produtivas pela multinacional – embora seja justificado pelo fator “qualidade”- causou grande abalo no país, com conseqüências danosas especialmente para produtos importantes para a população, como os soros antiofídicos. Este fato retardou, consideravelmente, o alcance das metas de controle de doenças (Bermudez, 1992).

Para enfrentar o problema, por solicitação expressa da Presidência da República, o Ministério da Saúde criou o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), através da Portaria 639/GM de 06/09/1985. O objetivo era o de tornar o Brasil auto-suficiente na produção de soros e vacinas, considerados essenciais para o PNI (Brasil, 2004a). O PASNI voltou-se à modernização dos produtores nacionais⁵, para assegurar-lhes domínio tecnológico sobre a produção de imunobiológicos, eliminando assim a dependência externa desses produtos (Homma *et al.*, 2003).

Ao longo de seus 32 anos de existência, o PNI vem obtendo resultados expressivos no controle de doenças imunopreveníveis. Nas últimas duas décadas, a) organizou e implementou os dias nacionais de vacinação com ênfase na erradicação da Poliomielite e eliminação do Sarampo e, b) desenvolveu estratégias específicas para alcançar altas coberturas de forma homogênea em todos os municípios brasileiros (Brasil, 2001a).

Em 1994, o Brasil recebe, portanto, junto com outros países, o Certificado de Ausência de Circulação Autóctone do Vírus Selvagem nas Américas, porque tanto a doença como o vírus foi eliminado do nosso continente (Brasil, 2004a). Some-se a isso o fato de que, além de incorporar inúmeras novas vacinas na rotina de vacinação, entre elas, vacinas contra Hepatite B, contra Sarampo, Caxumba e Rubéola, contra Influenza e *Haemophilus influenzae* tipo b, totalizando 12 diferentes antígenos vacinais. Isto aumentou significativamente o número de doses demandadas - de 60 milhões no início da década de 1990 para 180 milhões de doses no ano 2002 -, ampliando as taxas de cobertura vacinal em todo país (Brasil, 2001a).

Todavia, em que pese o sucesso do programa de imunizações, persistem enormes desafios, tornar a vacinação cada vez mais segura. Com a finalidade de atender esta demanda, o PNI criou o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) que

⁵ Além de BioManguinhos/Fiocruz, os demais laboratórios participantes do PASNI foram Instituto Butantan, da Secretaria Estadual de Saúde (SES) de São Paulo; Instituto Vital Brazil (IVB), da SES do Rio de Janeiro; Fundação Ezequiel Dias (FUNED), SES de Minas Gerais; Indústrias Químicas do Estado de Goiás (IQUEGO) da SES de Goiás; Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) da Secretaria da Indústria e Comércio do Paraná; Instituto de Pesquisas Biológicas (IPB), da SES do Rio Grande do Sul e Fundação Ataulpho de Paiva (FAP), instituição filantrópica sem fins lucrativos, do Rio de Janeiro

vem propiciando o melhor conhecimento dos problemas envolvidos com as diferentes vacinas incorporadas ao PNI (Brasil, 2003a).

O Sistema tem, como objetivos (Brasil, 2003a):

- 1- Normatizar o reconhecimento e a conduta frente aos casos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), bem como promover supervisões e atualizações científicas;
- 2 – Consolidar os dados de EAPV ocorridos nas regiões do país em um sistema único, informatizado, através de relatórios das Coordenações Estaduais;
- 3- Identificar os lotes mais reatogênicos e decidir quanto a sua utilização ou suspensão;
- 4 - Assessorar os processos de capacitação sobre eventos adversos pós-vacinação e técnica de aplicação, entre outros; e
- 5 - Manter a confiabilidade dos imunobiológicos utilizados no PNI junto à população e aos profissionais de saúde⁶.

Recentemente, a Secretaria de Vigilância em Saúde, por meio da publicação da Portaria Nº 33, de 14 de julho de 2005, tornou compulsória a notificação de EAPV por profissionais de saúde, responsáveis por organizações e estabelecimentos públicos e privados de saúde e ensino aos gestores do Sistema Único de Saúde (Brasil, 2005).

1.3. Eventos Adversos e Regulação de Vacinas ao longo da História de sua utilização

A descoberta e o desenvolvimento das primeiras vacinas sempre estiveram associados a riscos, exigiram grande coragem e a sua utilização só foi possível graças a um contexto histórico no qual as epidemias provocavam terror entre as populações. Neste contexto, compreende-se como Edward Jenner submeteu o menino James Phipps, à experiência de inoculação com secreções da varíola da vaca (*cowpox*), pois a “vacina”, utilizada então, contra Varíola causava muitos eventos adversos. A maioria dos vacinados tinha febre, algumas vezes as lesões vacinais se disseminavam e ocorria, embora raramente, casos fatais de encefalite pós-vacinal. Entretanto, foi com esta vacina, através de vacinação obrigatória feita de casa a casa, que a varíola foi erradicada do mundo (Martins & Maia, 2003).

Associada à descoberta de novas vacinas, historicamente, a qualidade tem sido uma preocupação entre autoridades governamentais, profissionais de saúde e consumidores. Apesar disso, a regulação de produtos biológicos nos Estados Unidos só logrou êxito com a

⁶ As atribuições e responsabilidades de cada nível do Sistema encontram-se descritas no anexo 1.

criação do *Biologics Control Act* (Ato para Controle de Biológicos), em 1902, com a finalidade precípua de assegurar a qualidade e a segurança de vacinas, soros e produtos similares usados para prevenir ou tratar doenças em seres humanos (FDA, 2002). Ela ocorre em resposta às crises e tragédias ocorridas na saúde pública. Nesse caso específico, por consequência à tragédia ocorrida no ano anterior, na cidade de *St. Louis*, nos Estados Unidos, quando 14 crianças, com Difteria morreram, após a utilização de Soro Antidiftérico contaminado com alta quantidade de toxina tetânica. Criou, ainda, os primeiros requerimentos para licença pré-comercialização tanto para o produto como para o produtor, inspeção em laboratórios produtores sem aviso prévio, além de, penalidades civis e criminais para dar força ao ato (Anthony & Sutton, 1997). Neste mesmo ano, ocorre a morte de 9 crianças após a utilização de vacina contra Varíola contaminada com toxina tetânica (Milstien, 2004).

O *Hygienic Laboratory of the Public Health and Marine Hospital Service* (anteriormente chamado de *Laboratory of Hygiene of the Marine Health Service*, responsável pela realização dos testes nos produtos biológicos) foi solicitado a dar apoio ao ato regulatório para garantir o seu cumprimento. O Laboratório estabeleceu padrões e licenciou as vacinas em uso àquela época. Em 1930, o Laboratório passa a chamar-se *National Institute of Health*. Determina, então, que as vacinas serão licenciadas com a constatação de sua eficácia (Milstien, 2004).

Mas o incidente ocorrido no início da década de 50 com o Laboratório Cutter – “*Cutter Incident*” -, pode ser considerado como um marco, 1) na necessidade de aplicação de uma nova prática de vigilância, segundo Nathanson & Langmuir (1963) e, 2) na regulação de vacinas (Milstien, 2004). Após a primeira vacinação em massa contra a Poliomielite, de crianças nos Estados Unidos com a vacina Salk (vírus inativado), foram registrados cerca de 260 casos de Poliomielite e 11 óbitos. Após intensa investigação, verificou-se que dois lotes da vacina, produzidos pelo Laboratório Cutter, foram os responsáveis pela tragédia (FDA, 2002a). Em 1955, como consequência dessa tragédia, a Divisão de Controle de Biológicos tornou-se um órgão independente dentro do *National Institute of Health* – NIH (NIH, 2002), e o *Center for Disease Control* (CDC) inicia a vigilância de eventos adversos pós-vacinação (Milstien, 2004).

Ao mesmo tempo em que as vacinas foram desenvolvidas, elaboraram-se mecanismos de controle e orientação para testes envolvendo seres humanos, visando garantir a segurança na utilização desses produtos (Martins, 2000).

A partir de 1972, as ações de regulação de Biológicos, que inclui soros e vacinas, é transferida do NIH para o FDA. As exigências quanto à segurança das vacinas tornam-se cada vez mais rigorosas, principalmente para os novos produtos, a exemplo do que já vinha

ocorrendo com relação aos medicamentos (Milstien, 2004). É bem verdade que o FDA já tinha aprovado, em 1962, após a tragédia da Talidomida, a Emenda Kefauver-Harris, exigindo maior rigor para comprovação de segurança de medicamentos (Magalhães & Carvalho, 2001).

Eventos adversos pós-vacinação, ocorridos na década de 80, associados às vacinas pediátricas, como DTP (Difteria, Tétano e Pertussis), igualmente geraram uma crise de grande proporção, em função dos inúmeros processos judiciais. Este fato levou muitos produtores a abandonarem suas atividades, resultando em uma redução de oferta de produto e na elevação nos custos da vacinação (NIH, 2002).

Em face dessa crise, foi criada a lei americana para agravos provocados por vacina (*National Childhood Vaccine Injury Act*), em 1986, que, a) exige informações sobre pacientes vacinados, b) concede ao FDA autoridade para recolher produtos e autorizar penalidades civis e, c) regulamenta as compensações financeiras às famílias das crianças que tivessem algum evento adverso associado à vacina. O Ato também estabelece a criação de um sistema para notificação de eventos adversos pós-imunização, o *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS) (FDA, 2002a).

Ao mesmo tempo em que a regulação de vacinas avança nos Estados Unidos, com exigências crescentes no monitoramento da segurança, outros países como Canadá (PHAC, 2004) e Inglaterra (MHRA, 2003) também desenvolvem as suas regulações juntamente com os sistemas de monitoramento.

Com a criação da União Européia, as ações regulatórias também são unificadas no âmbito do *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) em 1993, com missão de contribuir para a prevenção e promoção da saúde através, entre outras estratégias, do controle da segurança dos medicamentos de uso humano e veterinário, particularmente através de uma rede de farmacovigilância e o estabelecimento de limites de segurança quanto aos resíduos em animais destinados à alimentação (Barros, 2004; EMA, 2003).

Tem, ainda, a responsabilidade de colaborar com a Organização Mundial da Saúde (OMS) em relação a farmacovigilância internacional, por meio da submissão imediata de informações oportunas, das medidas tomadas no âmbito da União Européia (EMA, 2003).

1.3.1. Harmonização Internacional

1.3.1.1. International Conference on Harmonization - ICH

Em 1990, organiza-se a ICH, um processo de harmonização compartilhado por Autoridades Regulatórias e indústrias farmacêuticas dos Estados Unidos, Europa e Japão, focando prioridades oriundas do desenvolvimento científico e tecnológico alcançado pelo

setor farmacêutico, com iniciativas orientadas para unificar procedimentos relativos aos ensaios clínicos e à pesquisa e avaliação e registro de novos produtos (Barros, 2004; ICH, 2000).

1.3.1.2. Harmonização no Cone Sul

A harmonização pretendida na área de medicamentos, estabelecia uma série de itens, entre eles, sistemas de informação e farmacovigilância. Entretanto, observa-se que, apesar da participação de países, como Brasil e Argentina, que possuem um setor farmacêutico bem desenvolvido, representando o mercado de consumo e parque industrial, mais importante da América Latina, o processo de harmonização no âmbito do Mercosul não alcançou os avanços esperados (Barros, 2004).

1.4. Vigilância Pós-Comercialização de Imunobiológicos

A Vigilância Pós-Comercialização constitui um dos métodos para obtenção de dados em Farmacovigilância, que é definida, segundo WHO (2002), como “a ciência e as atividades relacionadas com detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamentos”. Este conceito foi ampliado com a inclusão de vacinas, entre outros recursos terapêuticos de interesse para a Farmacovigilância (Heineck *et al.*, 2004).

Constitui-se por um conjunto de atividades destinadas a garantir uma observação permanente de um produto após o seu registro pela Agência Regulatória Nacional, com o objetivo de fornecer informações adicionais sobre reações e eventos adversos pouco comuns ou raros, não detectados durante os ensaios clínicos⁷. Considera-se como uma necessidade complementar para coletar dados sobre a segurança em um grande número de usuários do produto, porque mesmo os ensaios clínicos controlados randomizados podem apresentar algumas limitações quanto à avaliação da segurança, inerentes ao seu desenho experimental. Devido ao número de indivíduos estudados, efeitos raros podem não ser detectados. O controle experimental do estudo exclui os voluntários que apresentem problemas clínicos ou situações outras que venham a comprometer ou representar fatores de riscos à avaliação do

⁷ De acordo FDA, as vacinas estão enquadradas na definição legal de medicamentos, logo estão submetidas às mesmas exigências regulatórias para registro, necessitando da realização de estudos clínicos pré-comercialização, constituídos das fases I, II e III, para demonstração de segurança, imunogenicidade e eficácia. Fase I: avaliação preliminar de segurança e imunogenicidade, em pequeno número de voluntários adultos (20-80), monitorados constantemente. Fase II: avaliação ampliada (estudos randomizados controlados) de segurança e imunogenicidade em grande número de voluntários (100-1000). Fase III: estudos em larga escala para melhor avaliação da segurança e definir a eficácia (Baylor & Midthun, 2004).

produto testado (Magalhães & Carvalho, 2001). No caso das vacinas, entre estes fatores estão, por exemplo, patologias que não sejam alvo direto dos testes, uso concomitante de outras vacinas ou medicamentos, ou grupos populacionais específicos como grávidas, crianças e idosos (Martins & Maia, 2003)

Desta forma, a vigilância, na fase de pós-comercialização, assume uma grande importância tendo em vista a possibilidade do aparecimento de eventos não previstos ou não observados durante os estudos anteriores ao lançamento do produto no mercado (WHO, 2002).

Diante do exposto, considera-se que a vigilância pós-comercialização, estudos fase IV, ou farmacovigilância, sinônimos referentes ao processo de detecção, acompanhamento e controle de problemas decorrentes do uso já legalmente autorizado e generalizado de medicamentos (Magalhães & Carvalho, 2001), contribuindo para o estabelecimento o seu real valor terapêutico e perfil de segurança (Castro, 2000; Figueras, Napchan e Mendes, 2002).

1.4.1. Tipos de Sistemas de Vigilância

Por muito tempo a farmacovigilância se baseou na notificação de reações adversas em revistas médicas; em seguida, começaram a organizar registros específicos. Nas últimas décadas, grandes avanços tem sido realizados nesta área, com o desenho de diversas estratégias complementares, baseadas em métodos epidemiológicos (Tognoni & Laporte, 1993).

Diversos países mantêm sistemas de vigilância e investigação de eventos adversos, por considerarem que o monitoramento adequado e investigação oportuna são de fundamental importância para manutenção da confiança nos programas de vacinação. A forma como as atividades são desenvolvidas, segundo Hessel *et al.*(1997), variam segundo os propósitos e as características de cada um dos envolvidos (programa de imunização, ARN ou produtor da vacina). Levam-se em consideração a definição dos eventos de interesse, a coleta de dados e a realização das atividades de acompanhamento e controle.

Do ponto de vista conceitual, um sistema estruturado de farmacovigilância requer os elementos abaixo relacionados:

- **Vigilância Passiva:** os dados de eventos adversos são coletados por meio de notificações espontâneas. Trata-se de uma estratégia de custo operacional relativamente baixo, quando comparado a outras, como o de vigilância ativa. Tem-se revelado muito útil na sinalização precoce de possíveis reações adversas graves e raras, possibilitando a realização de estudos posteriores para obtenção de dados mais acurados (Heineck *et al.*, 2004).

- Vigilância ativa: a coleta de dados sobre a segurança de um medicamento é realizada por meio de um processo contínuo e pré-organizado:
 - estudos de coortes, seguimento de grande número de pessoas expostas a medicamentos específicos, com o objetivo de detectar alguns acontecimentos importantes, mas pouco frequentes para serem descobertos em ensaios clínicos. Em geral não identificam eventos muito raros;
 - vigilância do tipo caso-controle de doenças que, geralmente, são pouco frequentes para serem detectados por estudos de seguimento. Pacientes internados em hospitais, são identificados e algumas doenças selecionadas, possibilitando associações entre estas e do uso prévio de medicamentos. É necessário determinar a possibilidade de uma hipótese de causalidade entre um medicamento específico e uma doença específica;
 - estudos de caso-controle de doenças excepcionalmente raras e graves, porque se sabe (ou se suspeita) que, com frequência, são induzidas por medicamentos;
 - estudos *ad hoc* desenhados para testar hipóteses geradas por qualquer das hipóteses geradas anteriormente (Tognoni & Laporte, 1993; OPAS, 2005).

1.4.2. Vigilância pós-comercialização nas empresas farmacêuticas

As empresas farmacêuticas por meio da farmacovigilância, monitoram a utilização dos seus produtos, principalmente, para que os seus produtos possam ser usados com mais segurança. As empresas multinacionais operam com grande vantagem, por terem um sistema de vigilância estruturado recebem informações de todas as filiais, muito antes que qualquer autoridade local. As principais fontes de informações de seus produtos são, ensaios clínicos rigorosamente controlados, estudos observacionais não controlados, casos comunicados pelo mercado, resultado do uso dos medicamentos sem as restrições dos ensaios clínicos, casos descritos na literatura e informações provenientes das autoridades sanitárias (Castle, 1992).

No Brasil, desde 1993, o Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo (Sindusfarma), vem desenvolvendo com as empresas farmacêuticas associadas, atividades relacionadas à implantação de programas de qualidade total, com ênfase para a criação de núcleos de farmacovigilância nas mesmas. Foram realizadas atividades didáticas e cursos destinados a realizar acompanhamento de produtos farmacêuticos no mercado, sistemas de coleta de dados sobre queixas técnicas, eficácia e reações adversas, que culminou com a edição do “Manual de Implementação de Farmacovigilância, em maio de 1995, e distribuído a todos os associados. Um levantamento posterior, sobre a implantação da farmacovigilância nestas empresas, mostrou que das 144 empresas consultadas, 32 (19

multinacionais e 13 nacionais) responderam, sendo que 24 já possuíam sistema de coleta de RAM's, 6 ainda não possuíam e 2 estavam implantando (Falci, 1997).

1.4.2.1. Farmacovigilância de vacinas

Uma das maiores prioridades dos produtores de vacina, bem como dos órgãos governamentais, é a segurança de vacinas, tendo em vista a natureza de sua utilização. Enquanto fármacos são usados para curar ou aliviar doenças, as vacinas são administradas em um grande número de pessoas no mundo inteiro, sem que se perceba o benefício imediato do vacinado (EVM, 2004).

A farmacovigilância de vacina é o processo de avaliação e monitoramento contínuo da segurança de uma vacina após o recebimento de sua licença para comercialização. Após o licenciamento do uso de uma vacina, são realizados estudos de vigilância pós-comercialização em larga escala para avaliar o seu impacto sobre a doença em uma comunidade. Todos os eventos adversos sérios ocorridos durante as sessões de vacinação, devem ser investigados e relatados para as autoridades regulatórias competentes de cada País, incluindo os eventos raros ou eventos não notados durante os estudos clínicos realizados com o produto (EVM, 2004).

1.5. Conceitos de Informação e de Sistema de Informação

A palavra *informação*, segundo Castro, Lima & Carvalho (1999), é produto de um processo técnico de sistematização de dados quantitativos e qualitativos que podem ser transferidos, de alguma forma, entre seus usuários e necessita de interpretação. Ao ser interpretada e apropriada, a informação pode-se transformar em competência para intervenção e se constitui na matéria prima para a formulação da decisão.

A informação também é considerada e utilizada em muitas organizações como um fator estruturante e um instrumento de gestão. Portanto, a gestão efetiva de uma organização requer a percepção objetiva e precisa dos valores da informação e do sistema de informação (Moresi, 2000).

Assim, o sistema de informação pode ser definido como um conjunto de procedimentos organizados que, quando executados, provêm a organização de informação de suporte. Em geral, um sistema de informação processa dados, de maneira informatizada ou não, e os apresenta para os usuários, individuais ou grupos, responsáveis pela sua interpretação. (Silva, 2004).

O sistema de informação exige adaptação permanente e integrada. Além disso, os dados e as informações são gerados por pessoas, instâncias e instituições, o que torna este tema complexo e de grande relevância.

Para melhor ilustrar, a figura 1 mostra um diagrama da cadeia de valor⁸, um instrumento básico para diagnosticar e determinar o uso da informação em apoio às decisões e ações no âmbito de uma organização, onde as atividades de valor são os blocos relativos à produção e à transferência da informação.

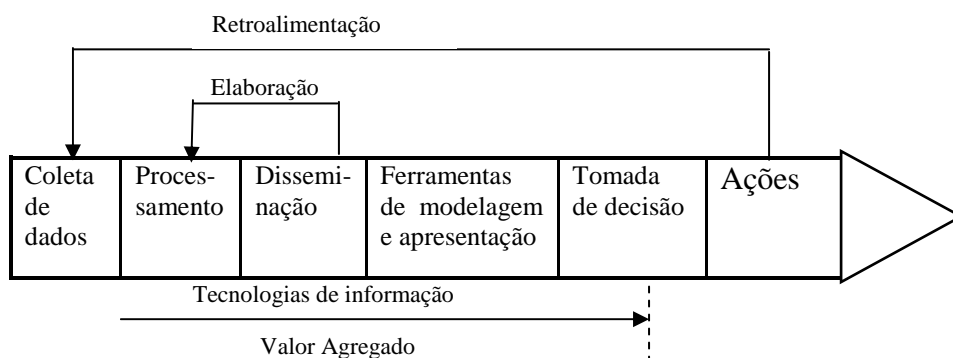


Figura 1.2. A cadeia de valor de um sistema de informação (Adaptado de Moresi, 2000)

A coleta de dados inclui todos os meios pelos quais a informação dá entrada no sistema. Essa coleta pode ser realizada no ambiente da organização ou externo. Já o processamento é a transformação de um dado bruto, através da formatação, agregação e a filtragem, em uma forma mais útil. A etapa de disseminação, por sua vez determina a necessidade de informação, disponibilizando-a de forma correta e oportuna, às pessoas certas. A etapa de modelagem, constitui a combinação da informação oriunda de diversas fontes, transformando-a em uma forma útil e objetiva para apoiar o processo decisório.

Sendo assim, os sistemas de informação devem ser desenvolvidos visando à otimização do fluxo de informações relevantes para a organização, desencadeando um processo de conhecimento e de tomada de decisão/intervenção na realidade.

1.6. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

1.6.1. Criação e Evolução do Instituto

A Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – , principal instituição de pesquisa e produção do Ministério da Saúde, criada em 1970, por meio de decreto presidencial, inicialmente com o nome de Fundação Instituto Oswaldo Cruz, incorpora em sua estrutura, o

⁸ Cadeia de valor pode ser definida como um conjunto de atividades executadas em um sistema de informação com a finalidade de produzir e transferir a informação, proporcionando sustentação ao processo decisório de uma organização.

Instituto Oswaldo Cruz (IOC) e outras instituições de saúde. Possui uma complexa e abrangente organização, com atuação em pesquisa e ensino nas áreas: biomédica, saúde pública, desenvolvimento tecnológico e produção de insumos para saúde. A FIOCRUZ, possui ainda, conhecimento e capacitação técnica acumulada, o que lhe possibilita, também, subsidiar a função regulatória do Estado, o desenvolvimento tecnológico e a produção de insumos – como é o caso de medicamentos e imunobiológicos demandados pelos programas do Ministério da Saúde. Vem, ao longo dos anos, desempenhando papel fundamental na formulação, orientação e suporte das políticas de Saúde Pública. (Leal, 2004).

Sua atuação na área de imunobiológicos data de sua origem, o Instituto Soroterápico Federal, criado em 1900 sob a direção do Barão de Pedro Affonso, com o objetivo de, 1) desenvolver e fabricar soros e vacinas contra a Peste, doença altamente letal, transmitida pelas pulgas dos ratos, pelas péssimas condições de sanitárias do então Distrito Federal e, 2) apoiar as campanhas de saneamento levadas por Oswaldo Cruz pelo Brasil afora. Seu projeto se apoiava em um plano de ação contra as três maiores doenças passíveis de controle imediato: a Febre Amarela, a Varíola e a Peste (Stepan, 1976).

É evidente que o apoio político, recebido por Oswaldo Cruz, foi fundamental para o alcance rápido das metas de produção e fornecimento do soro necessário para conter a epidemia. Possibilitou, inclusive, a aprovação do projeto de um novo código sanitário, tendo como bases a vacinação e o saneamento. Tal projeto incluía propostas como a obrigatoriedade da vacina contra varíola, a estruturação de um programa contra Febre Amarela através de brigadas mata-mosquitos, a implantação da higiene domiciliar, o plano de profilaxia da tuberculose e a reorganização dos serviços sanitários dos portos. Anexou-se a ele proposta para autonomia do Instituto, como forma de fortalecimento, e que mostrava essencial para o financiamento das pesquisas e da produção (Oswaldo Cruz seguia o modelo de Pasteur, que associava a produção de vacinas às atividades de pesquisa e formação de recursos humanos). Com exceção da autonomia, todas as demais propostas foram aprovadas. (Stepan, 1976)

Porém, após o reconhecimento internacional aferido a Oswaldo Cruz, sobretudo por seu trabalho de profilaxia da Febre Amarela, em 1907, o Instituto passa a ser chamado de Instituto Oswaldo Cruz (Benchimol, 1990), sendo que, em 1919, ocorre a incorporação do Instituto Vacínico Municipal. Isso possibilita que, em 1922, a vacina contra Varíola passe a ser fabricada em um novo pavilhão do Instituto.

Os acordos do Governo Brasileiro com a Fundação Rockefeller trouxeram estímulo para produção de vacinas. Em 1936, Max Theiler e Hugh Henry Smith, da Fundação Rockefeller Nova York, chegaram à cepa 17D da vacina contra Febre Amarela. Esta foi introduzida em nosso meio, como parte do referido acordo. Como resultado deste, houve o

financiamento, em 1937, da construção de uma fábrica de vacina contra Febre Amarela no Laboratório do Serviço Especial de Profilaxia da Febre Amarela localizado no *campus* do Instituto Oswaldo Cruz, tendo início a produção desta vacina no Brasil a partir de amostras do vírus da cepa 17 D e da sub-cepa 17 DD (Benchimol, 2001). Foi esta vacina, ali produzida, a empregada na campanha de erradicação da doença no País, após uma vitoriosa campanha de vacinação, e se constituiu, através dos anos, num dos mais importantes produtos de Manguinhos (Halstead, 1988).

Outro fato a ser mencionado que, na década de 70, algumas regiões do Estado de São Paulo e Rio de Janeiro foram atingidas por um surto de Meningite Meningocócica. A fragilidade de uma exagerada dependência de importações foi evidenciada às autoridades sanitárias do País, a partir das dificuldades na obtenção de vacinas adequadas contra *N. meningitidis* sorogrupos A e C, produzida na época apenas pelo Instituto Merieux da França. Um acordo entre o Governo Brasileiro e este Laboratório possibilitou, então, a transferência de tecnologia de produção desta vacina para a FIOCRUZ, sendo o processo implantado em instalações do Instituto Oswaldo Cruz (IOC). Com a finalidade de atender à necessidade de um maior foco nas atividades produtivas, criou-se Bio-Manguinhos com a missão específica de produzir vacinas e, posteriormente, reagentes para diagnóstico (Benchimol, 2001).

Criou-se, pois, Bio-Manguinhos (hoje o Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos), em 1976, a partir da aglutinação dos laboratórios de produção de vacinas contra a Febre Amarela, Cólera e Febre Tifóide. Com a instalação de uma usina piloto de vacina antimeningocócica naquele ano, Bio-Manguinhos, por intermédio do Instituto Merieux, obteve a tecnologia da produção de vacina polissacarídica contra *N. meningitidis* sorogrupos A e C. A mesma estratégia foi utilizada para a produção da vacina contra o Sarampo no início da década de 80, com a absorção da tecnologia de produção do Instituto Biken da Universidade de Osaka no Japão (Leal, 2004).

A criação PASNI, em 1985, com a finalidade de apoiar financeiramente a modernização da produção dos laboratórios nacionais, viabilizou a elaboração de projetos que deram origem ao Centro de Processamento Final de Imunobiológicos, parte do atual Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV). Com os recursos oriundos deste Programa, foi possível finalizar as obras e instalações do Biotério Central e iniciar, em janeiro de 1990, a construção de Planta Industrial para produção de vacinas (Martins, 2000).

Entretanto, ao final da década de 80 e início dos anos 90 – depois de um longo período de crescimento, que permitiu a projeção nacional e internacional da imagem de uma instituição capaz de grandes feitos (através de uma indiscutível capacidade de absorver e colocar em prática a tecnologia de produção de novas vacinas) –, Bio-Manguinhos passa a

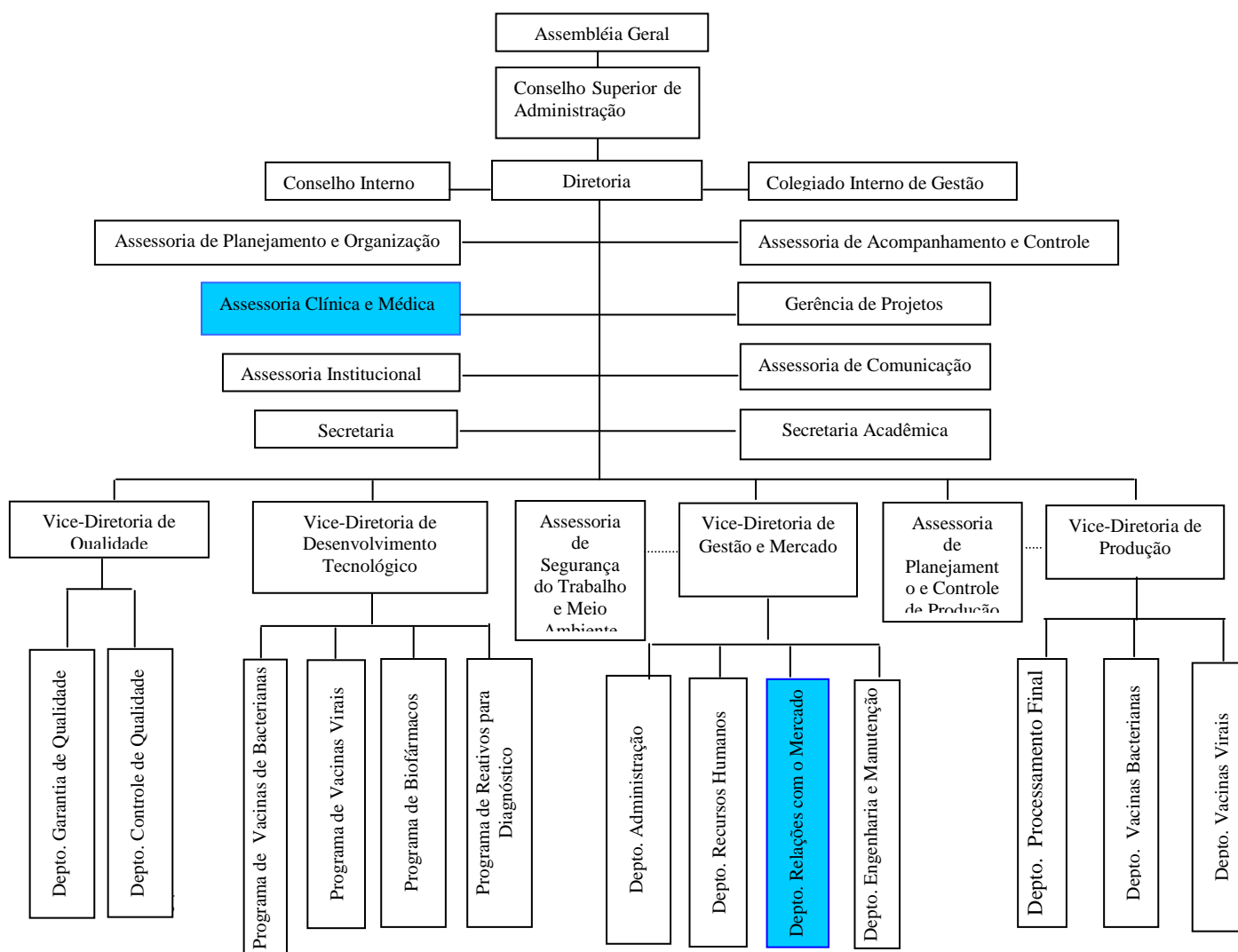
enfrentar uma fase de grandes dificuldades, com sérios problemas de ordem econômica, financeira e gerencial, levando-o a permanecer em um patamar muito aquém de sua real capacidade de trabalho, e não fazendo uso da experiência adquirida por seus técnicos. As antigas instalações tornaram-se desgastadas e obsoletas. Os recursos para custeio da produção não permitiam a manutenção adequada das instalações e dos equipamentos (Leal, 2004).

O amadurecimento era uma questão de tempo. E esse tempo teve de ser acelerado, face às dificuldades no gerenciamento da Instituição, que resultou em uma crise que, na opinião de Benchimol (2001), atingiu o seu ponto máximo em 1996, em momento de grande discussão interna sobre um novo modelo de gestão para a Instituição. Entre outras questões, discutiu-se a nova estrutura organizacional, ficando estabelecida, a criação de um comitê clínico para acompanhar as investigações dos eventos adversos ocorridos após a utilização dos produtos comercializados por Bio-Manguinhos.

1.6.2. Bio-Manguinhos na atualidade

O fato se justifica: desde sua criação, Bio-Manguinhos vem contribuindo para o esforço nacional de alcançar uma posição de independência estratégica na produção das vacinas demandadas pelo Programa Nacional de Imunização. Tornou-se um dos maiores fornecedores de vacinas para o Ministério da Saúde, além de único produtor nacional de imunobiológicos com uma linha de produtos que abrange desde vacinas pediátricas tradicionais e vacinas para aplicação em áreas geográficas endêmicas até reagentes e insumos para diagnóstico laboratorial.

O organograma abaixo mostra as unidades organizacionais que atualmente compõem a Instituição:



ura 1.3 – Organograma de Bio-Manguinhos (ASSPO, 2005)

Hoje, então, Bio-Manguinhos é formado pelo Complexo Tecnológico, que abriga os Departamentos de Vacinas Bacterianas, de Processamento Final de Imunobiológicos, com capacidade de processamento de 200 milhões de doses por ano, o Laboratório de Febre Amarela e, outras unidades em fase final de construção, que constituem o Departamento de Vacinas Virais, os Departamentos ligados à área da qualidade e o Laboratório de Experimentação Animal. O conjunto formará um dos mais completos centros de produção de vacinas, viabilizando os objetivos da Instituição. Os produtos, relacionados no anexo 2, formam o seu *portfolio*, cabendo ressaltar que todos seguem os requerimentos estabelecidos pela OMS.

Portanto, em termos de estratégia de saúde pública, Bio-Manguinhos vem desempenhando um papel fundamental para que o Brasil passe à condição de país auto-suficiente com relação às vacinas recomendadas no calendário básico de vacinação, estabelecido pelo PNI (Bio-Manguinhos, 2004).

Após a certificação em Boas Práticas de Fabricação pela ANVISA e OMS em 2001, Bio-Manguinhos tornou-se um fornecedor qualificado para a UNICEF, OPAS e OMS, fato que resultou o aumento na comercialização da vacina contra Febre Amarela (Bio-Manguinhos, 2004). Além disso, a parceria com laboratórios internacionais – para a incorporação de novos produtos, que são submetidos à grande exigência regulatória – tem contribuído com grande aporte de conhecimentos relacionados aos aspectos de qualidade, segurança e eficácia de seus produtos.

Objetivo Geral

Desenvolver proposta para aperfeiçoar e consolidar o sistema de monitoramento de eventos adversos pós-comercialização de imunobiológicos em Bio-Manguinhos

Objetivos Específicos

- Descrever as atividades de vigilância de eventos adversos pós-comercialização de imunobiológicos,
 - a) realizadas por órgãos regulatórios de cunho nacional e internacional;
 - b) realizadas pelo Programa Nacional de Imunizações;
 - c) por uma indústria farmacêutica privada.
- Analisar as atividades de vigilância pós-comercialização de eventos adversos realizadas em Bio-Manguinhos; e
- Identificar necessidades e oportunidades para consolidar, estruturar e expandir atividades de acompanhamento de produtos após a comercialização em Bio-Manguinhos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais e os métodos, utilizados no presente trabalho, foram definidos visando à obtenção de informações que contribuíssem para o conhecimento das práticas de monitoramento de eventos adversos pós-comercialização de vacinas (do ponto de vista regulatório e da sua utilização) bem como a organização desta prática em uma empresa multinacional, não produtora de vacina, porém com experiência em sistema estruturado.

Com esta finalidade, no período de junho de 2003 a julho de 2005, realizamos pesquisas em materiais impressos, consultas por meios eletrônicos e entrevistas com gestores, ex-gestores e chefes de setores de Bio-Manguinhos e do Programa Nacional de Imunizações e *Benchmarking* com uma indústria farmacêutica produtora de medicamentos.

Benchmarking é um processo contínuo de avaliação dos produtos, serviços e processos de trabalho de organizações que são reconhecidas como representantes das melhores práticas, com a finalidade de introduzir melhorias na organização (*The Xerox Corporation, 1979*). Pode, também, ser definido como “melhoria de práticas e processos aprendendo com os outros” (PSBS, 2005).

Os métodos aplicados foram importantes para identificar os elementos essenciais e orientar o diagnóstico / inventário das atividades de interesse para a presente Dissertação. Com base na análise dos dados das diferentes fontes apresentadas a seguir, foi proposto um sistema de vigilância pós-comercialização das vacinas produzidas em Bio-Manguinhos

2.1. Materiais Impressos

Os materiais impressos verificados constituíram-se por legislações nacionais (Brasil, 1976; 2000), manuais de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação e dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (Brasil, 1998; 2001b), obras específicas (Anthony & Sutton, 1999; Benchimol, 2001; Chen *et al.*, 2004; Monath, 2004), relatórios não publicados de investigação e análise de eventos adversos pós-vacinação contra Meningite em Campinas (Kalil *et al.*, 1996; Martins & Morel, 1998), periódicos (Vasconcelos *et al.* 2001; Martins & Maia, 2003; Galler *et al.*, 2001; Rabello *et al.*, 2002), dissertações e teses (Ferreira, 2004; Freire, 2004; Leal, 2004; Silva, 2004; Martins, 2000; Freitas, 2003), e relatório de investigação e análise de eventos adversos sérios pós-vacinação contra febre amarela (Brasil, 2001a), consulta aos registros históricos de atividades pós-comercialização para as vacinas produzidas por Bio-Manguinhos, elaborados nos últimos cinco anos pela Assessoria Clínica e Médica, após investigação e análise dos eventos adversos conhecidos.

Observaram-se também, os dossiês de produtos comercializados e encaminhados anualmente para a OMS, com informações sobre a pós-comercialização destes produtos, com ênfase na segurança, elaborados pela Vice-diretoria de Produção. E além de relatórios técnicos, consultaram-se ainda relatórios anuais de atividades de Bio-Manguinhos para conhecimento de dados históricos de comercialização de vacinas.

Importante ressaltar que, a revisão do material obtido das fontes apresentadas a seguir não pretendeu ser exaustivo, porém suficientemente abrangente para subsidiar a análise preconizada pelos objetivos.

2.2. Meios Eletrônicos

Os meios eletrônicos apresentaram-se como relevante fonte de consulta de informações para a realização desta Dissertação. Foram consultadas, assim, por meio de INTERNET, os portais eletrônicos de agências regulatórias, como a dos Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA 2004a; 2002a; 2003), da União Européia, *European Agency for Evaluation of Medicinal Products* (EMEA, 2004; 2003; EUDRAVIGILANCE, 2004) e da agência regulatória brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2004; 2004a; 2003), com o objetivo de descrever a atuação regulatória dessas Agências junto às empresas, para o conhecimento do perfil de segurança dos produtos pós-comercialização.

Acessaram-se igualmente os portais eletrônicos de instituições como o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, *Center for Disease Control* (CDC, 2005), do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, *National Institute of Health* (NIH, 2002), e de organismos internacionais como a Organização Mundial da Saúde, *World Health Organization* (WHO, 2004; 2005a; 2004a, 2005, 2003a; 2003; 2004d; 2004b; 2004c, 2004e) e a Organização Panamericana da Saúde (OPAS, 2000). Embora os organismos internacionais não atuem no mesmo nível de regulação que as ARNs, foram incluídos, como fonte de informação, por exercerem grande influência na organização das empresas, dos programas nacionais de vacinação e no fortalecimento da atividades regulatórias dos países em desenvolvimento

Além destes, examinaram-se artigos em periódicos (Marash, 2003) e de jornal internacional (Washington Post, 2003). A página eletrônica de Bio-Manguinhos também constitui importante fonte de informações.

2.3. Entrevistas

Além das fontes acima descritas, informações foram obtidas por meio de entrevistas gravadas, com o consentimento formal dos entrevistados, através de Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 3), assinado. As entrevistas buscaram levantar informações não publicadas ou documentadas, mas consideradas relevantes para compreensão do processo sob análise.

Foram gravados em fitas cassetes, transcritas e digitadas para posterior utilização dos informes, comentários e idéias, sem mencionar o nome dos autores, identificados por “comunicação pessoal”.

Tiveram por base, um roteiro para orientação do entrevistador/pesquisador na formulação das perguntas (anexo 4), sendo estas últimas, adaptadas de acordo com a atuação profissional de cada entrevistado no tema da dissertação.

Delas participou um total de oito profissionais: cinco deles de Bio-Manguinhos (um gestor, um ex-gestor, dois chefes de departamentos e um chefe de assessoria). Mostraram-se essenciais para o levantamento de informações que identificaram os passos (que são ou foram seguidos), especificamente com o intuito de vigilância pós-comercialização, assim como aquelas que contribuem (ou contribuíram) para essa vigilância. Por meio das entrevistas buscou-se, também, conhecer a evolução da implantação das atividades bem como o fluxo da entrada e saída de informações relacionadas à pós-comercialização, atual na Unidade.

Os demais entrevistados foram: um gestor e um ex-gestor do PNI e um gerente do PASNI, na busca de dados sobre a evolução da Vigilância de Eventos Adversos e do processo de criação do Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV / PNI) – como a sua situação atual, seus sucessos e suas limitações.

O critério para escolha desses profissionais baseou-se na sua atuação frente às questões relacionadas a eventos adversos, cerne deste trabalho. Os entrevistados⁹ selecionados ocuparam posições estratégicas em momentos decisivos tanto para o PNI como para Bio-Manguinhos.

2.4. Benchmarking com Empresa Farmacêutica Privada

Realizou-se o processo de estabelecimento de referências para estruturação de sistemas de vigilância pós-comercialização (*benchmarking*) com dados de uma empresa farmacêutica privada multinacional, objetivando a análise das práticas de vigilância pós-comercialização e do Sistema de Farmacovigilância. A utilização desta fonte de informação é importante para compreensão de como o setor regulatório vem exigindo, do setor produtivo (representante legal pela comercialização dos produtos) a adoção e o cumprimento de medidas, como o monitoramento de eventos adversos para a utilização segura dos seus produtos.

⁹ O perfil dos entrevistados encontra-se no anexo 5.

A escolha dessa empresa justificou-se não só pela inexistência de empresa nacional produtora de vacinas com prática de vigilância pós-comercialização estruturada, mas também pela dificuldade de contatar empresas internacionais fabricantes de vacina, que comercializam os seus produtos no mercado brasileiro.

Efetuiu-se entrevista com responsáveis pelo setor de Farmacovigilância e rede de trabalho para a área médica da Empresa, para conhecimento das atividades desenvolvidas. Apresentaram-se a equipe de trabalho e as atividades de cada profissional envolvido. Foram utilizados, na apresentação durante a entrevista, recursos computacionais e impressos com os *Guidelines* que orientam a condução das ações a serem tomadas, como a elaboração de relatórios para órgãos regulatórios nacional e internacionais. Tal material utilizado foi cedido pela responsável pelo setor. A página eletrônica da empresa forneceu, também, acesso a informações detalhadas sobre produtos e serviços disponíveis em todas as filiais, considerando a especificidade de cada país.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste item, apresentaremos os resultados dos diagnósticos das atividades pós-comercialização de vacinas, realizadas por meio de revisão bibliográfica, levantamento de documentos / relatórios e entrevistas.

A apresentação e a análise (dos dados coletados) foram efetuadas com o objetivo de averiguar como:

- as agências regulatórias, tanto internacionais como a nacional, e a OMS vêm atuando em vigilância pós-comercialização, frente às respectivas legislações e recomendações;
- o PNI atualmente coleta dados de eventos adversos pós vacinação;
- Bio-Manguinhos está implantando, frente aos desafios impostos, tanto pela legislação nacional como pela internacional, as ações de pós-comercialização de vacinas.

3.1. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Internacional

A atuação regulatória sobre produtos para uso humano, no âmbito internacional, tem se dado de forma bastante intensa, principalmente no que diz respeito à segurança de produtos medicinais, sejam fármacos ou biológicos. Dentre os biológicos, destacamos as vacinas, cujo monitoramento da segurança tem levado à melhoria da qualidade dos procedimentos e processos, fato considerado primordial para a garantia da confiança do público na vacinação.

Ora, nos locais onde os programas de vacinação são bem sucedidos, a morbimortalidade por doenças imunopreveníveis reduz-se drasticamente. Com isso, a se considerar que nenhuma vacina é perfeitamente segura, os eventos adversos pós-vacinação têm recebido crescente atenção, tanto da comunidade médica como do público em geral, pois podem afetar a estabilidade dos programas de vacinação. Esse fato tornou-se um dos motivos para a baixa tolerância aos eventos adversos pós-vacinais, observado em todo o mundo (Martins & Maia, 2003). Daí, a vigilância sobre a segurança de vacinas mostra-se cada vez mais complexa (Chen, 1999).

A Figura 1.1, adaptado de Chen *et al.* (2004), demonstra com bastante clareza, a evolução das doenças imunopreveníveis, observando-se a redução de sua incidência pelo aumento das coberturas vacinais, seguida do aumento da frequência de reações adversas causadas pelas vacinas, ou de eventos adversos associados à vacinação.

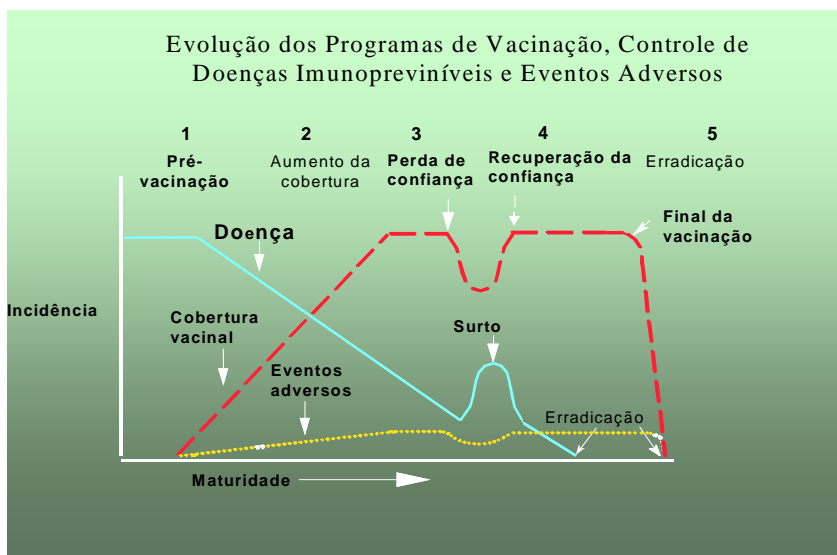


Figura 1.1- Evolução dos Programas de Vacinação, Controle de Doenças Imunopreveníveis e Eventos Adversos (adaptado de CDC/Department of Health and Human Services apresentado por Robert Chen na Conferência Nacional de Imunizações - NIC, 2002) (Chen *et al*, 2004)

Dentre os sistemas internacionais de vigilância de eventos adversos pós-vacinação, podemos citar o VAERS, o programa nacional de vigilância da segurança de vacinas nos Estados Unidos. Desenvolvido como uma consequência do *National Childhood Vaccine Injury Act* de 1986, é, atualmente, administrado conjuntamente pelo FDA e pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). Configura um sistema cujo objetivo é detectar possíveis sinais de eventos adversos associados com vacinas, além de coletar e analisar informações provenientes de notificações de eventos adversos.

A notificação dos principais eventos adversos ocorre, em sua maioria, de forma espontânea, através dos relatos encaminhados pelos produtores e por meio das notificações voluntárias recebidas pelo VAERS provenientes de pacientes, pais, profissionais de saúde, farmácias ou qualquer outro segmento da sociedade. Tais pessoas são encorajadas a notificar eventos adversos, mesmo que não acreditem que estes se devam à vacinação.

A página do VAERS na INTERNET (<http://www.fda.gov/cber/vaers>) é importante ferramenta, para a informação da comunidade médica e do público em geral, acerca dos alertas de segurança para vacinas e para notificação voluntária, sendo o formulário disponibilizado *on line*. Além dessa forma de notificação, são distribuídos, anualmente, entre seguradoras e profissionais de saúde, mais de 200.000 formulários, como incentivo à notificação.

Verifica-se que, com tais medidas, o sistema tem captado um grande número de dados, então analisados pelos técnicos do CDC e FDA e utilizados para identificar eventuais problemas de segurança com as vacinas. Com esse exame, recomendam-se ações que garantam mais segurança aos produtos e proteção à saúde pública que, após cuidadosa

investigação em conjunto com o produtor, vão desde alertas e precauções sobre a utilização dos produtos em bulas e rótulos, recolhimento de lotes em comercialização, até a retirada temporária (ou definitiva do mercado dos produtos que possam colocar em risco a saúde da população, como, por exemplo, a suspensão de comercialização da vacina contra Rotavírus (Rotashield™) da empresa farmacêutica Wyeth).

Observa-se, também, que a pressão das indústrias farmacêuticas – no intuito de acelerar a entrada no mercado de novos medicamentos e vacinas – leva o FDA (e outras ARNs) a autorizarem a comercialização destes produtos enquanto a qualidade e segurança dos mesmos estão sendo estudados (*Fast Track Products*). Claro que essas iniciativas introduzem maior risco à utilização desses produtos, fazendo-se mister uma vigilância muita bem estruturada tanto das agências regulatórias quanto das indústrias (Marash, 2003; Washington Post, 2003; FDA, 2004a). Essa vigilância contribuirá para a avaliação e para o gerenciamento de riscos e melhoria na qualidade de informação disponível para os consumidores

A parceria entre o FDA e as indústrias ocorre com programas de treinamento e assistência, por meio do *Manufacturers Assistance and Technical Training Branch* (MATTB) do FDA, para pequenas e grandes empresas, e associações com atividades farmacêuticas, visando responder questões relacionadas com a política e procedimentos do órgão regulatório. Essa assistência está disponível em diversas áreas, incluindo informações sobre pesquisas clínicas, procedimentos para relatos de eventos adversos, requerimentos e guias para submissão eletrônica dos relatos de casos, entre outros. Objetiva-se, evidentemente, facilitar o desenvolvimento efetivo de todos os produtos regulados pelo CBER.

Desde o estabelecimento da ICH em 1990, a fim de garantir o atendimento às crescentes exigências regulatórias, foram elaborados e disponibilizados, para as indústrias, guias (*Guidance for Industry*) com orientações para organização e realização das diversas atividades preconizadas pelo ICH, com foco para qualidade, eficácia e segurança. Recentemente, foi incluída, como objeto para harmonização entre as partes, a implementação conjunta de atividades pós-comercialização (no âmbito regulatório/indústria), com elaboração de relatórios de farmacovigilância com informações consolidadas sobre a segurança dos produtos.

Na União Européia, cabe a autoridade regulatória de cada País Membro, a responsabilidade de identificar possíveis alertas dentre as informações que surgem em seu território. Contudo, é muito importante – tanto para o notificador quanto para a agência regulatória européia (EMA) – dispor da totalidade das informações relativas a eventos adversos graves associados a medicamentos registrados, para que se tenha uma visão global da segurança destes medicamentos.

O dispositivo legal que criou o EMEA prevê, com clareza, as obrigações de todos os atores envolvidos: as empresas detentoras de autorização para comercialização (Marketing Authorization Holder – MAHs), os Países Membros e a EMEA.

Cabe aos MAHs a obrigação de comunicar, em até quinze dias, todas as reações adversas ocorridas na União Européia, para o País Membro, onde a mesma foi verificada. No caso da reação adversa ter sido registrada fora da União, os MAHs têm o mesmo prazo para a referida comunicação (no caso, a todos os Países Membros). Cabe, ainda, aos MAHs submeterem semestralmente, a EMEA e aos Estados Membros, o Relatório Atualizado Periódico de Segurança (*Periodic Safety Update Report – PSUR*), durante os primeiros dois anos seguintes à autorização de comercialização do produto e, anualmente, nos três anos posteriores.

Nesse contexto, a criação do *Eudravigilance* em 2001, constitui um marco importante para o sistema europeu de vigilância pós-comercialização. É a rede de processamento e o sistema de gerenciamento do banco de dados que objetiva a troca, o ordenamento e a avaliação de Relatórios de Segurança de Casos Individuais (*Individual Cases Safety Report - ICSRs*), relativos aos medicamentos registrados no âmbito da União Européia. Com isso, viabiliza-se a troca de informações sobre segurança de produtos entre os países, dado que o assunto é considerado de alta prioridade. Nesse sistema, a notificação de eventos adversos é realizada pelos profissionais de saúde ou pelos produtores (empresas detentoras dos direitos de comercialização – MAHs).

A *EudraVigilance* é um componente chave de auxílio ao trabalho da EMEA, bem como na supervisão do desempenho dos medicamentos registrados na União. O fácil acesso ao banco de dados sobre farmacovigilância e, em especial, todas as informações relativas aos eventos adversos relacionados aos produtos registrados, permitem a tomada de decisões que garantem a sua segurança e eficácia.

Além do mais, através da rede de processamento de dados da *EudraVigilance* é realizada a transmissão de informações, de forma bastante rápida, principalmente aquelas relativas às reações adversas graves, entre todas as ARNs que fazem parte da União, pois, a partir de 20 de novembro de 2005, todos os ICSRs deverão ser submetidos eletronicamente.

3.2. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto da Organização Mundial da Saúde.

Cumprе ressaltar que a atuação das Agências das Nações Unidas, OMS e OPAS, com relação à vigilância pós-comercialização de vacinas, tem ocorrido por meio do fortalecimento

de órgãos regulatórios e capacitação de técnicos de programas de imunização em segurança de vacinação, especialmente àqueles de países em desenvolvimento.

Todavia, o declínio das doenças imunopreveníveis, os avanços tecnológicos e a contínua expansão nos conhecimentos sobre vacinas, têm suscitado muitos questionamentos e pesquisas sobre a segurança na vacinação, criando, às vezes, um clima de preocupação nos programas. Também alegações a respeito de eventos adversos relacionados com as vacinas, que não são rapidamente e efetivamente tratadas podem prejudicar a confiança nelas.

Em razão dessa preocupação, a OMS – através de seu Departamento de Imunização, Vacinas e Produtos Biológicos – estabeleceu, em 1999, um projeto prioritário para segurança em imunização (*Priority Project on Immunization Safety*), assessorado pelo *Steering Committee of the Priority Project* e o Comitê Assessor Global para Segurança de Vacinas (GACVS). A meta é responder com prontidão, eficiência, independência e rigor científico, às questões de importância global relacionadas a segurança de vacina. O Comitê tem dado, por exemplo, especial atenção às dúvidas sobre o risco de esclerose múltipla pós-vacinação contra Hepatite B e a segurança quanto à utilização de adjuvantes em vacinas, prestando esclarecimentos em sua página eletrônica sobre essas questões WHO (2004a).

A OMS é um organismo de referência internacional, que recomenda procedimentos e técnicas em diversas áreas de interesse. Entre elas, o cuidado com as vacinas, desde o processo produtivo até o ponto de utilização. Por meio do Departamento de Imunização, Vacinas e Biológicos, atua na regulação de vacinas assessorando Autoridades Regulatórias Nacionais, Laboratórios Nacionais de Controle de Qualidade, Programas Nacionais de Imunização, sempre em permanente e estreita colaboração com produtores de vacina. Também, procura assegurar que Países Membros desenvolvam sistemas funcionais para garantir que somente vacinas, que cumpram com os padrões internacionais de qualidade, segurança e eficácia, sejam utilizadas em seus programas de vacinação (WHO, 2004b). A atuação da OMS tem sido direcionada, portanto, para o fortalecimento das autoridades nacionais nas atividades regulatórias tradicionais e, também, para regulação das novas vacinas que estão sendo introduzidas no mercado.

O fortalecimento das ações regulatórias junto às agências dos respectivos países tem-se dado a partir de um inventário dos pontos fortes e fracos do sistema. Todos os esforços iniciam-se com as etapas de fortalecimento dos processos através 1- de *benchmarking*; 2- avaliação das atividades em andamento; 3- avaliação do nível de implementação das atividades regulatórias consideradas críticas; 4- elaboração de um plano de desenvolvimento institucional que direcione ações de melhoria e implementação do plano, em parte através do

Global Training Network (GTN)¹⁰ e 5- monitoramento do progresso desta implementação através de acompanhamento regular (WHO, 2004b).

A implantação das ações regulatórias, para novas vacinas, vem enfatizando as necessidades em curto prazo, como a autorização e condução de pesquisa clínica, avaliação dos dados resultantes desta e registro de novos produtos, em países nos quais a experiência regulatória é extremamente limitada. A fim de acelerar a implantação da proposta, foi criada, em 2004, uma rede, *Developing Countries Vaccine Regulators Network* (DCVR), com a missão de promover e apoiar ações regulatórias nos países em desenvolvimento, incluindo Brasil (WHO, 2004 f).

A OMS, também, preocupa-se com a qualidade das informações veiculadas acerca de segurança de vacinas. Sabe-se que a mídia eletrônica é uma grande fonte de informações úteis em vários assuntos, mas também de informações duvidosas. No que diz respeito à segurança em vacinação, ocorre o mesmo. Então, com a finalidade de minimizar os efeitos danosos resultantes de informações duvidosas, a OMS, através do GACVS, assiste os interessados na identificação, recomendando *sites* que cumpram com os requisitos de Boas Práticas de Informação (WHO, 2005).

A exemplo das orientações fornecidas pela OMS, a OPAS, através do Grupo Técnico Assessor, recomenda o uso de vacinas de qualidade assegurada pelos programas de imunização, atua no fortalecimento do sistema de controle de qualidade de vacinas na Região das Américas, utilizando uma rede de laboratórios certificados, responsáveis por este controle e, também, pela harmonização de procedimentos regulatórios de ARNs de todos os países (OPAS, 2000).

Espera-se que as Agências OMS e OPAS desempenhem um papel importante neste processo, facilitando o diálogo entre a comunidade científica, a indústria e as ARNs, no estabelecimento de padrões que assegurem ações regulatórias eficientes, nesta área considerada tão complexa que é a vigilância de eventos adversos pós-comercialização – cuja investigação e análise necessitam ser documentadas e toda informação, disponibilizada ao público.

¹⁰Em junho de 1996, foi criado o *Global Training Network* (GTN), com a finalidade de prover recursos educacionais (treinamentos) aos profissionais que atuam em ações regulatórias e produção de vacinas em todo mundo. Para isso estabeleceu centros de treinamento que oferecem a cada ano, cursos regulares em vigilância de eventos adversos pós-imunização entre outros (WHO, 2004b).

3.3. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Nacional

A partir das fontes consultadas, a página eletrônica da ANVISA e a entrevista com o responsável pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM) à Revista *Pharmácia Brasileira* (Dias, 2002), não foi encontrado registro de ação de monitoramento de eventos adversos para vacinas comercializadas no Brasil (Brasil, 2003).

Acredita-se que a não-atuação da UFARM na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, até o momento, deve-se ao fato de ser uma unidade recém-criada (2001), cuja estruturação, ainda, está em processo de consolidação para as atividades voltadas para fármacos. Tal fato tem favorecido a não-implantação de vigilância pós-comercialização pela maioria dos laboratórios produtores nacionais. Conseqüentemente, não há o cumprimento da Lei nº 6.360, publicada no DOU de 24 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos e outros produtos, e o que se determina no artigo 79: “Todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente” (Brasil, 1976).

O controle e as discussões sobre segurança de vacinas devem ser compartilhados entre os órgãos que fazem o controle de doenças e realizam a vacinação, sendo, portanto, indispensável a participação da ANVISA na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, em conjunto com o PNI, para a tomada de decisões sobre a utilização do produto, uma vez que estas vêm sendo estabelecidas, de forma isolada, pelo PNI, que atualmente promove ações de vacinação, adquire e distribui os imunizantes, além da vigilância de eventos adversos pós-vacinação.

3.4. Atividades Pós-Comercialização no Contexto do Programa Nacional de Imunizações

O Programa Nacional de Imunizações implementou a vigilância pós-comercialização de vacinas, a partir da criação, em 2000, do Sistema de Informação em Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV). Este é um sistema passivo, isto é, recebe notificação espontânea similarmente ao sistema americano (Brasil, 2003a) e tem captado possíveis reações adversas graves e raras, como Meningite Asséptica (Vacina Tríplice Viral), Evento Hipotônico Hiporresponsivo (EHH) (Vacina contra DTP) e Infecção Viscerotrópica com falência múltipla de órgãos (Vacina contra Febre Amarela), levando a estudos de pós-comercialização para melhor conhecimento sobre as ocorrências.

3.4.1. Eventos Adversos na História da Vacinação no Brasil

As ações de vacinação no Brasil começaram a tomar fôlego na década de 70, após a bem sucedida campanha de erradicação da varíola. Na referida campanha, tratou-se de estabelecer critérios para assegurar a qualidade, em termos nacionais, para uso do produto. A vacina utilizada era analisada pelo laboratório de referência no Canadá. Como se tratava de vacina altamente reatogênica, cujas reações eram bem conhecidas e já descritas na literatura, durante o trabalho de vacinação em massa foram conhecidos inúmeros casos de eventos adversos pós-vacinação, à época negligenciados. Não havia investigação dessas reações e nem atenção para com os vacinados, que, às vezes, eram acometidos de encefalites pós-vacinais, eventualmente fatais. Quando as reações adversas ocorriam, geralmente uma ou duas semanas após a vacinação, a equipe de vacinadores já havia se deslocado para outro município. Desta forma, o problema ficava com o serviço local de saúde que não tinha estrutura nem conhecimento para prestar o necessário atendimento (Comunicação pessoal, 2004).

A partir da década de 80, as ocorrências de eventos adversos, associados principalmente à vacinação contra DTP, levaram à criação de um sistema de vigilância de eventos adversos pela Divisão de Imunizações da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. Este fato gerou um grande número de notificações, obrigando o PNI a tomar decisões sobre questões que, até aquele momento, não eram ainda discutidas pelo Programa, uma vez que a prioridade era o controle das doenças. Os profissionais se limitavam a avaliar o lote do produto envolvido no evento e retirá-lo do mercado (Comunicação pessoal, 2004).

Algumas tentativas de reverter este quadro, ou seja, iniciar dentro do Programa a vigilância e investigação de eventos adversos pós-vacinação, foram realizadas com o aval de profissionais da Sociedade Brasileira de Pediatria, e de professores de imunologia, como o Dr. Sebastião Barros da Universidade de Brasília. Este último se dedicou à criação de um sistema, que incluía a capacitação de pessoal, não sendo, todavia, bem sucedido. Havia uma grande dificuldade com relação ao conhecimento dos eventos adversos pós-vacinação, que, naquela época não existiam ou não eram devidamente difundidos, tornando-se difícil a discussão com os médicos, e conseqüentemente a investigação dos relatos (Comunicação pessoal, 2004).

A atividade de pós-comercialização no PNI começou a estruturar-se a partir de 1992, com a criação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, com o apoio de diversas entidades de classe, por exemplo, a Sociedade Brasileira de Pediatria. Por intermédio de alguns dos seus membros, que compunham o Comitê Técnico Assessor em Imunizações, tais entidades vieram a participar na elaboração dos primeiros protocolos para investigação de eventos adversos associados à vacinação. Foi reformulado em

1997, com a finalização do Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos (Comunicação pessoal, 2004).

Porém, somente no ano de 2000 as condições ideais de agilidade, qualidade e padronização das notificações, encaminhadas pelas Secretarias Municipais e Estaduais, foram asseguradas com a criação de um sistema estruturado, informatizado – Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) – em parceria com o DATASUS, seguido de um treinamento intensivo da equipe de vacinação e outros técnicos de saúde (Comunicação pessoal, 2004).

Verifica-se, portanto, que a vigilância implantada pelo PNI, teve uma participação importante no conhecimento de eventos pós-vacinais (que resultaram na decisão acima) mostrando a adesão do Programa nas questões relacionadas à segurança da utilização de vacinas. Observem-se, pois, alguns exemplos.

No período de 1999-2001, eventos graves (e raros) ocorridos após campanhas de vacinação contra Febre Amarela (VFA), nos estados de Goiás (1999), São Paulo (2000), Minas Gerais e Rio Grande do Sul (2001) foram detectados pelos sistemas de informação da Secretaria de Vigilância em Saúde.

O primeiro evento ocorrido (Góias) foi, inicialmente, notificado ao sistema de vigilância epidemiológica como Febre Amarela. Após as primeiras investigações realizadas pelos técnicos da FUNASA (especificamente do Instituto Evandro Chagas (IEC) e CENEPI) constatou-se, por meio de técnica de biologia molecular, que a infecção viscerotrópica era pelo vírus vacinal – e não pelo selvagem. Identificado como um evento adverso pós-vacinação, o caso passou a ser investigado, sob a responsabilidade do PNI, em conjunto com o IEC e laboratório produtor (Bio-Manguinhos). Foi constituído um Comitê de Peritos, através da Portaria N° 205/FUNASA, de 11 de abril de 2000, com a participação de pesquisadores nacionais e internacionais, laboratórios de referência e produtor, para avaliar as ocorrências de 1999 e 2000.

O relatório final concluiu que não houve mutação genética ou alteração do fenótipo do vírus, ficando os eventos relacionados aos vacinados, que, provavelmente, apresentavam maior susceptibilidade ao vírus vacinal (Vasconcelos *et al.*, 2001 e Brasil, 2001a). A partir desta constatação, deu-se início a propostas para estudos sobre a genética e a imunidade celular da população, que levem a explicação desses eventos (Comunicação pessoal, 2004).

É indiscutível que a experiência, adquirida no processo investigativo dos eventos associados com a VFA, resultou na geração de conhecimento sem precedente na história recente desta vacina. Todo aprendizado serviu de suporte para que fosse estabelecida uma força-tarefa coordenada pelo PNI, com a responsabilidade da criação de um sistema de

vigilância ativa de eventos adversos para essa vacina. Assim, toda doença febril ictero-hemorrágica após vacinação seria relatada, documentada, e investigada. Uma vez implantado, este sistema (associado ao SI-EAPV) possibilitou o conhecimento de mais um evento adverso fatal associado à vacina contra Febre Amarela no Rio Grande do Sul. Podemos comparar este momento com aqueles vividos por Soper e outros pesquisadores (Benchimol, 2001), na busca pela elucidação dos problemas ocorridos com a VFA durante a implantação da sua produção e da vacinação no Brasil.

Um estudo randomizado comparou, então, a imunogenicidade e a reatogenicidade de três vacinas contra Febre Amarela produzidas em Bio-manguinhos: duas vacinas com dois lotes sementes cepa 17 DD e um lote produzido com lote semente cepa 17 D da Organização Mundial da Saúde.

Em agosto de 2004, o SI-EAPV, detectou o aumento de eventos pós-vacinação (do tipo de hipersensibilidade) após campanha de vacinação contra Sarampo, Caxumba e Rubéola, em período inferior a 3 horas, possibilitando a substituição das vacinas nos postos de saúde, sem comprometimento da campanha (comunicação pessoal, 2004). Isso mostra a capacidade do Sistema em detectar as ocorrências e gerar respostas rápidas, com ações imediatas e satisfatórias, mobilizando todos os participantes.

Dados de cobertura vacinal (Brasil, 2004b), demonstram que estes fatos não resultaram em redução da vacinação. A estratégia adotada pelos gestores do Programa, para esclarecer a população, especialmente em situações como essas, foram fundamentais para consolidar a sua credibilidade do mesmo.

O PNI disponibiliza, ainda, nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE's), outras vacinas para uso em situações específicas, como as resultantes de evento adverso ocorrido na dose anterior ou doenças pré-existentes que contra-indiquem a utilização de uma determinada vacina. Os CRIE's têm realizado um papel importante na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, que é o de complementar a notificação junto ao SI-EAPV (Brasil, 2001b)

Registra-se, também, que a Coordenação Geral do PNI, além de informações técnicas, tem capacitado os coordenadores estaduais de imunizações para sua atuação junto à mídia, informando e, principalmente, buscando espaços e transformando notícias negativas em positivas para o Programa (Comunicação pessoal, 2004). De um modo geral, a participação da mídia tem-se mostrado satisfatória e importante para o êxito das ações de imunização.

Um dos desafios para o Programa é conhecer quais são os eventos, as possíveis causas, como intervir e, sobretudo, responder de forma satisfatória ao público, que necessita sentir-se seguro quando recebe alguma intervenção com o propósito de melhorar sua condição de

saúde. Cabe ao poder público, garantir a segurança da população, informando sobre as ocorrências advindas do uso de vacinas.

Todavia, o SI-EAPV recebe atualmente um grande número de dados (não quantificados), permanecendo a maior parte deles sem investigação adequada, impossibilitando o estabelecimento de relação causal, sendo proposto pelo Comitê Assessor para Eventos Adversos Pós-Vacinação, que somente eventos considerados graves e raros sejam notificados ao Sistema, para evitar sobrecarga do mesmo (Comunicação pessoal, 2004). No anexo1, podemos encontrar a lista de eventos adversos, atualmente, notificados ao SIEAPV.

Assim, mesmo sendo o único sistema de pós-comercialização de vacinas, o SI-EAPV continua a ter a responsabilidade de captar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação, detendo todas as informações sobre esta atividade no País. Contudo, face à estruturação do sistema de pós-comercialização da ANVISA, a Unidade de Farmacovigilância, e a inexistência de sistemas estruturados nas instituições produtoras, os dados ainda não são compartilhados. Representantes da ANVISA e PNI estão discutindo, as diretrizes para o repasse dos dados de eventos adversos (Comunicação pessoal, 2004).

Não foi evidenciado, também, na página eletrônica do PNI, relato dos números de eventos adversos pós-vacinação, notificados para o sistema desde a sua implantação. Atualmente, o SI-EAPV só permite aos coordenadores estaduais de imunizações, o acesso ao banco de dados, por meio de senha, o que sugere uma forma de retroalimentação do sistema.

Para se ter a dimensão de como as empresas internacionais, que obedecem às exigências do FDA e EMEA vêm trabalhando, faremos a seguir, a análise de uma empresa farmacêutica de grande porte que atua há vários anos no Brasil.

3.3. Experiência em uma Empresa Farmacêutica

Conhecer a experiência de farmacovigilância pós-comercialização em uma empresa farmacêutica internacional instalada no Brasil, se deve a necessidade de identificar o estado da arte desta atividade, tendo em vista que, estas empresas são reconhecidas por possuírem sistemas já estruturados, devido, em parte, ao fato delas seguirem a política de segurança já estabelecida por suas matrizes que, sejam de origem americana ou européia, devem atender aos requerimentos regulatórios, respectivamente, do FDA e EMEA.

A escolha desta empresa farmacêutica, denominada “Empresa” de forma a preservar a sua identidade. É uma das empresas internacionais em operação no Brasil, com ampla oferta de produtos farmacêuticos, que, a exemplo de outras empresas do setor, possui um sistema já estruturado, em conformidade com as rigorosas normas do FDA e EMEA, harmonizadas no

International Conference of Harmonization (ICH). O estudo de caso com uma empresa não envolvida com a comercialização de vacinas, não interferiu na análise, uma vez que as vacinas como medicamentos estão submetidas ao mesmo tipo de exigência regulatória.

3.3.1. Gerenciamento Global de Segurança

Por ser uma multinacional, as atividades de pós-comercialização da Empresa no Brasil são orientadas pela matriz e realizadas de forma a cumprir com os requerimentos estabelecidos e harmonizados pela ICH com a participação dos órgãos regulatórios da Comunidade Econômica Européia (EMA), Estados Unidos (FDA) e Japão, denominados *Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (E2D)*, recomendado para adoção em 12 de novembro de 2003, e *Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs*, recomendado em 06 de novembro de 1996.

Em nível Global, o Gerenciamento do Risco em Segurança de Medicamentos (DSRM) compõe o grupo de Ciências Médicas da Empresa. O gerenciamento do risco de seus medicamentos é realizado através do trabalho conjunto de áreas-chaves, para assegurar que o maior número de eventos adversos sejam obtidos dos notificadores, entre elas:

- I) **Grupo de Avaliação Médica Global:** responsável pela revisão dos casos captados pela Central de Operações e pelo estabelecimento das estratégias de vigilância pós-comercialização, relatórios de segurança de produtos, detecção e avaliação de sinais. O grupo está dividido em quatro áreas, sendo duas delas descritas abaixo:
 - **Desenvolvimento e Licenciamento em Farmacovigilância:** responsável por assegurar o cumprimento dos requisitos de farmacovigilância estabelecidos para cada projeto da Empresa e que as informações relacionadas à segurança estejam atualizadas e disponibilizadas para todos que trabalham na área. O grupo também participa, em conjunto com os responsáveis pelos estudos pré-clínicos, no monitoramento e avaliação do perfil de segurança de produtos em desenvolvimento.
 - **Gerenciamento de Dados:** responsável pelo levantamento e fornecimento de dados para o *Post Marketing Drug System (PMDS)*. Além disso, responde a todos os questionamentos e solicitações recebidas pelo Grupo de Avaliação ou originadas de profissionais de saúde fora da Empresa;
- II) **Central de Operações:** capta os dados resultantes de notificação espontânea e relatos clínicos obtidos globalmente; avalia os relatos individuais quanto à seriedade do evento, expectativa e causalidade, utilizando o algoritmo de

Naranjo¹¹; codifica os eventos adversos no banco de dados central segundo MedDRA; e distribui os relatórios sobre os relatos individuais para órgãos regulatórios, além de divulgar os comentários da Empresa sobre os eventos;

- III) **Operações com as Filiais:** repassa as políticas, processos, procedimentos e diretrizes globais em segurança de medicamentos para as filiais, estabelece objetivos claros e relevantes, como captura de dados locais, rastreamento e seguimento dos casos ocorridos, gerenciamento de questionamentos locais, submissão aos órgãos regulatórios e relacionamentos com autoridades de saúde locais. O grupo é responsável ainda pelos treinamentos e apoio das filiais em todos os aspectos relevantes da política e dos procedimentos de segurança de medicamentos;
- IV) **Epidemiologia:** fornece informações relativas à incidência e prevalência de eventos adversos em determinados grupos populacionais, resumindo informações extraídas de literatura especializada, desenhando e supervisionando estudos epidemiológicos e estudos para detecção quantitativa de sinais. Fornece, também, taxas de eventos de interesse na população alvo, associados com o produto nos estágios iniciais do desenvolvimento, possibilitando a estimativa precoce dos riscos em decorrência da utilização do produto;
- V) **Gerenciamento de Risco:** tem, como objetivo, a melhoria das condições de segurança de um medicamento, assegurando informações relevantes sobre a questão e gerenciamento de todos os questionamentos e crises;
- VI) **Gerenciamento da Qualidade:** trabalha com os dados obtidos através de auditorias internas e realiza o monitoramento de todas as saídas do sistema no que diz respeito a informações sobre segurança de medicamentos, atuando na interação e solução de problemas. É responsável pelo desenvolvimento e manutenção das políticas, processos, procedimentos operacionais padronizados e diretrizes globais de segurança;
- VII) **Serviço de Atendimento ao Consumidor:** fornece ao sistema um ponto único para a entrada de todos os dados (questionamentos, reclamações, dúvidas, etc.) relacionados a segurança de medicamentos. Da mesma forma, é a única fonte de distribuição de informações relacionadas à segurança de medicamentos.

¹¹ Algoritmo de Naranjo - algoritmos que combinam critérios de inclusão e exclusão para julgar se e como os eventos notificados devem ser considerados entre as reações adversas (Naranjo *et al*, 1981).

3.3.2. Atividades de Farmacovigilância da Empresa no Brasil

A atuação em segurança de medicamentos da Empresa no Brasil, como uma das filiais, está em acordo com as políticas, processos, procedimentos operacionais padronizados e diretrizes estabelecidas em nível global. O setor de Farmacovigilância é o responsável pela monitorização dos eventos e reações adversas relacionadas aos medicamentos em comercialização e por garantir que todos os relatos espontâneos de eventos adversos recebidos pela Empresa, sejam avaliados e reportados de forma adequada. A figura 3.1, mostra como o setor de farmacovigilância está organizado na Empresa.

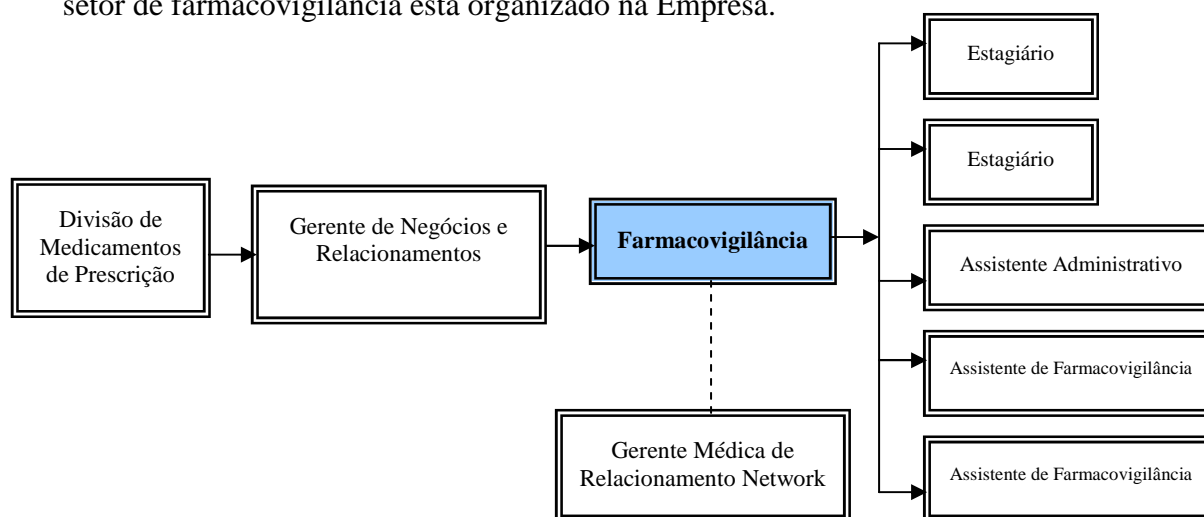


Figura 3.1 – Parte da Estrutura Organizacional da Empresa.

A vigilância pós-comercialização tem uma importância estratégica para a Empresa. Sua política de segurança estabelece, inclusive, que a responsabilidade no assunto não é apenas daqueles que trabalham no setor, mas sim, de todos os funcionários. Todos são orientados para que, ao tomarem conhecimento de um evento adverso, relacionado a qualquer medicamento da Empresa, devem comunicar o fato de imediato à área de farmacovigilância, para que os procedimentos previstos sejam realizados. Todas as áreas que fazem interface com o setor de farmacovigilância, incluindo a força de vendas da Empresa, é periodicamente treinada para solicitar o imediato preenchimento de um formulário de notificação, caso um profissional de saúde suspeite da ocorrência de um evento adverso com um medicamento. A notificação de eventos graves deverá ser comunicada à empresa em até vinte e quatro horas, para que a informação possa ser confirmada e retransmitida à Central de Operações Globais de Segurança em Medicamentos no prazo máximo de 2 dias úteis. A Empresa desenvolveu cursos para treinamento à distância (*e-learning*), para alcançar os envolvidos em outros estados.

Os eventos adversos graves relatados são, portanto, comunicados ao Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, uma vez que o Sistema de Farmacovigilância da

ANVISA ainda está em fase de construção, recebendo, apenas, informações de profissionais de saúde.

O sistema de segurança de medicamentos da referida Empresa estabeleceu os eventos adversos que devem ser comunicados para a Farmacovigilância. Dentre eles, citem-se: qualquer sintoma ou doença, alterações em exames clínicos e laboratoriais, gravidez (alguns medicamentos comercializados pela Empresa são teratogênicos), interação medicamentosa, ausência ou diminuição da resposta terapêutica esperada (eficácia) e erro de administração, entre outros.

Quando as notificações de eventos adversos são devidas à falta de eficácia e a problemas técnicos, o SAC da Empresa providencia a coleta de amostra do produto sob suspeita e encaminha para avaliação pela Garantia da Qualidade. Então, o setor de farmacovigilância encaminha relato e resultados desta avaliação para a matriz (Operações Centrais), e responde para o reclamante. O repasse permanente de informações aos notificadores é instrumento fundamental para o funcionamento do sistema relativo ao conhecimento sobre a utilização dos dados até então fornecidos.

A figura 3.2 mostra o fluxo da comunicação de relatos de eventos adversos organizado pela Empresa, visando ao atendimento aos prazos estabelecidos para comunicação de cada etapa do processo.

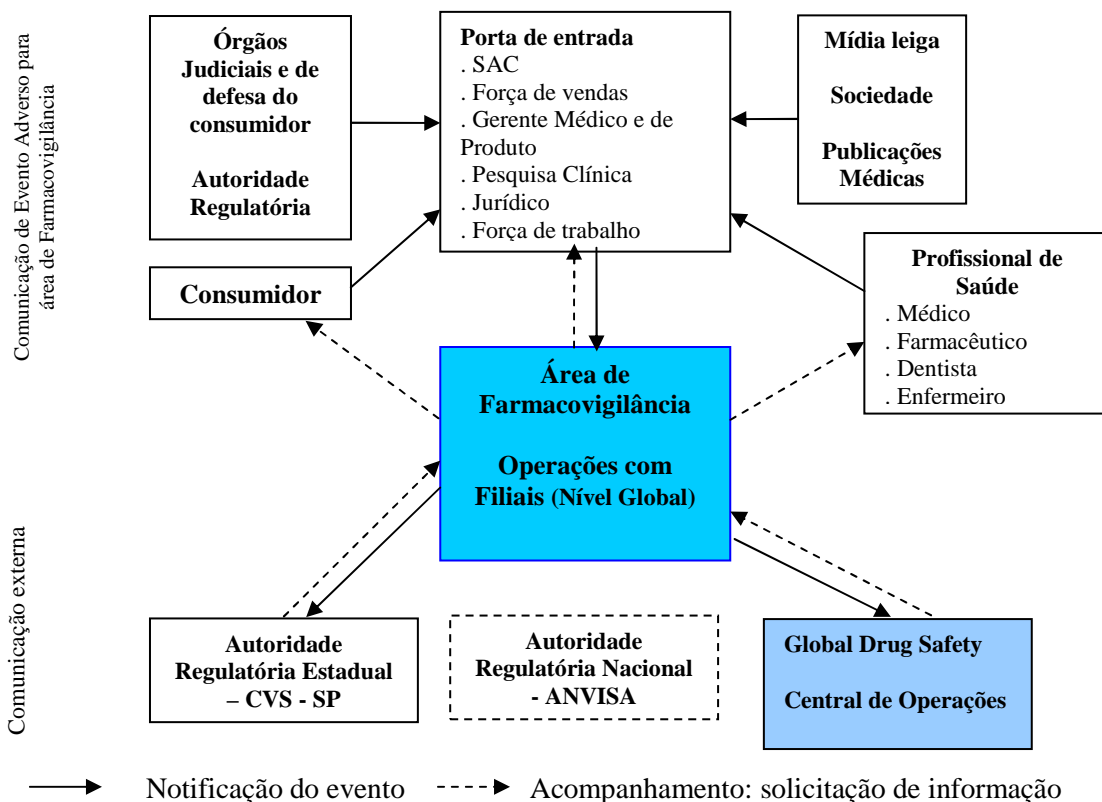


Figura 3.2 – Fluxo de comunicação de eventos adversos estabelecido pela Empresa (adaptado pela autora).

De acordo com as diretrizes estabelecidas pela ICH, a Empresa deve submeter os relatos para Autoridade Regulatória das três partes envolvidas (Europa, EUA e Japão), no prazo máximo de 15 dias. O fluxo estabelecido deve funcionar perfeitamente para assegurar que a matriz cumprirá o prazo, caso contrário a empresa pode ser penalizada. Para assegurar o recebimento do relato, o SAC da Empresa opera 24 horas, além de disponibilizar serviços via INTERNET ou INTRANET.

Observa-se que este complexo sistema de operações, montado pela Empresa para monitoramento da segurança, não é tarefa fácil e nem recente: é, sim, fruto de crescentes exigências regulatórias internacionais. Na verdade configura um processo que se desenvolve há quase cinco décadas, desde o incidente ocorrido na metade da década de 50 com o Laboratório Cutter nos Estados Unidos, seguido pelo desastre com a Talidomida, quando se passou a exigir, dos produtores de medicamentos, mais informações sobre a segurança dos produtos não só para fins de registro como também para a fase pós-comercialização.

3.4. Diagnóstico de Atividades de Vigilância Pós-Comercialização em Bio-Manguinhos

Desde a sua criação em 1976, Bio-Manguinhos tem incorporado melhorias na produção de suas vacinas visando à eficácia e, à segurança, reduzindo os riscos de sua utilização na população.

A partir de 1999, Bio-Manguinhos pôs em prática o desafio de implantar a vigilância pós-comercialização de seus produtos, com a criação da Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) e do Departamento de Relações com o Mercado (DEREM). O conhecimento da ação de seus produtos sobre a população vem sendo utilizado no constante aprimoramento destes (Comunicação pessoal, 2004).

Serão relatadas, então, a seguir algumas ocorrências consideradas de maior significado para a Instituição, que ilustram sua experiência e sua atuação frente aos eventos adversos pós-vacinação.

3.4.1. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Meningite Meningocócica do tipo C (VMMC) em Campinas

Na história recente da FIOCRUZ, nenhum outro evento, como as reações adversas pós-vacinação contra Meningite Meningocócica C em Campinas (SP) em 1996, ocupou a mídia de forma tão desfavorável para esta Instituição. Em uma campanha intensa e de curta duração, fora utilizada uma vacina produzida por Bio-Manguinhos, sendo relatado um número

considerado significativo de eventos adversos, poucas horas após o início da vacinação (Comunicação pessoal, 2004).

Bio-Manguinhos foi informado sobre o ocorrido na campanha de vacinação contra a meningite, pela imprensa e Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Campinas. A referida Secretaria interrompeu imediatamente a vacinação, localizou o lote utilizado e enviou amostras para análise na Universidade de São Paulo (USP).

Bio-Manguinhos investigou de forma retrospectiva, a qualidade da vacina: revisou os resultados do teste de pirogênio realizado, aprovado pelo controle de qualidade interno e pelo INCQS, apontando para uma vacina segura dentro dos parâmetros estabelecidos. Já nos resultados da USP, que utilizou outra metodologia de análise, o *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL), um método alternativo proposto pela OMS para detecção de endotoxina, observou-se valores acima do limite aceitável. Amostras da vacina foram enviadas para o Laboratório Mérieux (França) e FDA. O primeiro respondeu que, se o produto tivesse sido analisado na França por aquela metodologia (teste de pirogênio), também seria aprovado. Já o segundo reprovou a amostra, porque também utilizou LAL. Isto levou a Instituição à realização de estudos para implantação do método LAL para detecção de endotoxina nesta Vacina.

Diante das ocorrências, de grande divulgação, o Ministério da Saúde constituiu uma Comissão Internacional para análise deste episódio (Diário Oficial da União de 09/08/96), com amplo, irrestrito e total acesso às instalações de produção e controle de qualidade, incluindo recursos humanos, para avaliação total do processo, desde o produtor (Bio-Manguinhos) até o controle de qualidade nacional (INCQS).

A Comissão recomendou ao INCQS que solicitasse ao produtor, a adequação dos protocolos de produção para melhor avaliação, e a Bio-Manguinhos, a mudança da tecnologia de produção, fato que já estava sendo providenciado por esta Instituição, com a criação de grupo técnico para desenvolvimento tecnológico de uma nova vacina contra Meningite C – vacina conjugada. Diante destas recomendações, Bio-Manguinhos, a pedido do MS, interrompeu a produção desta vacina. Aproveitou o momento para reformar a área e produção (Comunicação pessoal, 2004). A Comissão, também, considerou que o aumento no número de relatos, provavelmente, foi devido à possível influência dos meios de comunicação, pela interrupção da vacinação (Kalil *et al.*, 1996).

O fato relatado trouxe um grande desgaste para a FIOCRUZ, principalmente para a unidade fabril Bio-Manguinhos, por ter uma grande interface com a sociedade (Comunicação pessoal, 2004). Bio-Manguinhos estava despreparado para lidar com o problema no aspecto da comunicação, ou seja: informação à Secretaria de Saúde, sociedade e imprensa. O ocorrido, porém, serviu para que os dirigentes àquela época despertassem para esta nova

demanda, isto é, a existência de questionamentos relacionados à ocorrência de eventos adversos pós-comercialização dos seus produtos (Comunicação pessoal, 2004). Constatou-se, também, a necessidade de um assessor clínico para participar das investigações dos eventos em conjunto com o PNI e iniciar a vigilância pós-comercialização, fato concretizado no ano de 2000, após ocorrência de outro evento adverso de grande impacto: as reações pós-vacinação contra febre amarela.

3.4.2. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Febre Amarela

Desde a criação de Bio-Manguinhos até 1999, nenhum evento adverso grave pós-vacinação para vacina contra Febre Amarela fora relatado.

O primeiro evento grave (e fatal) ocorreu no final do ano de 1999 na cidade de Goiânia (GO): tratava-se de infecção viscerotrópica pelo vírus vacinal, seguido de falência múltipla de órgãos. Bio-Manguinhos tomou conhecimento do fato através do PNI, que já havia iniciado as investigações, em conjunto com o Instituto Evandro Chagas (IEC) /FUNASA.

Logo após o evento ocorrido em Goiânia, um outro evento semelhante ocorreu na cidade de Americana (SP), no início do ano de 2000. Profissionais da Instituição foram designados para esclarecer aos técnicos da Secretaria Estadual de Saúde - SP, as questões técnicas então levantadas sobre produção da vacina. O ponto inicial de discussão sobre essa ocorrência deu-se acerca da qualidade do produto. Após investigação interna nos registros de produção dos lotes em questão, foi descartada qualquer hipótese de desvio de qualidade (Leal, 2004, comunicação pessoal, 2004).

Para avaliação dos eventos ocorridos em Goiânia e em Americana, então, formou-se uma Comissão Técnico-Científica, sob a coordenação do PNI, com a participação de pesquisadores de outras instituições brasileiras, consultores internacionais, técnicos de Bio-Manguinhos e de outras Unidades da Fiocruz. No âmbito desta avaliação, Bio-Manguinhos passou a receber amostras e técnicos do IEC no Laboratório de Tecnologia Viroológica, para realizar o isolamento e seqüenciamento do vírus vacinal (cepa africana) cuja estrutura molecular e suas diferenças com relação ao vírus selvagem (cepa americana que circula no Brasil) eram bem conhecidas. A identificação do vírus isolado do paciente, e a confirmação que se tratava de vírus vacinal, foi possível com técnicas de biologia molecular. Os testes mostraram que não havia alteração no genoma do vírus, descartando-se a possibilidade de reversão de neurovirulência, fato comprovado pelo estudo com primatas não-humanos (Galler *et al.*, 2001).

Quanto à vigilância ativa para eventos adversos pós-vacinação, estabelecida pelo PNI, é relevante observar a participação de Bio-Manguinhos, sobretudo na definição e na elaboração de um protocolo, bem como na formação de força-tarefa, composta por dez estruturas. Quatro delas, correspondem aos Laboratórios de Tecnologia Viroológica (LATEV) e Imunológica (LATIM); Controle de Neurovirulência (CONEU) e Assessoria Clínica e Médica (ASSCM), pertencentes a Bio-Manguinhos.

Podemos considerar, ainda, que esta experiência constituiu um grande aprendizado para a Instituição, apesar das dificuldades iniciais, pautadas pelo desconhecimento da ocorrência de eventos adversos graves de viscerotropismo causados pela vacina contra Febre Amarela (VFA) – aliás, segundo Chen (1999), era considerada a vacina mais seguras em uso. Contudo, naquele momento, ainda não havia uma estrutura organizada para responder a questionamentos, acarretando dificuldades, felizmente logo ultrapassadas, em função da existência do Sistema Nacional de Eventos Adversos Pós-Vacinação do PNI, que assumiu a coordenação pela investigação dos eventos. Dificuldades gerenciais também já começavam a serem superadas com a reorganização da sua estrutura administrativa.

Isto posto, hoje se verifica que a experiência com pós-comercialização tem proporcionado, a Bio-Manguinhos, maior conhecimento sobre a sua linha de produtos, como por exemplo, o relato de uma ocorrência de *overdose* de vacina contra Febre Amarela em 14 pessoas, em Minas Gerais no ano de 1999, que receberam uma dose de vacina 25 vezes mais concentrada do que o recomendado (Rabello *et al.*, 2002). Este episódio contribuiu para o conhecimento de que doses desta vacina, acima do recomendado, não resultam necessariamente em aumento no número de eventos adversos (Comunicação pessoal, 2004).

De qualquer forma, a detecção e o monitoramento de incidentes com risco potencial de evento adverso por erro de administração do produto, reforçou a necessidade de um sistema de alerta permanente para captar e responder prontamente a esses casos. Outras falhas, relacionadas ao problema descrito ocorreram, e somou-se a outras questões internas para a total mudança na apresentação da vacina, o que facilitou a operacionalização da vacinação e eliminou uma das fontes de erro.

Em qualquer caso, todavia, a história vivida por Bio-Manguinhos tem demonstrado ser indispensável maior empreendedorismo e o estabelecimento de *benchmarking* com parceiros, quer sejam no âmbito da Fiocruz ou fora dela, como forma de implementação das ações de pós-comercialização. Por estar localizado na Fiocruz, que prima pelo desenvolvimento científico na área da saúde, Bio-Manguinhos tem interagido de forma mais intensa com as áreas de epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), as de Biologia Molecular e Virologia do IOC.

3.4.3. Implantação de vigilância pós-comercialização - criação da Assessoria Clínica e Médica e do Departamento de Relações com o Mercado

A criação da Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) em 2000 deu-se em face de necessidade de implantar as atividades de vigilância pós-comercialização de vacinas e de realizar estudos clínicos. Na verdade, esta Assessoria configura um setor que coordena as atividades com a colaboração de profissionais experientes nessa área e, também, arca com as responsabilidades na realização de estudos clínicos para novos produtos, e investigando as ocorrências relacionadas a eventos adversos associados com a utilização de vacinas já comercializados. Desde então, a sua atuação tem sido fundamental, orientando profissionais de saúde para saberem como agir junto à população em situações de emergência ou dúvidas, seja fornecendo respostas diretas ao público, a partir da notificação ou do conhecimento de um evento.

Uma experiência bastante relevante, conduzida pela ASSCM com apoio do PNI, é o Estudo de Vigilância Ativa para Evento Hipotônico Hiporresponsivo (EEH) Pós-vacinação contra Vacina DTP-Hib utilizada no PNI. Este estudo surgiu da necessidade de verificar o aumento de frequência de EHH e outros eventos graves associados à vacinação, fato detectado por meio das notificações recebidas pelo SIEAPV. Representa, realmente, um esforço de Bio-Manguinhos para obter dados adicionais sobre segurança de um dos seus produtos. A iniciativa busca responder, alicerçada em fundamentação científica, a rumores sobre reatogenicidade da vacina. Para tal, constituiu-se grupo coordenador do estudo, composto por profissionais da ENSP, SMS/RJ e ASSCM/Bio-Manguinhos, objetivando a elaboração de protocolos e outras atividades necessárias (por exemplo, supervisão de campo). Além destes, o estudo conta com um Comitê de Monitoramento Externo, composto por *experts*, para julgar os eventos adversos relatados (Comunicação pessoal, 2004).

Felizmente, registro, investigação e análise de episódios, relacionados à segurança das vacinas, estão permitindo a documentação da experiência com os produtos após seu registro e comercialização.

Outro passo para a implantação da vigilância pós-comercialização em Bio-Manguinhos, foi a criação do Departamento de Relações com o Mercado (DEREM), que já atua na vigilância pós-comercialização de reativos para diagnósticos e vacina contra Febre Amarela, comercializadas para a UNICEF, OMS e OPAS (Comunicação pessoal, 2004).

A participação do DEREM, no que diz respeito às vacinas, estrutura-se, principalmente, no recebimento, através do Serviço de Atendimento ao Consumidor – SAC, de notificações relacionadas a problemas com a qualidade dos produtos, por exemplo, relatos

sobre problemas na reconstituição da vacina contra Febre Amarela, ocorridos na Venezuela. As dúvidas foram esclarecidas por um técnico da área da qualidade, que se deslocou para o local, resultando em modificação na bula do produto, com informações mais claras acerca desses procedimentos. Ocasionalmente, o DEREM recebe relatos eventos adversos pós-vacinação ou solicitações de informações sobre vacinas e seu uso, e retransmite para a ASSCM (Comunicação pessoal, 2004).

Porém, o fluxo de entrada de dados sobre eventos adversos e a inexistência de um banco para armazenamento dos mesmos, em Bio-Manguinhos, ainda se mostra descentralizado, o que prejudica, indiscutivelmente, a consolidação das informações de segurança das vacinas (Bio-Manguinhos, 2005). Isto se dá, porque os eventos adversos graves, associados com vacinas fornecidas por Bio-Manguinhos, são informados com base no relacionamento interpessoal com os gestores da Instituição, ficando as demais ocorrências registradas apenas no PNI, o que dificulta, de fato, o conhecimento do perfil de segurança dos produtos e a elaboração de relatos ao órgão regulatório.

Outro ponto importante, identificado no sistema de vigilância pós-comercialização de Bio-Manguinhos, é a falta, no procedimento operacional padronizado adequado, de um fluxograma das etapas do processo, que descreveria as ações a serem executadas e fixaria as responsabilidades de cada setor envolvido, por exemplo, no recebimento e na investigação dos eventos adversos, especialmente os graves, importantes para assegurar a qualidade dos resultados obtidos. Também foi detectada baixa efetividade na comunicação das informações geradas pós-investigação dos eventos, resultando na falta de integração entre os envolvidos na atividade de pós-comercialização, dificultando a sua adequada sistematização (Relatórios internos).

Contudo, um fato deveras importante não pode ser esquecido: todas as experiências têm sido transformadas em aprendizado pela busca da melhoria da qualidade dos produtos, resultando em maior benefício tanto para os que buscam a sua utilização quanto para aqueles que viabilizam – os profissionais de saúde.

4. CONTRIBUIÇÕES PARA O SISTEMA DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO EM BIO-MANGUINHOS

Os dados obtidos sugerem a necessidade de implantação de um sistema estruturado de vigilância pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos.

Observa-se que as atividades de pós-comercialização vêm sendo implantadas em resposta às exigências tanto da legislação nacional quanto da internacional, estabelecida pelos organismos reguladores e acreditadores, e aos episódios de eventos adversos, que, pela frequência ou gravidade (e caráter inusitado) levaram no passado à revisão de práticas de produção e controle de qualidade. Porém, eventos adversos graves ocorridos com vacinas produzidas por Bio-Manguinhos, têm exigido maior atenção com a segurança.

Espera-se que as contribuições fornecidas neste trabalho possam vir a auxiliar a melhoria do sistema de vigilância pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos, resultando na geração de informações relevantes para estabelecer o perfil de segurança das vacinas comercializadas, em nível nacional e internacional, tornando o seu uso mais seguro.

A integração entre os setores estratégicos – como ASSCM, DEREM, Vice-Diretorias de Qualidade, de Desenvolvimento Tecnológico e Produção – , emitirá, certamente, respostas adequadas e oportunas para o público, clientes (PNI, OMS, OPAS, UNICEF), profissionais de saúde e Autoridade Regulatória Nacional (ANVISA).

Com base na experiência de Bio-Manguinhos em tecnologia de informação, Serviço de Atendimento ao Cliente e Comunicação Interna – e aproveitando o momento quando a Instituição está desenvolvendo um sistema que permite a integração e o gerenciamento de todos os processos – vai se propor um modelo para a vigilância de eventos adversos pós-comercialização, representado pela figura 4.1, que para melhor entendimento, será dividido em três partes (4.1a, 4.1b e 4.1c).

Para construção da figura, utilizou-se um *software* denominado *Aris Tool Set* versão 6.0 (Cadeia de Eventos realizada por Processo - EPC), uma vez que esse tipo de representação já é utilizado por Bio-Manguinhos para entendimento dos processos internos com vistas à sua modelagem. A legenda para entendimento dessa figura encontra-se no anexo 6.

Os componentes deste processo estão apresentados a seguir.

4.1. Sistema de Vigilância Pós-Comercialização

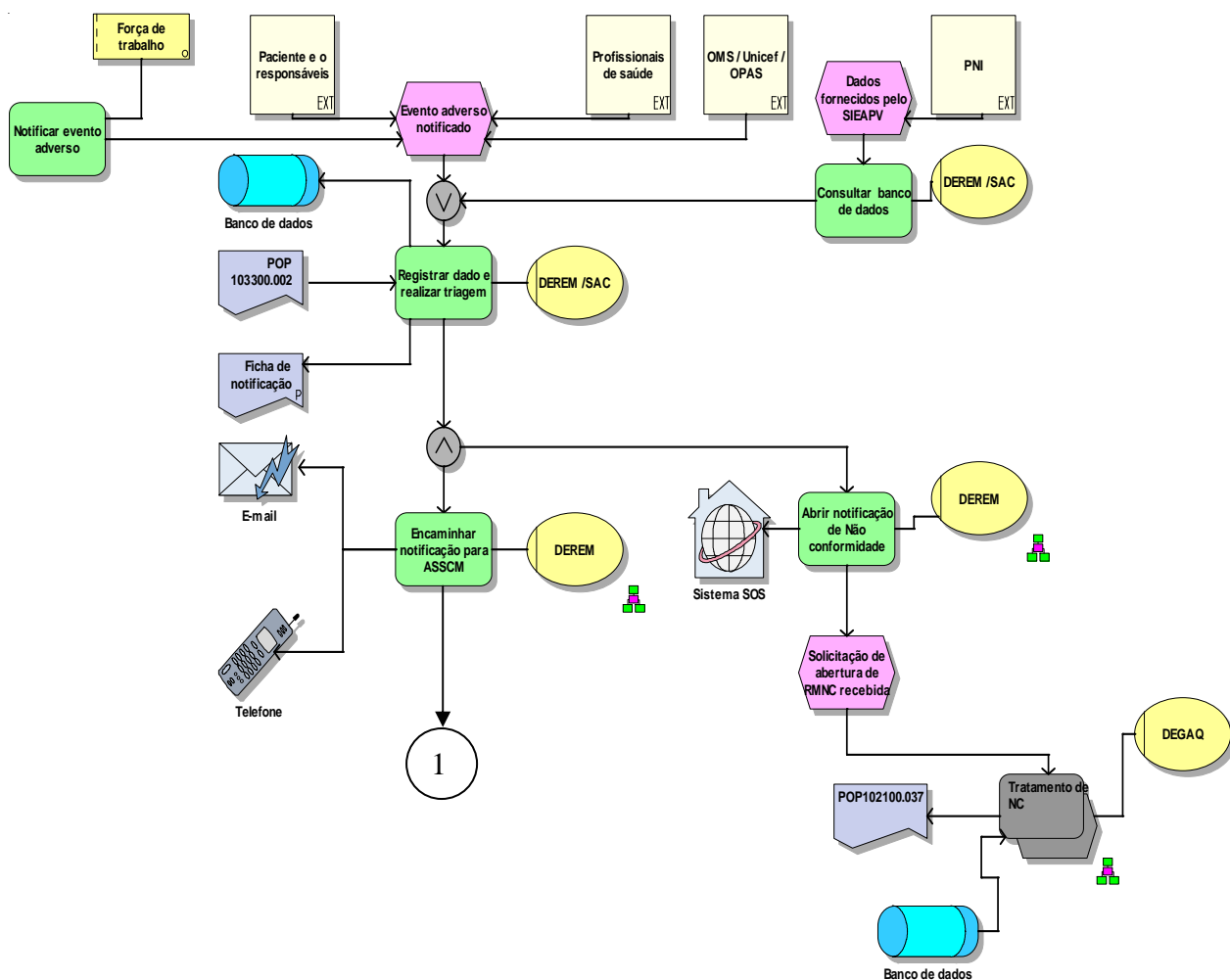


Figura 4.1a – Etapas do processo realizadas pelo DEREM e DEGAQ.

4.1.1. Entrada de dados no sistema

1. Registro e Triagem das Notificações

Propõe-se que a notificação dos eventos adversos, provenientes das diversas fontes (conforme figura), seja centralizada no SAC, localizado no DEREM, serviço obrigatório em todas as empresas farmacêuticas a partir da publicação da Portaria nº 802, de 8 de outubro de 1998 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (Brasil, 1998a). Tal centralização revela-se absolutamente relevante já que proporcionará o registro adequado dos relatos de eventos adversos e evitará a dispersão dos mesmos, como ora ocorre, possibilitará a sua pronta investigação e análise, e avaliará a necessidade de ações para a melhoria. Com isso, vai-se, também, estabelecer a quota de responsabilidades de cada setor envolvido, registrada em um fluxo de comunicação que garanta melhor qualidade no

atendimento e que contribua efetivamente para potencializar o nível de conhecimento e participação de todos os envolvidos no processo.

Como o SIEAPV constitui-se no único banco de dados sobre eventos adversos pós-vacinação, considera-se que o PNI será a mais importante fonte de alimentação do sistema de Bio-Manguinhos. Além dessa fonte, outras como profissionais de saúde, pacientes e/ou responsáveis, Agências das Nações Unidas, publicações científicas, mídia não especializada, estudos de pós-comercialização, funcionários e setores de Bio-Manguinhos. Outras Unidades da FIOCRUZ (através de contato telefônico, fax, cartas, e-mail), também poderão ser responsáveis pela notificação dos eventos de interesse, definidos para cada produto.

Já na operacionalização do sistema, o registro do evento adverso assume um dos principais papéis: o formulário de notificação é um instrumento primordial para o sucesso da operação devendo apresentar-se como um instrumento simples e objetivo que contenha informações básicas sobre a identificação do paciente, sobre a vacina utilizada o(s) evento(s) adverso(s) ocorrido(s) e sobre a identificação do notificador. O modelo de formulário proposto para Bio-Manguinhos encontra-se no anexo 7.

Essa operação deverá ser realizada em conformidade com Procedimento Operacional Padronizado (POP) nº 103300.002, já descrito pelo DEREM.

Na operação de triagem, as notificações serão avaliadas pelo SAC, se resultantes de um evento adverso, ou se resultantes de reclamação devido à falta de qualidade do produto sem relato de evento adverso (por exemplo, erro na identificação do produto). Todas as ocorrências de eventos adversos serão encaminhadas aos setores descritos no item seguinte.

2. Encaminhamento da Notificação para Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) e Departamento de Garantia da Qualidade (DEGAQ)

Como anteriormente sugerido, as notificações recebidas serão encaminhadas para ASSCM e DEGAQ para as respectivas análises através de e-mail ou telefone. Se o relato estiver associado apenas a um problema de qualidade do produto, em cumprimento ao POP nº 102100.037 (Investigações, Tratamento de Não-Conformidade e Tomada de Ações Corretivas e Preventivas), o DEGAQ recebe a notificação, juntamente com comunicação de não conformidade via INTRANET. A seguir, providenciará a abertura de Relatório de Melhoria de Não-Conformidade (RMNC) para investigação e análise da mesma. Caso seja pertinente, o DEGAQ solicitará reanálise da vacina, utilizando amostras do lote reclamado.

Importante para todo o processo é que o relato de eventos adversos, com relação ou não a problemas de qualidade das vacinas, deverá ser encaminhado, ao mesmo tempo, para a

ASSCM e para o DEGAQ. O procedimento no DEGAQ segue o descrito anteriormente. A ASSCM recebe a notificação e desencadeia o processo de investigação, utilizando formulário constante no anexo 1.

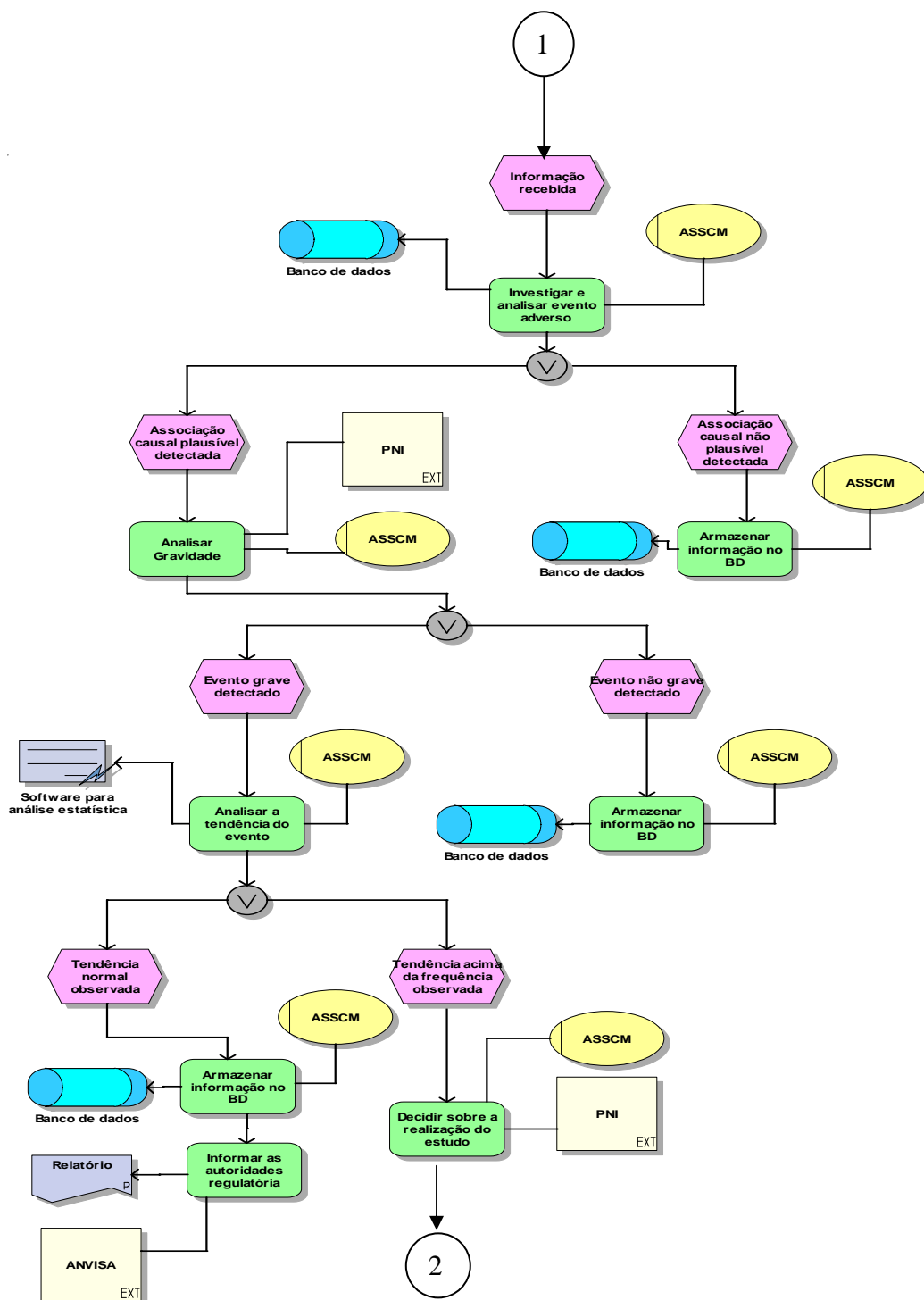


Figura 4.1b – Etapas realizadas pela ASSCM, após comunicação ou conhecimento dos eventos adversos

3. Investigação e Análise do evento Adverso

Os eventos adversos notificados serão objeto de investigação epidemiológica de modo a ampliar os dados sobre os casos disponíveis e captar outros casos semelhantes, definidos operacionalmente para fins de busca nas bases de dados do SI-EAPV nacional, estadual e municipal (e outras fontes onde casos semelhantes possam ter sido atendidos). Para cada caso, obtêm-se detalhes clínicos: sintomas, dados laboratoriais, dados de evolução clínica, tratamento, intervalo entre início do quadro clínico e administração da vacina, entre outros. Já para o conjunto dos casos, deverá ser feita uma análise epidemiológica constituída da distribuição temporal do início dos casos; da sua localização (residência) e da descrição das características demográficas e sociais dos casos captados. A investigação epidemiológica seguirá os métodos de investigação de surtos de doenças (Ministério da Saúde, 2002) e poderá ser feita em colaboração com o SI-EAPV, imediatamente após o conhecimento ou recebimento da notificação do evento adverso. O nível de detalhamento das informações constantes do formulário deve ser suficiente para garantir não só objetividade, como também agilidade na investigação do evento.

A ASSCM, por sua vez, avalia a plausibilidade da associação causal com a vacina e classifica o evento adverso quanto à sua gravidade, grau de severidade e expectativa, se o evento é previsto na bula do produto ou se trata de um novo evento.

Eventos notificados, mas considerados sem associação causal plausível, devem ser armazenados em banco de dados para monitoramento.

Importante a nosso ver, que a análise da gravidade desses eventos seja realizada em conjunto com o Programa Nacional de Imunizações. Caso o evento notificado ocorra com associação causal plausível considerada não-grave, deve-se avaliar a ocorrência em relação à frequência esperada, sendo a informação armazenada em banco de dados para monitoramento da tendência.

E, se o evento for considerado grave, o responsável pelo recebimento da notificação informará imediatamente a ASSCM. Esta dará início às investigações de campo para maior detalhamento do relato.

4. Análise da frequência do evento adverso grave

Para a análise da frequência do evento adverso grave notificado, sugere-se que se realize por meio de *software* para análise estatística. Duas observações não podem ser esquecidas

A) Caso seja observada tendência normal, os dados serão armazenados em bancos de dados para monitoramento posterior. Deverá ser elaborado um relatório para Autoridade Regulatória (ANVISA) e para o DEREM que responderá ao notificador; e

B) Caso seja observada tendência ou frequência acima da normal, deverá ser proposta a realização de estudos para confirmação dessa frequência. Os resultados deverão ser relatados para PNI, ANVISA e Diretoria da Instituição, além dos participantes do comitê.

Ao final de cada investigação e análise, elaborar-se-ão relatórios, levando-se em consideração os resultados encontrados pelo DEGAQ. Informações obtidas deverão ser rapidamente enviadas ao DEREM para resposta ao notificador. Em conformidade com a Política da Qualidade de Bio-Manguinhos, o lote em questão deverá ser monitorado em outros pontos de utilização. O procedimento avaliará, então, a possibilidade de outras ocorrências, a partir do conhecimento do mapa de distribuição dos produtos aos postos de saúde e outras formas de comercialização.

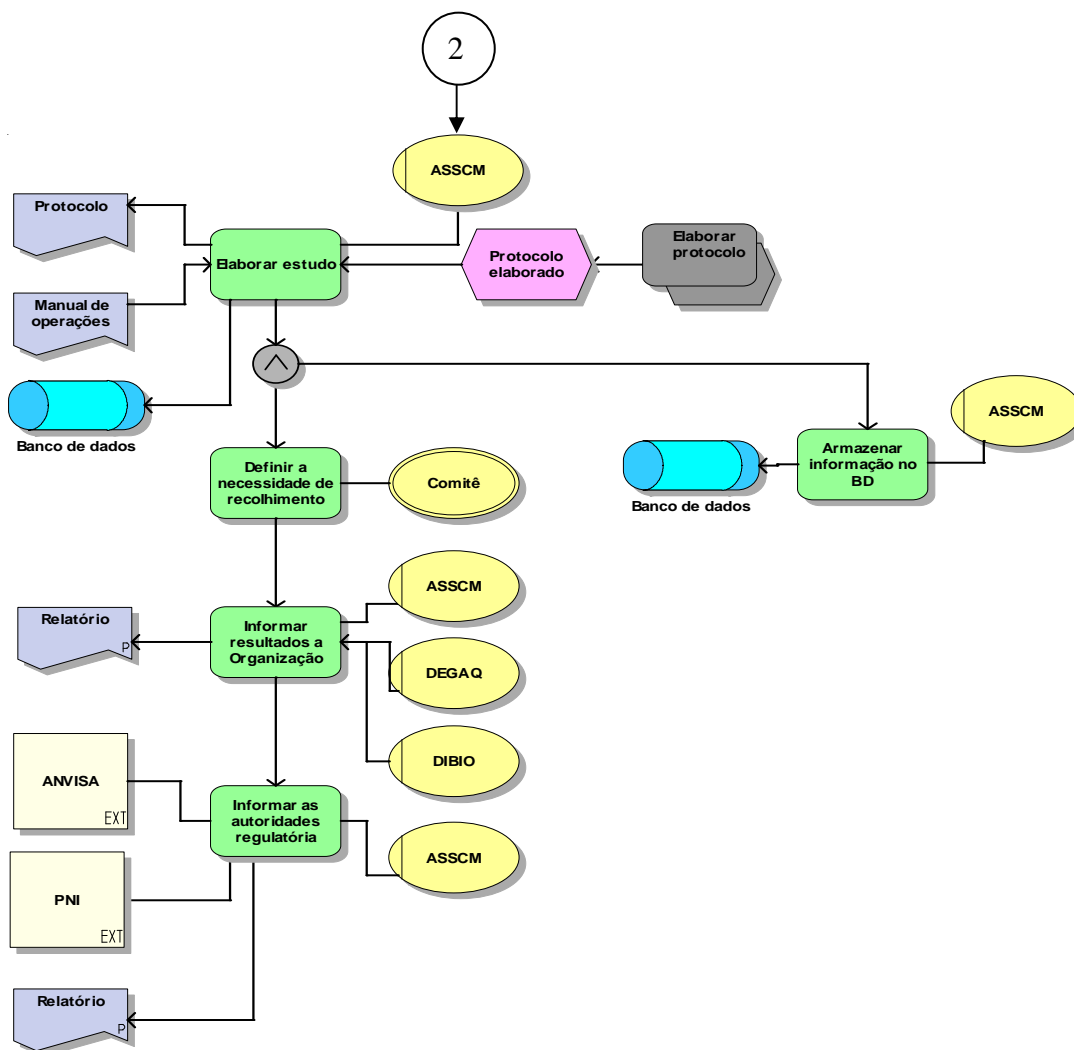


Figura 4.1c – Fluxo do processo proposto para a farmacovigilância em Bio-Manguinhos

Sugere-se que a Instituição estabeleça um comitê técnico multisetorial, constituído por ASSCM, DEREM, e Diretoria de Bio-Manguinhos (Produção, Qualidade e Desenvolvimento Tecnológico). Este Comitê fará uma avaliação do evento adverso, podendo inclusive, sugerir o recolhimento do produto. No caso, haverá uma solicitação ao PNI, na condição de responsável pelo fornecimento de vacinas à rede pública, e à ANVISA.

Sob o ponto de vista prático, os resultados obtidos poderão gerar algumas alterações nos dossiês de registro dos produtos e em textos de bulas e/ou rótulos em função do aparecimento de alguns eventos ou reações inesperadas. Estas atualizações dos dossiês de registro e das bulas são feitas naturalmente e devidamente comunicadas a ANVISA e, Agências das Nações Unidas no caso de produtos exportados.

Para cada etapa do processo, deverão ser descritos Procedimentos Operacionais Padronizados, instrumento para consulta na realização das atividades e, para orientar e dirimir dúvidas que, por ventura, surjam durante as etapas. Serve, também, como rápido orientador para aqueles que ainda não tiveram oportunidade de participar de um treinamento.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É indiscutível, a nosso ver, que a análise de eventos adversos pós-vacinação está associada a uma série de atividades bastante diversificadas.

Em um extremo, podemos afirmar que, a percepção de um evento adverso (ou um incidente que possa alterar a probabilidade de um evento específico, como superdosagem por erro de diluição, por exemplo) associado com a vacinação, deverá acarretar a notificação do caso para as autoridades reguladoras já referidas. Em outro, a investigação de eventos adversos inclui a avaliação de um padrão estatístico indicativo de associação entre determinado evento adverso e uma vacina em particular. As evidências de causalidade podem resultar somente de investigação clínica e laboratorial quando o número é muito pequeno e o padrão de ocorrência dos eventos não é conclusivo de associação estatística.

As indústrias farmacêuticas internacionais e nacionais de grande porte, têm investido consideravelmente no estabelecimento de farmacovigilância para monitorar aspectos de segurança de seus produtos pós-comercialização. Isto se dá em função do crescente reconhecimento do papel da farmacovigilância, face à comercialização de um número considerável de novos – e diversos – medicamentos bem como da existência de requerimentos regulatórios cada vez mais detalhados e exigentes.

Na verdade, indústrias farmacêuticas e Órgãos Regulatórios possuem objetivos em comum quando desenvolvem sistemas de farmacovigilância no monitoramento de aspectos de segurança de seus produtos pós-comercialização com a intenção de proteger os consumidores de riscos desnecessários, através da sua identificação prévia, elucidar os fatores predisponentes, descartando falsos sinais de riscos e quantificar o risco em relação ao benefício. Assim, embora em diferentes perspectivas na questão, estão trabalhando cada vez mais juntas e trocando informações relevantes para ambos, que têm resultado em maior dinamismo para os questionamentos que surgem junto ao público.

Neste sentido, Bio-Manguinhos ocupa lugar com *status* especial na condição de produtor de vacinas do Ministério da Saúde, que absorve quase toda sua produção. Parece pertinente, portanto, propor formas de agilizar o repasse de informação gerada pelo SI-EAPV para produtores do próprio Ministério, dentro dos limites éticos e legais.

Para implementação do sistema de vigilância pós-comercialização em Bio-Manguinhos, considera-se imprescindível o desenvolvimento de uma cultura interna e externa – como uma das etapas importantes para o seu cumprimento.

Para a cultura interna, deverá ser implantado um programa de treinamento envolvendo todos os funcionários, para fornecimento de informações básicas sobre este processo, seguido

de ações de sensibilização e conscientização permanentes. Estes deverão ser orientados para, ao tomarem conhecimento de um evento adverso, relacionado a qualquer vacina produzida por Bio-Manguinhos, comunicarem imediatamente o Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC)/DEREM, a fim de que sejam realizados os necessários procedimentos. A difusão dessa cultura será de grande relevância, tanto na propagação da noção de que os relatos de problemas (associados às vacinas) podem indicar oportunidades de melhoria nos processos, quanto ao fato que todos, na Instituição têm – direta ou indiretamente – algum envolvimento e serão afetados pela qualidade dos produtos.

O desenvolvimento da cultura externa, igualmente se faz necessário, por ser a vigilância pós-comercialização uma atividade recém-implantada no Brasil. Com isso, ainda se mostra, pouco conhecida pelos profissionais de saúde envolvidos no atendimento a pacientes em hospitais e clínicas da rede pública ou privada, demandando treinamento específico para que conheçam as suas responsabilidades e a adequada conduta frente à identificação de eventos adversos.

As notificações recebidas dos profissionais de saúde, ainda, são pouco expressivas, e isto pode indicar falta de informação sobre a necessidade e/ou sobre as formas de fazê-lo. Para isso, são recomendadas a educação e a conscientização dos profissionais de saúde em farmacovigilância, quer seja através das autoridades sanitárias, sociedades médicas, ou até mesmo, das indústrias farmacêuticas, pois ter medicamentos cada vez mais seguros é do interesse de toda sociedade.

Nos últimos cinco anos, Bio-Manguinhos vem experimentando um grande crescimento institucional, especialmente nas áreas produtivas e tecnológicas, com expansão no atendimento à demanda do PNI para novas vacinas. Amplia, ainda o fornecimento de Vacina contra Febre Amarela às agências das Nações Unidas (OMS, UNICEF e OPAS). E novos produtos, como vacina tríplice viral e biofármacos, foram introduzidos recentemente em sua linha de produtos. Neste contexto, faz-se necessário fortalecer as ações de farmacovigilância pós-comercialização de seus produtos.

Claro que a implantação de um sistema para realização das ações de farmacovigilância não se mostra como tarefa fácil. Exige dedicação e perseverança, além do envolvimento dos participantes - buscado a partir da fase inicial de construção do sistema, como forma de se conseguir a efetiva (e real) adesão ao trabalho. O treinamento do pessoal envolvido – desde aqueles que recebem a notificação até os que concluem a investigação, – se dará de forma contínua.

O sistema de farmacovigilância deve, também, incorporar as associações de profissionais de saúde e entidades não-governamentais como as de defesa dos consumidores.

Fora isso, o desenvolvimento do sistema e os resultados alcançados devem ser divulgados em periódicos científicos e na mídia em geral, contribuindo, assim, para o reconhecimento da importância da farmacovigilância e para sua colocação entre as prioridades da Instituição.

6. ANEXOS

Anexo 1

Atribuições do Sistema Nacional de Vigilância em Eventos Adversos pós-vacinação nos diferentes níveis

1. Nível local

- Caberá à Unidade de Saúde identificar, investigar e notificar à Coordenação de Imunizações e/ou ao Serviço de Vigilância do Município.
- Estabelecer condutas clínicas imediatas de acordo com as orientações do manual de eventos adversos.
- Consolidar e analisar os casos notificados.

2. Nível municipal

- Deverá receber das Unidades de Saúde a notificação de todos os casos de Eventos Adversos pós-vacinais.
- Notificar de imediato os casos considerados graves (Fluxo Imediato).
- Promover a investigação das notificações recebidas, analisando e estabelecendo a conduta adequada, no âmbito de sua competência.
- Detectar, notificar e estabelecer conduta frente a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Avaliar e consolidar os dados municipais.
- Repassar até o quinto dia útil de cada mês cópia das fichas e consolidado para as regionais de Saúde (quando houver) ou Secretaria Estadual de Saúde.
- Promover capacitação e atualização de recursos humanos.

3. Nível Regional

- Receber, analisar e consolidar os dados dos municípios sob sua jurisdição.
- Notificar de imediato ao nível estadual os casos considerados graves (Fluxo Imediato).
- Assessorar o município na investigação e resoluções dos casos quando necessário, estabelecendo condutas pertinentes no âmbito de sua competência.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de Eventos Adversos.
- Repassar ao nível Estadual até o décimo dia útil de cada mês cópia das fichas e consolidado ao nível estadual.
- Promover e colaborar com Estado e Municípios na capacitação e atualização de recursos humanos.

4. Nível Estadual

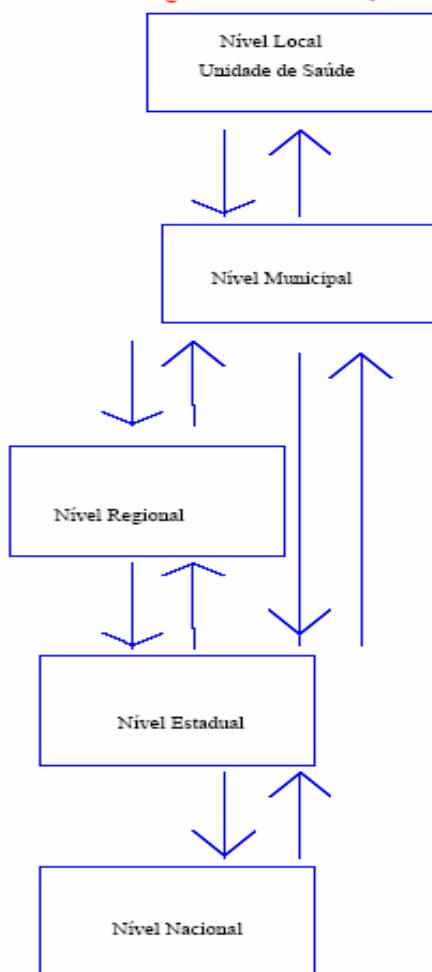
- Receber, analisar as notificações regionais e ou municipais.
- Notificar de imediato ao nível nacional os casos considerados graves.
- Assessorar as regionais e municípios na investigação e resolução dos casos quando necessário, adotando condutas pertinentes no âmbito de sua competência.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Avaliar e consolidar os dados do Estado.
- Repassar o consolidado para o nível nacional até o 15º dia útil de cada mês.
- Realizar supervisões sistemáticas e seletiva aos municípios (também para Regional e Municipal).

- Promover e/ou cooperar com as regionais e municípios na capacitação de recursos humanos.
- Garantir a qualidade, o armazenamento e a distribuição dos imunobiológicos utilizados.

5. Nível Nacional

- Garantir a qualidade dos imunobiológicos utilizados pelo PNI, no que diz respeito à aquisição, controle de qualidade, armazenamento e distribuição.
- Garantir aos estados, ações de apoio técnico quando solicitado.
- Providenciar ações imediatas frente a surtos de Eventos Adversos (ex: suspensão de lotes).
- Receber e analisar os consolidados estaduais.
- Elaborar o Consolidado Nacional mensalmente, e divulgá-lo junto aos Coordenadores Estaduais.
- Divulgar trimestralmente no Boletim Epidemiológico do SUS, o consolidado nacional.
- Promover e cooperar com os estados na capacitação dos recursos humanos.
- Realizar supervisões sistemáticas nos Estados.
- Situações especiais participam na investigação epidemiológica de campo.

Fluxograma de Informação



Fluxo Normal - Ficha de Notificação e Investigação de Eventos Adversos
 Fluxo Imediato - Telefone:
 Fax:
 INTERNET:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS

| IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|-------------------|-------------|---------------------------------------|--------------------------|-----------------|---|---|--|----------------------|
| UF: | | REGIONAL: | | | MUNICÍPIO: | | | U. S. DE NOTIFICAÇÃO: | | DATA DE NOTIFICAÇÃO: |
| NOME DO PACIENTE: | | | | | | | | | | |
| DE NASCIMENTO: ____/____/____ | | | | IDADE: ____ ANOS ____ MESES ____ DIAS | | | SEXO: () MASCULINO () FEMININO | | | |
| RESPONSÁVEL: | | | | | | | | | | |
| ENDEREÇO COMPLETO: | | | | | | | | | | |
| BAIRRO OU LOCALIDADE: | | | | PONTO DE REFERÊNCIA: | | | TELEFONE PARA CONTATO: | | | |
| UNIDADE DE SAÚDE DE APLICAÇÃO: | | | | | | | | | | |
| IMUNO | DOSE | DATA DE APLICAÇÃO | LABORATÓRIO | LOTE | EVENTO (Código no verso) | TEMPO DECORRIDO | EVOLUÇÃO DO CASO | FECHAMENTO DO CASO | CONDUTA FRENTE AO ESQUEMA VACINAL | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |

| ATENDIMENTO MÉDICO | | | |
|--------------------|--|--|--|
| () SIM () NÃO | | DATA DE ENTRADA: ____/____/____ DATA DE SAÍDA : ____/____/____ | () POSTO DE SAÚDE ENFERMARIA () PRONTO-ATENDIMENTO () UTI |
| | | TEMPO DE OBSERVAÇÃO / HOSPITALIZAÇÃO: ____ DIAS ____ HORAS ____ MINUTOS | |

RESUMO CLÍNICO E OBSERVAÇÕES

DADOS DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO

RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO: _____ DATA DE NOTIFICAÇÃO: ____/____/____

FUNÇÃO : _____ LOCAL DE TRABALHO : _____ TELEFONE : _____

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL / CARIMBO _____

| TABELA DE EVENTOS ADVERSOS | | |
|----------------------------|---|---|
| CÓDIGO | NOME DO EVENTO ADVERSO | DESCRIÇÃO |
| 3 | Abscesso frio | Tumoração no local de aplicação com flutuação, SEM sinais inflamatórios evidentes. |
| 2 | Abscesso quente | Tumoração no local de aplicação com flutuação, COM sinais inflamatórios (edema, calor, rubor e dor). |
| 23 | Artralgia | Dor nas articulações. |
| 39 | Ataxia | Alteração da marcha. Deve ser avaliada por um profissional habilitado. |
| 57 | Atrofia no local da aplicação | Retração da pele no local da aplicação. |
| 50 | Cefaléia | Dor de cabeça. |
| 54 | Cefaléia e vômito | Dor de cabeça e vômito. |
| 28 | Choque anafilático | Hipotensão ou choque associado à urticária, edema de face, laringoespasma. |
| 12 | Convulsão afebril | Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. Sem associação com febre. |
| 11 | Convulsão febril | Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. Sempre acontecem após período febril. |
| 52 | Dificuldade de deambular | Dificuldade para caminhar. Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 29 | Dor, rubor e calor | Tipo de reação no local de aplicação. |
| 35 | Encefalite | Inflamação do encéfalo (cérebro) diagnosticada por profissional habilitado, sendo afastadas outras causas conhecidas através de exames complementares. |
| 36 | Encefalopatia | Distúrbio do Sistema Nervoso Central não explicado por outra causa além da vacinação, ocorrida nos primeiros 7 dias (geralmente nas primeiras 72 hs) após aplicação da DTP. Assemelha-se clinicamente à encefalite, mas sem evidência de reação inflamatória. |
| 9 | Enduração | Tipo de reação com endurecimento no local de aplicação. |
| 13 | Episódio Hipotônico Hiporresponsivo | Palidez ou cianose perioral, hipotonia ("flacidez") e diminuição de resposta a estímulos de curta duração. |
| 17 | Exantema | Erupção cutânea generalizada com ou sem prurido. |
| 10 | Febre maior ou igual a 39,5°C | Verificada com termômetro. |
| 58 | Granuloma | Tipo de reação com formação de "caroço" no local de aplicação (Diagnóstico histopatológico). |
| 56 | Icterícia | Coloração amarelada da pele e mucosas, mais evidente nos olhos. |
| 41 | Lesões generalizadas | Lesões semelhantes às da tuberculose decorrentes da disseminação do BCG nos órgãos. |
| 6 | Linfadenomegalia maior que 03 cm não supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") SEM flutuação ou supuração. |
| 5 | Linfadenomegalia maior que 03 cm supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") COM flutuação ou supuração. |
| 7 | Linfadenomegalia não supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") SEM flutuação ou supuração. |
| 8 | Linfadenomegalia supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") COM flutuação ou supuração. |
| 22 | Meningite asséptica | Inflamação das meninges com culturas do LCR negativas. |
| 53 | Mialgia | Dor muscular. |
| 42 | Mielite | Inflamação da medula espinhal com diagnóstico por profissional habilitado e realização de exames complementares. |

| | | |
|----|--|--|
| 14 | Nódulo | Tipo de reação com caroço palpável no local da aplicação. |
| 46 | Orquite | Inflamação dos testículos. |
| 49 | Osteomielite | Infecção do aparelho ósteoarticular. |
| 47 | Outros eventos | Sem definição - Usar campo de resumo clínico para especificar o evento. |
| 43 | Pancreatite | Inflamação do pâncreas diagnosticado por profissional habilitado e realização de exames complementares. |
| 26 | Paralisia de membros inferiores | Paralisação das pernas. Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 55 | Paresia | Diminuição de força de membros ou de um grupo muscular. Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 15 | Parestesia | Alteração de sensibilidade na pele (formigamento, dormência). Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 21 | Parotidite | Inflamação das parótidas - região submandibular - normalmente acompanhado de febre e mal-estar. |
| 38 | Poliomielite associada a vacina | Paralisia flácida aguda que ocorre entre 4-40 dias após aplicação da vacina sendo constatada seqüela após 60 dias do início do quadro. Nos casos de comunicantes dos vacinados o período é de 4-85 dias. |
| 48 | Polirradiculite (Síndrome de Guillain-Barré) | Inflamação das raízes nervosas da medula espinhal caracterizado por dor nos MMII e paralisia ascendente. Deve ser diagnosticada por profissional habilitado e realização de exames complementares. |
| 18 | Púrpura trombocitopênica | Presença de manchas violáceas na pele de tamanhos variados (puntiformes a equimoses) acompanhado da diminuição do número de plaquetas no sangue. |
| 27 | Quelóide | Cicatriz elevada e disforme no local da aplicação. |
| 32 | Reação de Arthus | Reação de hipersensibilidade local importante. |
| 51 | Reação de hipersensibilidade após 2 hs | Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasma. |
| 20 | Reação de hipersensibilidade até 2 hs | Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasma. |
| 4 | Úlcera maior que 01cm | Formação de lesão ulcerada maior que 01cm no local da aplicação. |
| 24 | Visceralização | Quadro de disseminação do vírus vacinal da FA com quadro semelhante à doença por vírus selvagem. Deve ser avaliada por profissional habilitado e realização de exames complementares. |
| 01 | Outras reações locais | Sem definição - Usar campo de resumo clínico para especificar o evento. |
| 25 | Febre menor ou igual a 39,5°C | Verificada com termômetro. |

Anexo 2

Portfólio de Produtos Comercializados Atualmente por Bio-Manguinhos

- A vacina contra a Febre Amarela foi empregada pela primeira vez no Brasil em 1937. Desde então, vem sendo produzida pela Fundação Oswaldo Cruz e, a partir de 1976 mais especificamente, em sua unidade técnico-científica - Bio-Manguinhos. A vacina é produzida a partir da cepa 17DD atenuada do vírus vivo da Febre Amarela, originada da cepa 17 D introduzida no Brasil pela Fundação Rockefeller.
- A vacina contra Poliomielite utilizada no país é produzida por Bio-Manguinhos. A vacina tem especial importância para o Programa Nacional de Imunizações (PNI), no que se refere à manutenção da erradicação da poliomielite. É produzida a partir de concentrado viral adquirido da Glaxo Smith Kline (GSK) e formulada em Bio-Manguinhos.
- A vacina combinada contra DTP e Hib (Difteria, Tétano e Coqueluche e Haemophilus influenzae tipo b). Bio-Manguinhos iniciou a produção da vacina combinada contra DTP e Hib em 2001, em parceria com o Instituto Butantan, sendo a vacina contra Hib produzida a partir de transferência de tecnologia com a GlaxoSmithKline.
- A vacina polissacarídica contra Meningite Meningocócica sorogrupos A+C é produzida em Bio-Manguinhos desde a década de 70, tendo sido essa produção implantada através de um acordo de cooperação técnica com o Instituto Mérieux da França.
- A vacina contra Sarampo, Caxumba e Rubéola é produzida a partir de transferência de tecnologia entre Bio-Manguinhos e GlaxoSmithKline. Em 2004, iniciou-se na Unidade o processo de embalagem para o fornecimento ao PNI no ano de 2005, dentro do processo de assimilação da tecnologia e a produção da vacina prevista para cinco anos. Até aquele momento, este era o único imunobiológico presente no calendário básico de vacinação, ainda importado pelo Ministério da Saúde.

Anexo 3

Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

Instituto Oswaldo Cruz – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos / FIOCRUZ

ROTEIRO PARA ENTREVISTAS

Objetivo do estudo: Analisar as atividades pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos, com ênfase para a vigilância dos eventos adversos, e sugerir a otimização do sistema.

Objetivo da entrevista: Coletar informações sobre iniciativas/experiências não publicadas sobre vigilância de vacinas pós-comercialização que levam ao conhecimento da evolução e da situação atual da vigilância pós-comercialização no Programa Nacional de Imunizações e Bio-Manguinhos.

- 1- Opinião sobre necessidade de sistema estruturado para vigilância pós-comercialização.
- 2- Relato de experiências em pós-comercialização, com ênfase para eventos adversos.
- 3- Fonte de relato do evento adverso.
- 4- Condução da investigação: quem (setor, cargo) conduziu e como foi conduzida.
- 5- Tempo decorrido desde a notificação até a conclusão final sobre o caso.
- 6- Ações corretivas para evitar novas ocorrências.
- 7- Como se deu o desenvolvimento (a evolução da implantação das atividades) de pós-comercialização na unidade que voce gerencia (va).
- 8- Situação atual da atividade na Instituição.

Anexo 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa sobre Controle Pós-Comercialização de Vacinas.

_____ você foi selecionado pelo seu notório saber em relação ao tema da pesquisa e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O objetivo deste estudo é analisar as atividades pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos, com ênfase para a vigilância dos eventos adversos, e sugerir a otimização do sistema.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a perguntas e emitir seus próprios conceitos relacionados ao tema da pesquisa.

Os benefícios relacionados com a sua participação são de grande relevância devido ao aporte de novos conhecimentos a serem utilizados no âmbito do sistema público de saúde.

Os riscos relacionados com sua participação são bastante reduzidos, tendo em vista que serão divulgadas apenas as informações por você autorizadas. Os dados serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, ficando armazenados em fitas magnéticas e arquivos informatizados, cujo acesso será permitido apenas ao Pesquisador responsável. Você receberá uma cópia da sua entrevista digitada em *Word* versão *Office* 2000 para sua avaliação.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal¹², podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

MARLI MELO DA SILVA

Sujeito da Pesquisa

¹² Endereço do Pesquisador:
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos
Av Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro
CEP : 21045-900
Tel: 0XX 21 38829479
e-mail: marli@bio.fiocruz.br

Anexo 5

Perfil dos Entrevistados

Cristiane Frensch Pereira, é especialista em marketing e administradora de empresas. Atualmente é a gerente do Departamento de Relações com o Mercado (DEREM) de Bio-Manguinhos, setor que administra o Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC). Entrevistada em 06/01/2005.

João Batista Risi Júnior, pós-graduado em saúde pública, médico, atuou na campanha de erradicação da Varíola, ex-Secretário Nacional de Ações Básicas em Saúde (SNABS, órgão que abrigou o PNI desde a sua criação até 1990) no período de 1979 a 1989. Neste período, introduziu os dias nacionais de vacinação contra Poliomielite. Foi Secretário da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) nos períodos 1989-1990 e 1992-1993. Atualmente, é Consultor da Organização PanAmericana de Saúde para a área de Informações em Saúde. Entrevistado em 8/11/2004.

João Luiz San Tiago Dantas Barbosa Quental, é mestre em Gestão de Ciência e Tecnologia, especialista em Saúde Pública, farmacêutico. Coordenou a Comissão para Implantação de Sistema de Controle de Qualidade em Biomanguinhos. Foi diretor de Biomanguinhos no período 1994-1997 e neste período participou da investigação dos eventos adversos atribuídos a vacina contra Meningite C. Atualmente, é o responsável pela Ouvidoria da Fiocruz. Entrevistado em 13/01/2005.

Marcos da Silva Freire, é doutor em virologia, médico veterinário. É o gerente do Programa de Vacinas Virais em Bio-Manguinhos e participa no grupo de vigilância ativa dos eventos adversos pós-vacinação contra febre amarela. Entrevistado em 29/12/2004.

Maria da Luz Fernandes Leal, é mestre em Gestão de Ciência e Tecnologia, farmacêutica. Foi coordenadora de produção de vacinas e diretora de Bio-Manguinhos no período 1997-1999). Atualmente, é responsável técnico e vice-diretora de Produção de Bio-Manguinhos e participa nos estudos de pós-comercialização e investigação dos eventos adversos. Entrevista em 28/01/2005.

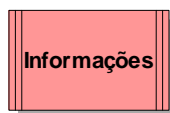
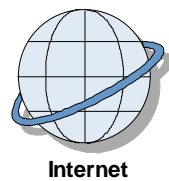
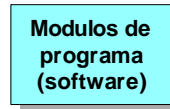
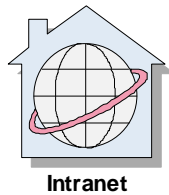
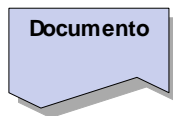
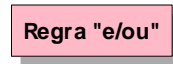
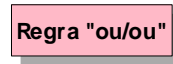
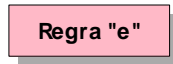
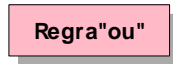
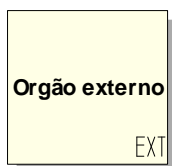
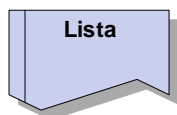
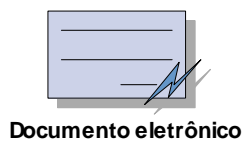
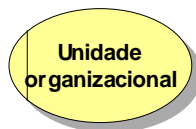
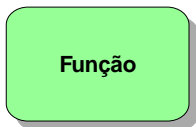
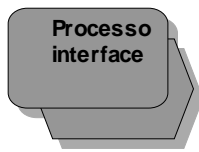
Maria de Lourdes de Souza Maia, é médica e coordenadora do PNI de 1995 até a presente data, responsável pela expansão e consolidação das atividades do Programa, resultando na eliminação e declínio na incidência de várias doenças imunopreveníveis. Foi responsável pela criação do Sistema de Informações de Eventos Adversos Pós-Vacinação, em 2001. Entrevistada em 21/12/2004.

Reinaldo de Menezes Martins, é médico, membro da Sociedade Brasileira de Pediatria e integrante do Comitê Assessor em Imunizações do Programa Nacional de Imunizações e do Comitê de Assessor para Eventos Adversos Pós-vacinação, e Chefe da Assessoria Clínica e Médica de Bio-Manguinhos, responsável pela condução dos estudos clínicos e de pós-comercialização, investigação de eventos adversos pós-vacinação. Entrevistado em 16/02/2005.

Suzana Machado Ávila, especialista em Saúde Pública, farmacêutica, foi coordenadora do Programa de AutoSuficiência em Imunobiológicos (PASNI), no período 1985-1989, diretora da Divisão de Medicamentos (DIMED) da SNVS. Foi pioneira nas discussões sobre eventos adversos pós-vacinação no PNI em conjunto com a Divisão de Epidemiologia/SNBS. Atualmente, é gerente de Inspeção de Medicamentos da ANVISA. Entrevistada em 8/11/2004.

Anexo 6

LEGENDA



Anexo 7

Ficha de Notificação de Eventos Adversos Pós-Vacinação

NÚMERO DA NOTIFICAÇÃO: _____ Data da Notificação: ____/____/____

1 – IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nome do Paciente: _____

Idade: anos Sexo: Feminino Masculino

Endereço (Rua, Avenida): _____

Nº _____ Apto _____ Bairro _____ Telefone: _____

UF: _____ Município: _____

Hospitalizado: Sim Não Hospital: _____

2 – DADOS DA VACINAÇÃO

Vacina Aplicada: _____

Data da Vacinação: ____/____/____ Dose Aplicada: _____

Unidade de Saúde: _____ Telefone: _____

3 – DESCRIÇÃO RESUMIDA DO EVENTO ADVERSO (Tipo de evento, Data do início dos sintomas, condição de saúde antes da vacinação e se outras vacinas foram administradas ao mesmo tempo)

4 – DADOS DO NOTIFICADOR

Nome: _____ Parentesco: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

5 – INFORMADO AO PNI: Sim Não

Responsável pelo Atendimento: _____

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anthony, BF, Sutton, A. The Role of the Food and Drug Administration in Vaccine Testing and Licensure. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cabon GS, eds (org). New Generation Vaccines. New York, NY: Marcel Dekker. 1997. p.1185 -1194.

Ball LK, Ball R, Gellin BG. Developing Safe Vaccines. In: New Generation Vaccines. New York, NY: Marcel Dekker, Insc; 3rd edition. 2004. p.127-144.

Baylor NW, Midthun K. Regulation and testing of vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines. Philadelphia, PA: WB Saunders Company: 4th edition. 2004. p.1539–1556

Barros JAC. Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde? Brasília: UNESCO, 2004.

Benchimol JL. Febre Amarela A Doença e a Vacina. Uma História Inacabada. Rio de Janeiro, 2001: Editora FIOCRUZ

Benchimol JL. Manguinhos: do sonho à vida. Rio de Janeiro: Ed. Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, 1990. 248pp.

Bermudez J. Remédio: Saúde ou Indústria – A produção de medicamentos no Brasil. Rio de Janeiro: Ed. Relume Dumará, 1992.

Bio-Manguinhos. Relatório da discussão em grupo para avaliar as atividades de pós-comercialização em Bio-Manguinhos, dentro da proposta de reestruturação do Desenvolvimento Tecnológico na Unidade, coordenado pela Gerência de Projetos, no período agosto a dezembro de 2004 (2005). Ainda não publicado.

Bio-Manguinhos. Vacinas. [on line]. Rio de Janeiro, Brasil; 2004. Capturado em 10 de julho de 2004. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/interna/vacinas.htm>.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância [on line]. 2003. [Captado em 12 abril 2004]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm>

Brasil. Congresso Nacional. Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial

[da República Federativa do Brasil]. Brasília, 24 setembro 1976; Atos do Poder Executivo, Seção 1, Parte 1, p. 12646-12651.

Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Imunizações e Auto-suficiência em Imunobiológicos. Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação. Brasília; 1998.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 802, de 08 de outubro de 1998b. Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda cadeia dos produtos farmacêuticos. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 4 de fevereiro de 1999; Atos do Poder Executivo, Seção 1, p.7-9.

Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Eventos Adversos Sérios Associados com a Vacina 17 D contra Febre Amarela 2001a. Relatório da Reunião do Grupo de Especialistas em Febre Amarela. Brasília, DF; 11-12 maio 2000.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Datasus. Sistema de Informações de Eventos Adversos Pós-Vacinação 2003a, capturado em 9/01/2005. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/Download/Eapv/EAPV-Manual.pdf> .

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Datasus [on line]. 2004a. [Captado em 9 janeiro 2005]. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/apresentacao.asp>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Número e percentual de municípios com cobertura vacinal adequada por unidade federada [on line], 2004b. [Captado em 15 julho 2005]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cobertura_municipios.pdf

Brasil. Congresso Nacional. Lei 5991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da União [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 19 de dezembro de 1973; Atos do Poder Legislativo.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 33 de 114 de julho de 2005. Inclusão de doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional

ou Regional. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 15 julho 2005; Atos do Poder Executivo, Seção 1, p. 111.

Castle W. Panorama general Del papel de la industria. Farmacovigilância: uma responsabilidade compartilhada. Madrid: Alhanbra Longman, 1992. p.73-82

Castro AMG, Lima SMV, Carvalho JRP. Planejamento de C&T: Sistemas de Informação Gerencial. Brasília: Embrapa / Serviço de Produção de Informação, 1999. 328pp.

Castro LLC, (org). Fundamentos de farmacoepidemiologia. São Paulo: AG Gráfica e Editora Ltda, 2000.180p.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. Vaccine Safety and Adverse Event Report [on line]. 2005 .Atlanta, EUA. [Captado em 15 fevereiro 2005]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/node.do/id/0900f3ec8000ea1e>

Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of Immunizations. In: Levine SA, Oresteina WA (org). Vaccines. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 4ª edição. 2004, p.1557-1581.

Chen RT. Safety of Vaccine. In: Levine SA, Oresteina WA (org). Vaccines. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 3ª edição. 1999, p. 1144-1163.

Dellepiane N, Griffiths E, Milstien JB. Challenges in assuring vaccine quality. Bulletin of the World Health Organization, 2000,78: 155-162.

Dias MF. Sim, Nós Já Temos Farmacovigilância. Revista Pharmácia Brasileira Brasil . Pelo jornalista Aloísio Brandão, Editor desta (2002) Out-Nov,

Edward B, Priem J. Qualidade em Farmacovigilância. Pharmaceutical Technology Brasil 2003; 7 (2): p.46-53.

EMEA. *European Medicines Agency. About the Agency* [on line]. 2003. European Union. [Capturado em 15 junho 2004]. Disponível em : <http://www.emea.eu.int>

EMEA. *European Medicines Agency. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and the Council of amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use* [on line]. 2004. [Capturado em 30 junho 2005]. Disponível em: http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/CONSOL_2004/Human%20Code.pdf

EMEA. *European Medicines Agency. Human Medicines* [on line]. 2004. Capturado em 10 fevereiro 2005]. Disponível em: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

EUDRAVIGILANCE. *Pharmacovigilance. Pharmacovigilance in the European Economic Area* [online]. 2004. [Capturado em 20 abril 2005. Disponível em: <http://evtraining.emea.eu.int/ct/index.asp> e <http://evtraining.emea.eu.int/ct/pharmacov.asp>

EVM. European Vaccine Manufacturers. *Vaccine Safety* [on line]. 2004. [Captado em 30 setembro 2005]. Disponível em: http://www.evm-vaccines.org/pdfs/brief_sheet_vaccine_safety.pdf

Falci M. A informação de medicamentos na indústria farmacêutica. In: Bonfin JRA, Mercucci VL (orgs). *A construção da política de medicamentos*. São Paulo: Hucitec, 1997. p.175-177.

FDA. *United States Food and Drug Administration. 100 years of Biologics Regulation* [on line]. Maryland, EUA; 2002a. [capturado em 02 novembro 2004]. Disponível em: http://www.fda.gov/fdac/features/2002/402_bio.html

FDA. *United States Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Vaccine Adverse Event Report System* [on line]. Maryland, EUA; 2003. [capturado em 30 set. 2003]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>

FDA. *United States Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry. Fast Track Drug Development Programs – Designation, Development, and Application Review* [on line]. Maryland, EUA; 2004a. [capturado 23 fevereiro 2005]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/fsttrk.htm>

FDA. United States Food and Drug Administration. *Department of Health and Human Services. Milestones in U.S. Food and Drug Law History* [on line]. Maryland, EUA; 2002. [capturado em 03 set. 2003]. Disponível em: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>

FDA. *United States Food and Drug Administration. Products FDA Regulates* [on line]. Maryland, EUA; 2004. [Capturado em 30 janeiro 2005]. Disponível em: <http://www.fda.gov/>

Fernandes TM. *Vacina Antivariólica – ciência, técnica e o poder dos homens, 1808-1920*. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 1999.

Ferreira HP. Sistema de Gestão da Qualidade – Estudo de Caso: Farmanguinhos. Rio de Janeiro; 2004. Mestrado [Dissertação em Gestão de C&T] – Escola Nacional de Saúde Pública.

Figueras A, Napchan BM, Mendes GB. Farmacovigilância: ação na reação. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, 2002. p.151. apud Márcia Sayuri Takamatsu Freitas. Condições de Implantação e Operação da Farmacovigilância nas Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo. São Paulo; 2003. Mestrado [Dissertação em Ciências Farmacêuticas] – Universidade de São Paulo.

Freire MS. Estudo sobre a Propagação do Vírus da Febre Amarela Vacinal 17 D e Produção de Vacina em Culturas Primárias de Fibroblastos. Rio de Janeiro; 2004. Doutorado [Dissertação em Biologia Parasitária] – Instituto Oswaldo Cruz.

Galler R, Pugachev KV, Santos CL, *et al.* Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17 DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290:309-319.

Halstead, SB. The Contribution of Rockefeller Foundation to the epidemiology and control of yellow fever. *Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue. Cinquentenário da Introdução da cepa 17D no Brasil*, Rio de Janeiro, 15-19 maio de 1988. Anais. Fiocruz, 1988.

Heineck I, Camargo AL, Ferreira MBC. Reações Adversas a Medicamentos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editores. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004. p. 73-85.

Hessel L, Levine R e Sharrar R. Surveillance by Vaccine Manufacturers. Detecting and Responding to Adverse Events Following Vaccination: Workshop Summary [on line]. Vaccine Safety Forum (1997), National Academies Press, Washington, USA, 2004. [capturado em 22/01/2005]. Disponível em: <http://books.nap.edu/books/0309057914/html/index.html>.

Hilleman MR. Six decades of vaccine development – a personal history. *Nature Medicine – Vaccine Supplement*, v.4, n.5, May 1998.

Homma A, Martins RM, Jessouroum E, Oliva O. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *História, Ciências e Saúde - Manguinhos Brasil* Rio de Janeiro 2003, vol.10 suppl.2.

ICH. *International Conference of Harmonization* [on line]. 2000. [Capturado em 02 dezembro de 2004]. Disponível em: http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254

IFPMA. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association). *The Value of Vaccines* [on line]. 2003 [capturado em 11 nov. 2003]. Disponível em: <http://www.ifpma.org/documents/NR60/Value%20of%20Vaccines.pdf>

Kalil J, Schwanig M, Richter RK, Di Fabio JL. *Report of the Ad Hoc group on the incident occurred during the mass vaccination campaign carried out in Campinas and Hortolândia, São Paulo State, with Meningococcal Meningitis group C vaccine*, 1996

Kick R. *The Most Dangerous Vaccines. The Memory Hole* [on line]. 2004 [capturado em 28 fev. 2005]. Disponível em: http://www.thememoryhole.org/health/dangerous_vaccines.htm

Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. *Neurological Complication of Pertussis Inoculation. Archive Disease Child* 1974; 49:46-49

Leal MLF. *Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas em Bio-Manguinhos/FIOCRUZ: Uma Proposta de Gestão*. Rio de Janeiro; 2004. Mestrado [Dissertação em Gestão de C&T] – Escola Nacional de Saúde Pública.

Liu, MA. *Vaccine Developments. Nature Medicine – Vaccine Supplement*, v.4, n.5, May 1998.

Magalhães SMS, Carvalho WS. *Farmacovigilância: base históricas, conceituais e operacionais* In: *Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*, 1ª edição, São Paulo: Ed. Ateneu: 2001; p.109-124.

Marash SA. *The Medical Industry's Move Toward Quality, Part six*, [on line], 2003. [capturado em 27 dez. 2004]. Disponível em www.qualitydigest.com/currentmag/columnists/index.shtm

Martins EV. *Informação, Inovação e Produção na área de Imunobiológicos. Um estudo exploratório da Fundação Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro; 2000. Mestrado [Dissertação em Ciência da Informação] – CNPQ/IBICT – Universidade Federal do Rio de Janeiro / ECO.

Martins MM, Maia MLS. Eventos adversos pós-vacinais e resposta social. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, 2003; 10 (Suppl. 2)

MHRA. *Medicine and Healthcare Regulatory Agency. Monitoring the safety and quality of medicines: Vaccine safety*[on line]. London, United Kingdom; 2003. Capturado em 23 setembro 2004]. Disponível em: <http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>

Milstien, 2004 Regulation of vaccines: strengthening the science base. *Journal of Public Health Policy*. Vol 25, nº 2 – 28/04/2004

Monath TP. Yellow Fever Vaccine. In: Levine SA, Orestein WA (org). *Vaccines*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 4ª edição. 2004. p. 1095-1176.

Moresi EAD. Delineando o valor do sistema de informação de uma organização. *Ciência da Informação Brasília*, vol. 29 n.1, jan./abr., 2000.

Naranjo CA *et al.* *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St. Louis, 1981;46:239-245.

Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident. *American Journal of Hygiene* 1963; 78: 16-28.

NIH. Timeline of Laws Related to the Protection of Human Subjects. Office of Communications and Public Liaison. Office of NIH History [online]. Maryland, EUA; 2002. [capturado em 20 dez.de 2004]. Disponível em: <http://history.nih.gov/01Docs/historical/2020b.htm>

OMS. Organización Mundial de la Salud. Guía para el establecimiento y funcionamiento de centros de Farmacovigilancia, 1997; p.1-19.

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. 130ª Sessão do Comitê Executivo; 24-28 junho 2002a; Washington, D.C., EUA.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. A importância da Farmacovigilância: Monitorização da segurança dos medicamentos [on line]. Brasília, Brasil; 2005. [capturado em 06 junho 2005]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/importancia.pdf>

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. *XV Technical Advisory Group (TAG) Meeting – Final Report*. 2002. Washington, DC, EUA.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. *XIV Meeting of the PAHO Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases. Conclusions and Recommendations Final Report*. 2– 5, outubro, 2000. Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil. .

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. *XIV Meeting of the PAHO Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases. Conclusions and Recommendations Final Report*. 24-27 Novembro 2004. Cidade do México, México,

Patriarca PA, Palmeira G, Lima Filho J, Cordeiro MT, Laender F, Oliveira MJC, Dantes MCS, Risi Junior JB. Randomized Trial of Alternative Formulation of Oral Poliovaccine in Brazil. *The Lancet* 1988 February 27: 429 – 433.

Periago MR. Preface. In: De Quadros C , editor. *Vaccines: Preventing Disease and Protecting Health*, 2004. http://www.paho.org/English/dd/pub/SP_596.htm

PHAC. *Public Health Agency of Canada. National Immunization Strategy. Final Report 2003: Vaccine safety [on line]*. 2004. [Capturado em 16 setembro 2004]. Disponível em: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/nat_immunization_03/b3.html

PSBS. Public Sector Benchmarking Service. *What is Benchmarking?* [on line]. 2005. [capturado em 26 julho 2005]. Disponível em: http://www.benchmarking.gov.uk/about_bench/whatisit.asp.

Rabello A, Orsini M, Disch J, Marcial T, Leal MLF, Freire MS, Yamamura AMY, Viana A. *Low frequency of side effects following na incidental 25 times concentrated of yellow fever vaccine*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002 mar-abr.; 35(2):177-180.

Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para discussão e perspectivas. *Cad. de Saúde Pública* 1998 abr-jun.; 14(2):237-263.

Scholtz, M., Duclos, P. Immunization safety: a global priority. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000;78:153-154.

Silva PCT. Proposta para Criação de um Sistema de Informação Gerencial para a área de Biossegurança na Fiocruz. Rio de Janeiro; 2004. Mestrado [Dissertação em Gestão de C&T em Saúde] – Escola Nacional de Saúde Pública.

Souza NR *et al.* Farmacovigilância e Regulação do Mercado de Medicamentos. GGMed/ANVISA, 2004. [capturado em 25 de janeiro de 2005]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/poster_nair_ramos_de_souza_ufam.pdf

Stepan N apud Martins E. Informação, Inovação, e Produção na área de Imunobiológicos: Um Estudo Exploratório da Fundação Oswaldo Cruz. Dissertação de Mestrado do Curso de Mestrado em Ciência da Informação, CNPQ/IBICT – UFRJ/ECO. Rio de Janeiro, 2002.

Surveillance of adverse Events Temporally Associated with Vaccine Administration. Canadian National Report on Immunization. May , 1997.

Tognoni G, Laporte JR. Princípios de Epidemiología del Medicamento. 2 ed.. Barcelona, Salvat, 1993.

Tognoni G, Laporte JR. Estudos de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância. In: Epidemiologia do Medicamento - Princípios Gerais (Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S., orgs.). São Paulo - Rio de Janeiro, Ed. Hucitec/Abrasco, 1989; 43-56.

The Xerox Corporation. What's Benchmarking. Public Sector Benchmarking Service (PSBS). 2005 [on line]. [capturado em 26 julho 2005]. Disponível em: http://www.benchmarking.gov.uk/about_bench/whatisit.asp.

Vasconcelos PFC; Luna EJ; Galler R, Silva LJ; Coimbra TL, Barros VLRS, Monath TP; Rogrigues SG, Laval C, Costa ZG, Vilela MFG, Santos CLS; Papaiordanou CMO, Alves VAF; Andrade LD, Sato HK; Rosa EST, Froguas GB, Lacava E; Almeida LMR; Cruz ACR, Rocco IM, Santos RTM, Oliva OFP. *Serious Adverse Events Associated With Yellow Fever 17dd Vaccine In Brazil: A Report of Two Cases.* Londres Reino Unido, 2001 Lancet, Vol. 358, p.91-97.

Ward BJ. Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern? Bulletin of the World Health Organization 2000; 78: 205-215.

WHO. *World Health Organization. Biologicals home* [on line]. Genebra, Suíça; 2004 b. [capturado 23 agosto 2004]. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/en/>

WHO. World Health Organization. *AEFI Investigation. AIDE Memoire* [on line]. 2005a. [Capturado em 20 fevereiro de 2005]. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/792.pdf>

WHO. World Health Organization. *Causality Assessment of Adverse Events Following Immunization* (on line). 2004c. Genebra, Suíça. [capturado 04 janeiro 2005]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/causality/en/

WHO. World Health Organization. *Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis* [on line], Genebra, Suíça. 2004a. [capturado em 20 de janeiro de 2005]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/en/

WHO. World Health Organization. *Immunization Safety Surveillance* [on line]. Genebra, Suíça; 1999. [capturado em 06 julho 2005]. Disponível em: <http://www.wpro.who.int/internet/files/pub/116/glossary.pdf>

WHO. World Health Organization. *Immunization Safety. Vaccine Safety*. [on line]. Genebra, Suíça. 2005. [capturado 22 fevereiro 2005]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/vaccine_safety_websites/en/

WHO. *World Health Organization. Immunization Safety: Adverse Events Following Immunization* [on line], Genebra, Suíça. 2003a. [capturado 04 janeiro 2004]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_safety/aeft/en/

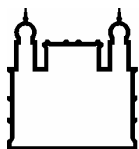
WHO. World Health Organization. *Immunization, Vaccines and Biologicals. The History of Vaccination*. [on line], *Health Technology and Pharmaceuticals Cluster*. 2003. [capturado em 29/04/2004]. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-diseases/history/history.shtml>.

WHO. *World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine Regulation. Strengthening the capacity of National Regulatory Authorities to deal with ongoing and emerging challenges* [on line]. 2004 f. Genebra, Suíça. [capturado 30 janeiro 2005]. Disponível em: http://www.who.int/vaccines-access/vaccine_regulation/vaccine_regulation_front.htm

WHO. World Health Organization. *Immunization Safety. Immunization Safety Priority Project* [on line], Genebra, Suíça. 2004d. [capturado em 04 janeiro de 2005]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_safety/ispp/en/

WHO. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products [on line]. 2002. [Capturado em 10 outubro 2004]. Disponível em: <http://www.who.int/medicinedocs/collect/edmweb/pdf/s4893e/s4893e.pdf>

WHO. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* [on line]. 2004c. 79 (29) [capturado em 20 janeiro 2005]; 265–272. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7929.pdf>



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS

Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular

Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

MARLI MELO DA SILVA

**Contribuições para a Melhoria do Sistema de Vigilância Pós-
Comercialização de Vacinas em Bio-Manguinhos:
Eventos Adversos Pós-Vacinação**

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos

RIO DE JANEIRO

2005

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Manguinhos / CICT / FOCRUZ - RJ

S586 Silva, Marli Melo da

Contribuições para a melhoria do sistema de
vigilância pós-comercialização de vacinas em

Bio-Manguinhos: eventos adversos pós-vacinação
/ Marli Melo da Silva. - Rio de Janeiro, 2005.

xiii, 78 f.

Dissertação (mestrado) - Instituto Oswaldo
Cruz,

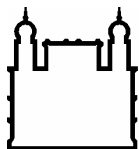
Tecnologia de Imunobiológicos, 2006.

Bibliografia: f. 68-78.

1. Vacinas. 2. Sistema de vigilância. I.
Título.

CDD:615.372

Trabalho realizado no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, no Departamento de Biologia Celular e Molecular, sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

Marli Melo da Silva

CONTRIBUIÇÕES PARA A MELHORIA DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA
PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE VACINAS EM BIO-MANGUINHOS:
EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho

Aprovada em: ___/___/_____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. José da Rocha Carvalheiro -

Presidente

Prof. Dr. Vera Lúcia Edais Pepe

Prof. Dr. Márcia Maria Barros dos Passos

Rio de Janeiro, 17 de agosto de 2005

Dedico este trabalho à minha família, especialmente à Julia - fonte constante de inspiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus que me concedeu o dom da vida, por ter sido o meu refúgio em todos os momentos, por ter me abençoado com saúde e força, nos momento de grande dificuldade, para finalizar este Mestrado.

À Julia, meu tesouro, por abrir mão do precioso tempo de convivência com a mãe, nos fins de semana, feriados e férias, dedicados à realização deste trabalho.

À minha mãe Marinete e à minha irmã Tânia, que sempre estiveram por perto me apoiando e cuidando do meu “tesouro” em todas as horas em que precisei me afastar para realizar este trabalho.

Ao Doutor Luiz Antônio Bastos Camacho, meu orientador nesta Dissertação, por ter não só acreditado neste trabalho, como também me motivado para sua realização, apontando a direção e compartilhando, de forma a mais generosa possível, o seu conhecimento.

Ao Doutor Akira Homma, diretor de Bio-Manguinhos, pelo espírito visionário e idealista que possibilitaram a realização do Mestrado.

À Doutora Mirian Leite Moura, companheira de todas as horas, especialmente nesta “viagem solitária”, pelo apoio dado durante os últimos meses, pelas carinhosas palavras de incentivo, essencialmente motivadoras.

Ao Doutor Reinaldo de Menezes Martins, pelo seu espírito solidário e pela compreensão nos momentos em que necessitei me ausentar do setor para escrever este trabalho.

À Doutora Sheila Farage pelo enérgico entusiasmo na Coordenação deste curso, procurando sempre administrar, com competência e espírito de iniciativa as necessidades surgidas no percurso, garantindo o sucesso deste Mestrado.

A Zaíra Antunes Prado pelo ombro amigo, sempre amigo.

A Bio-Manguinhos pelo apoio logístico e financeiro ao Mestrado Profissional em Tecnologia em Imunobiológicos.

A chefe do Departamento de Garantia da Qualidade Rita de Cássia Benedetti pela minha liberação para participar do Mestrado.

Ao Instituto Oswaldo Cruz, pelo suporte fornecido para a realização deste Mestrado.

A todos os professores do Curso por contribuírem para a minha formação e meu crescimento profissional.

Aos Doutores João Batista Risi Júnior, Suzana Machado Ávila, Maria de Lourdes de Souza Maia, Reinaldo de Menezes Martins, João Luiz San Tiago Dantas Barbosa Quental, Maria da Luz Fernandes Leal, Marcos da Silva Freire e Cristiane Frensch Pereira, por terem doado parte de seu tempo na transmissão de preciosas informações.

Aos colegas de Mestrado, pelo agradável convívio durante a árdua e proveitosa jornada, especialmente a Rui Porto, pela ajuda na resolução dos exercícios de matemática.

Aos colegas Ana Paula Guimarães Florêncio (DEGAQ), Mônica Bender (ASSPO), Laise Cherigate e Denise Maria Lobo Crivelli (DEREM) e Soraia Moresi, pelas preciosas contribuições.

Ao colega Daniel Arêas (LAMEV), pela elaboração da representação gráfica do Sistema proposto.

Aos colegas do DEGAQ e ASSCM, pelo apoio, força e pelas palavras carinhosas de incentivo que tanto me motivaram e ajudaram na elaboração deste trabalho.

Ao suporte da Informática, pela presteza e boa vontade na solução dos problemas e nas gravações nos CDs.

Aos colegas do SEAPO, pela presteza na elaboração de cópias e encadernações.

A todos aqueles que não foram nominalmente mencionadas, mas que – de alguma forma – auxiliaram para a consecução deste trabalho.

ÍNDICE

| | |
|--|-------------|
| RESUMO | ix |
| ABSTRACT | x |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | xi |
| Número | xiii |
| Descrição | xiii |
| Página | xiii |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Apresentação | 1 |
| 1.2. História da Vacinação..... | 3 |
| 1.2.1. Vacinação no Brasil..... | 6 |
| 1.3. Eventos Adversos e Regulação de Vacinas ao longo da História de sua utilização.... | 8 |
| 1.4. Vigilância Pós-Comercialização de Imunobiológicos..... | 11 |
| 1.5. Conceitos de Informação e de Sistema de Informação..... | 14 |
| 1.6. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos | 15 |
| 1.6.1. Criação e Evolução do Instituto..... | 15 |
| 1.6.2. Bio-Manguinhos na atualidade..... | 18 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS | 21 |
| 2.1. Materiais Impressos | 21 |
| 2.2. Meios Eletrônicos | 22 |
| 2.3. Entrevistas | 22 |
| 2.4. <i>Benchmarking</i> com Empresa Farmacêutica Privada | 23 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 25 |
| 3.1. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Internacional | 25 |
| 3.3. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Nacional | 31 |
| 3.4. Atividades Pós-Comercialização no Contexto do Programa Nacional de Imunizações | 31 |
| 3.4.1. Eventos Adversos na História da Vacinação no Brasil | 32 |
| 3.3. Experiência em uma Empresa Farmacêutica..... | 35 |
| 3.3.1. Gerenciamento Global de Segurança | 36 |
| 3.3.2. Atividades de Farmacovigilância da Empresa no Brasil..... | 38 |
| 3.4. Diagnóstico de Atividades de Vigilância Pós-Comercialização em Bio-Manguinhos | 40 |
| 3.4.1. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Meningite Meningocócica do tipo C (VMMC) em Campinas | 40 |
| 3.4.2. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Febre Amarela | 42 |
| 3.4.3. Implantação de vigilância pós-comercialização - criação da Assessoria Clínica e Médica e do Departamento de Relações com o Mercado | 44 |
| 4. CONTRIBUIÇÕES PARA O SISTEMA DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO EM BIO-MANGUINHOS | 46 |
| 4.1. Sistema de Vigilância PósComercialização | 47 |
| 4.1.1. Entrada de dados no sistema..... | 47 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 53 |
| 6. ANEXOS | 56 |
| Anexo 1 | 56 |
| Anexo 2 | 61 |

| | |
|--|-----------|
| Anexo 3 | 62 |
| Anexo 4 | 63 |
| Anexo 5 | 64 |
| Anexo 6 | 65 |
| Anexo 7 | 66 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 67 |

RESUMO

As vacinas estão entre os produtos biológicos mais seguros, eficazes e com maior relação custo-benefício, pois têm permitido a erradicação de várias doenças imunopreveníveis. Porém, não são absolutamente inócuas e frequentemente estão associadas a eventos adversos, nem sempre detectados nos estudos pré-clínicos e clínicos. Vacinação é uma intervenção médica, da qual se espera um elevado padrão de segurança e efetividade: por serem as vacinas aplicadas em pessoas saudáveis e de forma compulsória, em contraste com outros medicamentos, a aceitação a eventos adversos se torna consideravelmente mais baixa. Com a finalidade de assegurar a qualidade e a segurança de vacinas e soros, em resposta a algumas crises e tragédias ocorridas na saúde pública, tem início no século XX, nos Estados Unidos a regulação de produtos biológicos, sendo, o incidente com o Laboratório Cutter (*Cutter Incident*), na década de 50, considerado como marco no surgimento da farmacovigilância, exigindo o estabelecimento de sistemas de vigilância de eventos adversos, tanto por parte das agências regulatórias quanto do setor industrial.

Nesse cenário, este trabalho tem por objetivo contribuir com proposta para aperfeiçoar e consolidar o sistema de monitoramento de eventos adversos pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos.

Para atender os objetivos propostos, foram realizadas consultas a materiais impressos, como livros e relatórios não publicados, e meios eletrônicos para consulta, como por exemplo, aos portais eletrônicos de sistemas regulatórios nacional e internacional; entrevistas com gestores e ex-gestores de Bio-Manguinhos e do Programa Nacional de Imunizações (PNI); e visita a uma empresa farmacêutica privada, visando a obtenção de informações que levassem ao conhecimento e à análise crítica da vigilância pós-comercialização de vacinas.

Dentre os resultados, observou-se que, apesar da vigilância pós-comercialização ser, há vários anos, uma exigência regulatória, países desenvolvidos como Estados Unidos, já possuem sistemas operando, enquanto que, países em desenvolvimento, como Brasil, ainda estão implantando seus sistemas. A ANVISA, Autoridade Regulatória Nacional, criada em 1999, ainda, não monitora eventos adversos pós-vacinação, sendo esta atividade realizada, apenas, pelo PNI. No ano de 2000, Bio-Manguinhos, unidade da Fiocruz produtora de vacinas e um dos principais fornecedores de vacinas ao Ministério da Saúde, criou setor para responder aos questionamentos e investigar, em conjunto com o PNI, eventos adversos associados aos seus produtos. Esta atividade, entretanto, vem sendo realizada de forma não sistematizada, sem orientação adequada aos participantes do processo.

Estes fatos constituíram-se fundamentais para a elaboração da proposta para a Instituição, apresentada neste trabalho, que poderá contribuir para reduzir a descentralização das informações relacionadas a eventos adversos, aumentar o nível de conhecimento e participação de todos os envolvidos no processo, sobretudo na geração de informações relevantes tanto para a segurança dos produtos comercializados quanto para formulação de respostas para o público, clientes, profissionais de saúde e Autoridade Regulatória Nacional, contribuindo assim para o reconhecimento da importância desta atividade na área de vacinas.

ABSTRACT

Vaccines are among the safest, effective and larger cost-benefit biological products, because they have been allowing eradication of several vaccine preventable diseases. However, vaccines are not quite innocuous and they are frequently associated to adverse events. Pre-clinical and clinical trials do not always detect all possible adverse events and reactions. Vaccination is a medical intervention of high safety and effectiveness patterns expectation, as they are compulsorily applied in healthy people, in contrast with drugs, it makes acceptance considerably lower to the adverse events. Although much has been concerned about adverse reactions since the antiquity, regulation of biological products only had began in the 20th century in the United States, with the purpose of assuring purity and safety of vaccines and sera, in response to the crises and tragedies occurred in public health. But the incident that happened in the 50s with the Cutter Laboratory – Cutter Incident – can be considered a starting point in Pharmacovigilance. This study aims to analyze the post-marketing surveillance system activities for adverse events and also to contribute for consolidation of these activities in Bio-Manguinhos. In order to assure the quality and safety of vaccines and sera in response to some public health crises and tragedies, in the beginning of 20th century, the regulation of biological products has been started in the United States being Cutter Incident, in the 50s, the starting point of pharmacovigilance. This has demanded the establishment of adverse events surveillance systems, not only for regulatory agencies but also for industrial sector. In this scenario, this study aims to contribute with proposal to improve and consolidate, in Bio-Manguinhos, the monitoring system of post-marketing vaccines adverse events. In order to meet proposed aims, printed materials like books, unpublished reports, and electronic media like homepages of national and international regulatory systems have been referred to; current and former managers of Bio-Manguinhos and the National Program of Immunization (PNI) have been interviewed; and a private pharmaceutical company has been visited in order to collect information that would lead to knowledge and critical analysis of the post-marketing surveillance. Among the results, it was observed that, although post-marketing surveillance has been a regulatory requirement for many years, in developed countries like the United States, developing countries like Brazil, their systems are still being implemented. ANVISA, National Regulatory Authority, created in 1999, has not monitored post-vaccination adverse events yet. This activity has been performed by PNI only. In 2000, Bio-Manguinhos, vaccine manufacturer unit of Fiocruz and one of the main suppliers of the Ministry of Health, created a sector to respond to questions and investigate, with PNI, adverse events related to its products. These facts have been fundamental for elaborating a proposal for the institution, presented in this work, which may contribute to reduce the decentralization of information related to adverse events and increase the level of knowledge and participation of everyone involved in the process, especially in the generation of information that are relevant not only for the safety of products but also for the answers to the public, clients, health workers and the National Regulatory Authority. It may contribute to the recognition of the importance of this activity in the area of vaccines.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|----------------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ARN | Autoridade Regulatória Nacional |
| ASSCM | Assessoria Clínica e Médica |
| BCG | Bacilo de Calmette Guèrin |
| Bio-Manguinhos | Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| CBER | <i>Center for Biologics Evaluation and Research</i> |
| CDC | <i>Center for Disease Control</i> |
| CENEPI | Centro Nacional de Epidemiologia |
| CONEU | Controle de Neurovirulência |
| CRIE | Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais |
| CTV | Complexo Tecnológico de Vacinas |
| DCVR | <i>Developing Countries Vaccine Regulators Network</i> |
| DEGAQ | Departamento de Garantia da Qualidade |
| DEPAB | Departamento de Antígenos Bacterianos |
| DEREM | Departamento de Relações com o Mercado |
| DPFI | Departamento de Processamento Final de Imunobiológicos |
| DTP | Difteria, Tétano e Pertussis |
| EAPV | Eventos Adversos Pós-Vacinação |
| EMA | <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FIOCRUZ | Fundação Oswaldo Cruz |
| FUNASA | Fundação Nacional de Saúde |
| GACVS | <i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i> |
| GM | Gabinete do Ministro |
| GPUIM | Grupo de Prevenção do Uso Indevido de Medicamentos |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| GTN | <i>Global Training Network</i> |
| Hib | <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |
| ICH | <i>International Conference on Harmonization</i> |
| ICSR | <i>Individual Case Safety Report</i> |

| | |
|--------|--|
| IFPMA | <i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations</i> |
| INCQS | Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde |
| IOC | Instituto Oswaldo Cruz |
| LAL | <i>Limulus Amebocyte Lysate</i> |
| LATIM | Laboratório de Tecnologia Imunológica |
| LATEV | Laboratório de Tecnologia Viral |
| MAH | <i>Marketing Authorization Holder</i> |
| MHRA | <i>Medicine and Health Regulatory Agency</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| NIH | <i>National Institute of Health</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| OPAS | Organização Pan Americana da Saúde |
| PAI | Programa Ampliado de Vacinação |
| PASNI | Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos |
| PHAC | <i>Public Health Agency of Canadá</i> |
| PNI | Programa Nacional de Imunizações |
| POP | Procedimento Operacional Padronizado |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| RAM | Reação Adversa a Medicamento |
| REBLAS | Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde |
| RNMC | Relatório de Notificação e Melhoria de Não-Conformidade |
| SAC | Serviço de Atendimento ao Cliente |
| SIEAPV | Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação |
| SVS | Secretaria de Vigilância Sanitária |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| UFARM | Unidade de Farmacovigilância |
| UMC | The Uppsala Monitoring Centre |
| UNICEF | United Nations Children´s Fund |
| VAERS | <i>Vaccine Adverse Events Reporting System</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

| Número | Descrição | Página |
|--------------------|--|---------------|
| Figura 1.1 | Evolução dos Programas de Vacinação, Controle de Doenças Imunopreveníveis e Eventos Adversos | 11 |
| Figura 1.2 | A cadeia de valor de um sistema de informação | 14 |
| Figura 1.3 | Organograma de Bio-Manguinhos | 19 |
| Quadro 1 | Histórico de Comercialização de Vacinas em Bio-Manguinhos - 1999 a 2004 | 20 |
| Figura 3.1 | Parte da Estrutura Organizacional da Empresa. | 39 |
| Figura 3.2 | Fluxo de comunicação de eventos adversos estabelecido pela Empresa. | 40 |
| Figura 4.1a | Etapas do processo realizadas pelo DERM e DEGAQ. | 48 |
| Figura 4.1b e c | Etapas realizadas pela ASSCM, após comunicação ou conhecimento dos eventos adversos | 52 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Apresentação

Com exceção da introdução da água potável, nenhuma outra intervenção na saúde humana teve o impacto da vacinação na redução de doenças infecciosas (IFPMA, 2003). Há décadas, é reconhecido o fato de que uma única vacina pode salvar mais vidas e poupar mais recursos do que qualquer outra intervenção médica. Foi por meio da imunização, que Louis Pasteur introduziu um modelo de intervenção das ciências biomédicas na vida e na sociedade, que se traduz, atualmente, na eliminação anual de três milhões de óbitos infantis em todo mundo (Hilleman, 1998). O impacto da imunização, tanto do ponto de vista de saúde pública quanto individual, tem resultado na redução da morbi-mortalidade de doenças infecciosas, como difteria e coqueluche, e na erradicação (ou quase) de doenças como varíola e poliomielite (Ball, Ball e Gellin, 2004).

A vacinação constitui uma intervenção médica da qual se espera um elevado padrão de segurança e efetividade, porque são aplicadas em um grande número de pessoas saudáveis - e de forma compulsória - para prevenir a ocorrência de doenças (Scholtz & Duclos, 2000, Chen, 1999).

Entretanto, este grande trunfo da saúde pública não é completamente isento de risco. A vacina pode causar eventos adversos pós-vacinação em alguns indivíduos, desde eventos não-graves e transitórios, como reações locais - em sua grande maioria -, até eventos graves, raríssimos, às vezes irreversíveis (Ball, Ball e Gellin, 2004).

Eventos adversos pós-vacinação são sinais e sintomas que ocorrem após a imunização; causam preocupação, podendo ser conseqüentes do uso da vacina (componente ativo ou excipientes) ou de erros na sua preparação e/ou administração (WHO, 1999). Eventos adversos graves configuram qualquer evento que pode levar a óbito, ameaça da vida, incapacidade (permanente ou significativa), hospitalização prolongada, anomalias congênitas e exige intervenção na prevenção de danos permanentes (WHO, 1999).

Isto faz com que a aceitação dos eventos adversos, atribuídos às vacinas, seja consideravelmente mais baixa, em contraste com produtos farmacêuticos, administrados para curar ou aliviar doenças (Scholtz & Duclos, 2000, Chen, 1999).

Por esta razão que as vacinas comercializadas, como outros produtos farmacêuticos independente, necessitam monitoramento rigoroso e contínuo para garantir a segurança e o sucesso da vacinação (Ball, Ball e Gellin, 2004).

Após o relato de eventos adversos, o foco inicial das discussões tem sido a qualidade da vacina, ocasionando investigação imediata sobre o ocorrido, podendo levar à suspensão da

utilização do lote em questão, recolhimento do produto do mercado ou, até mesmo, o cancelamento da licença para sua comercialização. Isso tem levado a Organização Mundial da Saúde (OMS) e Autoridades Regulatórias Nacionais (ARN) a trabalharem em conjunto com fabricantes de vacinas, no cumprimento de boas práticas de fabricação, no intuito de melhorar e garantir a qualidade das mesmas (Scholtz & Duclos, 2000).

Entretanto sabe-se que todo esse esforço não é suficiente para garantir a segurança da vacinação. Ainda segundo Scholtz & Duclos (2000), mais de um terço das notificações de eventos adversos não resultam de problemas relacionados à qualidade das vacinas, mas, sim, de erros nos programas de vacinação, como manejo e aplicação incorreta dos produtos, que associado à redução na incidência de doenças imunopreveníveis, segundo Chen (2004), dá maior evidência aos eventos adversos pós-vacinação, levando o público a desconfiar sobre a segurança da vacinas.

O desenvolvimento da biologia molecular, sem dúvida, vem proporcionando grande benefício nos processos biotecnológicos, inclusive para obtenção de vacinas. Entretanto, apesar do aprimoramento dos processos utilizados em sua produção e purificação, as vacinas podem induzir a eventos adversos, cuja incidência variará de acordo com as características do produto utilizado e peculiaridades do receptor (Brasil, 1998).

Por isso, o referido público deve ser informado, correta e oportunamente, sobre a ocorrência dos eventos adversos pós-vacinais, evitando-se noticiários sensacionalistas e precipitados, que possam abalar a confiança no programa de imunizações e diminuir as coberturas vacinais, com resultados funestos. Para tal, configura bom exemplo, o que ocorreu na Inglaterra no período 1974-79, após a publicação do artigo de Kulenkampff *et al* (1974), descrevendo a ocorrência de doença neurológica grave após a vacinação contra Difteria, Tétano e Pertussis (DTP), sem que tivesse sido estabelecida relação causal indiscutível, dando margem a noticiário alarmista na imprensa leiga. Houve queda de mais de 50% nas coberturas vacinais, resultando em epidemia de coqueluche (Brasil, 1998).

No Brasil, o Ministério da Saúde criou, em 1998, através do Programa Nacional de Imunizações (PNI), o Sistema de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, com orientação sobre os procedimentos de notificação e de investigação dos casos. A expectativa era de o mesmo pudesse amparar e esclarecer os profissionais de saúde e o público em geral, bem como contribuir para o aperfeiçoamento das vacinações (Brasil, 1998).

É importante ressaltar que, no âmbito internacional, os produtores de vacina têm dividido com o setor público a responsabilidade na detecção de eventos adversos associados com a vacinação (Hessel, Levine e Sharrar, 1997). Atualmente, segundo Edward e Priem

(2003), a indústria farmacêutica está assumindo o desafio de implementar a vigilância pós-comercialização de seus produtos, em função de maior comprometimento social e político, somado às exigências governamentais, através de suas agências regulatórias, o que também constitui estratégia para se manterem competitivas no mercado.

No presente trabalho serão utilizados, algumas vezes, o termo “medicamentos” com referência às vacinas, de acordo com as definições adotadas pelas agências regulatórias como, Anvisa¹, *Food and Drug Administration* (FDA) e *World Health Organization* (WHO)², e *European Agency for Medicinal Products* (EMA)³, a partir da criação da *International Conference on Harmonization* (ICH) e da Organização Mundial da Saúde (OMS).

1.2. História da Vacinação

A saúde constitui um dos maiores bens para qualquer indivíduo. Desde a Antigüidade, o homem luta contra as doenças e busca entender como elas ocorrem, como podem ser curadas ou evitadas. Este tem sido um dos grandes desafios para a humanidade.

Até o século XVI, segundo Martins (2000), a doença era considerada por muitos como um castigo divino. Daí a medicina consistir de uma mistura de misticismo e magia: os médicos eram considerados pessoas unguidas pelos deuses. Nesta época, inicia-se a medicina moderna, com a proposta de Bacon de que, na química, estariam as explicações para a vida e para a saúde.

Canguilhen assevera, conforme Martins (2000), que, ao final do século XVIII, em plena Revolução Industrial na Europa Ocidental, as epidemias grassavam nos grandes centros, não poupando nenhuma classe social. Tornava-se imperativo a criação de condições mínimas para garantir e preservar a força de trabalho, - as taxas de morbidade e mortalidade eram extremamente altas. Nesse contexto, o Estado começou a assumir, de forma mais organizada, os serviços de saúde, delineando o movimento sanitário que se verifica na Europa no século XIX. Também neste período, observa-se o interesse sobre as doenças infecto-contagiosas, como Cólera e Febre Amarela.

A varíola é um marco para se discutir a história da utilização das vacinas. Ao perceberem que os sobreviventes de um ataque de varíola não voltavam a contrair a doença, muitos povos tentaram provocar a moléstia numa forma mais branda. Os primeiros registros desta prática, que recebeu o nome de “variolização”, ocorreram na Antigüidade, e remontam

¹ Medicamento produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Brasil, 1973).

² Medicamento é um produto farmacêutico usado na prevenção, no diagnóstico ou no tratamento de doenças ou para modificação fisiológica no corpo humano (FDA, 2004, WHO, 2002).

³ Qualquer substância ou combinação de substâncias que apresentam propriedades para tratar ou prevenir doenças em seres humanos (EMA, 2004).

aos chineses, que, desta forma, protegiam-se contra Varíola. Era também conhecida entre diversos povos da África e da Ásia, como egípcios, persas, indianos, circassianos, georgianos, árabes (Bio-Manguinhos, 2004).

A prática - que consistia na inoculação, na cavidade oral de uma pessoa sã, de um raspado das lesões de uma pessoa infectada (Liu, 1998) - pela Europa difundiu-se, causando grande número de vítimas. Embora a “variolização” pareça ter sido praticada inicialmente em algumas regiões da França, na Escócia, no País de Gales e na Itália, atribui-se sua introdução na Europa a *Lady Mary Wortley Montagu*, mulher do embaixador britânico na Turquia, que permitiu a inoculação em seus filhos. De Londres, a prática se espalhou pelo continente, popularizada pela adesão da aristocracia. Foram imunizados Luis XVI, na França, as filhas da princesa de Gales, na Inglaterra, e Catarina II, na Rússia. A variolização logo chegou às Américas. Jesuítas inocularam a “vacina” nos índios no Brasil e Thomas Boylston imunizou 243 pessoas durante uma epidemia em Boston, em 1721 (Bio-Manguinhos, 2004). Mas não havia segurança em sua aplicação: muitas pessoas foram fatalmente vitimadas

Porém, Edward Jenner, um médico inglês, desenvolveu o que ficaria conhecido como a primeira vacina efetiva e segura para a prevenção da varíola. Observou que um número expressivo de pessoas que exerciam a profissão de ordenhador, mostrava-se imune à varíola. Após uma série de experiências, Jenner constatou que tais indivíduos não adoeciam. Outros apresentavam uma varíola branda, mesmo quando inoculados com a pústula virulenta. Então, quando inoculou James Phipps, um menino de oito anos em 1796, observou que o mesmo contraiu uma infecção extremamente benigna e, dez dias depois, estava recuperado. Meses depois, Jenner inoculava Phipps com linfa ou pus varioloso. O menino não adoeceu. Era a descoberta da vacina, a “vacina jenneriana” ou humanizada, cuja divulgação foi feita em 1798, no trabalho “Um inquérito sobre as causas e os efeitos da Vacina da Varíola”. Esta vacina foi introduzida no Brasil em 1804 e utilizada até 1840, quando se retomou o processo de utilizar vitelos para extração da linfa, iniciando a era da vacina animal (Fernandes, 1999).

Ao final do século XIX, os trabalhos realizados por Pasteur trouxeram, para a biologia, o conhecimento sobre os microrganismos, elementos que poderiam explicar a ocorrência da maioria das doenças humanas e sua transmissão, pondo fim à teoria dos miasmas. Junto com os mais renomados cientistas da época, esses trabalhos possibilitaram, entre outras contribuições às ciências biomédicas, o desenvolvimento de soros e vacinas, criando alternativas para a prevenção e tratamento de várias doenças (Martins, 2000).

Dentre as contribuições de Pasteur, a partir de estudos realizados anteriormente (que resultaram na atenuação da virulência de vários microrganismos), podemos citar a descoberta da vacina contra Raiva, inicialmente para uso em animais e, mais tarde, em 1885, para uso

humano. Nesse ano, chegaram ao seu laboratório um menino de nove anos, Joseph Meister, e sua mãe, mordidos por um cão raivoso. Pasteur, que vinha desenvolvendo pesquisas na atenuação do vírus da raiva, consultou a Academia de Ciências⁴ que consentiu no tratamento. De uma forma, ainda, experimental, Pasteur injetou neles material proveniente da medula de um coelho infectado, perfazendo, ao todo, 13 inoculações, cada uma com material mais virulento. Meister e sua mãe não chegaram a contrair a doença. Meses depois, o cientista francês comunicava à Academia de Ciências a descoberta do imunizante contra a raiva, que chamou de vacina (em homenagem a Jenner), e que teve a sua eficácia atestada dois anos depois (Martins, 2000).

Esta foi a principal descoberta que conferiu a Pasteur a notoriedade universal e duradoura entre o grande público, e, também, grande poder na sociedade. Como consequência, houve mobilização da população para a obtenção de recursos financeiros a fim de se efetivar a construção do Instituto Pasteur, possibilitando a descoberta de novas vacinas para uso humano (Martins, 2000).

A descoberta da vacina BCG (Bacilo de Calmette e Guérin) pelos dois pesquisadores que deram o nome à vacina, por sua vez, igualmente constitui resultado dos trabalhos de atenuação de microrganismos. Calmette e Guérin isolaram o *Micobacterium bovis* (responsável pela Tuberculose bovina), e, em 1920, desenvolveram a vacina contra Tuberculose humana, após atenuação do bacilo. A vacina foi administrada, pela primeira vez, em 1921, numa maternidade de Paris. Esta é a vacina mais antiga ainda em uso no mundo de forma rotineira e a única utilizando bactéria atenuada. O grupo de Pasteur desenvolveu, também, a produção de soros antitóxicos para Difteria, Tétano, Peste e Botulismo. Outras vacinas foram desenvolvidas, como as contra Difteria (1923), Tétano (1927) e Pertussis (1926) (WHO, 2003).

Outra vacina desenvolvida nesse período é a contra Febre Amarela. Em 1931, Theiler e Smith atenuaram o vírus extraído do africano Asibi, através de passagens por meios diversos como macacos, mosquitos, tecido embrionário de camundongos, até às passagens seriadas em tecido de embrião de galinha sem o sistema nervoso central. Descreveram uso da cepa 17 D em imunização de humanos, ao realizarem um teste clínico em oito voluntários em Nova York, que não apresentaram eventos adversos e com soroconversão satisfatória após duas semanas (Freire, 2004; Benchimol, 2001).

Após a segunda Guerra Mundial, foram desenvolvidas e licenciadas para utilização em imunizações as vacinas contra a Poliomielite inativada (1955) e a oral (1962), vacinas contra

⁴ As Academias de Ciências funcionavam como instâncias que avaliavam os ‘riscos’ da prática de vacinação e, ao autorizar o uso de um novo produto, compartilhavam a responsabilidade pelo ‘experimento’ (Martins, 2000).

Meningites (1963), vacina contra Sarampo (1964), vacina contra Caxumba (1967), vacina contra Rubéola (1970) (WHO, 2003).

A partir da década de 70, com a incorporação de técnicas de engenharia genética no desenvolvimento de vacinas, introduziram-se no mercado novas vacinas, como, por exemplo, as contra Influenza (1971) e Hepatite B (1981). Outras já existentes (como as contra Hepatite A, Meningite C e Pneumococos), foram aperfeiçoadas para garantir melhor imunogenicidade.

1.2.1. Vacinação no Brasil

A maior conquista da saúde pública mundial aconteceu na década de 70, com a erradicação da varíola, despertando os sanitaristas para a possibilidade de controlar e erradicar outras doenças imunopreveníveis. No rastro dessa conquista, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou o Programa Ampliado de Imunização (PAI), expandindo as atividades de imunização para outras doenças, como poliomielite, sarampo, tuberculose, difteria, tétano e coqueluche, em vários países do mundo (Homma *et al.*, 2003).

No Brasil, também, o sucesso alcançado pela Campanha de Erradicação da Varíola, resultou na formulação do Programa Nacional de Imunização (PNI) em 1973, por determinação do Ministério da Saúde, com o objetivo de coordenar as ações de imunização, que se caracterizava, até então, pela descontinuidade, pelo caráter episódico e pela reduzida área de cobertura (Brasil, 2004a).

Assim, em 1975, o PNI foi institucionalizado, como ação resultante do somatório de fatores nos âmbitos nacional e internacional, que convergiam para estimular e expandir a utilização de imunizantes, passando a coordenar as atividades de imunização - desenvolvidas rotineiramente pela rede de serviços -, utilizando diretrizes baseadas na experiência da Fundação Serviços de Saúde (FSESP). A legislação específica sobre imunizações e vigilância epidemiológica (Lei 6.259 de 30/10/75 e Decreto 78.231 de 30/12/76), contribuiu para o fortalecimento institucional do Programa e enfatizou as atividades permanentes de vacinação, agora integradas à rede pública de serviço de saúde (Brasil, 2004a).

As Campanhas Nacionais de Vacinação contra a Poliomielite iniciaram-se em 1980, com a meta de vacinar todas as crianças menores de 5 anos em um único dia. Foram anos de intenso trabalho, mas que culminaram com a ocorrência do último caso da doença, notificado em 1989 (Brasil, 2004a).

A criação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) em 1981 contribuiu de forma decisiva, para o sucesso da vacinação no Brasil. A implantação do controle de qualidade de imunobiológicos produzidos no Brasil permitiu a realização do diagnóstico da rede produtora pública e privada, constatando-se a baixa qualidade dos

produtos. Isto acarretou o encerramento das atividades de produção de imunobiológicos na maioria dos produtores públicos e, também, da multinacional Syntex, que detinha 80% do mercado brasileiro de soros e vacinas. Infelizmente, a abrupta retirada das atividades produtivas pela multinacional – embora seja justificado pelo fator “qualidade”- causou grande abalo no país, com conseqüências danosas especialmente para produtos importantes para a população, como os soros antiofídicos. Este fato retardou, consideravelmente, o alcance das metas de controle de doenças (Bermudez, 1992).

Para enfrentar o problema, por solicitação expressa da Presidência da República, o Ministério da Saúde criou o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), através da Portaria 639/GM de 06/09/1985. O objetivo era o de tornar o Brasil auto-suficiente na produção de soros e vacinas, considerados essenciais para o PNI (Brasil, 2004a). O PASNI voltou-se à modernização dos produtores nacionais⁵, para assegurar-lhes domínio tecnológico sobre a produção de imunobiológicos, eliminando assim a dependência externa desses produtos (Homma *et al.*, 2003).

Ao longo de seus 32 anos de existência, o PNI vem obtendo resultados expressivos no controle de doenças imunopreveníveis. Nas últimas duas décadas, a) organizou e implementou os dias nacionais de vacinação com ênfase na erradicação da Poliomielite e eliminação do Sarampo e, b) desenvolveu estratégias específicas para alcançar altas coberturas de forma homogênea em todos os municípios brasileiros (Brasil, 2001a).

Em 1994, o Brasil recebe, portanto, junto com outros países, o Certificado de Ausência de Circulação Autóctone do Vírus Selvagem nas Américas, porque tanto a doença como o vírus foi eliminado do nosso continente (Brasil, 2004a). Some-se a isso o fato de que, além de incorporar inúmeras novas vacinas na rotina de vacinação, entre elas, vacinas contra Hepatite B, contra Sarampo, Caxumba e Rubéola, contra Influenza e *Haemophilus influenzae* tipo b, totalizando 12 diferentes antígenos vacinais. Isto aumentou significativamente o número de doses demandadas - de 60 milhões no início da década de 1990 para 180 milhões de doses no ano 2002 -, ampliando as taxas de cobertura vacinal em todo país (Brasil, 2001a).

Todavia, em que pese o sucesso do programa de imunizações, persistem enormes desafios, tornar a vacinação cada vez mais segura. Com a finalidade de atender esta demanda, o PNI criou o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) que

⁵ Além de BioManguinhos/Fiocruz, os demais laboratórios participantes do PASNI foram Instituto Butantan, da Secretaria Estadual de Saúde (SES) de São Paulo; Instituto Vital Brazil (IVB), da SES do Rio de Janeiro; Fundação Ezequiel Dias (FUNED), SES de Minas Gerais; Indústrias Químicas do Estado de Goiás (IQUEGO) da SES de Goiás; Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) da Secretaria da Indústria e Comércio do Paraná; Instituto de Pesquisas Biológicas (IPB), da SES do Rio Grande do Sul e Fundação Ataulpho de Paiva (FAP), instituição filantrópica sem fins lucrativos, do Rio de Janeiro

vem propiciando o melhor conhecimento dos problemas envolvidos com as diferentes vacinas incorporadas ao PNI (Brasil, 2003a).

O Sistema tem, como objetivos (Brasil, 2003a):

- 1- Normatizar o reconhecimento e a conduta frente aos casos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), bem como promover supervisões e atualizações científicas;
- 2 – Consolidar os dados de EAPV ocorridos nas regiões do país em um sistema único, informatizado, através de relatórios das Coordenações Estaduais;
- 3- Identificar os lotes mais reatogênicos e decidir quanto a sua utilização ou suspensão;
- 4 - Assessorar os processos de capacitação sobre eventos adversos pós-vacinação e técnica de aplicação, entre outros; e
- 5 - Manter a confiabilidade dos imunobiológicos utilizados no PNI junto à população e aos profissionais de saúde⁶.

Recentemente, a Secretaria de Vigilância em Saúde, por meio da publicação da Portaria Nº 33, de 14 de julho de 2005, tornou compulsória a notificação de EAPV por profissionais de saúde, responsáveis por organizações e estabelecimentos públicos e privados de saúde e ensino aos gestores do Sistema Único de Saúde (Brasil, 2005).

1.3. Eventos Adversos e Regulação de Vacinas ao longo da História de sua utilização

A descoberta e o desenvolvimento das primeiras vacinas sempre estiveram associados a riscos, exigiram grande coragem e a sua utilização só foi possível graças a um contexto histórico no qual as epidemias provocavam terror entre as populações. Neste contexto, compreende-se como Edward Jenner submeteu o menino James Phipps, à experiência de inoculação com secreções da varíola da vaca (*cowpox*), pois a “vacina”, utilizada então, contra Varíola causava muitos eventos adversos. A maioria dos vacinados tinha febre, algumas vezes as lesões vacinais se disseminavam e ocorria, embora raramente, casos fatais de encefalite pós-vacinal. Entretanto, foi com esta vacina, através de vacinação obrigatória feita de casa a casa, que a varíola foi erradicada do mundo (Martins & Maia, 2003).

Associada à descoberta de novas vacinas, historicamente, a qualidade tem sido uma preocupação entre autoridades governamentais, profissionais de saúde e consumidores. Apesar disso, a regulação de produtos biológicos nos Estados Unidos só logrou êxito com a

⁶ As atribuições e responsabilidades de cada nível do Sistema encontram-se descritas no anexo 1.

criação do *Biologics Control Act* (Ato para Controle de Biológicos), em 1902, com a finalidade precípua de assegurar a qualidade e a segurança de vacinas, soros e produtos similares usados para prevenir ou tratar doenças em seres humanos (FDA, 2002). Ela ocorre em resposta às crises e tragédias ocorridas na saúde pública. Nesse caso específico, por conseqüência à tragédia ocorrida no ano anterior, na cidade de *St. Louis*, nos Estados Unidos, quando 14 crianças, com Difteria morreram, após a utilização de Soro Antidiftérico contaminado com alta quantidade de toxina tetânica. Criou, ainda, os primeiros requerimentos para licença pré-comercialização tanto para o produto como para o produtor, inspeção em laboratórios produtores sem aviso prévio, além de, penalidades civis e criminais para dar força ao ato (Anthony & Sutton, 1997). Neste mesmo ano, ocorre a morte de 9 crianças após a utilização de vacina contra Varíola contaminada com toxina tetânica (Milstien, 2004).

O *Hygienic Laboratory of the Public Health and Marine Hospital Service* (anteriormente chamado de *Laboratory of Hygiene of the Marine Health Service*, responsável pela realização dos testes nos produtos biológicos) foi solicitado a dar apoio ao ato regulatório para garantir o seu cumprimento. O Laboratório estabeleceu padrões e licenciou as vacinas em uso àquela época. Em 1930, o Laboratório passa a chamar-se *National Institute of Health*. Determina, então, que as vacinas serão licenciadas com a constatação de sua eficácia (Milstien, 2004).

Mas o incidente ocorrido no início da década de 50 com o Laboratório Cutter – “*Cutter Incident*” -, pode ser considerado como um marco, 1) na necessidade de aplicação de uma nova prática de vigilância, segundo Nathanson & Langmuir (1963) e, 2) na regulação de vacinas (Milstien, 2004). Após a primeira vacinação em massa contra a Poliomielite, de crianças nos Estados Unidos com a vacina Salk (vírus inativado), foram registrados cerca de 260 casos de Poliomielite e 11 óbitos. Após intensa investigação, verificou-se que dois lotes da vacina, produzidos pelo Laboratório Cutter, foram os responsáveis pela tragédia (FDA, 2002a). Em 1955, como conseqüência dessa tragédia, a Divisão de Controle de Biológicos tornou-se um órgão independente dentro do *National Institute of Health* – NIH (NIH, 2002), e o *Center for Disease Control* (CDC) inicia a vigilância de eventos adversos pós-vacinação (Milstien, 2004).

Ao mesmo tempo em que as vacinas foram desenvolvidas, elaboraram-se mecanismos de controle e orientação para testes envolvendo seres humanos, visando garantir a segurança na utilização desses produtos (Martins, 2000).

A partir de 1972, as ações de regulação de Biológicos, que inclui soros e vacinas, é transferida do NIH para o FDA. As exigências quanto à segurança das vacinas tornam-se cada vez mais rigorosas, principalmente para os novos produtos, a exemplo do que já vinha

ocorrendo com relação aos medicamentos (Milstien, 2004). É bem verdade que o FDA já tinha aprovado, em 1962, após a tragédia da Talidomida, a Emenda Kefauver-Harris, exigindo maior rigor para comprovação de segurança de medicamentos (Magalhães & Carvalho, 2001).

Eventos adversos pós-vacinação, ocorridos na década de 80, associados às vacinas pediátricas, como DTP (Difteria, Tétano e Pertussis), igualmente geraram uma crise de grande proporção, em função dos inúmeros processos judiciais. Este fato levou muitos produtores a abandonarem suas atividades, resultando em uma redução de oferta de produto e na elevação nos custos da vacinação (NIH, 2002).

Em face dessa crise, foi criada a lei americana para agravos provocados por vacina (*National Childhood Vaccine Injury Act*), em 1986, que, a) exige informações sobre pacientes vacinados, b) concede ao FDA autoridade para recolher produtos e autorizar penalidades civis e, c) regulamenta as compensações financeiras às famílias das crianças que tivessem algum evento adverso associado à vacina. O Ato também estabelece a criação de um sistema para notificação de eventos adversos pós-imunização, o *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS) (FDA, 2002a).

Ao mesmo tempo em que a regulação de vacinas avança nos Estados Unidos, com exigências crescentes no monitoramento da segurança, outros países como Canadá (PHAC, 2004) e Inglaterra (MHRA, 2003) também desenvolvem as suas regulações juntamente com os sistemas de monitoramento.

Com a criação da União Européia, as ações regulatórias também são unificadas no âmbito do *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) em 1993, com missão de contribuir para a prevenção e promoção da saúde através, entre outras estratégias, do controle da segurança dos medicamentos de uso humano e veterinário, particularmente através de uma rede de farmacovigilância e o estabelecimento de limites de segurança quanto aos resíduos em animais destinados à alimentação (Barros, 2004; EMA, 2003).

Tem, ainda, a responsabilidade de colaborar com a Organização Mundial da Saúde (OMS) em relação a farmacovigilância internacional, por meio da submissão imediata de informações oportunas, das medidas tomadas no âmbito da União Européia (EMA, 2003).

1.3.1. Harmonização Internacional

1.3.1.1. International Conference on Harmonization - ICH

Em 1990, organiza-se a ICH, um processo de harmonização compartilhado por Autoridades Regulatórias e indústrias farmacêuticas dos Estados Unidos, Europa e Japão, focando prioridades oriundas do desenvolvimento científico e tecnológico alcançado pelo

setor farmacêutico, com iniciativas orientadas para unificar procedimentos relativos aos ensaios clínicos e à pesquisa e avaliação e registro de novos produtos (Barros, 2004; ICH, 2000).

1.3.1.2. Harmonização no Cone Sul

A harmonização pretendida na área de medicamentos, estabelecia uma série de itens, entre eles, sistemas de informação e farmacovigilância. Entretanto, observa-se que, apesar da participação de países, como Brasil e Argentina, que possuem um setor farmacêutico bem desenvolvido, representando o mercado de consumo e parque industrial, mais importante da América Latina, o processo de harmonização no âmbito do Mercosul não alcançou os avanços esperados (Barros, 2004).

1.4. Vigilância Pós-Comercialização de Imunobiológicos

A Vigilância Pós-Comercialização constitui um dos métodos para obtenção de dados em Farmacovigilância, que é definida, segundo WHO (2002), como “a ciência e as atividades relacionadas com detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamentos”. Este conceito foi ampliado com a inclusão de vacinas, entre outros recursos terapêuticos de interesse para a Farmacovigilância (Heineck *et al.*, 2004).

Constitui-se por um conjunto de atividades destinadas a garantir uma observação permanente de um produto após o seu registro pela Agência Regulatória Nacional, com o objetivo de fornecer informações adicionais sobre reações e eventos adversos pouco comuns ou raros, não detectados durante os ensaios clínicos⁷. Considera-se como uma necessidade complementar para coletar dados sobre a segurança em um grande número de usuários do produto, porque mesmo os ensaios clínicos controlados randomizados podem apresentar algumas limitações quanto à avaliação da segurança, inerentes ao seu desenho experimental. Devido ao número de indivíduos estudados, efeitos raros podem não ser detectados. O controle experimental do estudo exclui os voluntários que apresentem problemas clínicos ou situações outras que venham a comprometer ou representar fatores de riscos à avaliação do

⁷ De acordo FDA, as vacinas estão enquadradas na definição legal de medicamentos, logo estão submetidas às mesmas exigências regulatórias para registro, necessitando da realização de estudos clínicos pré-comercialização, constituídos das fases I, II e III, para demonstração de segurança, imunogenicidade e eficácia. Fase I: avaliação preliminar de segurança e imunogenicidade, em pequeno número de voluntários adultos (20-80), monitorados constantemente. Fase II: avaliação ampliada (estudos randomizados controlados) de segurança e imunogenicidade em grande número de voluntários (100-1000). Fase III: estudos em larga escala para melhor avaliação da segurança e definir a eficácia (Baylor & Midthun, 2004).

produto testado (Magalhães & Carvalho, 2001). No caso das vacinas, entre estes fatores estão, por exemplo, patologias que não sejam alvo direto dos testes, uso concomitante de outras vacinas ou medicamentos, ou grupos populacionais específicos como grávidas, crianças e idosos (Martins & Maia, 2003)

Desta forma, a vigilância, na fase de pós-comercialização, assume uma grande importância tendo em vista a possibilidade do aparecimento de eventos não previstos ou não observados durante os estudos anteriores ao lançamento do produto no mercado (WHO, 2002).

Diante do exposto, considera-se que a vigilância pós-comercialização, estudos fase IV, ou farmacovigilância, sinônimos referentes ao processo de detecção, acompanhamento e controle de problemas decorrentes do uso já legalmente autorizado e generalizado de medicamentos (Magalhães & Carvalho, 2001), contribuindo para o estabelecimento o seu real valor terapêutico e perfil de segurança (Castro, 2000; Figueras, Napchan e Mendes, 2002).

1.4.1. Tipos de Sistemas de Vigilância

Por muito tempo a farmacovigilância se baseou na notificação de reações adversas em revistas médicas; em seguida, começaram a organizar registros específicos. Nas últimas décadas, grandes avanços tem sido realizados nesta área, com o desenho de diversas estratégias complementares, baseadas em métodos epidemiológicos (Tognoni & Laporte, 1993).

Diversos países mantêm sistemas de vigilância e investigação de eventos adversos, por considerarem que o monitoramento adequado e investigação oportuna são de fundamental importância para manutenção da confiança nos programas de vacinação. A forma como as atividades são desenvolvidas, segundo Hessel *et al.*(1997), variam segundo os propósitos e as características de cada um dos envolvidos (programa de imunização, ARN ou produtor da vacina). Levam-se em consideração a definição dos eventos de interesse, a coleta de dados e a realização das atividades de acompanhamento e controle.

Do ponto de vista conceitual, um sistema estruturado de farmacovigilância requer os elementos abaixo relacionados:

- **Vigilância Passiva:** os dados de eventos adversos são coletados por meio de notificações espontâneas. Trata-se de uma estratégia de custo operacional relativamente baixo, quando comparado a outras, como o de vigilância ativa. Tem-se revelado muito útil na sinalização precoce de possíveis reações adversas graves e raras, possibilitando a realização de estudos posteriores para obtenção de dados mais acurados (Heineck *et al.*, 2004).

- Vigilância ativa: a coleta de dados sobre a segurança de um medicamento é realizada por meio de um processo contínuo e pré-organizado:
 - estudos de coortes, seguimento de grande número de pessoas expostas a medicamentos específicos, com o objetivo de detectar alguns acontecimentos importantes, mas pouco frequentes para serem descobertos em ensaios clínicos. Em geral não identificam eventos muito raros;
 - vigilância do tipo caso-controle de doenças que, geralmente, são pouco frequentes para serem detectados por estudos de seguimento. Pacientes internados em hospitais, são identificados e algumas doenças selecionadas, possibilitando associações entre estas e do uso prévio de medicamentos. É necessário determinar a possibilidade de uma hipótese de causalidade entre um medicamento específico e uma doença específica;
 - estudos de caso-controle de doenças excepcionalmente raras e graves, porque se sabe (ou se suspeita) que, com frequência, são induzidas por medicamentos;
 - estudos *ad hoc* desenhados para testar hipóteses geradas por qualquer das hipóteses geradas anteriormente (Tognoni & Laporte, 1993; OPAS, 2005).

1.4.2. Vigilância pós-comercialização nas empresas farmacêuticas

As empresas farmacêuticas por meio da farmacovigilância, monitoram a utilização dos seus produtos, principalmente, para que os seus produtos possam ser usados com mais segurança. As empresas multinacionais operam com grande vantagem, por terem um sistema de vigilância estruturado recebem informações de todas as filiais, muito antes que qualquer autoridade local. As principais fontes de informações de seus produtos são, ensaios clínicos rigorosamente controlados, estudos observacionais não controlados, casos comunicados pelo mercado, resultado do uso dos medicamentos sem as restrições dos ensaios clínicos, casos descritos na literatura e informações provenientes das autoridades sanitárias (Castle, 1992).

No Brasil, desde 1993, o Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo (Sindusfarma), vem desenvolvendo com as empresas farmacêuticas associadas, atividades relacionadas à implantação de programas de qualidade total, com ênfase para a criação de núcleos de farmacovigilância nas mesmas. Foram realizadas atividades didáticas e cursos destinados a realizar acompanhamento de produtos farmacêuticos no mercado, sistemas de coleta de dados sobre queixas técnicas, eficácia e reações adversas, que culminou com a edição do “Manual de Implementação de Farmacovigilância, em maio de 1995, e distribuído a todos os associados. Um levantamento posterior, sobre a implantação da farmacovigilância nestas empresas, mostrou que das 144 empresas consultadas, 32 (19

multinacionais e 13 nacionais) responderam, sendo que 24 já possuíam sistema de coleta de RAM's, 6 ainda não possuíam e 2 estavam implantando (Falci, 1997).

1.4.2.1. Farmacovigilância de vacinas

Uma das maiores prioridades dos produtores de vacina, bem como dos órgãos governamentais, é a segurança de vacinas, tendo em vista a natureza de sua utilização. Enquanto fármacos são usados para curar ou aliviar doenças, as vacinas são administradas em um grande número de pessoas no mundo inteiro, sem que se perceba o benefício imediato do vacinado (EVM, 2004).

A farmacovigilância de vacina é o processo de avaliação e monitoramento contínuo da segurança de uma vacina após o recebimento de sua licença para comercialização. Após o licenciamento do uso de uma vacina, são realizados estudos de vigilância pós-comercialização em larga escala para avaliar o seu impacto sobre a doença em uma comunidade. Todos os eventos adversos sérios ocorridos durante as sessões de vacinação, devem ser investigados e relatados para as autoridades regulatórias competentes de cada País, incluindo os eventos raros ou eventos não notados durante os estudos clínicos realizados com o produto (EVM, 2004).

1.5. Conceitos de Informação e de Sistema de Informação

A palavra *informação*, segundo Castro, Lima & Carvalho (1999), é produto de um processo técnico de sistematização de dados quantitativos e qualitativos que podem ser transferidos, de alguma forma, entre seus usuários e necessita de interpretação. Ao ser interpretada e apropriada, a informação pode-se transformar em competência para intervenção e se constitui na matéria prima para a formulação da decisão.

A informação também é considerada e utilizada em muitas organizações como um fator estruturante e um instrumento de gestão. Portanto, a gestão efetiva de uma organização requer a percepção objetiva e precisa dos valores da informação e do sistema de informação (Moresi, 2000).

Assim, o sistema de informação pode ser definido como um conjunto de procedimentos organizados que, quando executados, provêm a organização de informação de suporte. Em geral, um sistema de informação processa dados, de maneira informatizada ou não, e os apresenta para os usuários, individuais ou grupos, responsáveis pela sua interpretação. (Silva, 2004).

O sistema de informação exige adaptação permanente e integrada. Além disso, os dados e as informações são gerados por pessoas, instâncias e instituições, o que torna este tema complexo e de grande relevância.

Para melhor ilustrar, a figura 1 mostra um diagrama da cadeia de valor⁸, um instrumento básico para diagnosticar e determinar o uso da informação em apoio às decisões e ações no âmbito de uma organização, onde as atividades de valor são os blocos relativos à produção e à transferência da informação.

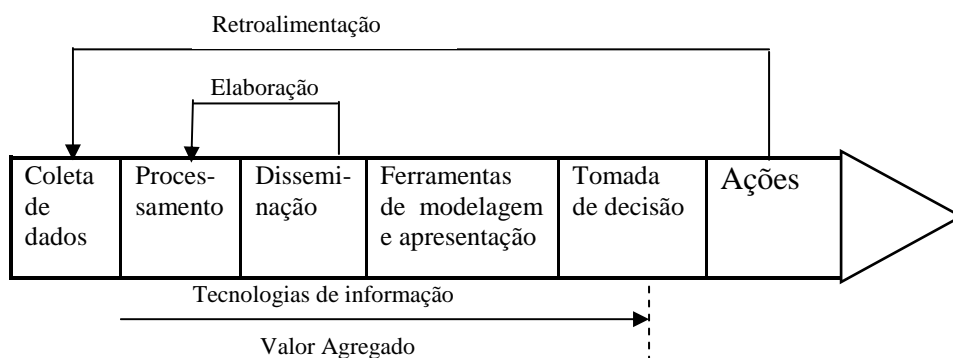


Figura 1.2. A cadeia de valor de um sistema de informação (Adaptado de Moresi, 2000)

A coleta de dados inclui todos os meios pelos quais a informação dá entrada no sistema. Essa coleta pode ser realizada no ambiente da organização ou externo. Já o processamento é a transformação de um dado bruto, através da formatação, agregação e a filtragem, em uma forma mais útil. A etapa de disseminação, por sua vez determina a necessidade de informação, disponibilizando-a de forma correta e oportuna, às pessoas certas. A etapa de modelagem, constitui a combinação da informação oriunda de diversas fontes, transformando-a em uma forma útil e objetiva para apoiar o processo decisório.

Sendo assim, os sistemas de informação devem ser desenvolvidos visando à otimização do fluxo de informações relevantes para a organização, desencadeando um processo de conhecimento e de tomada de decisão/intervenção na realidade.

1.6. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

1.6.1. Criação e Evolução do Instituto

A Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – , principal instituição de pesquisa e produção do Ministério da Saúde, criada em 1970, por meio de decreto presidencial, inicialmente com o nome de Fundação Instituto Oswaldo Cruz, incorpora em sua estrutura, o

⁸ Cadeia de valor pode ser definida como um conjunto de atividades executadas em um sistema de informação com a finalidade de produzir e transferir a informação, proporcionando sustentação ao processo decisório de uma organização.

Instituto Oswaldo Cruz (IOC) e outras instituições de saúde. Possui uma complexa e abrangente organização, com atuação em pesquisa e ensino nas áreas: biomédica, saúde pública, desenvolvimento tecnológico e produção de insumos para saúde. A FIOCRUZ, possui ainda, conhecimento e capacitação técnica acumulada, o que lhe possibilita, também, subsidiar a função regulatória do Estado, o desenvolvimento tecnológico e a produção de insumos – como é o caso de medicamentos e imunobiológicos demandados pelos programas do Ministério da Saúde. Vem, ao longo dos anos, desempenhando papel fundamental na formulação, orientação e suporte das políticas de Saúde Pública. (Leal, 2004).

Sua atuação na área de imunobiológicos data de sua origem, o Instituto Soroterápico Federal, criado em 1900 sob a direção do Barão de Pedro Affonso, com o objetivo de, 1) desenvolver e fabricar soros e vacinas contra a Peste, doença altamente letal, transmitida pelas pulgas dos ratos, pelas péssimas condições de sanitárias do então Distrito Federal e, 2) apoiar as campanhas de saneamento levadas por Oswaldo Cruz pelo Brasil afora. Seu projeto se apoiava em um plano de ação contra as três maiores doenças passíveis de controle imediato: a Febre Amarela, a Varíola e a Peste (Stepan, 1976).

É evidente que o apoio político, recebido por Oswaldo Cruz, foi fundamental para o alcance rápido das metas de produção e fornecimento do soro necessário para conter a epidemia. Possibilitou, inclusive, a aprovação do projeto de um novo código sanitário, tendo como bases a vacinação e o saneamento. Tal projeto incluía propostas como a obrigatoriedade da vacina contra varíola, a estruturação de um programa contra Febre Amarela através de brigadas mata-mosquitos, a implantação da higiene domiciliar, o plano de profilaxia da tuberculose e a reorganização dos serviços sanitários dos portos. Anexou-se a ele proposta para autonomia do Instituto, como forma de fortalecimento, e que mostrava essencial para o financiamento das pesquisas e da produção (Oswaldo Cruz seguia o modelo de Pasteur, que associava a produção de vacinas às atividades de pesquisa e formação de recursos humanos). Com exceção da autonomia, todas as demais propostas foram aprovadas. (Stepan, 1976)

Porém, após o reconhecimento internacional aferido a Oswaldo Cruz, sobretudo por seu trabalho de profilaxia da Febre Amarela, em 1907, o Instituto passa a ser chamado de Instituto Oswaldo Cruz (Benchimol, 1990), sendo que, em 1919, ocorre a incorporação do Instituto Vacínico Municipal. Isso possibilita que, em 1922, a vacina contra Varíola passe a ser fabricada em um novo pavilhão do Instituto.

Os acordos do Governo Brasileiro com a Fundação Rockefeller trouxeram estímulo para produção de vacinas. Em 1936, Max Theiler e Hugh Henry Smith, da Fundação Rockefeller Nova York, chegaram à cepa 17D da vacina contra Febre Amarela. Esta foi introduzida em nosso meio, como parte do referido acordo. Como resultado deste, houve o

financiamento, em 1937, da construção de uma fábrica de vacina contra Febre Amarela no Laboratório do Serviço Especial de Profilaxia da Febre Amarela localizado no *campus* do Instituto Oswaldo Cruz, tendo início a produção desta vacina no Brasil a partir de amostras do vírus da cepa 17 D e da sub-cepa 17 DD (Benchimol, 2001). Foi esta vacina, ali produzida, a empregada na campanha de erradicação da doença no País, após uma vitoriosa campanha de vacinação, e se constituiu, através dos anos, num dos mais importantes produtos de Manguinhos (Halstead, 1988).

Outro fato a ser mencionado que, na década de 70, algumas regiões do Estado de São Paulo e Rio de Janeiro foram atingidas por um surto de Meningite Meningocócica. A fragilidade de uma exagerada dependência de importações foi evidenciada às autoridades sanitárias do País, a partir das dificuldades na obtenção de vacinas adequadas contra *N. meningitidis* sorogrupos A e C, produzida na época apenas pelo Instituto Merieux da França. Um acordo entre o Governo Brasileiro e este Laboratório possibilitou, então, a transferência de tecnologia de produção desta vacina para a FIOCRUZ, sendo o processo implantado em instalações do Instituto Oswaldo Cruz (IOC). Com a finalidade de atender à necessidade de um maior foco nas atividades produtivas, criou-se Bio-Manguinhos com a missão específica de produzir vacinas e, posteriormente, reagentes para diagnóstico (Benchimol, 2001).

Criou-se, pois, Bio-Manguinhos (hoje o Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos), em 1976, a partir da aglutinação dos laboratórios de produção de vacinas contra a Febre Amarela, Cólera e Febre Tifóide. Com a instalação de uma usina piloto de vacina antimeningocócica naquele ano, Bio-Manguinhos, por intermédio do Instituto Merieux, obteve a tecnologia da produção de vacina polissacarídica contra *N. meningitidis* sorogrupos A e C. A mesma estratégia foi utilizada para a produção da vacina contra o Sarampo no início da década de 80, com a absorção da tecnologia de produção do Instituto Biken da Universidade de Osaka no Japão (Leal, 2004).

A criação PASNI, em 1985, com a finalidade de apoiar financeiramente a modernização da produção dos laboratórios nacionais, viabilizou a elaboração de projetos que deram origem ao Centro de Processamento Final de Imunobiológicos, parte do atual Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV). Com os recursos oriundos deste Programa, foi possível finalizar as obras e instalações do Biotério Central e iniciar, em janeiro de 1990, a construção de Planta Industrial para produção de vacinas (Martins, 2000).

Entretanto, ao final da década de 80 e início dos anos 90 – depois de um longo período de crescimento, que permitiu a projeção nacional e internacional da imagem de uma instituição capaz de grandes feitos (através de uma indiscutível capacidade de absorver e colocar em prática a tecnologia de produção de novas vacinas) –, Bio-Manguinhos passa a

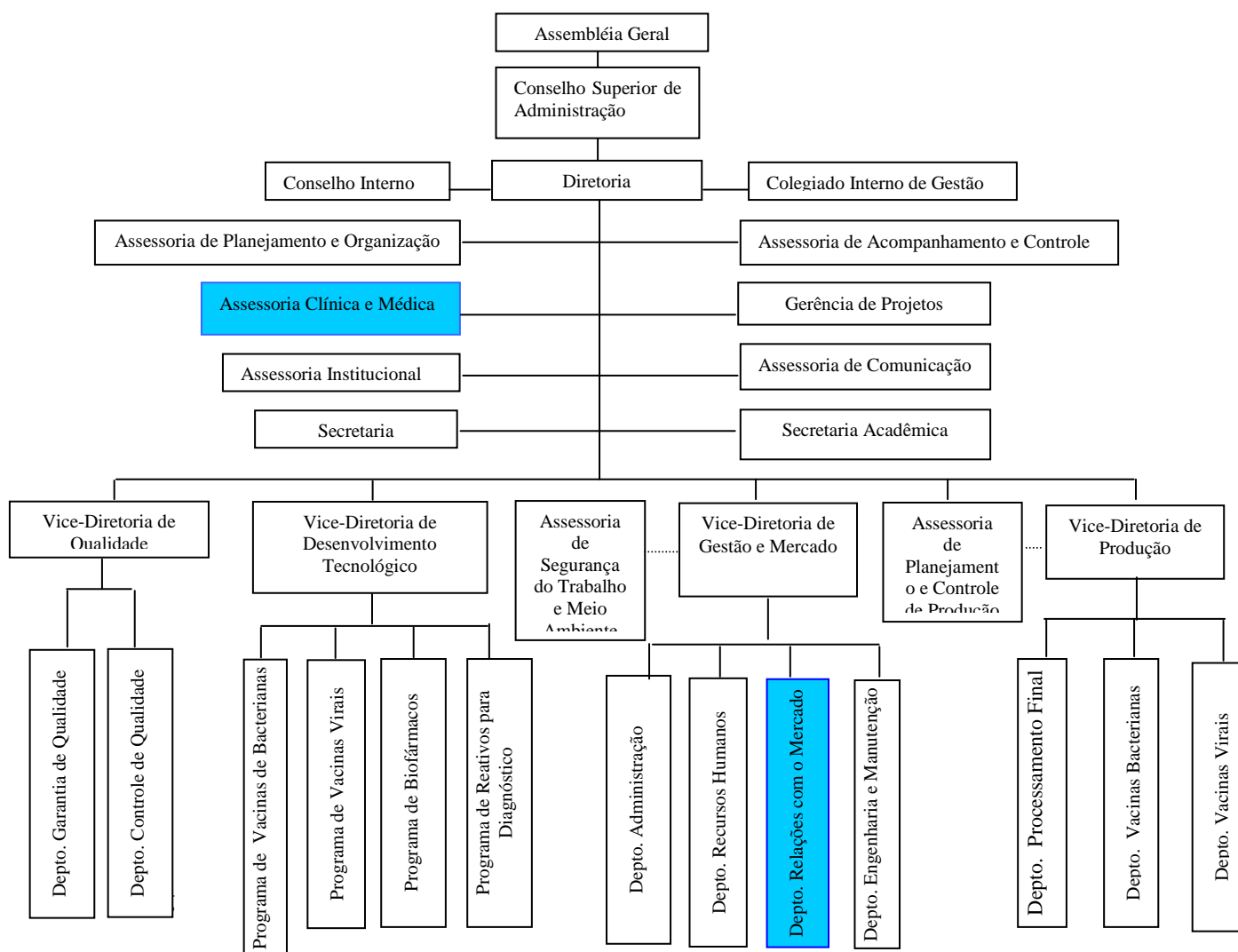
enfrentar uma fase de grandes dificuldades, com sérios problemas de ordem econômica, financeira e gerencial, levando-o a permanecer em um patamar muito aquém de sua real capacidade de trabalho, e não fazendo uso da experiência adquirida por seus técnicos. As antigas instalações tornaram-se desgastadas e obsoletas. Os recursos para custeio da produção não permitiam a manutenção adequada das instalações e dos equipamentos (Leal, 2004).

O amadurecimento era uma questão de tempo. E esse tempo teve de ser acelerado, face às dificuldades no gerenciamento da Instituição, que resultou em uma crise que, na opinião de Benchimol (2001), atingiu o seu ponto máximo em 1996, em momento de grande discussão interna sobre um novo modelo de gestão para a Instituição. Entre outras questões, discutiu-se a nova estrutura organizacional, ficando estabelecida, a criação de um comitê clínico para acompanhar as investigações dos eventos adversos ocorridos após a utilização dos produtos comercializados por Bio-Manguinhos.

1.6.2. Bio-Manguinhos na atualidade

O fato se justifica: desde sua criação, Bio-Manguinhos vem contribuindo para o esforço nacional de alcançar uma posição de independência estratégica na produção das vacinas demandadas pelo Programa Nacional de Imunização. Tornou-se um dos maiores fornecedores de vacinas para o Ministério da Saúde, além de único produtor nacional de imunobiológicos com uma linha de produtos que abrange desde vacinas pediátricas tradicionais e vacinas para aplicação em áreas geográficas endêmicas até reagentes e insumos para diagnóstico laboratorial.

O organograma abaixo mostra as unidades organizacionais que atualmente compõem a Instituição:



ura 1.3 – Organograma de Bio-Manguinhos (ASSPO, 2005)

Hoje, então, Bio-Manguinhos é formado pelo Complexo Tecnológico, que abriga os Departamentos de Vacinas Bacterianas, de Processamento Final de Imunobiológicos, com capacidade de processamento de 200 milhões de doses por ano, o Laboratório de Febre Amarela e, outras unidades em fase final de construção, que constituem o Departamento de Vacinas Virais, os Departamentos ligados à área da qualidade e o Laboratório de Experimentação Animal. O conjunto formará um dos mais completos centros de produção de vacinas, viabilizando os objetivos da Instituição. Os produtos, relacionados no anexo 2, formam o seu *portfolio*, cabendo ressaltar que todos seguem os requerimentos estabelecidos pela OMS.

Portanto, em termos de estratégia de saúde pública, Bio-Manguinhos vem desempenhando um papel fundamental para que o Brasil passe à condição de país auto-suficiente com relação às vacinas recomendadas no calendário básico de vacinação, estabelecido pelo PNI (Bio-Manguinhos, 2004).

Após a certificação em Boas Práticas de Fabricação pela ANVISA e OMS em 2001, Bio-Manguinhos tornou-se um fornecedor qualificado para a UNICEF, OPAS e OMS, fato que resultou o aumento na comercialização da vacina contra Febre Amarela (Bio-Manguinhos, 2004). Além disso, a parceria com laboratórios internacionais – para a incorporação de novos produtos, que são submetidos à grande exigência regulatória – tem contribuído com grande aporte de conhecimentos relacionados aos aspectos de qualidade, segurança e eficácia de seus produtos.

Objetivo Geral

Desenvolver proposta para aperfeiçoar e consolidar o sistema de monitoramento de eventos adversos pós-comercialização de imunobiológicos em Bio-Manguinhos

Objetivos Específicos

- Descrever as atividades de vigilância de eventos adversos pós-comercialização de imunobiológicos,
 - a) realizadas por órgãos regulatórios de cunho nacional e internacional;
 - b) realizadas pelo Programa Nacional de Imunizações;
 - c) por uma indústria farmacêutica privada.
- Analisar as atividades de vigilância pós-comercialização de eventos adversos realizadas em Bio-Manguinhos; e
- Identificar necessidades e oportunidades para consolidar, estruturar e expandir atividades de acompanhamento de produtos após a comercialização em Bio-Manguinhos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais e os métodos, utilizados no presente trabalho, foram definidos visando à obtenção de informações que contribuíssem para o conhecimento das práticas de monitoramento de eventos adversos pós-comercialização de vacinas (do ponto de vista regulatório e da sua utilização) bem como a organização desta prática em uma empresa multinacional, não produtora de vacina, porém com experiência em sistema estruturado.

Com esta finalidade, no período de junho de 2003 a julho de 2005, realizamos pesquisas em materiais impressos, consultas por meios eletrônicos e entrevistas com gestores, ex-gestores e chefes de setores de Bio-Manguinhos e do Programa Nacional de Imunizações e *Benchmarking* com uma indústria farmacêutica produtora de medicamentos.

Benchmarking é um processo contínuo de avaliação dos produtos, serviços e processos de trabalho de organizações que são reconhecidas como representantes das melhores práticas, com a finalidade de introduzir melhorias na organização (*The Xerox Corporation, 1979*). Pode, também, ser definido como “melhoria de práticas e processos aprendendo com os outros” (PSBS, 2005).

Os métodos aplicados foram importantes para identificar os elementos essenciais e orientar o diagnóstico / inventário das atividades de interesse para a presente Dissertação. Com base na análise dos dados das diferentes fontes apresentadas a seguir, foi proposto um sistema de vigilância pós-comercialização das vacinas produzidas em Bio-Manguinhos

2.1. Materiais Impressos

Os materiais impressos verificados constituíram-se por legislações nacionais (Brasil, 1976; 2000), manuais de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação e dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (Brasil, 1998; 2001b), obras específicas (Anthony & Sutton, 1999; Benchimol, 2001; Chen *et al.*, 2004; Monath, 2004), relatórios não publicados de investigação e análise de eventos adversos pós-vacinação contra Meningite em Campinas (Kalil *et al.*, 1996; Martins & Morel, 1998), periódicos (Vasconcelos *et al.* 2001; Martins & Maia, 2003; Galler *et al.*, 2001; Rabello *et al.*, 2002), dissertações e teses (Ferreira, 2004; Freire, 2004; Leal, 2004; Silva, 2004; Martins, 2000; Freitas, 2003), e relatório de investigação e análise de eventos adversos sérios pós-vacinação contra febre amarela (Brasil, 2001a), consulta aos registros históricos de atividades pós-comercialização para as vacinas produzidas por Bio-Manguinhos, elaborados nos últimos cinco anos pela Assessoria Clínica e Médica, após investigação e análise dos eventos adversos conhecidos.

Observaram-se também, os dossiês de produtos comercializados e encaminhados anualmente para a OMS, com informações sobre a pós-comercialização destes produtos, com ênfase na segurança, elaborados pela Vice-diretoria de Produção. E além de relatórios técnicos, consultaram-se ainda relatórios anuais de atividades de Bio-Manguinhos para conhecimento de dados históricos de comercialização de vacinas.

Importante ressaltar que, a revisão do material obtido das fontes apresentadas a seguir não pretendeu ser exaustivo, porém suficientemente abrangente para subsidiar a análise preconizada pelos objetivos.

2.2. Meios Eletrônicos

Os meios eletrônicos apresentaram-se como relevante fonte de consulta de informações para a realização desta Dissertação. Foram consultadas, assim, por meio de INTERNET, os portais eletrônicos de agências regulatórias, como a dos Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA 2004a; 2002a; 2003), da União Européia, *European Agency for Evaluation of Medicinal Products* (EMEA, 2004; 2003; EUDRAVIGILANCE, 2004) e da agência regulatória brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2004; 2004a; 2003), com o objetivo de descrever a atuação regulatória dessas Agências junto às empresas, para o conhecimento do perfil de segurança dos produtos pós-comercialização.

Acessaram-se igualmente os portais eletrônicos de instituições como o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, *Center for Disease Control* (CDC, 2005), do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, *National Institute of Health* (NIH, 2002), e de organismos internacionais como a Organização Mundial da Saúde, *World Health Organization* (WHO, 2004; 2005a; 2004a, 2005, 2003a; 2003; 2004d; 2004b; 2004c, 2004e) e a Organização Panamericana da Saúde (OPAS, 2000). Embora os organismos internacionais não atuem no mesmo nível de regulação que as ARNs, foram incluídos, como fonte de informação, por exercerem grande influência na organização das empresas, dos programas nacionais de vacinação e no fortalecimento da atividades regulatórias dos países em desenvolvimento

Além destes, examinaram-se artigos em periódicos (Marash, 2003) e de jornal internacional (Washington Post, 2003). A página eletrônica de Bio-Manguinhos também constitui importante fonte de informações.

2.3. Entrevistas

Além das fontes acima descritas, informações foram obtidas por meio de entrevistas gravadas, com o consentimento formal dos entrevistados, através de Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 3), assinado. As entrevistas buscaram levantar informações não publicadas ou documentadas, mas consideradas relevantes para compreensão do processo sob análise.

Foram gravados em fitas cassetes, transcritas e digitadas para posterior utilização dos informes, comentários e idéias, sem mencionar o nome dos autores, identificados por “comunicação pessoal”.

Tiveram por base, um roteiro para orientação do entrevistador/pesquisador na formulação das perguntas (anexo 4), sendo estas últimas, adaptadas de acordo com a atuação profissional de cada entrevistado no tema da dissertação.

Delas participou um total de oito profissionais: cinco deles de Bio-Manguinhos (um gestor, um ex-gestor, dois chefes de departamentos e um chefe de assessoria). Mostraram-se essenciais para o levantamento de informações que identificaram os passos (que são ou foram seguidos), especificamente com o intuito de vigilância pós-comercialização, assim como aquelas que contribuem (ou contribuíram) para essa vigilância. Por meio das entrevistas buscou-se, também, conhecer a evolução da implantação das atividades bem como o fluxo da entrada e saída de informações relacionadas à pós-comercialização, atual na Unidade.

Os demais entrevistados foram: um gestor e um ex-gestor do PNI e um gerente do PASNI, na busca de dados sobre a evolução da Vigilância de Eventos Adversos e do processo de criação do Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV / PNI) – como a sua situação atual, seus sucessos e suas limitações.

O critério para escolha desses profissionais baseou-se na sua atuação frente às questões relacionadas a eventos adversos, cerne deste trabalho. Os entrevistados⁹ selecionados ocuparam posições estratégicas em momentos decisivos tanto para o PNI como para Bio-Manguinhos.

2.4. Benchmarking com Empresa Farmacêutica Privada

Realizou-se o processo de estabelecimento de referências para estruturação de sistemas de vigilância pós-comercialização (*benchmarking*) com dados de uma empresa farmacêutica privada multinacional, objetivando a análise das práticas de vigilância pós-comercialização e do Sistema de Farmacovigilância. A utilização desta fonte de informação é importante para compreensão de como o setor regulatório vem exigindo, do setor produtivo (representante legal pela comercialização dos produtos) a adoção e o cumprimento de medidas, como o monitoramento de eventos adversos para a utilização segura dos seus produtos.

⁹ O perfil dos entrevistados encontra-se no anexo 5.

A escolha dessa empresa justificou-se não só pela inexistência de empresa nacional produtora de vacinas com prática de vigilância pós-comercialização estruturada, mas também pela dificuldade de contatar empresas internacionais fabricantes de vacina, que comercializam os seus produtos no mercado brasileiro.

Efetuiu-se entrevista com responsáveis pelo setor de Farmacovigilância e rede de trabalho para a área médica da Empresa, para conhecimento das atividades desenvolvidas. Apresentaram-se a equipe de trabalho e as atividades de cada profissional envolvido. Foram utilizados, na apresentação durante a entrevista, recursos computacionais e impressos com os *Guidelines* que orientam a condução das ações a serem tomadas, como a elaboração de relatórios para órgãos regulatórios nacional e internacionais. Tal material utilizado foi cedido pela responsável pelo setor. A página eletrônica da empresa forneceu, também, acesso a informações detalhadas sobre produtos e serviços disponíveis em todas as filiais, considerando a especificidade de cada país.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste item, apresentaremos os resultados dos diagnósticos das atividades pós-comercialização de vacinas, realizadas por meio de revisão bibliográfica, levantamento de documentos / relatórios e entrevistas.

A apresentação e a análise (dos dados coletados) foram efetuadas com o objetivo de averiguar como:

- as agências regulatórias, tanto internacionais como a nacional, e a OMS vêm atuando em vigilância pós-comercialização, frente às respectivas legislações e recomendações;
- o PNI atualmente coleta dados de eventos adversos pós vacinação;
- Bio-Manguinhos está implantando, frente aos desafios impostos, tanto pela legislação nacional como pela internacional, as ações de pós-comercialização de vacinas.

3.1. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Internacional

A atuação regulatória sobre produtos para uso humano, no âmbito internacional, tem se dado de forma bastante intensa, principalmente no que diz respeito à segurança de produtos medicinais, sejam fármacos ou biológicos. Dentre os biológicos, destacamos as vacinas, cujo monitoramento da segurança tem levado à melhoria da qualidade dos procedimentos e processos, fato considerado primordial para a garantia da confiança do público na vacinação.

Ora, nos locais onde os programas de vacinação são bem sucedidos, a morbimortalidade por doenças imunopreveníveis reduz-se drasticamente. Com isso, a se considerar que nenhuma vacina é perfeitamente segura, os eventos adversos pós-vacinação têm recebido crescente atenção, tanto da comunidade médica como do público em geral, pois podem afetar a estabilidade dos programas de vacinação. Esse fato tornou-se um dos motivos para a baixa tolerância aos eventos adversos pós-vacinais, observado em todo o mundo (Martins & Maia, 2003). Daí, a vigilância sobre a segurança de vacinas mostra-se cada vez mais complexa (Chen, 1999).

A Figura 1.1, adaptado de Chen *et al.* (2004), demonstra com bastante clareza, a evolução das doenças imunopreveníveis, observando-se a redução de sua incidência pelo aumento das coberturas vacinais, seguida do aumento da frequência de reações adversas causadas pelas vacinas, ou de eventos adversos associados à vacinação.

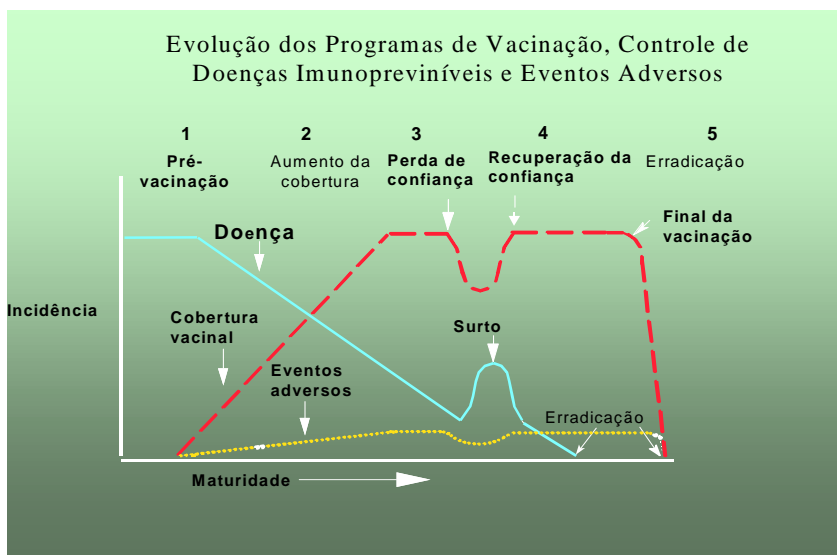


Figura 1.1- Evolução dos Programas de Vacinação, Controle de Doenças Imunopreveníveis e Eventos Adversos (adaptado de CDC/Department of Health and Human Services apresentado por Robert Chen na Conferência Nacional de Imunizações - NIC, 2002) (Chen *et al*, 2004)

Dentre os sistemas internacionais de vigilância de eventos adversos pós-vacinação, podemos citar o VAERS, o programa nacional de vigilância da segurança de vacinas nos Estados Unidos. Desenvolvido como uma consequência do *National Childhood Vaccine Injury Act* de 1986, é, atualmente, administrado conjuntamente pelo FDA e pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). Configura um sistema cujo objetivo é detectar possíveis sinais de eventos adversos associados com vacinas, além de coletar e analisar informações provenientes de notificações de eventos adversos.

A notificação dos principais eventos adversos ocorre, em sua maioria, de forma espontânea, através dos relatos encaminhados pelos produtores e por meio das notificações voluntárias recebidas pelo VAERS provenientes de pacientes, pais, profissionais de saúde, farmácias ou qualquer outro segmento da sociedade. Tais pessoas são encorajadas a notificar eventos adversos, mesmo que não acreditem que estes se devam à vacinação.

A página do VAERS na INTERNET (<http://www.fda.gov/cber/vaers>) é importante ferramenta, para a informação da comunidade médica e do público em geral, acerca dos alertas de segurança para vacinas e para notificação voluntária, sendo o formulário disponibilizado *on line*. Além dessa forma de notificação, são distribuídos, anualmente, entre seguradoras e profissionais de saúde, mais de 200.000 formulários, como incentivo à notificação.

Verifica-se que, com tais medidas, o sistema tem captado um grande número de dados, então analisados pelos técnicos do CDC e FDA e utilizados para identificar eventuais problemas de segurança com as vacinas. Com esse exame, recomendam-se ações que garantam mais segurança aos produtos e proteção à saúde pública que, após cuidadosa

investigação em conjunto com o produtor, vão desde alertas e precauções sobre a utilização dos produtos em bulas e rótulos, recolhimento de lotes em comercialização, até a retirada temporária (ou definitiva do mercado dos produtos que possam colocar em risco a saúde da população, como, por exemplo, a suspensão de comercialização da vacina contra Rotavírus (Rotashield™) da empresa farmacêutica Wyeth).

Observa-se, também, que a pressão das indústrias farmacêuticas – no intuito de acelerar a entrada no mercado de novos medicamentos e vacinas – leva o FDA (e outras ARNs) a autorizarem a comercialização destes produtos enquanto a qualidade e segurança dos mesmos estão sendo estudados (*Fast Track Products*). Claro que essas iniciativas introduzem maior risco à utilização desses produtos, fazendo-se mister uma vigilância muita bem estruturada tanto das agências regulatórias quanto das indústrias (Marash, 2003; Washington Post, 2003; FDA, 2004a). Essa vigilância contribuirá para a avaliação e para o gerenciamento de riscos e melhoria na qualidade de informação disponível para os consumidores

A parceria entre o FDA e as indústrias ocorre com programas de treinamento e assistência, por meio do *Manufacturers Assistance and Technical Training Branch* (MATTB) do FDA, para pequenas e grandes empresas, e associações com atividades farmacêuticas, visando responder questões relacionadas com a política e procedimentos do órgão regulatório. Essa assistência está disponível em diversas áreas, incluindo informações sobre pesquisas clínicas, procedimentos para relatos de eventos adversos, requerimentos e guias para submissão eletrônica dos relatos de casos, entre outros. Objetiva-se, evidentemente, facilitar o desenvolvimento efetivo de todos os produtos regulados pelo CBER.

Desde o estabelecimento da ICH em 1990, a fim de garantir o atendimento às crescentes exigências regulatórias, foram elaborados e disponibilizados, para as indústrias, guias (*Guidance for Industry*) com orientações para organização e realização das diversas atividades preconizadas pelo ICH, com foco para qualidade, eficácia e segurança. Recentemente, foi incluída, como objeto para harmonização entre as partes, a implementação conjunta de atividades pós-comercialização (no âmbito regulatório/indústria), com elaboração de relatórios de farmacovigilância com informações consolidadas sobre a segurança dos produtos.

Na União Européia, cabe a autoridade regulatória de cada País Membro, a responsabilidade de identificar possíveis alertas dentre as informações que surgem em seu território. Contudo, é muito importante – tanto para o notificador quanto para a agência regulatória européia (EMA) – dispor da totalidade das informações relativas a eventos adversos graves associados a medicamentos registrados, para que se tenha uma visão global da segurança destes medicamentos.

O dispositivo legal que criou o EMEA prevê, com clareza, as obrigações de todos os atores envolvidos: as empresas detentoras de autorização para comercialização (Marketing Authorization Holder – MAHs), os Países Membros e a EMEA.

Cabe aos MAHs a obrigação de comunicar, em até quinze dias, todas as reações adversas ocorridas na União Européia, para o País Membro, onde a mesma foi verificada. No caso da reação adversa ter sido registrada fora da União, os MAHs têm o mesmo prazo para a referida comunicação (no caso, a todos os Países Membros). Cabe, ainda, aos MAHs submeterem semestralmente, a EMEA e aos Estados Membros, o Relatório Atualizado Periódico de Segurança (*Periodic Safety Update Report – PSUR*), durante os primeiros dois anos seguintes à autorização de comercialização do produto e, anualmente, nos três anos posteriores.

Nesse contexto, a criação do *Eudravigilance* em 2001, constitui um marco importante para o sistema europeu de vigilância pós-comercialização. É a rede de processamento e o sistema de gerenciamento do banco de dados que objetiva a troca, o ordenamento e a avaliação de Relatórios de Segurança de Casos Individuais (*Individual Cases Safety Report - ICSRs*), relativos aos medicamentos registrados no âmbito da União Européia. Com isso, viabiliza-se a troca de informações sobre segurança de produtos entre os países, dado que o assunto é considerado de alta prioridade. Nesse sistema, a notificação de eventos adversos é realizada pelos profissionais de saúde ou pelos produtores (empresas detentoras dos direitos de comercialização – MAHs).

A *EudraVigilance* é um componente chave de auxílio ao trabalho da EMEA, bem como na supervisão do desempenho dos medicamentos registrados na União. O fácil acesso ao banco de dados sobre farmacovigilância e, em especial, todas as informações relativas aos eventos adversos relacionados aos produtos registrados, permitem a tomada de decisões que garantem a sua segurança e eficácia.

Além do mais, através da rede de processamento de dados da *EudraVigilance* é realizada a transmissão de informações, de forma bastante rápida, principalmente aquelas relativas às reações adversas graves, entre todas as ARNs que fazem parte da União, pois, a partir de 20 de novembro de 2005, todos os ICSRs deverão ser submetidos eletronicamente.

3.2. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto da Organização Mundial da Saúde.

Cumprе ressaltar que a atuação das Agências das Nações Unidas, OMS e OPAS, com relação à vigilância pós-comercialização de vacinas, tem ocorrido por meio do fortalecimento

de órgãos regulatórios e capacitação de técnicos de programas de imunização em segurança de vacinação, especialmente àqueles de países em desenvolvimento.

Todavia, o declínio das doenças imunopreveníveis, os avanços tecnológicos e a contínua expansão nos conhecimentos sobre vacinas, têm suscitado muitos questionamentos e pesquisas sobre a segurança na vacinação, criando, às vezes, um clima de preocupação nos programas. Também alegações a respeito de eventos adversos relacionados com as vacinas, que não são rapidamente e efetivamente tratadas podem prejudicar a confiança nelas.

Em razão dessa preocupação, a OMS – através de seu Departamento de Imunização, Vacinas e Produtos Biológicos – estabeleceu, em 1999, um projeto prioritário para segurança em imunização (*Priority Project on Immunization Safety*), assessorado pelo *Steering Committee of the Priority Project* e o Comitê Assessor Global para Segurança de Vacinas (GACVS). A meta é responder com prontidão, eficiência, independência e rigor científico, às questões de importância global relacionadas a segurança de vacina. O Comitê tem dado, por exemplo, especial atenção às dúvidas sobre o risco de esclerose múltipla pós-vacinação contra Hepatite B e a segurança quanto à utilização de adjuvantes em vacinas, prestando esclarecimentos em sua página eletrônica sobre essas questões WHO (2004a).

A OMS é um organismo de referência internacional, que recomenda procedimentos e técnicas em diversas áreas de interesse. Entre elas, o cuidado com as vacinas, desde o processo produtivo até o ponto de utilização. Por meio do Departamento de Imunização, Vacinas e Biológicos, atua na regulação de vacinas assessorando Autoridades Regulatórias Nacionais, Laboratórios Nacionais de Controle de Qualidade, Programas Nacionais de Imunização, sempre em permanente e estreita colaboração com produtores de vacina. Também, procura assegurar que Países Membros desenvolvam sistemas funcionais para garantir que somente vacinas, que cumpram com os padrões internacionais de qualidade, segurança e eficácia, sejam utilizadas em seus programas de vacinação (WHO, 2004b). A atuação da OMS tem sido direcionada, portanto, para o fortalecimento das autoridades nacionais nas atividades regulatórias tradicionais e, também, para regulação das novas vacinas que estão sendo introduzidas no mercado.

O fortalecimento das ações regulatórias junto às agências dos respectivos países tem-se dado a partir de um inventário dos pontos fortes e fracos do sistema. Todos os esforços iniciam-se com as etapas de fortalecimento dos processos através 1- de *benchmarking*; 2- avaliação das atividades em andamento; 3- avaliação do nível de implementação das atividades regulatórias consideradas críticas; 4- elaboração de um plano de desenvolvimento institucional que direcione ações de melhoria e implementação do plano, em parte através do

Global Training Network (GTN)¹⁰ e 5- monitoramento do progresso desta implementação através de acompanhamento regular (WHO, 2004b).

A implantação das ações regulatórias, para novas vacinas, vem enfatizando as necessidades em curto prazo, como a autorização e condução de pesquisa clínica, avaliação dos dados resultantes desta e registro de novos produtos, em países nos quais a experiência regulatória é extremamente limitada. A fim de acelerar a implantação da proposta, foi criada, em 2004, uma rede, *Developing Countries Vaccine Regulators Network* (DCVR), com a missão de promover e apoiar ações regulatórias nos países em desenvolvimento, incluindo Brasil (WHO, 2004 f).

A OMS, também, preocupa-se com a qualidade das informações veiculadas acerca de segurança de vacinas. Sabe-se que a mídia eletrônica é uma grande fonte de informações úteis em vários assuntos, mas também de informações duvidosas. No que diz respeito à segurança em vacinação, ocorre o mesmo. Então, com a finalidade de minimizar os efeitos danosos resultantes de informações duvidosas, a OMS, através do GACVS, assiste os interessados na identificação, recomendando *sites* que cumpram com os requisitos de Boas Práticas de Informação (WHO, 2005).

A exemplo das orientações fornecidas pela OMS, a OPAS, através do Grupo Técnico Assessor, recomenda o uso de vacinas de qualidade assegurada pelos programas de imunização, atua no fortalecimento do sistema de controle de qualidade de vacinas na Região das Américas, utilizando uma rede de laboratórios certificados, responsáveis por este controle e, também, pela harmonização de procedimentos regulatórios de ARNs de todos os países (OPAS, 2000).

Espera-se que as Agências OMS e OPAS desempenhem um papel importante neste processo, facilitando o diálogo entre a comunidade científica, a indústria e as ARNs, no estabelecimento de padrões que assegurem ações regulatórias eficientes, nesta área considerada tão complexa que é a vigilância de eventos adversos pós-comercialização – cuja investigação e análise necessitam ser documentadas e toda informação, disponibilizada ao público.

¹⁰Em junho de 1996, foi criado o *Global Training Network* (GTN), com a finalidade de prover recursos educacionais (treinamentos) aos profissionais que atuam em ações regulatórias e produção de vacinas em todo mundo. Para isso estabeleceu centros de treinamento que oferecem a cada ano, cursos regulares em vigilância de eventos adversos pós-imunização entre outros (WHO, 2004b).

3.3. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Nacional

A partir das fontes consultadas, a página eletrônica da ANVISA e a entrevista com o responsável pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM) à Revista *Pharmácia Brasileira* (Dias, 2002), não foi encontrado registro de ação de monitoramento de eventos adversos para vacinas comercializadas no Brasil (Brasil, 2003).

Acredita-se que a não-atuação da UFARM na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, até o momento, deve-se ao fato de ser uma unidade recém-criada (2001), cuja estruturação, ainda, está em processo de consolidação para as atividades voltadas para fármacos. Tal fato tem favorecido a não-implantação de vigilância pós-comercialização pela maioria dos laboratórios produtores nacionais. Conseqüentemente, não há o cumprimento da Lei nº 6.360, publicada no DOU de 24 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos e outros produtos, e o que se determina no artigo 79: “Todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente” (Brasil, 1976).

O controle e as discussões sobre segurança de vacinas devem ser compartilhados entre os órgãos que fazem o controle de doenças e realizam a vacinação, sendo, portanto, indispensável a participação da ANVISA na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, em conjunto com o PNI, para a tomada de decisões sobre a utilização do produto, uma vez que estas vêm sendo estabelecidas, de forma isolada, pelo PNI, que atualmente promove ações de vacinação, adquire e distribui os imunizantes, além da vigilância de eventos adversos pós-vacinação.

3.4. Atividades Pós-Comercialização no Contexto do Programa Nacional de Imunizações

O Programa Nacional de Imunizações implementou a vigilância pós-comercialização de vacinas, a partir da criação, em 2000, do Sistema de Informação em Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV). Este é um sistema passivo, isto é, recebe notificação espontânea similarmente ao sistema americano (Brasil, 2003a) e tem captado possíveis reações adversas graves e raras, como Meningite Asséptica (Vacina Tríplice Viral), Evento Hipotônico Hiporresponsivo (EHH) (Vacina contra DTP) e Infecção Viscerotrópica com falência múltipla de órgãos (Vacina contra Febre Amarela), levando a estudos de pós-comercialização para melhor conhecimento sobre as ocorrências.

3.4.1. Eventos Adversos na História da Vacinação no Brasil

As ações de vacinação no Brasil começaram a tomar fôlego na década de 70, após a bem sucedida campanha de erradicação da varíola. Na referida campanha, tratou-se de estabelecer critérios para assegurar a qualidade, em termos nacionais, para uso do produto. A vacina utilizada era analisada pelo laboratório de referência no Canadá. Como se tratava de vacina altamente reatogênica, cujas reações eram bem conhecidas e já descritas na literatura, durante o trabalho de vacinação em massa foram conhecidos inúmeros casos de eventos adversos pós-vacinação, à época negligenciados. Não havia investigação dessas reações e nem atenção para com os vacinados, que, às vezes, eram acometidos de encefalites pós-vacinais, eventualmente fatais. Quando as reações adversas ocorriam, geralmente uma ou duas semanas após a vacinação, a equipe de vacinadores já havia se deslocado para outro município. Desta forma, o problema ficava com o serviço local de saúde que não tinha estrutura nem conhecimento para prestar o necessário atendimento (Comunicação pessoal, 2004).

A partir da década de 80, as ocorrências de eventos adversos, associados principalmente à vacinação contra DTP, levaram à criação de um sistema de vigilância de eventos adversos pela Divisão de Imunizações da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. Este fato gerou um grande número de notificações, obrigando o PNI a tomar decisões sobre questões que, até aquele momento, não eram ainda discutidas pelo Programa, uma vez que a prioridade era o controle das doenças. Os profissionais se limitavam a avaliar o lote do produto envolvido no evento e retirá-lo do mercado (Comunicação pessoal, 2004).

Algumas tentativas de reverter este quadro, ou seja, iniciar dentro do Programa a vigilância e investigação de eventos adversos pós-vacinação, foram realizadas com o aval de profissionais da Sociedade Brasileira de Pediatria, e de professores de imunologia, como o Dr. Sebastião Barros da Universidade de Brasília. Este último se dedicou à criação de um sistema, que incluía a capacitação de pessoal, não sendo, todavia, bem sucedido. Havia uma grande dificuldade com relação ao conhecimento dos eventos adversos pós-vacinação, que, naquela época não existiam ou não eram devidamente difundidos, tornando-se difícil a discussão com os médicos, e conseqüentemente a investigação dos relatos (Comunicação pessoal, 2004).

A atividade de pós-comercialização no PNI começou a estruturar-se a partir de 1992, com a criação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, com o apoio de diversas entidades de classe, por exemplo, a Sociedade Brasileira de Pediatria. Por intermédio de alguns dos seus membros, que compunham o Comitê Técnico Assessor em Imunizações, tais entidades vieram a participar na elaboração dos primeiros protocolos para investigação de eventos adversos associados à vacinação. Foi reformulado em

1997, com a finalização do Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos (Comunicação pessoal, 2004).

Porém, somente no ano de 2000 as condições ideais de agilidade, qualidade e padronização das notificações, encaminhadas pelas Secretarias Municipais e Estaduais, foram asseguradas com a criação de um sistema estruturado, informatizado – Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) – em parceria com o DATASUS, seguido de um treinamento intensivo da equipe de vacinação e outros técnicos de saúde (Comunicação pessoal, 2004).

Verifica-se, portanto, que a vigilância implantada pelo PNI, teve uma participação importante no conhecimento de eventos pós-vacinais (que resultaram na decisão acima) mostrando a adesão do Programa nas questões relacionadas à segurança da utilização de vacinas. Observem-se, pois, alguns exemplos.

No período de 1999-2001, eventos graves (e raros) ocorridos após campanhas de vacinação contra Febre Amarela (VFA), nos estados de Goiás (1999), São Paulo (2000), Minas Gerais e Rio Grande do Sul (2001) foram detectados pelos sistemas de informação da Secretaria de Vigilância em Saúde.

O primeiro evento ocorrido (Góias) foi, inicialmente, notificado ao sistema de vigilância epidemiológica como Febre Amarela. Após as primeiras investigações realizadas pelos técnicos da FUNASA (especificamente do Instituto Evandro Chagas (IEC) e CENEPI) constatou-se, por meio de técnica de biologia molecular, que a infecção viscerotrópica era pelo vírus vacinal – e não pelo selvagem. Identificado como um evento adverso pós-vacinação, o caso passou a ser investigado, sob a responsabilidade do PNI, em conjunto com o IEC e laboratório produtor (Bio-Manguinhos). Foi constituído um Comitê de Peritos, através da Portaria N° 205/FUNASA, de 11 de abril de 2000, com a participação de pesquisadores nacionais e internacionais, laboratórios de referência e produtor, para avaliar as ocorrências de 1999 e 2000.

O relatório final concluiu que não houve mutação genética ou alteração do fenótipo do vírus, ficando os eventos relacionados aos vacinados, que, provavelmente, apresentavam maior susceptibilidade ao vírus vacinal (Vasconcelos *et al.*, 2001 e Brasil, 2001a). A partir desta constatação, deu-se início a propostas para estudos sobre a genética e a imunidade celular da população, que levem a explicação desses eventos (Comunicação pessoal, 2004).

É indiscutível que a experiência, adquirida no processo investigativo dos eventos associados com a VFA, resultou na geração de conhecimento sem precedente na história recente desta vacina. Todo aprendizado serviu de suporte para que fosse estabelecida uma força-tarefa coordenada pelo PNI, com a responsabilidade da criação de um sistema de

vigilância ativa de eventos adversos para essa vacina. Assim, toda doença febril ictero-hemorrágica após vacinação seria relatada, documentada, e investigada. Uma vez implantado, este sistema (associado ao SI-EAPV) possibilitou o conhecimento de mais um evento adverso fatal associado à vacina contra Febre Amarela no Rio Grande do Sul. Podemos comparar este momento com aqueles vividos por Soper e outros pesquisadores (Benchimol, 2001), na busca pela elucidação dos problemas ocorridos com a VFA durante a implantação da sua produção e da vacinação no Brasil.

Um estudo randomizado comparou, então, a imunogenicidade e a reatogenicidade de três vacinas contra Febre Amarela produzidas em Bio-manguinhos: duas vacinas com dois lotes sementes cepa 17 DD e um lote produzido com lote semente cepa 17 D da Organização Mundial da Saúde.

Em agosto de 2004, o SI-EAPV, detectou o aumento de eventos pós-vacinação (do tipo de hipersensibilidade) após campanha de vacinação contra Sarampo, Caxumba e Rubéola, em período inferior a 3 horas, possibilitando a substituição das vacinas nos postos de saúde, sem comprometimento da campanha (comunicação pessoal, 2004). Isso mostra a capacidade do Sistema em detectar as ocorrências e gerar respostas rápidas, com ações imediatas e satisfatórias, mobilizando todos os participantes.

Dados de cobertura vacinal (Brasil, 2004b), demonstram que estes fatos não resultaram em redução da vacinação. A estratégia adotada pelos gestores do Programa, para esclarecer a população, especialmente em situações como essas, foram fundamentais para consolidar a sua credibilidade do mesmo.

O PNI disponibiliza, ainda, nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE's), outras vacinas para uso em situações específicas, como as resultantes de evento adverso ocorrido na dose anterior ou doenças pré-existentes que contra-indiquem a utilização de uma determinada vacina. Os CRIE's têm realizado um papel importante na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, que é o de complementar a notificação junto ao SI-EAPV (Brasil, 2001b)

Registra-se, também, que a Coordenação Geral do PNI, além de informações técnicas, tem capacitado os coordenadores estaduais de imunizações para sua atuação junto à mídia, informando e, principalmente, buscando espaços e transformando notícias negativas em positivas para o Programa (Comunicação pessoal, 2004). De um modo geral, a participação da mídia tem-se mostrado satisfatória e importante para o êxito das ações de imunização.

Um dos desafios para o Programa é conhecer quais são os eventos, as possíveis causas, como intervir e, sobretudo, responder de forma satisfatória ao público, que necessita sentir-se seguro quando recebe alguma intervenção com o propósito de melhorar sua condição de

saúde. Cabe ao poder público, garantir a segurança da população, informando sobre as ocorrências advindas do uso de vacinas.

Todavia, o SI-EAPV recebe atualmente um grande número de dados (não quantificados), permanecendo a maior parte deles sem investigação adequada, impossibilitando o estabelecimento de relação causal, sendo proposto pelo Comitê Assessor para Eventos Adversos Pós-Vacinação, que somente eventos considerados graves e raros sejam notificados ao Sistema, para evitar sobrecarga do mesmo (Comunicação pessoal, 2004). No anexo1, podemos encontrar a lista de eventos adversos, atualmente, notificados ao SIEAPV.

Assim, mesmo sendo o único sistema de pós-comercialização de vacinas, o SI-EAPV continua a ter a responsabilidade de captar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação, detendo todas as informações sobre esta atividade no País. Contudo, face à estruturação do sistema de pós-comercialização da ANVISA, a Unidade de Farmacovigilância, e a inexistência de sistemas estruturados nas instituições produtoras, os dados ainda não são compartilhados. Representantes da ANVISA e PNI estão discutindo, as diretrizes para o repasse dos dados de eventos adversos (Comunicação pessoal, 2004).

Não foi evidenciado, também, na página eletrônica do PNI, relato dos números de eventos adversos pós-vacinação, notificados para o sistema desde a sua implantação. Atualmente, o SI-EAPV só permite aos coordenadores estaduais de imunizações, o acesso ao banco de dados, por meio de senha, o que sugere uma forma de retroalimentação do sistema.

Para se ter a dimensão de como as empresas internacionais, que obedecem às exigências do FDA e EMEA vêm trabalhando, faremos a seguir, a análise de uma empresa farmacêutica de grande porte que atua há vários anos no Brasil.

3.3. Experiência em uma Empresa Farmacêutica

Conhecer a experiência de farmacovigilância pós-comercialização em uma empresa farmacêutica internacional instalada no Brasil, se deve a necessidade de identificar o estado da arte desta atividade, tendo em vista que, estas empresas são reconhecidas por possuírem sistemas já estruturados, devido, em parte, ao fato delas seguirem a política de segurança já estabelecida por suas matrizes que, sejam de origem americana ou européia, devem atender aos requerimentos regulatórios, respectivamente, do FDA e EMEA.

A escolha desta empresa farmacêutica, denominada “Empresa” de forma a preservar a sua identidade. É uma das empresas internacionais em operação no Brasil, com ampla oferta de produtos farmacêuticos, que, a exemplo de outras empresas do setor, possui um sistema já estruturado, em conformidade com as rigorosas normas do FDA e EMEA, harmonizadas no

International Conference of Harmonization (ICH). O estudo de caso com uma empresa não envolvida com a comercialização de vacinas, não interferiu na análise, uma vez que as vacinas como medicamentos estão submetidas ao mesmo tipo de exigência regulatória.

3.3.1. Gerenciamento Global de Segurança

Por ser uma multinacional, as atividades de pós-comercialização da Empresa no Brasil são orientadas pela matriz e realizadas de forma a cumprir com os requerimentos estabelecidos e harmonizados pela ICH com a participação dos órgãos regulatórios da Comunidade Econômica Européia (EMEA), Estados Unidos (FDA) e Japão, denominados *Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (E2D)*, recomendado para adoção em 12 de novembro de 2003, e *Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs*, recomendado em 06 de novembro de 1996.

Em nível Global, o Gerenciamento do Risco em Segurança de Medicamentos (DSRM) compõe o grupo de Ciências Médicas da Empresa. O gerenciamento do risco de seus medicamentos é realizado através do trabalho conjunto de áreas chaves, para assegurar que o maior número de eventos adversos sejam obtidos dos notificadores, entre elas:

- I) **Grupo de Avaliação Médica Global:** responsável pela revisão dos casos captados pela Central de Operações e pelo estabelecimento das estratégias de vigilância pós-comercialização, relatórios de segurança de produtos, detecção e avaliação de sinais. O grupo está dividido em quatro áreas, sendo duas delas descritas abaixo:
 - **Desenvolvimento e Licenciamento em Farmacovigilância:** responsável por assegurar o cumprimento dos requisitos de farmacovigilância estabelecidos para cada projeto da Empresa e que as informações relacionadas à segurança estejam atualizadas e disponibilizadas para todos que trabalham na área. O grupo também participa, em conjunto com os responsáveis pelos estudos pré-clínicos, no monitoramento e avaliação do perfil de segurança de produtos em desenvolvimento.
 - **Gerenciamento de Dados:** responsável pelo levantamento e fornecimento de dados para o *Post Marketing Drug System (PMDS)*. Além disso, responde a todos questionamentos e solicitações recebidas pelo Grupo de Avaliação ou originadas de profissionais de saúde fora da Empresa;
- II) **Central de Operações:** capta os dados resultantes de notificação espontânea e relatos clínicos obtidos globalmente; avalia os relatos individuais quanto à seriedade do evento, expectativa e causalidade, utilizando o algoritmo de

Naranjo¹¹; codifica os eventos adversos no banco de dados central segundo MedDRA; e distribui os relatórios sobre os relatos individuais para órgãos regulatórios, além de divulgar os comentários da Empresa sobre os eventos;

- III) **Operações com as Filiais:** repassa as políticas, processos, procedimentos e diretrizes globais em segurança de medicamentos para as filiais, estabelece objetivos claros e relevantes, como captura de dados locais, rastreamento e seguimento dos casos ocorridos, gerenciamento de questionamentos locais, submissão aos órgãos regulatórios e relacionamentos com autoridades de saúde locais. O grupo é responsável ainda pelos treinamentos e apoio das filiais em todos os aspectos relevantes da política e dos procedimentos de segurança de medicamentos;
- IV) **Epidemiologia:** fornece informações relativas à incidência e prevalência de eventos adversos em determinados grupos populacionais, resumindo informações extraídas de literatura especializada, desenhando e supervisionando estudos epidemiológicos e estudos para detecção quantitativa de sinais. Fornece, também, taxas de eventos de interesse na população alvo, associados com o produto nos estágios iniciais do desenvolvimento, possibilitando a estimativa precoce dos riscos em decorrência da utilização do produto;
- V) **Gerenciamento de Risco:** tem, como objetivo, a melhoria das condições de segurança de um medicamento, assegurando informações relevantes sobre a questão e gerenciamento de todos os questionamentos e crises;
- VI) **Gerenciamento da Qualidade:** trabalha com os dados obtidos através de auditorias internas e realiza o monitoramento de todas as saídas do sistema no que diz respeito a informações sobre segurança de medicamentos, atuando na interação e solução de problemas. É responsável pelo desenvolvimento e manutenção das políticas, processos, procedimentos operacionais padronizados e diretrizes globais de segurança;
- VII) **Serviço de Atendimento ao Consumidor:** fornece ao sistema um ponto único para a entrada de todos os dados (questionamentos, reclamações, dúvidas, etc.) relacionados a segurança de medicamentos. Da mesma forma, é a única fonte de distribuição de informações relacionadas à segurança de medicamentos.

¹¹ Algoritmo de Naranjo - algoritmos que combinam critérios de inclusão e exclusão para julgar se e como os eventos notificados devem ser considerados entre as reações adversas (Naranjo *et al*, 1981).

3.3.2. Atividades de Farmacovigilância da Empresa no Brasil

A atuação em segurança de medicamentos da Empresa no Brasil, como uma das filiais, está em acordo com as políticas, processos, procedimentos operacionais padronizados e diretrizes estabelecidas em nível global. O setor de Farmacovigilância é o responsável pela monitorização dos eventos e reações adversas relacionadas aos medicamentos em comercialização e por garantir que todos os relatos espontâneos de eventos adversos recebidos pela Empresa, sejam avaliados e reportados de forma adequada. A figura 3.1, mostra como o setor de farmacovigilância está organizado na Empresa.

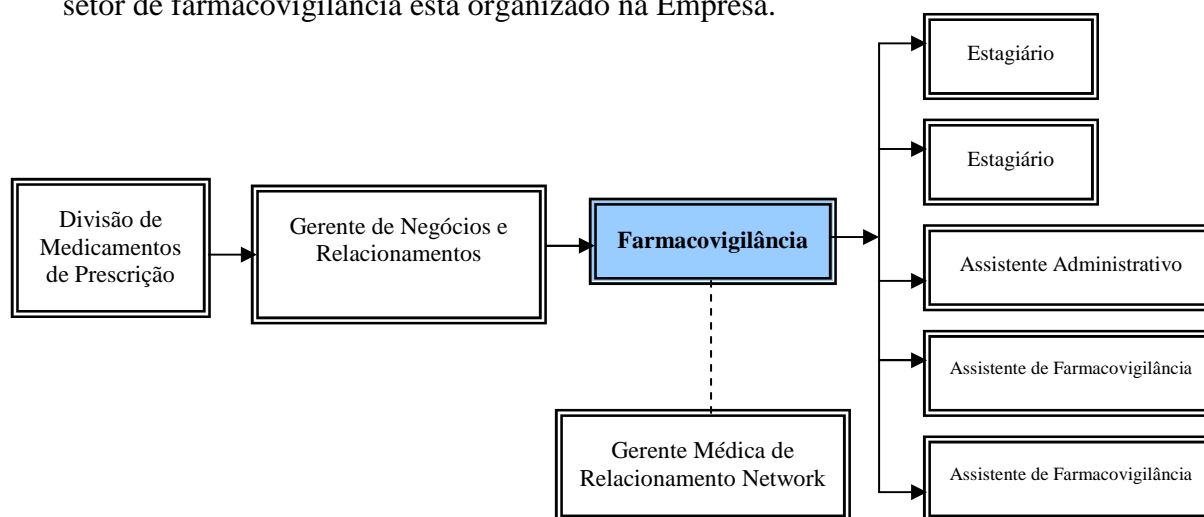


Figura 3.1 – Parte da Estrutura Organizacional da Empresa.

A vigilância pós-comercialização tem uma importância estratégica para a Empresa. Sua política de segurança estabelece, inclusive, que a responsabilidade no assunto não é apenas daqueles que trabalham no setor, mas sim, de todos os funcionários. Todos são orientados para que, ao tomarem conhecimento de um evento adverso, relacionado a qualquer medicamento da Empresa, devem comunicar o fato de imediato à área de farmacovigilância, para que os procedimentos previstos sejam realizados. Todas as áreas que fazem interface com o setor de farmacovigilância, incluindo a força de vendas da Empresa, é periodicamente treinada para solicitar o imediato preenchimento de um formulário de notificação, caso um profissional de saúde suspeite da ocorrência de um evento adverso com um medicamento. A notificação de eventos graves deverá ser comunicada à empresa em até vinte e quatro horas, para que a informação possa ser confirmada e retransmitida à Central de Operações Globais de Segurança em Medicamentos no prazo máximo de 2 dias úteis. A Empresa desenvolveu cursos para treinamento à distância (*e-learning*), para alcançar os envolvidos em outros estados.

Os eventos adversos graves relatados são, portanto, comunicados ao Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, uma vez que o Sistema de Farmacovigilância da

ANVISA ainda está em fase de construção, recebendo, apenas, informações de profissionais de saúde.

O sistema de segurança de medicamentos da referida Empresa estabeleceu os eventos adversos que devem ser comunicados para a Farmacovigilância. Dentre eles, citem-se: qualquer sintoma ou doença, alterações em exames clínicos e laboratoriais, gravidez (alguns medicamentos comercializados pela Empresa são teratogênicos), interação medicamentosa, ausência ou diminuição da resposta terapêutica esperada (eficácia) e erro de administração, entre outros.

Quando as notificações de eventos adversos são devidas à falta de eficácia e a problemas técnicos, o SAC da Empresa providencia a coleta de amostra do produto sob suspeita e encaminha para avaliação pela Garantia da Qualidade. Então, o setor de farmacovigilância encaminha relato e resultados desta avaliação para a matriz (Operações Centrais), e responde para o reclamante. O repasse permanente de informações aos notificadores é instrumento fundamental para o funcionamento do sistema relativo ao conhecimento sobre a utilização dos dados até então fornecidos.

A figura 3.2 mostra o fluxo da comunicação de relatos de eventos adversos organizado pela Empresa, visando ao atendimento aos prazos estabelecidos para comunicação de cada etapa do processo.

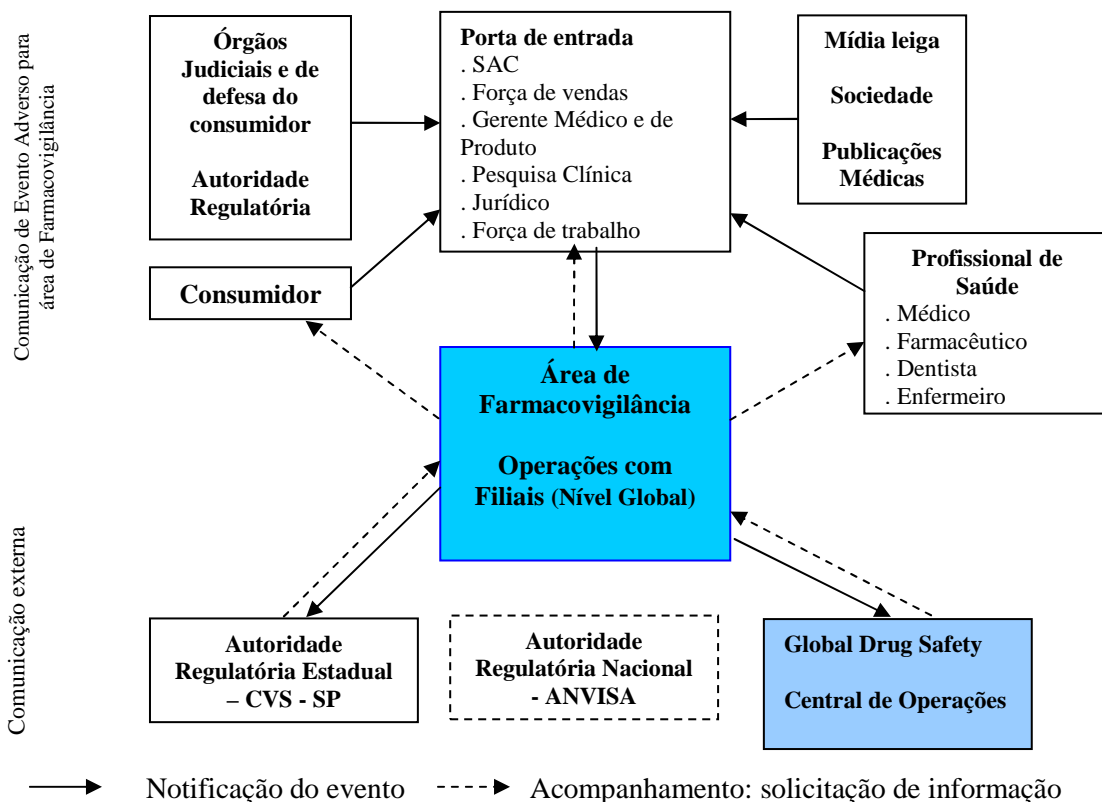


Figura 3.2 – Fluxo de comunicação de eventos adversos estabelecido pela Empresa (adaptado pela autora).

De acordo com as diretrizes estabelecidas pela ICH, a Empresa deve submeter os relatos para Autoridade Regulatória das três partes envolvidas (Europa, EUA e Japão), no prazo máximo de 15 dias. O fluxo estabelecido deve funcionar perfeitamente para assegurar que a matriz cumprirá o prazo, caso contrário a empresa pode ser penalizada. Para assegurar o recebimento do relato, o SAC da Empresa opera 24 horas, além de disponibilizar serviços via INTERNET ou INTRANET.

Observa-se que este complexo sistema de operações, montado pela Empresa para monitoramento da segurança, não é tarefa fácil e nem recente: é, sim, fruto de crescentes exigências regulatórias internacionais. Na verdade configura um processo que se desenvolve há quase cinco décadas, desde o incidente ocorrido na metade da década de 50 com o Laboratório Cutter nos Estados Unidos, seguido pelo desastre com a Talidomida, quando se passou a exigir, dos produtores de medicamentos, mais informações sobre a segurança dos produtos não só para fins de registro como também para a fase pós-comercialização.

3.4. Diagnóstico de Atividades de Vigilância Pós-Comercialização em Bio-Manguinhos

Desde a sua criação em 1976, Bio-Manguinhos tem incorporado melhorias na produção de suas vacinas visando à eficácia e, à segurança, reduzindo os riscos de sua utilização na população.

A partir de 1999, Bio-Manguinhos pôs em prática o desafio de implantar a vigilância pós-comercialização de seus produtos, com a criação da Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) e do Departamento de Relações com o Mercado (DEREM). O conhecimento da ação de seus produtos sobre a população vem sendo utilizado no constante aprimoramento destes (Comunicação pessoal, 2004).

Serão relatadas, então, a seguir algumas ocorrências consideradas de maior significado para a Instituição, que ilustram sua experiência e sua atuação frente aos eventos adversos pós-vacinação.

3.4.1. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Meningite Meningocócica do tipo C (VMMC) em Campinas

Na história recente da FIOCRUZ, nenhum outro evento, como as reações adversas pós-vacinação contra Meningite Meningocócica C em Campinas (SP) em 1996, ocupou a mídia de forma tão desfavorável para esta Instituição. Em uma campanha intensa e de curta duração, fora utilizada uma vacina produzida por Bio-Manguinhos, sendo relatado um número

considerado significativo de eventos adversos, poucas horas após o início da vacinação (Comunicação pessoal, 2004).

Bio-Manguinhos foi informado sobre o ocorrido na campanha de vacinação contra a meningite, pela imprensa e Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Campinas. A referida Secretaria interrompeu imediatamente a vacinação, localizou o lote utilizado e enviou amostras para análise na Universidade de São Paulo (USP).

Bio-Manguinhos investigou de forma retrospectiva, a qualidade da vacina: revisou os resultados do teste de pirogênio realizado, aprovado pelo controle de qualidade interno e pelo INCQS, apontando para uma vacina segura dentro dos parâmetros estabelecidos. Já nos resultados da USP, que utilizou outra metodologia de análise, o *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL), um método alternativo proposto pela OMS para detecção de endotoxina, observou-se valores acima do limite aceitável. Amostras da vacina foram enviadas para o Laboratório Mérieux (França) e FDA. O primeiro respondeu que, se o produto tivesse sido analisado na França por aquela metodologia (teste de pirogênio), também seria aprovado. Já o segundo reprovou a amostra, porque também utilizou LAL. Isto levou a Instituição à realização de estudos para implantação do método LAL para detecção de endotoxina nesta Vacina.

Diante das ocorrências, de grande divulgação, o Ministério da Saúde constituiu uma Comissão Internacional para análise deste episódio (Diário Oficial da União de 09/08/96), com amplo, irrestrito e total acesso às instalações de produção e controle de qualidade, incluindo recursos humanos, para avaliação total do processo, desde o produtor (Bio-Manguinhos) até o controle de qualidade nacional (INCQS).

A Comissão recomendou ao INCQS que solicitasse ao produtor, a adequação dos protocolos de produção para melhor avaliação, e a Bio-Manguinhos, a mudança da tecnologia de produção, fato que já estava sendo providenciado por esta Instituição, com a criação de grupo técnico para desenvolvimento tecnológico de uma nova vacina contra Meningite C – vacina conjugada. Diante destas recomendações, Bio-Manguinhos, a pedido do MS, interrompeu a produção desta vacina. Aproveitou o momento para reformar a área e produção (Comunicação pessoal, 2004). A Comissão, também, considerou que o aumento no número de relatos, provavelmente, foi devido à possível influência dos meios de comunicação, pela interrupção da vacinação (Kalil *et al.*, 1996).

O fato relatado trouxe um grande desgaste para a FIOCRUZ, principalmente para a unidade fabril Bio-Manguinhos, por ter uma grande interface com a sociedade (Comunicação pessoal, 2004). Bio-Manguinhos estava despreparado para lidar com o problema no aspecto da comunicação, ou seja: informação à Secretaria de Saúde, sociedade e imprensa. O ocorrido, porém, serviu para que os dirigentes àquela época despertassem para esta nova

demanda, isto é, a existência de questionamentos relacionados à ocorrência de eventos adversos pós-comercialização dos seus produtos (Comunicação pessoal, 2004). Constatou-se, também, a necessidade de um assessor clínico para participar das investigações dos eventos em conjunto com o PNI e iniciar a vigilância pós-comercialização, fato concretizado no ano de 2000, após ocorrência de outro evento adverso de grande impacto: as reações pós-vacinação contra febre amarela.

3.4.2. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Febre Amarela

Desde a criação de Bio-Manguinhos até 1999, nenhum evento adverso grave pós-vacinação para vacina contra Febre Amarela fora relatado.

O primeiro evento grave (e fatal) ocorreu no final do ano de 1999 na cidade de Goiânia (GO): tratava-se de infecção viscerotrópica pelo vírus vacinal, seguido de falência múltipla de órgãos. Bio-Manguinhos tomou conhecimento do fato através do PNI, que já havia iniciado as investigações, em conjunto com o Instituto Evandro Chagas (IEC) /FUNASA.

Logo após o evento ocorrido em Goiânia, um outro evento semelhante ocorreu na cidade de Americana (SP), no início do ano de 2000. Profissionais da Instituição foram designados para esclarecer aos técnicos da Secretaria Estadual de Saúde - SP, as questões técnicas então levantadas sobre produção da vacina. O ponto inicial de discussão sobre essa ocorrência deu-se acerca da qualidade do produto. Após investigação interna nos registros de produção dos lotes em questão, foi descartada qualquer hipótese de desvio de qualidade (Leal, 2004, comunicação pessoal, 2004).

Para avaliação dos eventos ocorridos em Goiânia e em Americana, então, formou-se uma Comissão Técnico-Científica, sob a coordenação do PNI, com a participação de pesquisadores de outras instituições brasileiras, consultores internacionais, técnicos de Bio-Manguinhos e de outras Unidades da Fiocruz. No âmbito desta avaliação, Bio-Manguinhos passou a receber amostras e técnicos do IEC no Laboratório de Tecnologia Viroológica, para realizar o isolamento e seqüenciamento do vírus vacinal (cepa africana) cuja estrutura molecular e suas diferenças com relação ao vírus selvagem (cepa americana que circula no Brasil) eram bem conhecidas. A identificação do vírus isolado do paciente, e a confirmação que se tratava de vírus vacinal, foi possível com técnicas de biologia molecular. Os testes mostraram que não havia alteração no genoma do vírus, descartando-se a possibilidade de reversão de neurovirulência, fato comprovado pelo estudo com primatas não-humanos (Galler *et al.*, 2001).

Quanto à vigilância ativa para eventos adversos pós-vacinação, estabelecida pelo PNI, é relevante observar a participação de Bio-Manguinhos, sobretudo na definição e na elaboração de um protocolo, bem como na formação de força-tarefa, composta por dez estruturas. Quatro delas, correspondem aos Laboratórios de Tecnologia Viroológica (LATEV) e Imunológica (LATIM); Controle de Neurovirulência (CONEU) e Assessoria Clínica e Médica (ASSCM), pertencentes a Bio-Manguinhos.

Podemos considerar, ainda, que esta experiência constituiu um grande aprendizado para a Instituição, apesar das dificuldades iniciais, pautadas pelo desconhecimento da ocorrência de eventos adversos graves de viscerotropismo causados pela vacina contra Febre Amarela (VFA) – aliás, segundo Chen (1999), era considerada a vacina mais seguras em uso. Contudo, naquele momento, ainda não havia uma estrutura organizada para responder a questionamentos, acarretando dificuldades, felizmente logo ultrapassadas, em função da existência do Sistema Nacional de Eventos Adversos Pós-Vacinação do PNI, que assumiu a coordenação pela investigação dos eventos. Dificuldades gerenciais também já começavam a serem superadas com a reorganização da sua estrutura administrativa.

Isto posto, hoje se verifica que a experiência com pós-comercialização tem proporcionado, a Bio-Manguinhos, maior conhecimento sobre a sua linha de produtos, como por exemplo, o relato de uma ocorrência de *overdose* de vacina contra Febre Amarela em 14 pessoas, em Minas Gerais no ano de 1999, que receberam uma dose de vacina 25 vezes mais concentrada do que o recomendado (Rabello *et al.*, 2002). Este episódio contribuiu para o conhecimento de que doses desta vacina, acima do recomendado, não resultam necessariamente em aumento no número de eventos adversos (Comunicação pessoal, 2004).

De qualquer forma, a detecção e o monitoramento de incidentes com risco potencial de evento adverso por erro de administração do produto, reforçou a necessidade de um sistema de alerta permanente para captar e responder prontamente a esses casos. Outras falhas, relacionadas ao problema descrito ocorreram, e somou-se a outras questões internas para a total mudança na apresentação da vacina, o que facilitou a operacionalização da vacinação e eliminou uma das fontes de erro.

Em qualquer caso, todavia, a história vivida por Bio-Manguinhos tem demonstrado ser indispensável maior empreendedorismo e o estabelecimento de *benchmarking* com parceiros, quer sejam no âmbito da Fiocruz ou fora dela, como forma de implementação das ações de pós-comercialização. Por estar localizado na Fiocruz, que prima pelo desenvolvimento científico na área da saúde, Bio-Manguinhos tem interagido de forma mais intensa com as áreas de epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), as de Biologia Molecular e Virologia do IOC.

3.4.3. Implantação de vigilância pós-comercialização - criação da Assessoria Clínica e Médica e do Departamento de Relações com o Mercado

A criação da Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) em 2000 deu-se em face de necessidade de implantar as atividades de vigilância pós-comercialização de vacinas e de realizar estudos clínicos. Na verdade, esta Assessoria configura um setor que coordena as atividades com a colaboração de profissionais experientes nessa área e, também, arca com as responsabilidades na realização de estudos clínicos para novos produtos, e investigando as ocorrências relacionadas a eventos adversos associados com a utilização de vacinas já comercializados. Desde então, a sua atuação tem sido fundamental, orientando profissionais de saúde para saberem como agir junto à população em situações de emergência ou dúvidas, seja fornecendo respostas diretas ao público, a partir da notificação ou do conhecimento de um evento.

Uma experiência bastante relevante, conduzida pela ASSCM com apoio do PNI, é o Estudo de Vigilância Ativa para Evento Hipotônico Hiporresponsivo (EEH) Pós-vacinação contra Vacina DTP-Hib utilizada no PNI. Este estudo surgiu da necessidade de verificar o aumento de frequência de EHH e outros eventos graves associados à vacinação, fato detectado por meio das notificações recebidas pelo SIEAPV. Representa, realmente, um esforço de Bio-Manguinhos para obter dados adicionais sobre segurança de um dos seus produtos. A iniciativa busca responder, alicerçada em fundamentação científica, a rumores sobre reatogenicidade da vacina. Para tal, constituiu-se grupo coordenador do estudo, composto por profissionais da ENSP, SMS/RJ e ASSCM/Bio-Manguinhos, objetivando a elaboração de protocolos e outras atividades necessárias (por exemplo, supervisão de campo). Além destes, o estudo conta com um Comitê de Monitoramento Externo, composto por *experts*, para julgar os eventos adversos relatados (Comunicação pessoal, 2004).

Felizmente, registro, investigação e análise de episódios, relacionados à segurança das vacinas, estão permitindo a documentação da experiência com os produtos após seu registro e comercialização.

Outro passo para a implantação da vigilância pós-comercialização em Bio-Manguinhos, foi a criação do Departamento de Relações com o Mercado (DEREM), que já atua na vigilância pós-comercialização de reativos para diagnósticos e vacina contra Febre Amarela, comercializadas para a UNICEF, OMS e OPAS (Comunicação pessoal, 2004).

A participação do DEREM, no que diz respeito às vacinas, estrutura-se, principalmente, no recebimento, através do Serviço de Atendimento ao Consumidor – SAC, de notificações relacionadas a problemas com a qualidade dos produtos, por exemplo, relatos

sobre problemas na reconstituição da vacina contra Febre Amarela, ocorridos na Venezuela. As dúvidas foram esclarecidas por um técnico da área da qualidade, que se deslocou para o local, resultando em modificação na bula do produto, com informações mais claras acerca desses procedimentos. Ocasionalmente, o DEREM recebe relatos eventos adversos pós-vacinação ou solicitações de informações sobre vacinas e seu uso, e retransmite para a ASSCM (Comunicação pessoal, 2004).

Porém, o fluxo de entrada de dados sobre eventos adversos e a inexistência de um banco para armazenamento dos mesmos, em Bio-Manguinhos, ainda se mostra descentralizado, o que prejudica, indiscutivelmente, a consolidação das informações de segurança das vacinas (Bio-Manguinhos, 2005). Isto se dá, porque os eventos adversos graves, associados com vacinas fornecidas por Bio-Manguinhos, são informados com base no relacionamento interpessoal com os gestores da Instituição, ficando as demais ocorrências registradas apenas no PNI, o que dificulta, de fato, o conhecimento do perfil de segurança dos produtos e a elaboração de relatos ao órgão regulatório.

Outro ponto importante, identificado no sistema de vigilância pós-comercialização de Bio-Manguinhos, é a falta, no procedimento operacional padronizado adequado, de um fluxograma das etapas do processo, que descreveria as ações a serem executadas e fixaria as responsabilidades de cada setor envolvido, por exemplo, no recebimento e na investigação dos eventos adversos, especialmente os graves, importantes para assegurar a qualidade dos resultados obtidos. Também foi detectada baixa efetividade na comunicação das informações geradas pós-investigação dos eventos, resultando na falta de integração entre os envolvidos na atividade de pós-comercialização, dificultando a sua adequada sistematização (Relatórios internos).

Contudo, um fato deveras importante não pode ser esquecido: todas as experiências têm sido transformadas em aprendizado pela busca da melhoria da qualidade dos produtos, resultando em maior benefício tanto para os que buscam a sua utilização quanto para aqueles que viabilizam – os profissionais de saúde.

4. CONTRIBUIÇÕES PARA O SISTEMA DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO EM BIO-MANGUINHOS

Os dados obtidos sugerem a necessidade de implantação de um sistema estruturado de vigilância pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos.

Observa-se que as atividades de pós-comercialização vêm sendo implantadas em resposta às exigências tanto da legislação nacional quanto da internacional, estabelecida pelos organismos reguladores e acreditadores, e aos episódios de eventos adversos, que, pela frequência ou gravidade (e caráter inusitado) levaram no passado à revisão de práticas de produção e controle de qualidade. Porém, eventos adversos graves ocorridos com vacinas produzidas por Bio-Manguinhos, têm exigido maior atenção com a segurança.

Espera-se que as contribuições fornecidas neste trabalho possam vir a auxiliar a melhoria do sistema de vigilância pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos, resultando na geração de informações relevantes para estabelecer o perfil de segurança das vacinas comercializadas, em nível nacional e internacional, tornando o seu uso mais seguro.

A integração entre os setores estratégicos – como ASSCM, DEREM, Vice-Diretorias de Qualidade, de Desenvolvimento Tecnológico e Produção – , emitirá, certamente, respostas adequadas e oportunas para o público, clientes (PNI, OMS, OPAS, UNICEF), profissionais de saúde e Autoridade Regulatória Nacional (ANVISA).

Com base na experiência de Bio-Manguinhos em tecnologia de informação, Serviço de Atendimento ao Cliente e Comunicação Interna – e aproveitando o momento quando a Instituição está desenvolvendo um sistema que permite a integração e o gerenciamento de todos os processos – vai se propor um modelo para a vigilância de eventos adversos pós-comercialização, representado pela figura 4.1, que para melhor entendimento, será dividido em três partes (4.1a, 4.1b e 4.1c).

Para construção da figura, utilizou-se um *software* denominado *Aris Tool Set* versão 6.0 (Cadeia de Eventos realizada por Processo - EPC), uma vez que esse tipo de representação já é utilizado por Bio-Manguinhos para entendimento dos processos internos com vistas à sua modelagem. A legenda para entendimento dessa figura encontra-se no anexo 6.

Os componentes deste processo estão apresentados a seguir.

4.1. Sistema de Vigilância Pós-Comercialização

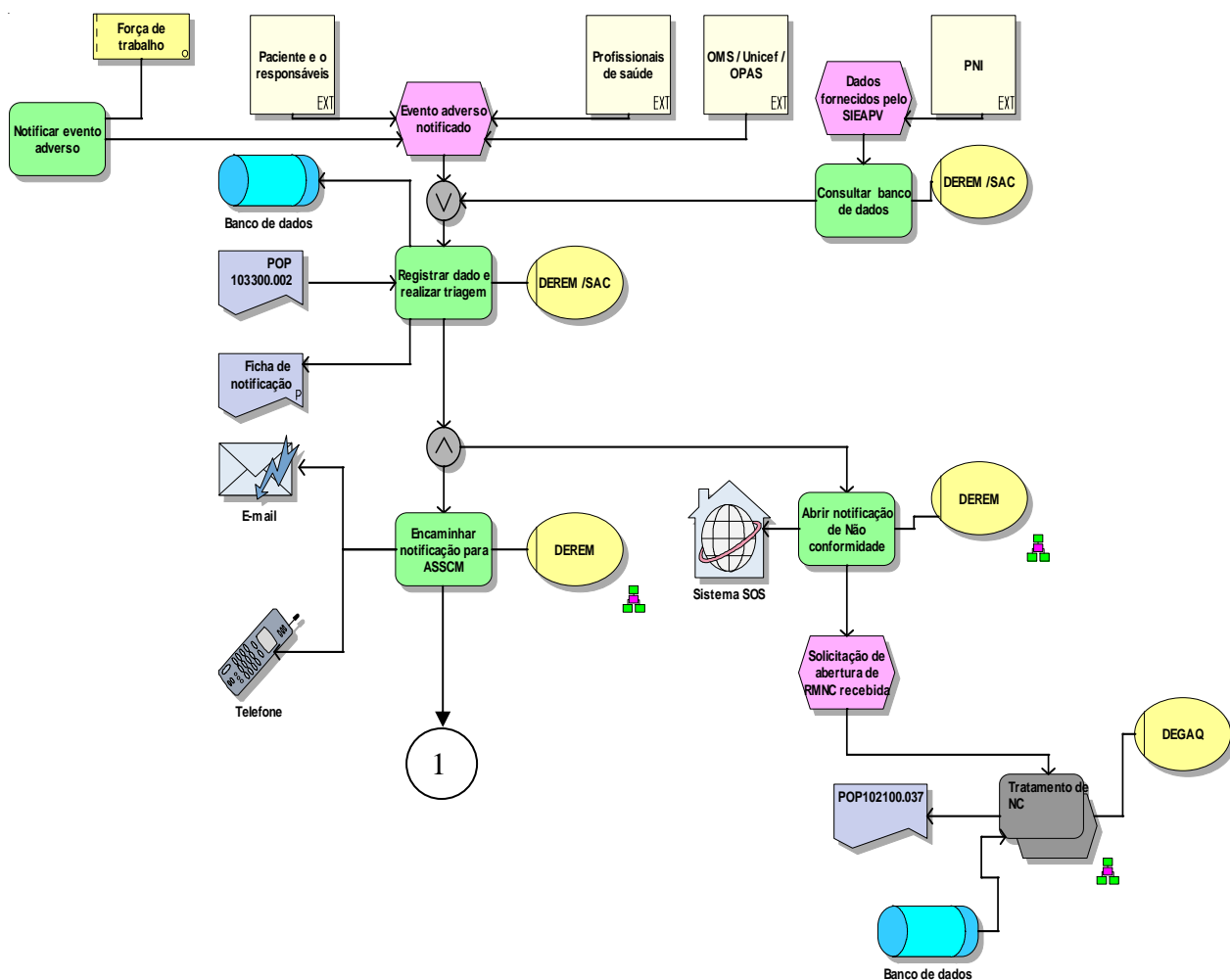


Figura 4.1a – Etapas do processo realizadas pelo DEREM e DEGAQ.

4.1.1. Entrada de dados no sistema

1. Registro e Triagem das Notificações

Propõe-se que a notificação dos eventos adversos, provenientes das diversas fontes (conforme figura), seja centralizada no SAC, localizado no DEREM, serviço obrigatório em todas as empresas farmacêuticas a partir da publicação da Portaria nº 802, de 8 de outubro de 1998 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (Brasil, 1998a). Tal centralização revela-se absolutamente relevante já que proporcionará o registro adequado dos relatos de eventos adversos e evitará a dispersão dos mesmos, como ora ocorre, possibilitará a sua pronta investigação e análise, e avaliará a necessidade de ações para a melhoria. Com isso, vai-se, também, estabelecer a quota de responsabilidades de cada setor envolvido, registrada em um fluxo de comunicação que garanta melhor qualidade no

atendimento e que contribua efetivamente para potencializar o nível de conhecimento e participação de todos os envolvidos no processo.

Como o SIEAPV constitui-se no único banco de dados sobre eventos adversos pós-vacinação, considera-se que o PNI será a mais importante fonte de alimentação do sistema de Bio-Manguinhos. Além dessa fonte, outras como profissionais de saúde, pacientes e/ou responsáveis, Agências das Nações Unidas, publicações científicas, mídia não especializada, estudos de pós-comercialização, funcionários e setores de Bio-Manguinhos. Outras Unidades da FIOCRUZ (através de contato telefônico, fax, cartas, e-mail), também poderão ser responsáveis pela notificação dos eventos de interesse, definidos para cada produto.

Já na operacionalização do sistema, o registro do evento adverso assume um dos principais papéis: o formulário de notificação é um instrumento primordial para o sucesso da operação devendo apresentar-se como um instrumento simples e objetivo que contenha informações básicas sobre a identificação do paciente, sobre a vacina utilizada o(s) evento(s) adverso(s) ocorrido(s) e sobre a identificação do notificador. O modelo de formulário proposto para Bio-Manguinhos encontra-se no anexo 7.

Essa operação deverá ser realizada em conformidade com Procedimento Operacional Padronizado (POP) nº 103300.002, já descrito pelo DEREM.

Na operação de triagem, as notificações serão avaliadas pelo SAC, se resultantes de um evento adverso, ou se resultantes de reclamação devido à falta de qualidade do produto sem relato de evento adverso (por exemplo, erro na identificação do produto). Todas as ocorrências de eventos adversos serão encaminhadas aos setores descritos no item seguinte.

2. Encaminhamento da Notificação para Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) e Departamento de Garantia da Qualidade (DEGAQ)

Como anteriormente sugerido, as notificações recebidas serão encaminhadas para ASSCM e DEGAQ para as respectivas análises através de e-mail ou telefone. Se o relato estiver associado apenas a um problema de qualidade do produto, em cumprimento ao POP nº 102100.037 (Investigações, Tratamento de Não-Conformidade e Tomada de Ações Corretivas e Preventivas), o DEGAQ recebe a notificação, juntamente com comunicação de não conformidade via INTRANET. A seguir, providenciará a abertura de Relatório de Melhoria de Não-Conformidade (RMNC) para investigação e análise da mesma. Caso seja pertinente, o DEGAQ solicitará reanálise da vacina, utilizando amostras do lote reclamado.

Importante para todo o processo é que o relato de eventos adversos, com relação ou não a problemas de qualidade das vacinas, deverá ser encaminhado, ao mesmo tempo, para a

ASSCM e para o DEGAQ. O procedimento no DEGAQ segue o descrito anteriormente. A ASSCM recebe a notificação e desencadeia o processo de investigação, utilizando formulário constante no anexo 1.

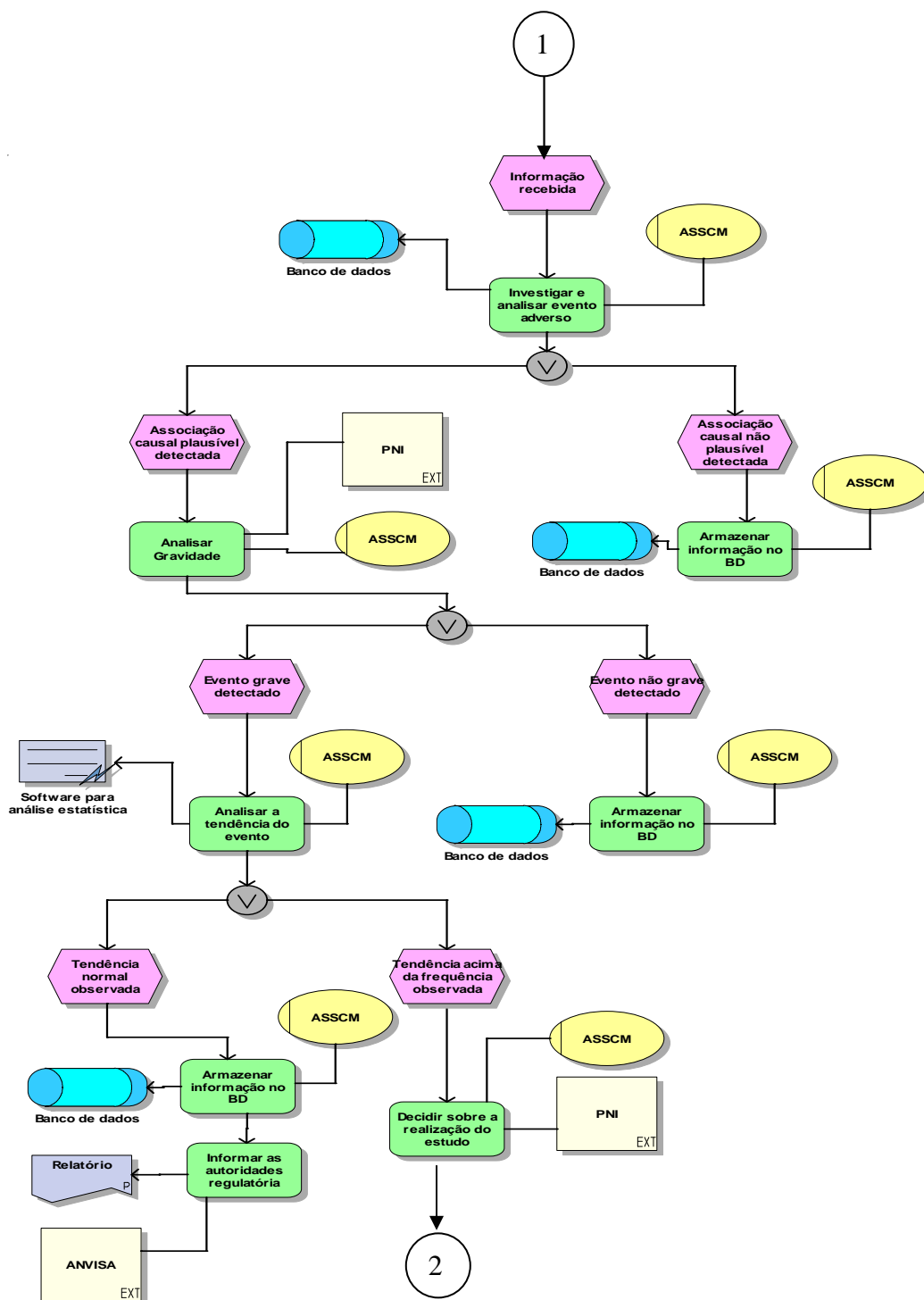


Figura 4.1b – Etapas realizadas pela ASSCM, após comunicação ou conhecimento dos eventos adversos

3. Investigação e Análise do evento Adverso

Os eventos adversos notificados serão objeto de investigação epidemiológica de modo a ampliar os dados sobre os casos disponíveis e captar outros casos semelhantes, definidos operacionalmente para fins de busca nas bases de dados do SI-EAPV nacional, estadual e municipal (e outras fontes onde casos semelhantes possam ter sido atendidos). Para cada caso, obtêm-se detalhes clínicos: sintomas, dados laboratoriais, dados de evolução clínica, tratamento, intervalo entre início do quadro clínico e administração da vacina, entre outros. Já para o conjunto dos casos, deverá ser feita uma análise epidemiológica constituída da distribuição temporal do início dos casos; da sua localização (residência) e da descrição das características demográficas e sociais dos casos captados. A investigação epidemiológica seguirá os métodos de investigação de surtos de doenças (Ministério da Saúde, 2002) e poderá ser feita em colaboração com o SI-EAPV, imediatamente após o conhecimento ou recebimento da notificação do evento adverso. O nível de detalhamento das informações constantes do formulário deve ser suficiente para garantir não só objetividade, como também agilidade na investigação do evento.

A ASSCM, por sua vez, avalia a plausibilidade da associação causal com a vacina e classifica o evento adverso quanto à sua gravidade, grau de severidade e expectativa, se o evento é previsto na bula do produto ou se trata de um novo evento.

Eventos notificados, mas considerados sem associação causal plausível, devem ser armazenados em banco de dados para monitoramento.

Importante a nosso ver, que a análise da gravidade desses eventos seja realizada em conjunto com o Programa Nacional de Imunizações. Caso o evento notificado ocorra com associação causal plausível considerada não-grave, deve-se avaliar a ocorrência em relação à frequência esperada, sendo a informação armazenada em banco de dados para monitoramento da tendência.

E, se o evento for considerado grave, o responsável pelo recebimento da notificação informará imediatamente a ASSCM. Esta dará início às investigações de campo para maior detalhamento do relato.

4. Análise da frequência do evento adverso grave

Para a análise da frequência do evento adverso grave notificado, sugere-se que se realize por meio de *software* para análise estatística. Duas observações não podem ser esquecidas

A) Caso seja observada tendência normal, os dados serão armazenados em bancos de dados para monitoramento posterior. Deverá ser elaborado um relatório para Autoridade Regulatória (ANVISA) e para o DEREM que responderá ao notificador; e

B) Caso seja observada tendência ou frequência acima da normal, deverá ser proposta a realização de estudos para confirmação dessa frequência. Os resultados deverão ser relatados para PNI, ANVISA e Diretoria da Instituição, além dos participantes do comitê.

Ao final de cada investigação e análise, elaborar-se-ão relatórios, levando-se em consideração os resultados encontrados pelo DEGAQ. Informações obtidas deverão ser rapidamente enviadas ao DEREM para resposta ao notificador. Em conformidade com a Política da Qualidade de Bio-Manguinhos, o lote em questão deverá ser monitorado em outros pontos de utilização. O procedimento avaliará, então, a possibilidade de outras ocorrências, a partir do conhecimento do mapa de distribuição dos produtos aos postos de saúde e outras formas de comercialização.

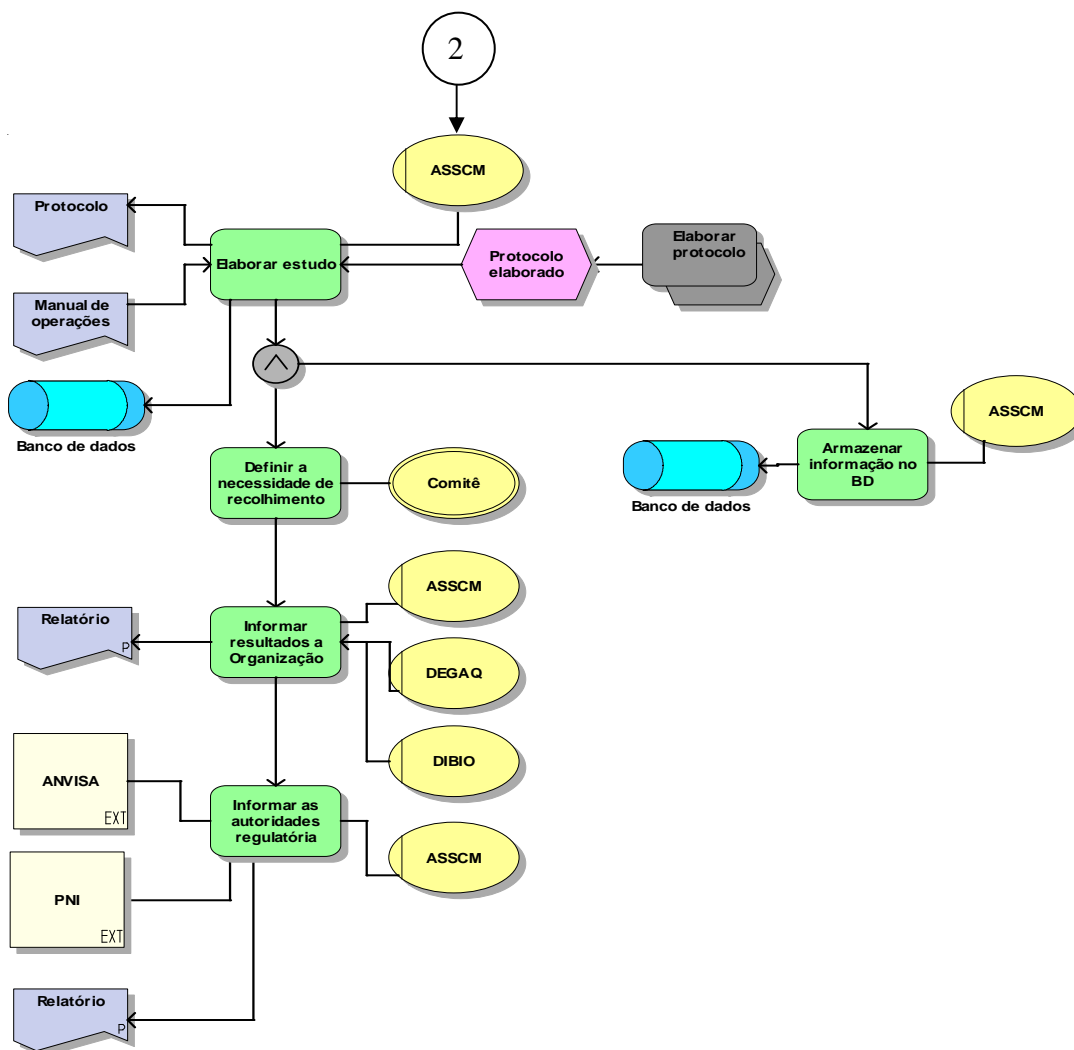


Figura 4.1c – Fluxo do processo proposto para a farmacovigilância em Bio-Manguinhos

Sugere-se que a Instituição estabeleça um comitê técnico multisetorial, constituído por ASSCM, DEREM, e Diretoria de Bio-Manguinhos (Produção, Qualidade e Desenvolvimento Tecnológico). Este Comitê fará uma avaliação do evento adverso, podendo inclusive, sugerir o recolhimento do produto. No caso, haverá uma solicitação ao PNI, na condição de responsável pelo fornecimento de vacinas à rede pública, e à ANVISA.

Sob o ponto de vista prático, os resultados obtidos poderão gerar algumas alterações nos dossiês de registro dos produtos e em textos de bulas e/ou rótulos em função do aparecimento de alguns eventos ou reações inesperadas. Estas atualizações dos dossiês de registro e das bulas são feitas naturalmente e devidamente comunicadas a ANVISA e, Agências das Nações Unidas no caso de produtos exportados.

Para cada etapa do processo, deverão ser descritos Procedimentos Operacionais Padronizados, instrumento para consulta na realização das atividades e, para orientar e dirimir dúvidas que, por ventura, surjam durante as etapas. Serve, também, como rápido orientador para aqueles que ainda não tiveram oportunidade de participar de um treinamento.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É indiscutível, a nosso ver, que a análise de eventos adversos pós-vacinação está associada a uma série de atividades bastante diversificadas.

Em um extremo, podemos afirmar que, a percepção de um evento adverso (ou um incidente que possa alterar a probabilidade de um evento específico, como superdosagem por erro de diluição, por exemplo) associado com a vacinação, deverá acarretar a notificação do caso para as autoridades reguladoras já referidas. Em outro, a investigação de eventos adversos inclui a avaliação de um padrão estatístico indicativo de associação entre determinado evento adverso e uma vacina em particular. As evidências de causalidade podem resultar somente de investigação clínica e laboratorial quando o número é muito pequeno e o padrão de ocorrência dos eventos não é conclusivo de associação estatística.

As indústrias farmacêuticas internacionais e nacionais de grande porte, têm investido consideravelmente no estabelecimento de farmacovigilância para monitorar aspectos de segurança de seus produtos pós-comercialização. Isto se dá em função do crescente reconhecimento do papel da farmacovigilância, face à comercialização de um número considerável de novos – e diversos – medicamentos bem como da existência de requerimentos regulatórios cada vez mais detalhados e exigentes.

Na verdade, indústrias farmacêuticas e Órgãos Regulatórios possuem objetivos em comum quando desenvolvem sistemas de farmacovigilância no monitoramento de aspectos de segurança de seus produtos pós-comercialização com a intenção de proteger os consumidores de riscos desnecessários, através da sua identificação prévia, elucidar os fatores predisponentes, descartando falsos sinais de riscos e quantificar o risco em relação ao benefício. Assim, embora em diferentes perspectivas na questão, estão trabalhando cada vez mais juntas e trocando informações relevantes para ambos, que têm resultado em maior dinamismo para os questionamentos que surgem junto ao público.

Neste sentido, Bio-Manguinhos ocupa lugar com *status* especial na condição de produtor de vacinas do Ministério da Saúde, que absorve quase toda sua produção. Parece pertinente, portanto, propor formas de agilizar o repasse de informação gerada pelo SI-EAPV para produtores do próprio Ministério, dentro dos limites éticos e legais.

Para implementação do sistema de vigilância pós-comercialização em Bio-Manguinhos, considera-se imprescindível o desenvolvimento de uma cultura interna e externa – como uma das etapas importantes para o seu cumprimento.

Para a cultura interna, deverá ser implantado um programa de treinamento envolvendo todos os funcionários, para fornecimento de informações básicas sobre este processo, seguido

de ações de sensibilização e conscientização permanentes. Estes deverão ser orientados para, ao tomarem conhecimento de um evento adverso, relacionado a qualquer vacina produzida por Bio-Manguinhos, comunicarem imediatamente o Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC)/DEREM, a fim de que sejam realizados os necessários procedimentos. A difusão dessa cultura será de grande relevância, tanto na propagação da noção de que os relatos de problemas (associados às vacinas) podem indicar oportunidades de melhoria nos processos, quanto ao fato que todos, na Instituição têm – direta ou indiretamente – algum envolvimento e serão afetados pela qualidade dos produtos.

O desenvolvimento da cultura externa, igualmente se faz necessário, por ser a vigilância pós-comercialização uma atividade recém-implantada no Brasil. Com isso, ainda se mostra, pouco conhecida pelos profissionais de saúde envolvidos no atendimento a pacientes em hospitais e clínicas da rede pública ou privada, demandando treinamento específico para que conheçam as suas responsabilidades e a adequada conduta frente à identificação de eventos adversos.

As notificações recebidas dos profissionais de saúde, ainda, são pouco expressivas, e isto pode indicar falta de informação sobre a necessidade e/ou sobre as formas de fazê-lo. Para isso, são recomendadas a educação e a conscientização dos profissionais de saúde em farmacovigilância, quer seja através das autoridades sanitárias, sociedades médicas, ou até mesmo, das indústrias farmacêuticas, pois ter medicamentos cada vez mais seguros é do interesse de toda sociedade.

Nos últimos cinco anos, Bio-Manguinhos vem experimentando um grande crescimento institucional, especialmente nas áreas produtivas e tecnológicas, com expansão no atendimento à demanda do PNI para novas vacinas. Amplia, ainda o fornecimento de Vacina contra Febre Amarela às agências das Nações Unidas (OMS, UNICEF e OPAS). E novos produtos, como vacina tríplice viral e biofármacos, foram introduzidos recentemente em sua linha de produtos. Neste contexto, faz-se necessário fortalecer as ações de farmacovigilância pós-comercialização de seus produtos.

Claro que a implantação de um sistema para realização das ações de farmacovigilância não se mostra como tarefa fácil. Exige dedicação e perseverança, além do envolvimento dos participantes - buscado a partir da fase inicial de construção do sistema, como forma de se conseguir a efetiva (e real) adesão ao trabalho. O treinamento do pessoal envolvido – desde aqueles que recebem a notificação até os que concluem a investigação, – se dará de forma contínua.

O sistema de farmacovigilância deve, também, incorporar as associações de profissionais de saúde e entidades não-governamentais como as de defesa dos consumidores.

Fora isso, o desenvolvimento do sistema e os resultados alcançados devem ser divulgados em periódicos científicos e na mídia em geral, contribuindo, assim, para o reconhecimento da importância da farmacovigilância e para sua colocação entre as prioridades da Instituição.

6. ANEXOS

Anexo 1

Atribuições do Sistema Nacional de Vigilância em Eventos Adversos pós-vacinação nos diferentes níveis

1. Nível local

- Caberá à Unidade de Saúde identificar, investigar e notificar à Coordenação de Imunizações e/ou ao Serviço de Vigilância do Município.
- Estabelecer condutas clínicas imediatas de acordo com as orientações do manual de eventos adversos.
- Consolidar e analisar os casos notificados.

2. Nível municipal

- Deverá receber das Unidades de Saúde a notificação de todos os casos de Eventos Adversos pós-vacinais.
- Notificar de imediato os casos considerados graves (Fluxo Imediato).
- Promover a investigação das notificações recebidas, analisando e estabelecendo a conduta adequada, no âmbito de sua competência.
- Detectar, notificar e estabelecer conduta frente a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Avaliar e consolidar os dados municipais.
- Repassar até o quinto dia útil de cada mês cópia das fichas e consolidado para as regionais de Saúde (quando houver) ou Secretaria Estadual de Saúde.
- Promover capacitação e atualização de recursos humanos.

3. Nível Regional

- Receber, analisar e consolidar os dados dos municípios sob sua jurisdição.
- Notificar de imediato ao nível estadual os casos considerados graves (Fluxo Imediato).
- Assessorar o município na investigação e resoluções dos casos quando necessário, estabelecendo condutas pertinentes no âmbito de sua competência.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de Eventos Adversos.
- Repassar ao nível Estadual até o décimo dia útil de cada mês cópia das fichas e consolidado ao nível estadual.
- Promover e colaborar com Estado e Municípios na capacitação e atualização de recursos humanos.

4. Nível Estadual

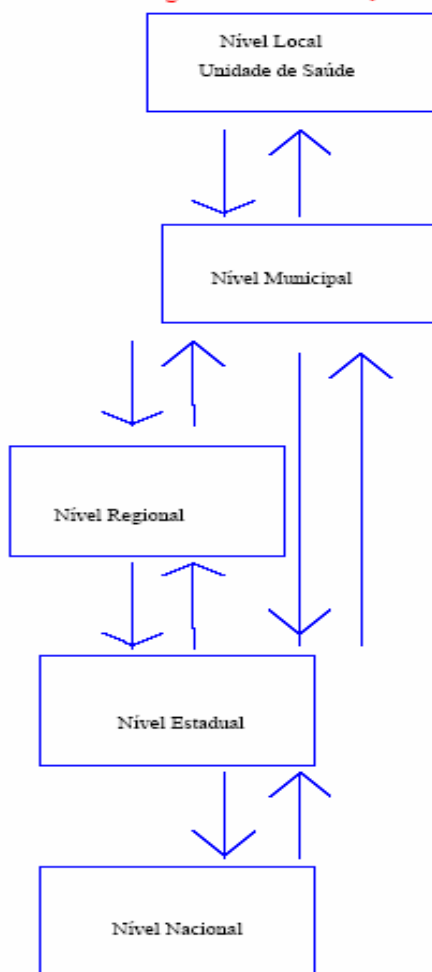
- Receber, analisar as notificações regionais e ou municipais.
- Notificar de imediato ao nível nacional os casos considerados graves.
- Assessorar as regionais e municípios na investigação e resolução dos casos quando necessário, adotando condutas pertinentes no âmbito de sua competência.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Avaliar e consolidar os dados do Estado.
- Repassar o consolidado para o nível nacional até o 15º dia útil de cada mês.
- Realizar supervisões sistemáticas e seletiva aos municípios (também para Regional e Municipal).

- Promover e/ou cooperar com as regionais e municípios na capacitação de recursos humanos.
- Garantir a qualidade, o armazenamento e a distribuição dos imunobiológicos utilizados.

5. Nível Nacional

- Garantir a qualidade dos imunobiológicos utilizados pelo PNI, no que diz respeito à aquisição, controle de qualidade, armazenamento e distribuição.
- Garantir aos estados, ações de apoio técnico quando solicitado.
- Providenciar ações imediatas frente a surtos de Eventos Adversos (ex: suspensão de lotes).
- Receber e analisar os consolidados estaduais.
- Elaborar o Consolidado Nacional mensalmente, e divulgá-lo junto aos Coordenadores Estaduais.
- Divulgar trimestralmente no Boletim Epidemiológico do SUS, o consolidado nacional.
- Promover e cooperar com os estados na capacitação dos recursos humanos.
- Realizar supervisões sistemáticas nos Estados.
- Situações especiais participam na investigação epidemiológica de campo.

Fluxograma de Informação



Fluxo Normal - Ficha de Notificação e Investigação de Eventos Adversos
 Fluxo Imediato - Telefone:
 Fax:
 INTERNET:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS

| IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE | | | | | | | | | | |
|---|------|---|-------------|---------------------------------------|--|-------------------------------------|---|---|---|--|
| UF: | | REGIONAL: | | MUNICÍPIO: | | | U. S. DE NOTIFICAÇÃO: | | DATA DE NOTIFICAÇÃO: | |
| NOME DO PACIENTE: | | | | | | | | | | |
| DE NASCIMENTO: ____/____/____ | | | | IDADE: ____ ANOS ____ MESES ____ DIAS | | | SEXO: () MASCULINO () FEMININO | | | |
| RESPONSÁVEL: | | | | | | | | | | |
| ENDEREÇO COMPLETO: | | | | | | | | | | |
| BAIRRO OU LOCALIDADE: | | | | PONTO DE REFERÊNCIA: | | | TELEFONE PARA CONTATO: | | | |
| UNIDADE DE SAÚDE DE APLICAÇÃO: | | | | | | | | | | |
| IMUNO | DOSE | DATA DE APLICAÇÃO | LABORATÓRIO | LOTE | EVENTO (Código no verso) | TEMPO DECORRIDO | EVOLUÇÃO DO CASO | FECHAMENTO DO CASO | CONDUTA FRENTE AO ESQUEMA VACINAL | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| ATENDIMENTO MÉDICO | | | | | | | | | | |
| () SIM () NÃO | | DATA DE ENTRADA: ____/____/____ DATA DE SAÍDA : ____/____/____ | | | () POSTO DE SAÚDE ENFERMARIA () PRONTO-ATENDIMENTO () UTI | | TEMPO DE OBSERVAÇÃO / HOSPITALIZAÇÃO: ____ DIAS ____ HORAS ____ MINUTOS | | | |
| RESUMO CLÍNICO E OBSERVAÇÕES | | | | | | | | | | |
| DADOS DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO | | | | | | | | | | |
| RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO: _____ | | | | | | DATA DE NOTIFICAÇÃO: ____/____/____ | | | | |
| FUNÇÃO : _____ | | LOCAL DE TRABALHO : _____ | | | TELEFONE : _____ | | | | | |
| ASSINATURA DO RESPONSÁVEL / CARIMBO | | | | | | | | | | |

| TABELA DE EVENTOS ADVERSOS | | |
|----------------------------|---|---|
| CÓDIGO | NOME DO EVENTO ADVERSO | DESCRIÇÃO |
| 3 | Abscesso frio | Tumoração no local de aplicação com flutuação, SEM sinais inflamatórios evidentes. |
| 2 | Abscesso quente | Tumoração no local de aplicação com flutuação, COM sinais inflamatórios (edema, calor, rubor e dor). |
| 23 | Artralgia | Dor nas articulações. |
| 39 | Ataxia | Alteração da marcha. Deve ser avaliada por um profissional habilitado. |
| 57 | Atrofia no local da aplicação | Retração da pele no local da aplicação. |
| 50 | Cefaléia | Dor de cabeça. |
| 54 | Cefaléia e vômito | Dor de cabeça e vômito. |
| 28 | Choque anafilático | Hipotensão ou choque associado à urticária, edema de face, laringoespasma. |
| 12 | Convulsão afebril | Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. Sem associação com febre. |
| 11 | Convulsão febril | Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. Sempre acontecem após período febril. |
| 52 | Dificuldade de deambular | Dificuldade para caminhar. Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 29 | Dor, rubor e calor | Tipo de reação no local de aplicação. |
| 35 | Encefalite | Inflamação do encéfalo (cérebro) diagnosticada por profissional habilitado, sendo afastadas outras causas conhecidas através de exames complementares. |
| 36 | Encefalopatia | Distúrbio do Sistema Nervoso Central não explicado por outra causa além da vacinação, ocorrida nos primeiros 7 dias (geralmente nas primeiras 72 hs) após aplicação da DTP. Assemelha-se clinicamente à encefalite, mas sem evidência de reação inflamatória. |
| 9 | Enduração | Tipo de reação com endurecimento no local de aplicação. |
| 13 | Episódio Hipotônico Hiporresponsivo | Palidez ou cianose perioral, hipotonia ("flacidez") e diminuição de resposta a estímulos de curta duração. |
| 17 | Exantema | Erupção cutânea generalizada com ou sem prurido. |
| 10 | Febre maior ou igual a 39,5°C | Verificada com termômetro. |
| 58 | Granuloma | Tipo de reação com formação de "caroço" no local de aplicação (Diagnóstico histopatológico). |
| 56 | Icterícia | Coloração amarelada da pele e mucosas, mais evidente nos olhos. |
| 41 | Lesões generalizadas | Lesões semelhantes às da tuberculose decorrentes da disseminação do BCG nos órgãos. |
| 6 | Linfadenomegalia maior que 03 cm não supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") SEM flutuação ou supuração. |
| 5 | Linfadenomegalia maior que 03 cm supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") COM flutuação ou supuração. |
| 7 | Linfadenomegalia não supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") SEM flutuação ou supuração. |
| 8 | Linfadenomegalia supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") COM flutuação ou supuração. |
| 22 | Meningite asséptica | Inflamação das meninges com culturas do LCR negativas. |
| 53 | Mialgia | Dor muscular. |
| 42 | Mielite | Inflamação da medula espinhal com diagnóstico por profissional habilitado e realização de exames complementares. |

| | | |
|----|--|--|
| 14 | Nódulo | Tipo de reação com caroço palpável no local da aplicação. |
| 46 | Orquite | Inflamação dos testículos. |
| 49 | Osteomielite | Infecção do aparelho ósteoarticular. |
| 47 | Outros eventos | Sem definição - Usar campo de resumo clínico para especificar o evento. |
| 43 | Pancreatite | Inflamação do pâncreas diagnosticado por profissional habilitado e realização de exames complementares. |
| 26 | Paralisia de membros inferiores | Paralisação das pernas. Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 55 | Paresia | Diminuição de força de membros ou de um grupo muscular. Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 15 | Parestesia | Alteração de sensibilidade na pele (formigamento, dormência). Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 21 | Parotidite | Inflamação das parótidas - região submandibular - normalmente acompanhado de febre e mal-estar. |
| 38 | Poliomielite associada a vacina | Paralisia flácida aguda que ocorre entre 4-40 dias após aplicação da vacina sendo constatada seqüela após 60 dias do início do quadro. Nos casos de comunicantes dos vacinados o período é de 4-85 dias. |
| 48 | Polirradiculite (Síndrome de Guillain-Barré) | Inflamação das raízes nervosas da medula espinhal caracterizado por dor nos MMII e paralisia ascendente. Deve ser diagnosticada por profissional habilitado e realização de exames complementares. |
| 18 | Púrpura trombocitopênica | Presença de manchas violáceas na pele de tamanhos variados (puntiformes a equimoses) acompanhado da diminuição do número de plaquetas no sangue. |
| 27 | Quelóide | Cicatriz elevada e disforme no local da aplicação. |
| 32 | Reação de Arthus | Reação de hipersensibilidade local importante. |
| 51 | Reação de hipersensibilidade após 2 hs | Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmo. |
| 20 | Reação de hipersensibilidade até 2 hs | Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmo. |
| 4 | Úlcera maior que 01cm | Formação de lesão ulcerada maior que 01cm no local da aplicação. |
| 24 | Visceralização | Quadro de disseminação do vírus vacinal da FA com quadro semelhante à doença por vírus selvagem. Deve ser avaliada por profissional habilitado e realização de exames complementares. |
| 01 | Outras reações locais | Sem definição - Usar campo de resumo clínico para especificar o evento. |
| 25 | Febre menor ou igual a 39,5°C | Verificada com termômetro. |

Anexo 2

Portfólio de Produtos Comercializados Atualmente por Bio-Manguinhos

- A vacina contra a Febre Amarela foi empregada pela primeira vez no Brasil em 1937. Desde então, vem sendo produzida pela Fundação Oswaldo Cruz e, a partir de 1976 mais especificamente, em sua unidade técnico-científica - Bio-Manguinhos. A vacina é produzida a partir da cepa 17DD atenuada do vírus vivo da Febre Amarela, originada da cepa 17 D introduzida no Brasil pela Fundação Rockefeller.
- A vacina contra Poliomielite utilizada no país é produzida por Bio-Manguinhos. A vacina tem especial importância para o Programa Nacional de Imunizações (PNI), no que se refere à manutenção da erradicação da poliomielite. É produzida a partir de concentrado viral adquirido da Glaxo Smith Kline (GSK) e formulada em Bio-Manguinhos.
- A vacina combinada contra DTP e Hib (Difteria, Tétano e Coqueluche e Haemophilus influenzae tipo b). Bio-Manguinhos iniciou a produção da vacina combinada contra DTP e Hib em 2001, em parceria com o Instituto Butantan, sendo a vacina contra Hib produzida a partir de transferência de tecnologia com a GlaxoSmithKline.
- A vacina polissacarídica contra Meningite Meningocócica sorogrupos A+C é produzida em Bio-Manguinhos desde a década de 70, tendo sido essa produção implantada através de um acordo de cooperação técnica com o Instituto Mérieux da França.
- A vacina contra Sarampo, Caxumba e Rubéola é produzida a partir de transferência de tecnologia entre Bio-Manguinhos e GlaxoSmithKline. Em 2004, iniciou-se na Unidade o processo de embalagem para o fornecimento ao PNI no ano de 2005, dentro do processo de assimilação da tecnologia e a produção da vacina prevista para cinco anos. Até aquele momento, este era o único imunobiológico presente no calendário básico de vacinação, ainda importado pelo Ministério da Saúde.

Anexo 3

Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

Instituto Oswaldo Cruz – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos / FIOCRUZ

ROTEIRO PARA ENTREVISTAS

Objetivo do estudo: Analisar as atividades pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos, com ênfase para a vigilância dos eventos adversos, e sugerir a otimização do sistema.

Objetivo da entrevista: Coletar informações sobre iniciativas/experiências não publicadas sobre vigilância de vacinas pós-comercialização que levam ao conhecimento da evolução e da situação atual da vigilância pós-comercialização no Programa Nacional de Imunizações e Bio-Manguinhos.

- 1- Opinião sobre necessidade de sistema estruturado para vigilância pós-comercialização.
- 2- Relato de experiências em pós-comercialização, com ênfase para eventos adversos.
- 3- Fonte de relato do evento adverso.
- 4- Condução da investigação: quem (setor, cargo) conduziu e como foi conduzida.
- 5- Tempo decorrido desde a notificação até a conclusão final sobre o caso.
- 6- Ações corretivas para evitar novas ocorrências.
- 7- Como se deu o desenvolvimento (a evolução da implantação das atividades) de pós-comercialização na unidade que voce gerencia (va).
- 8- Situação atual da atividade na Instituição.

Anexo 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa sobre Controle Pós-Comercialização de Vacinas.

_____ você foi selecionado pelo seu notório saber em relação ao tema da pesquisa e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O objetivo deste estudo é analisar as atividades pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos, com ênfase para a vigilância dos eventos adversos, e sugerir a otimização do sistema.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a perguntas e emitir seus próprios conceitos relacionados ao tema da pesquisa.

Os benefícios relacionados com a sua participação são de grande relevância devido ao aporte de novos conhecimentos a serem utilizados no âmbito do sistema público de saúde.

Os riscos relacionados com sua participação são bastante reduzidos, tendo em vista que serão divulgadas apenas as informações por você autorizadas. Os dados serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, ficando armazenados em fitas magnéticas e arquivos informatizados, cujo acesso será permitido apenas ao Pesquisador responsável. Você receberá uma cópia da sua entrevista digitada em *Word* versão *Office* 2000 para sua avaliação.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal¹², podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

MARLI MELO DA SILVA

Sujeito da Pesquisa

¹² Endereço do Pesquisador:
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos
Av Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro
CEP : 21045-900
Tel: 0XX 21 38829479
e-mail: marli@bio.fiocruz.br

Anexo 5

Perfil dos Entrevistados

Cristiane Frensch Pereira, é especialista em marketing e administradora de empresas. Atualmente é a gerente do Departamento de Relações com o Mercado (DEREM) de Bio-Manguinhos, setor que administra o Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC). Entrevistada em 06/01/2005.

João Batista Risi Júnior, pós-graduado em saúde pública, médico, atuou na campanha de erradicação da Varíola, ex-Secretário Nacional de Ações Básicas em Saúde (SNABS, órgão que abrigou o PNI desde a sua criação até 1990) no período de 1979 a 1989. Neste período, introduziu os dias nacionais de vacinação contra Poliomielite. Foi Secretário da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) nos períodos 1989-1990 e 1992-1993. Atualmente, é Consultor da Organização PanAmericana de Saúde para a área de Informações em Saúde. Entrevistado em 8/11/2004.

João Luiz San Tiago Dantas Barbosa Quental, é mestre em Gestão de Ciência e Tecnologia, especialista em Saúde Pública, farmacêutico. Coordenou a Comissão para Implantação de Sistema de Controle de Qualidade em Biomanguinhos. Foi diretor de Biomanguinhos no período 1994-1997 e neste período participou da investigação dos eventos adversos atribuídos a vacina contra Meningite C. Atualmente, é o responsável pela Ouvidoria da Fiocruz. Entrevistado em 13/01/2005.

Marcos da Silva Freire, é doutor em virologia, médico veterinário. É o gerente do Programa de Vacinas Virais em Bio-Manguinhos e participa no grupo de vigilância ativa dos eventos adversos pós-vacinação contra febre amarela. Entrevistado em 29/12/2004.

Maria da Luz Fernandes Leal, é mestre em Gestão de Ciência e Tecnologia, farmacêutica. Foi coordenadora de produção de vacinas e diretora de Bio-Manguinhos no período 1997-1999). Atualmente, é responsável técnico e vice-diretora de Produção de Bio-Manguinhos e participa nos estudos de pós-comercialização e investigação dos eventos adversos. Entrevista em 28/01/2005.

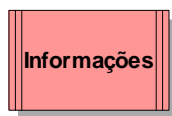
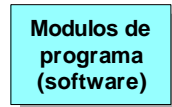
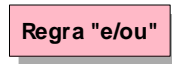
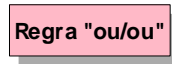
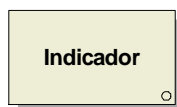
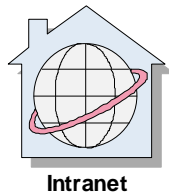
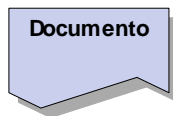
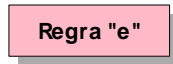
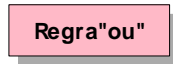
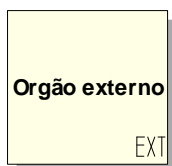
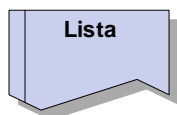
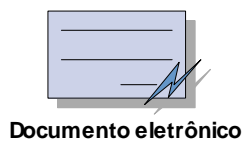
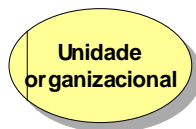
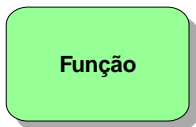
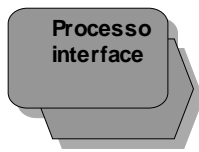
Maria de Lourdes de Souza Maia, é médica e coordenadora do PNI de 1995 até a presente data, responsável pela expansão e consolidação das atividades do Programa, resultando na eliminação e declínio na incidência de várias doenças imunopreveníveis. Foi responsável pela criação do Sistema de Informações de Eventos Adversos Pós-Vacinação, em 2001. Entrevistada em 21/12/2004.

Reinaldo de Menezes Martins, é médico, membro da Sociedade Brasileira de Pediatria e integrante do Comitê Assessor em Imunizações do Programa Nacional de Imunizações e do Comitê de Assessor para Eventos Adversos Pós-vacinação, e Chefe da Assessoria Clínica e Médica de Bio-Manguinhos, responsável pela condução dos estudos clínicos e de pós-comercialização, investigação de eventos adversos pós-vacinação. Entrevistado em 16/02/2005.

Suzana Machado Ávila, especialista em Saúde Pública, farmacêutica, foi coordenadora do Programa de AutoSuficiência em Imunobiológicos (PASNI), no período 1985-1989, diretora da Divisão de Medicamentos (DIMED) da SNVS. Foi pioneira nas discussões sobre eventos adversos pós-vacinação no PNI em conjunto com a Divisão de Epidemiologia/SNBS. Atualmente, é gerente de Inspeção de Medicamentos da ANVISA. Entrevistada em 8/11/2004.

Anexo 6

LEGENDA



Anexo 7

Ficha de Notificação de Eventos Adversos Pós-Vacinação

NÚMERO DA NOTIFICAÇÃO: _____ Data da Notificação: ____/____/____

1 – IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nome do Paciente: _____

Idade: anos Sexo: Feminino Masculino

Endereço (Rua, Avenida): _____

Nº _____ Apto _____ Bairro _____ Telefone: _____

UF: _____ Município: _____

Hospitalizado: Sim Não Hospital: _____

2 – DADOS DA VACINAÇÃO

Vacina Aplicada: _____

Data da Vacinação: ____/____/____ Dose Aplicada: _____

Unidade de Saúde: _____ Telefone: _____

3 – DESCRIÇÃO RESUMIDA DO EVENTO ADVERSO (Tipo de evento, Data do início dos sintomas, condição de saúde antes da vacinação e se outras vacinas foram administradas ao mesmo tempo)

4 – DADOS DO NOTIFICADOR

Nome: _____ Parentesco: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

5 – INFORMADO AO PNI: Sim Não

Responsável pelo Atendimento: _____

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anthony, BF, Sutton, A. The Role of the Food and Drug Administration in Vaccine Testing and Licensure. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cabon GS, eds (org). New Generation Vaccines. New York, NY: Marcel Dekker. 1997. p.1185 -1194.

Ball LK, Ball R, Gellin BG. Developing Safe Vaccines. In: New Generation Vaccines. New York, NY: Marcel Dekker, Insc; 3rd edition. 2004. p.127-144.

Baylor NW, Midthun K. Regulation and testing of vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines. Philadelphia, PA: WB Saunders Company: 4th edition. 2004. p.1539–1556

Barros JAC. Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde? Brasília: UNESCO, 2004.

Benchimol JL. Febre Amarela A Doença e a Vacina. Uma História Inacabada. Rio de Janeiro, 2001: Editora FIOCRUZ

Benchimol JL. Manguinhos: do sonho à vida. Rio de Janeiro: Ed. Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, 1990. 248pp.

Bermudez J. Remédio: Saúde ou Indústria – A produção de medicamentos no Brasil. Rio de Janeiro: Ed. Relume Dumará, 1992.

Bio-Manguinhos. Relatório da discussão em grupo para avaliar as atividades de pós-comercialização em Bio-Manguinhos, dentro da proposta de reestruturação do Desenvolvimento Tecnológico na Unidade, coordenado pela Gerência de Projetos, no período agosto a dezembro de 2004 (2005). Ainda não publicado.

Bio-Manguinhos. Vacinas. [on line]. Rio de Janeiro, Brasil; 2004. Capturado em 10 de julho de 2004. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/interna/vacinas.htm>.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância [on line]. 2003. [Captado em 12 abril 2004]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm>

Brasil. Congresso Nacional. Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial

[da República Federativa do Brasil]. Brasília, 24 setembro 1976; Atos do Poder Executivo, Seção 1, Parte 1, p. 12646-12651.

Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Imunizações e Auto-suficiência em Imunobiológicos. Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação. Brasília; 1998.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 802, de 08 de outubro de 1998b. Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda cadeia dos produtos farmacêuticos. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 4 de fevereiro de 1999; Atos do Poder Executivo, Seção 1, p.7-9.

Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Eventos Adversos Sérios Associados com a Vacina 17 D contra Febre Amarela 2001a. Relatório da Reunião do Grupo de Especialistas em Febre Amarela. Brasília, DF; 11-12 maio 2000.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Datasus. Sistema de Informações de Eventos Adversos Pós-Vacinação 2003a, capturado em 9/01/2005. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/Download/Eapv/EAPV-Manual.pdf> .

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Datasus [on line]. 2004a. [Captado em 9 janeiro 2005]. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/apresentacao.asp>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Número e percentual de municípios com cobertura vacinal adequada por unidade federada [on line], 2004b. [Captado em 15 julho 2005]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cobertura_municipios.pdf

Brasil. Congresso Nacional. Lei 5991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da União [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 19 de dezembro de 1973; Atos do Poder Legislativo.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 33 de 114 de julho de 2005. Inclusão de doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional

ou Regional. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 15 julho 2005; Atos do Poder Executivo, Seção 1, p. 111.

Castle W. Panorama general Del papel de la industria. Farmacovigilância: uma responsabilidade compartilhada. Madrid: Alhanbra Longman, 1992. p.73-82

Castro AMG, Lima SMV, Carvalho JRP. Planejamento de C&T: Sistemas de Informação Gerencial. Brasília: Embrapa / Serviço de Produção de Informação, 1999. 328pp.

Castro LLC, (org). Fundamentos de farmacoepidemiologia. São Paulo: AG Gráfica e Editora Ltda, 2000.180p.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. Vaccine Safety and Adverse Event Report [on line]. 2005 .Atlanta, EUA. [Captado em 15 fevereiro 2005]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/node.do/id/0900f3ec8000ea1e>

Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of Immunizations. In: Levine SA, Orestein WA (org). Vaccines. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 4ª edição. 2004, p.1557-1581.

Chen RT. Safety of Vaccine. In: Levine SA, Orestein WA (org). Vaccines. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 3ª edição. 1999, p. 1144-1163.

Dellepiane N, Griffiths E, Milstien JB. Challenges in assuring vaccine quality. Bulletin of the World Health Organization, 2000,78: 155-162.

Dias MF. Sim, Nós Já Temos Farmacovigilância. Revista Pharmácia Brasileira Brasil . Pelo jornalista Aloísio Brandão, Editor desta (2002) Out-Nov,

Edward B, Priem J. Qualidade em Farmacovigilância. Pharmaceutical Technology Brasil 2003; 7 (2): p.46-53.

EMEA. *European Medicines Agency. About the Agency* [on line]. 2003. European Union. [Capturado em 15 junho 20004]. Disponível em : <http://www.emea.eu.int>

EMEA. *European Medicines Agency. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and the Council of amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use* [on line]. 2004. [Capturado em 30 junho 2005]. Disponível em: http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/CONSOL_2004/Human%20Code.pdf

EMEA. *European Medicines Agency. Human Medicines* [on line]. 2004. Capturado em 10 fevereiro 2005]. Disponível em: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

EUDRAVIGILANCE. *Pharmacovigilance. Pharmacovigilance in the European Economic Area* [online]. 2004. [Capturado em 20 abril 2005. Disponível em: <http://evtraining.emea.eu.int/ct/index.asp> e <http://evtraining.emea.eu.int/ct/pharmacov.asp>

EVM. European Vaccine Manufacturers. *Vaccine Safety* [on line]. 2004. [Captado em 30 setembro 2005]. Disponível em: http://www.evm-vaccines.org/pdfs/brief_sheet_vaccine_safety.pdf

Falci M. A informação de medicamentos na indústria farmacêutica. In: Bonfin JRA, Mercucci VL (orgs). *A construção da política de medicamentos*. São Paulo: Hucitec, 1997. p.175-177.

FDA. *United States Food and Drug Administration. 100 years of Biologics Regulation* [on line]. Maryland, EUA; 2002a. [capturado em 02 novembro 2004]. Disponível em: http://www.fda.gov/fdac/features/2002/402_bio.html

FDA. *United States Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Vaccine Adverse Event Report System* [on line]. Maryland, EUA; 2003. [capturado em 30 set. 2003]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>

FDA. *United States Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry. Fast Track Drug Development Programs – Designation, Development, and Application Review* [on line]. Maryland, EUA; 2004a. [capturado 23 fevereiro 2005]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/fsttrk.htm>

FDA. United States Food and Drug Administration. *Department of Health and Human Services. Milestones in U.S. Food and Drug Law History* [on line]. Maryland, EUA; 2002. [capturado em 03 set. 2003]. Disponível em: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>

FDA. *United States Food and Drug Administration. Products FDA Regulates* [on line]. Maryland, EUA; 2004. [Capturado em 30 janeiro 2005]. Disponível em: <http://www.fda.gov/>

Fernandes TM. *Vacina Antivariólica – ciência, técnica e o poder dos homens, 1808-1920*. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 1999.

Ferreira HP. Sistema de Gestão da Qualidade – Estudo de Caso: Farmanguinhos. Rio de Janeiro; 2004. Mestrado [Dissertação em Gestão de C&T] – Escola Nacional de Saúde Pública.

Figueras A, Napchan BM, Mendes GB. Farmacovigilância: ação na reação. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, 2002. p.151. apud Márcia Sayuri Takamatsu Freitas. Condições de Implantação e Operação da Farmacovigilância nas Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo. São Paulo; 2003. Mestrado [Dissertação em Ciências Farmacêuticas] – Universidade de São Paulo.

Freire MS. Estudo sobre a Propagação do Vírus da Febre Amarela Vacinal 17 D e Produção de Vacina em Culturas Primárias de Fibroblastos. Rio de Janeiro; 2004. Doutorado [Dissertação em Biologia Parasitária] – Instituto Oswaldo Cruz.

Galler R, Pugachev KV, Santos CL, *et al.* Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17 DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290:309-319.

Halstead, SB. The Contribution of Rockefeller Foundation to the epidemiology and control of yellow fever. *Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue. Cinquentenário da Introdução da cepa 17D no Brasil*, Rio de Janeiro, 15-19 maio de 1988. Anais. Fiocruz, 1988.

Heineck I, Camargo AL, Ferreira MBC. Reações Adversas a Medicamentos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editores. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004. p. 73-85.

Hessel L, Levine R e Sharrar R. Surveillance by Vaccine Manufacturers. Detecting and Responding to Adverse Events Following Vaccination: Workshop Summary [on line]. Vaccine Safety Forum (1997), National Academies Press, Washington, USA, 2004. [capturado em 22/01/2005]. Disponível em: <http://books.nap.edu/books/0309057914/html/index.html>.

Hilleman MR. Six decades of vaccine development – a personal history. *Nature Medicine – Vaccine Supplement*, v.4, n.5, May 1998.

Homma A, Martins RM, Jessouroum E, Oliva O. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *História, Ciências e Saúde - Manguinhos Brasil* Rio de Janeiro 2003, vol.10 suppl.2.

ICH. *International Conference of Harmonization* [on line]. 2000. [Capturado em 02 dezembro de 2004]. Disponível em: http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254

IFPMA. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association). *The Value of Vaccines* [on line]. 2003 [capturado em 11 nov. 2003]. Disponível em: <http://www.ifpma.org/documents/NR60/Value%20of%20Vaccines.pdf>

Kalil J, Schwanig M, Richter RK, Di Fabio JL. *Report of the Ad Hoc group on the incident occurred during the mass vaccination campaign carried out in Campinas and Hortolândia, São Paulo State, with Meningococcal Meningitis group C vaccine*, 1996

Kick R. *The Most Dangerous Vaccines. The Memory Hole* [on line]. 2004 [capturado em 28 fev. 2005]. Disponível em: http://www.thememoryhole.org/health/dangerous_vaccines.htm

Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. *Neurological Complication of Pertussis Inoculation. Archive Disease Child* 1974; 49:46-49

Leal MLF. *Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas em Bio-Manguinhos/FIOCRUZ: Uma Proposta de Gestão*. Rio de Janeiro; 2004. Mestrado [Dissertação em Gestão de C&T] – Escola Nacional de Saúde Pública.

Liu, MA. *Vaccine Developments. Nature Medicine – Vaccine Supplement*, v.4, n.5, May 1998.

Magalhães SMS, Carvalho WS. *Farmacovigilância: base históricas, conceituais e operacionais* In: *Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*, 1ª edição, São Paulo: Ed. Ateneu: 2001; p.109-124.

Marash SA. *The Medical Industry's Move Toward Quality, Part six*, [on line], 2003. [capturado em 27 dez. 2004]. Disponível em www.qualitydigest.com/currentmag/columnists/index.shtm

Martins EV. *Informação, Inovação e Produção na área de Imunobiológicos. Um estudo exploratório da Fundação Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro; 2000. Mestrado [Dissertação em Ciência da Informação] – CNPQ/IBICT – Universidade Federal do Rio de Janeiro / ECO.

Martins MM, Maia MLS. Eventos adversos pós-vacinais e resposta social. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, 2003; 10 (Suppl. 2)

MHRA. *Medicine and Healthcare Regulatory Agency. Monitoring the safety and quality of medicines: Vaccine safety*[on line]. London, United Kingdom; 2003. Capturado em 23 setembro 2004]. Disponível em: <http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>

Milstien, 2004 Regulation of vaccines: strengthening the science base. *Journal of Public Health Policy*. Vol 25, nº 2 – 28/04/2004

Monath TP. Yellow Fever Vaccine. In: Levine SA, Orestein WA (org). *Vaccines*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 4ª edição. 2004. p. 1095-1176.

Moresi EAD. Delineando o valor do sistema de informação de uma organização. *Ciência da Informação Brasília*, vol. 29 n.1, jan./abr., 2000.

Naranjo CA *et al.* *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St. Louis, 1981;46:239-245.

Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident. *American Journal of Hygiene* 1963; 78: 16-28.

NIH. Timeline of Laws Related to the Protection of Human Subjects. Office of Communications and Public Liaison. Office of NIH History [online]. Maryland, EUA; 2002. [capturado em 20 dez.de 2004]. Disponível em: <http://history.nih.gov/01Docs/historical/2020b.htm>

OMS. Organización Mundial de la Salud. Guía para el establecimiento y funcionamiento de centros de Farmacovigilancia, 1997; p.1-19.

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. 130ª Sessão do Comitê Executivo; 24-28 junho 2002a; Washington, D.C., EUA.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. A importância da Farmacovigilância: Monitorização da segurança dos medicamentos [on line]. Brasília, Brasil; 2005. [capturado em 06 junho 2005]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/importancia.pdf>

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. *XV Technical Advisory Group (TAG) Meeting – Final Report*. 2002. Washington, DC, EUA.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. *XIV Meeting of the PAHO Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases. Conclusions and Recommendations Final Report*. 2– 5, outubro, 2000. Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil. .

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. *XIV Meeting of the PAHO Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases. Conclusions and Recommendations Final Report*. 24-27 Novembro 2004. Cidade do México, México,

Patriarca PA, Palmeira G, Lima Filho J, Cordeiro MT, Laender F, Oliveira MJC, Dantes MCS, Risi Junior JB. Randomized Trial of Alternative Formulation of Oral Poliovaccine in Brazil. *The Lancet* 1988 February 27: 429 – 433.

Periago MR. Preface. In: De Quadros C , editor. *Vaccines: Preventing Disease and Protecting Health*, 2004. http://www.paho.org/English/dd/pub/SP_596.htm

PHAC. *Public Health Agency of Canada. National Immunization Strategy. Final Report 2003: Vaccine safety [on line]*. 2004. [Capturado em 16 setembro 2004]. Disponível em: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/nat_immunization_03/b3.html

PSBS. Public Sector Benchmarking Service. What is Benchmarking? [on line]. 2005. [capturado em 26 julho 2005]. Disponível em: http://www.benchmarking.gov.uk/about_bench/whatisit.asp.

Rabello A, Orsini M, Disch J, Marcial T, Leal MLF, Freire MS, Yamamura AMY, Viana A. *Low frequency of side effects following na incidental 25 times concentrated of yellow fever vaccine*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002 mar-abr.; 35(2):177-180.

Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para discussão e perspectivas. *Cad. de Saúde Pública* 1998 abr-jun.; 14(2):237-263.

Scholtz, M., Duclos, P. Immunization safety: a global priority. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000;78:153-154.

Silva PCT. Proposta para Criação de um Sistema de Informação Gerencial para a área de Biossegurança na Fiocruz. Rio de Janeiro; 2004. Mestrado [Dissertação em Gestão de C&T em Saúde] – Escola Nacional de Saúde Pública.

Souza NR *et al.* Farmacovigilância e Regulação do Mercado de Medicamentos. GGMed/ANVISA, 2004. [capturado em 25 de janeiro de 2005]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/poster_nair_ramos_de_souza_ufam.pdf

Stepan N apud Martins E. Informação, Inovação, e Produção na área de Imunobiológicos: Um Estudo Exploratório da Fundação Oswaldo Cruz. Dissertação de Mestrado do Curso de Mestrado em Ciência da Informação, CNPQ/IBICT – UFRJ/ECO. Rio de Janeiro, 2002.

Surveillance of adverse Events Temporally Associated with Vaccine Administration. Canadian National Report on Immunization. May , 1997.

Tognoni G, Laporte JR. Princípios de Epidemiología del Medicamento. 2 ed.. Barcelona, Salvat, 1993.

Tognoni G, Laporte JR. Estudos de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância. In: Epidemiologia do Medicamento - Princípios Gerais (Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S., orgs.). São Paulo - Rio de Janeiro, Ed. Hucitec/Abrasco, 1989; 43-56.

The Xerox Corporation. What's Benchmarking. Public Sector Benchmarking Service (PSBS). 2005 [on line]. [capturado em 26 julho 2005]. Disponível em: http://www.benchmarking.gov.uk/about_bench/whatisit.asp.

Vasconcelos PFC; Luna EJ; Galler R, Silva LJ; Coimbra TL, Barros VLRS, Monath TP; Rogrigues SG, Laval C, Costa ZG, Vilela MFG, Santos CLS; Papaiordanou CMO, Alves VAF; Andrade LD, Sato HK; Rosa EST, Froguas GB, Lacava E; Almeida LMR; Cruz ACR, Rocco IM, Santos RTM, Oliva OFP. *Serious Adverse Events Associated With Yellow Fever 17dd Vaccine In Brazil: A Report of Two Cases.* Londres Reino Unido, 2001 Lancet, Vol. 358, p.91-97.

Ward BJ. Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern? Bulletin of the World Health Organization 2000; 78: 205-215.

WHO. *World Health Organization. Biologicals home* [on line]. Genebra, Suíça; 2004 b. [capturado 23 agosto 2004]. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/en/>

WHO. World Health Organization. *AEFI Investigation. AIDE Memoire* [on line]. 2005a. [Capturado em 20 fevereiro de 2005]. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/792.pdf>

WHO. World Health Organization. *Causality Assessment of Adverse Events Following Immunization* (on line). 2004c. Genebra, Suíça. [capturado 04 janeiro 2005]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/causality/en/

WHO. World Health Organization. *Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis* [on line], Genebra, Suíça. 2004a. [capturado em 20 de janeiro de 2005]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/en/

WHO. World Health Organization. *Immunization Safety Surveillance* [on line]. Genebra, Suíça; 1999. [capturado em 06 julho 2005]. Disponível em: <http://www.wpro.who.int/internet/files/pub/116/glossary.pdf>

WHO. World Health Organization. *Immunization Safety. Vaccine Safety*. [on line]. Genebra, Suíça. 2005. [capturado 22 fevereiro 2005]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/vaccine_safety_websites/en/

WHO. *World Health Organization. Immunization Safety: Adverse Events Following Immunization* [on line], Genebra, Suíça. 2003a. [capturado 04 janeiro 2004]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_safety/aeft/en/

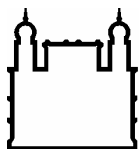
WHO. World Health Organization. *Immunization, Vaccines and Biologicals. The History of Vaccination*. [on line], *Health Technology and Pharmaceuticals Cluster*. 2003. [capturado em 29/04/2004]. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-diseases/history/history.shtml>.

WHO. *World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine Regulation. Strengthening the capacity of National Regulatory Authorities to deal with ongoing and emerging challenges* [on line]. 2004 f. Genebra, Suíça. [capturado 30 janeiro 2005]. Disponível em: http://www.who.int/vaccines-access/vaccine_regulation/vaccine_regulation_front.htm

WHO. World Health Organization. *Immunization Safety. Immunization Safety Priority Project* [on line], Genebra, Suíça. 2004d. [capturado em 04 janeiro de 2005]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_safety/ispp/en/

WHO. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products [on line]. 2002. [Capturado em 10 outubro 2004]. Disponível em: <http://www.who.int/medicinedocs/collect/edmweb/pdf/s4893e/s4893e.pdf>

WHO. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* [on line]. 2004c. 79 (29) [capturado em 20 janeiro 2005]; 265–272. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7929.pdf>



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS

Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular

Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

MARLI MELO DA SILVA

**Contribuições para a Melhoria do Sistema de Vigilância Pós-
Comercialização de Vacinas em Bio-Manguinhos:
Eventos Adversos Pós-Vacinação**

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos

RIO DE JANEIRO

2005

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Manguinhos / CICT / FOCRUZ - RJ

S586 Silva, Marli Melo da

Contribuições para a melhoria do sistema de
vigilância pós-comercialização de vacinas em

Bio-Manguinhos: eventos adversos pós-vacinação
/ Marli Melo da Silva. - Rio de Janeiro, 2005.

xiii, 78 f.

Dissertação (mestrado) - Instituto Oswaldo
Cruz,

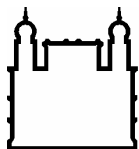
Tecnologia de Imunobiológicos, 2006.

Bibliografia: f. 68-78.

1. Vacinas. 2. Sistema de vigilância. I.
Título.

CDD:615.372

Trabalho realizado no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, no Departamento de Biologia Celular e Molecular, sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

Marli Melo da Silva

CONTRIBUIÇÕES PARA A MELHORIA DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA
PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DE VACINAS EM BIO-MANGUINHOS:
EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho

Aprovada em: ___/___/_____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. José da Rocha Carvalheiro -

Presidente

Prof. Dr. Vera Lúcia Edais Pepe

Prof. Dr. Márcia Maria Barros dos Passos

Rio de Janeiro, 17 de agosto de 2005

Dedico este trabalho à minha família, especialmente à Julia - fonte constante de inspiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus que me concedeu o dom da vida, por ter sido o meu refúgio em todos os momentos, por ter me abençoado com saúde e força, nos momento de grande dificuldade, para finalizar este Mestrado.

À Julia, meu tesouro, por abrir mão do precioso tempo de convivência com a mãe, nos fins de semana, feriados e férias, dedicados à realização deste trabalho.

À minha mãe Marinete e à minha irmã Tânia, que sempre estiveram por perto me apoiando e cuidando do meu “tesouro” em todas as horas em que precisei me afastar para realizar este trabalho.

Ao Doutor Luiz Antônio Bastos Camacho, meu orientador nesta Dissertação, por ter não só acreditado neste trabalho, como também me motivado para sua realização, apontando a direção e compartilhando, de forma a mais generosa possível, o seu conhecimento.

Ao Doutor Akira Homma, diretor de Bio-Manguinhos, pelo espírito visionário e idealista que possibilitaram a realização do Mestrado.

À Doutora Mirian Leite Moura, companheira de todas as horas, especialmente nesta “viagem solitária”, pelo apoio dado durante os últimos meses, pelas carinhosas palavras de incentivo, essencialmente motivadoras.

Ao Doutor Reinaldo de Menezes Martins, pelo seu espírito solidário e pela compreensão nos momentos em que necessitei me ausentar do setor para escrever este trabalho.

À Doutora Sheila Farage pelo enérgico entusiasmo na Coordenação deste curso, procurando sempre administrar, com competência e espírito de iniciativa as necessidades surgidas no percurso, garantindo o sucesso deste Mestrado.

A Zaíra Antunes Prado pelo ombro amigo, sempre amigo.

A Bio-Manguinhos pelo apoio logístico e financeiro ao Mestrado Profissional em Tecnologia em Imunobiológicos.

A chefe do Departamento de Garantia da Qualidade Rita de Cássia Benedetti pela minha liberação para participar do Mestrado.

Ao Instituto Oswaldo Cruz, pelo suporte fornecido para a realização deste Mestrado.

A todos os professores do Curso por contribuírem para a minha formação e meu crescimento profissional.

Aos Doutores João Batista Risi Júnior, Suzana Machado Ávila, Maria de Lourdes de Souza Maia, Reinaldo de Menezes Martins, João Luiz San Tiago Dantas Barbosa Quental, Maria da Luz Fernandes Leal, Marcos da Silva Freire e Cristiane Frensch Pereira, por terem doado parte de seu tempo na transmissão de preciosas informações.

Aos colegas de Mestrado, pelo agradável convívio durante a árdua e proveitosa jornada, especialmente a Rui Porto, pela ajuda na resolução dos exercícios de matemática.

Aos colegas Ana Paula Guimarães Florêncio (DEGAQ), Mônica Bender (ASSPO), Laise Cherigate e Denise Maria Lobo Crivelli (DEREM) e Soraia Moresi, pelas preciosas contribuições.

Ao colega Daniel Arêas (LAMEV), pela elaboração da representação gráfica do Sistema proposto.

Aos colegas do DEGAQ e ASSCM, pelo apoio, força e pelas palavras carinhosas de incentivo que tanto me motivaram e ajudaram na elaboração deste trabalho.

Ao suporte da Informática, pela presteza e boa vontade na solução dos problemas e nas gravações nos CDs.

Aos colegas do SEAPO, pela presteza na elaboração de cópias e encadernações.

A todos aqueles que não foram nominalmente mencionadas, mas que – de alguma forma – auxiliaram para a consecução deste trabalho.

ÍNDICE

| | |
|--|-------------|
| RESUMO | ix |
| ABSTRACT | x |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | xi |
| Número | xiii |
| Descrição | xiii |
| Página | xiii |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Apresentação | 1 |
| 1.2. História da Vacinação..... | 3 |
| 1.2.1. Vacinação no Brasil..... | 6 |
| 1.3. Eventos Adversos e Regulação de Vacinas ao longo da História de sua utilização.... | 8 |
| 1.4. Vigilância Pós-Comercialização de Imunobiológicos..... | 11 |
| 1.5. Conceitos de Informação e de Sistema de Informação..... | 14 |
| 1.6. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos | 15 |
| 1.6.1. Criação e Evolução do Instituto..... | 15 |
| 1.6.2. Bio-Manguinhos na atualidade..... | 18 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS | 21 |
| 2.1. Materiais Impressos | 21 |
| 2.2. Meios Eletrônicos | 22 |
| 2.3. Entrevistas | 22 |
| 2.4. <i>Benchmarking</i> com Empresa Farmacêutica Privada | 23 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 25 |
| 3.1. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Internacional | 25 |
| 3.3. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Nacional | 31 |
| 3.4. Atividades Pós-Comercialização no Contexto do Programa Nacional de Imunizações | 31 |
| 3.4.1. Eventos Adversos na História da Vacinação no Brasil | 32 |
| 3.3. Experiência em uma Empresa Farmacêutica..... | 35 |
| 3.3.1. Gerenciamento Global de Segurança | 36 |
| 3.3.2. Atividades de Farmacovigilância da Empresa no Brasil..... | 38 |
| 3.4. Diagnóstico de Atividades de Vigilância Pós-Comercialização em Bio-Manguinhos | 40 |
| 3.4.1. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Meningite Meningocócica do tipo C (VMMC) em Campinas | 40 |
| 3.4.2. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Febre Amarela | 42 |
| 3.4.3. Implantação de vigilância pós-comercialização - criação da Assessoria Clínica e Médica e do Departamento de Relações com o Mercado | 44 |
| 4. CONTRIBUIÇÕES PARA O SISTEMA DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO EM BIO-MANGUINHOS | 46 |
| 4.1. Sistema de Vigilância PósComercialização | 47 |
| 4.1.1. Entrada de dados no sistema..... | 47 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 53 |
| 6. ANEXOS | 56 |
| Anexo 1 | 56 |
| Anexo 2 | 61 |

| | |
|--|-----------|
| Anexo 3 | 62 |
| Anexo 4 | 63 |
| Anexo 5 | 64 |
| Anexo 6 | 65 |
| Anexo 7 | 66 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 67 |

RESUMO

As vacinas estão entre os produtos biológicos mais seguros, eficazes e com maior relação custo-benefício, pois têm permitido a erradicação de várias doenças imunopreveníveis. Porém, não são absolutamente inócuas e frequentemente estão associadas a eventos adversos, nem sempre detectados nos estudos pré-clínicos e clínicos. Vacinação é uma intervenção médica, da qual se espera um elevado padrão de segurança e efetividade: por serem as vacinas aplicadas em pessoas saudáveis e de forma compulsória, em contraste com outros medicamentos, a aceitação a eventos adversos se torna consideravelmente mais baixa. Com a finalidade de assegurar a qualidade e a segurança de vacinas e soros, em resposta a algumas crises e tragédias ocorridas na saúde pública, tem início no século XX, nos Estados Unidos a regulação de produtos biológicos, sendo, o incidente com o Laboratório Cutter (*Cutter Incident*), na década de 50, considerado como marco no surgimento da farmacovigilância, exigindo o estabelecimento de sistemas de vigilância de eventos adversos, tanto por parte das agências regulatórias quanto do setor industrial.

Nesse cenário, este trabalho tem por objetivo contribuir com proposta para aperfeiçoar e consolidar o sistema de monitoramento de eventos adversos pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos.

Para atender os objetivos propostos, foram realizadas consultas a materiais impressos, como livros e relatórios não publicados, e meios eletrônicos para consulta, como por exemplo, aos portais eletrônicos de sistemas regulatórios nacional e internacional; entrevistas com gestores e ex-gestores de Bio-Manguinhos e do Programa Nacional de Imunizações (PNI); e visita a uma empresa farmacêutica privada, visando a obtenção de informações que levassem ao conhecimento e à análise crítica da vigilância pós-comercialização de vacinas.

Dentre os resultados, observou-se que, apesar da vigilância pós-comercialização ser, há vários anos, uma exigência regulatória, países desenvolvidos como Estados Unidos, já possuem sistemas operando, enquanto que, países em desenvolvimento, como Brasil, ainda estão implantando seus sistemas. A ANVISA, Autoridade Regulatória Nacional, criada em 1999, ainda, não monitora eventos adversos pós-vacinação, sendo esta atividade realizada, apenas, pelo PNI. No ano de 2000, Bio-Manguinhos, unidade da Fiocruz produtora de vacinas e um dos principais fornecedores de vacinas ao Ministério da Saúde, criou setor para responder aos questionamentos e investigar, em conjunto com o PNI, eventos adversos associados aos seus produtos. Esta atividade, entretanto, vem sendo realizada de forma não sistematizada, sem orientação adequada aos participantes do processo.

Estes fatos constituíram-se fundamentais para a elaboração da proposta para a Instituição, apresentada neste trabalho, que poderá contribuir para reduzir a descentralização das informações relacionadas a eventos adversos, aumentar o nível de conhecimento e participação de todos os envolvidos no processo, sobretudo na geração de informações relevantes tanto para a segurança dos produtos comercializados quanto para formulação de respostas para o público, clientes, profissionais de saúde e Autoridade Regulatória Nacional, contribuindo assim para o reconhecimento da importância desta atividade na área de vacinas.

ABSTRACT

Vaccines are among the safest, effective and larger cost-benefit biological products, because they have been allowing eradication of several vaccine preventable diseases. However, vaccines are not quite innocuous and they are frequently associated to adverse events. Pre-clinical and clinical trials do not always detect all possible adverse events and reactions. Vaccination is a medical intervention of high safety and effectiveness patterns expectation, as they are compulsorily applied in healthy people, in contrast with drugs, it makes acceptance considerably lower to the adverse events. Although much has been concerned about adverse reactions since the antiquity, regulation of biological products only had began in the 20th century in the United States, with the purpose of assuring purity and safety of vaccines and sera, in response to the crises and tragedies occurred in public health. But the incident that happened in the 50s with the Cutter Laboratory – Cutter Incident – can be considered a starting point in Pharmacovigilance. This study aims to analyze the post-marketing surveillance system activities for adverse events and also to contribute for consolidation of these activities in Bio-Manguinhos. In order to assure the quality and safety of vaccines and sera in response to some public health crises and tragedies, in the beginning of 20th century, the regulation of biological products has been started in the United States being Cutter Incident, in the 50s, the starting point of pharmacovigilance. This has demanded the establishment of adverse events surveillance systems, not only for regulatory agencies but also for industrial sector. In this scenario, this study aims to contribute with proposal to improve and consolidate, in Bio-Manguinhos, the monitoring system of post-marketing vaccines adverse events. In order to meet proposed aims, printed materials like books, unpublished reports, and electronic media like homepages of national and international regulatory systems have been referred to; current and former managers of Bio-Manguinhos and the National Program of Immunization (PNI) have been interviewed; and a private pharmaceutical company has been visited in order to collect information that would lead to knowledge and critical analysis of the post-marketing surveillance. Among the results, it was observed that, although post-marketing surveillance has been a regulatory requirement for many years, in developed countries like the United States, developing countries like Brazil, their systems are still being implemented. ANVISA, National Regulatory Authority, created in 1999, has not monitored post-vaccination adverse events yet. This activity has been performed by PNI only. In 2000, Bio-Manguinhos, vaccine manufacturer unit of Fiocruz and one of the main suppliers of the Ministry of Health, created a sector to respond to questions and investigate, with PNI, adverse events related to its products. These facts have been fundamental for elaborating a proposal for the institution, presented in this work, which may contribute to reduce the decentralization of information related to adverse events and increase the level of knowledge and participation of everyone involved in the process, especially in the generation of information that are relevant not only for the safety of products but also for the answers to the public, clients, health workers and the National Regulatory Authority. It may contribute to the recognition of the importance of this activity in the area of vaccines.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|----------------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ARN | Autoridade Regulatória Nacional |
| ASSCM | Assessoria Clínica e Médica |
| BCG | Bacilo de Calmette Guèrin |
| Bio-Manguinhos | Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos |
| BPF | Boas Práticas de Fabricação |
| CBER | <i>Center for Biologics Evaluation and Research</i> |
| CDC | <i>Center for Disease Control</i> |
| CENEPI | Centro Nacional de Epidemiologia |
| CONEU | Controle de Neurovirulência |
| CRIE | Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais |
| CTV | Complexo Tecnológico de Vacinas |
| DCVR | <i>Developing Countries Vaccine Regulators Network</i> |
| DEGAQ | Departamento de Garantia da Qualidade |
| DEPAB | Departamento de Antígenos Bacterianos |
| DEREM | Departamento de Relações com o Mercado |
| DPFI | Departamento de Processamento Final de Imunobiológicos |
| DTP | Difteria, Tétano e Pertussis |
| EAPV | Eventos Adversos Pós-Vacinação |
| EMA | <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FIOCRUZ | Fundação Oswaldo Cruz |
| FUNASA | Fundação Nacional de Saúde |
| GACVS | <i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i> |
| GM | Gabinete do Ministro |
| GPUIM | Grupo de Prevenção do Uso Indevido de Medicamentos |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| GTN | <i>Global Training Network</i> |
| Hib | <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |
| ICH | <i>International Conference on Harmonization</i> |
| ICSR | <i>Individual Case Safety Report</i> |

| | |
|--------|--|
| IFPMA | <i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations</i> |
| INCQS | Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde |
| IOC | Instituto Oswaldo Cruz |
| LAL | <i>Limulus Amebocyte Lysate</i> |
| LATIM | Laboratório de Tecnologia Imunológica |
| LATEV | Laboratório de Tecnologia Viral |
| MAH | <i>Marketing Authorization Holder</i> |
| MHRA | <i>Medicine and Health Regulatory Agency</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| NIH | <i>National Institute of Health</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| OPAS | Organização Pan Americana da Saúde |
| PAI | Programa Ampliado de Vacinação |
| PASNI | Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos |
| PHAC | <i>Public Health Agency of Canadá</i> |
| PNI | Programa Nacional de Imunizações |
| POP | Procedimento Operacional Padronizado |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| RAM | Reação Adversa a Medicamento |
| REBLAS | Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde |
| RNMC | Relatório de Notificação e Melhoria de Não-Conformidade |
| SAC | Serviço de Atendimento ao Cliente |
| SIEAPV | Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação |
| SVS | Secretaria de Vigilância Sanitária |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| UFARM | Unidade de Farmacovigilância |
| UMC | The Uppsala Monitoring Centre |
| UNICEF | United Nations Children´s Fund |
| VAERS | <i>Vaccine Adverse Events Reporting System</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

| Número | Descrição | Página |
|--------------------|--|---------------|
| Figura 1.1 | Evolução dos Programas de Vacinação, Controle de Doenças Imunopreveníveis e Eventos Adversos | 11 |
| Figura 1.2 | A cadeia de valor de um sistema de informação | 14 |
| Figura 1.3 | Organograma de Bio-Manguinhos | 19 |
| Quadro 1 | Histórico de Comercialização de Vacinas em Bio-Manguinhos - 1999 a 2004 | 20 |
| Figura 3.1 | Parte da Estrutura Organizacional da Empresa. | 39 |
| Figura 3.2 | Fluxo de comunicação de eventos adversos estabelecido pela Empresa. | 40 |
| Figura 4.1a | Etapas do processo realizadas pelo DEREEM e DEGAQ. | 48 |
| Figura 4.1b e c | Etapas realizadas pela ASSCM, após comunicação ou conhecimento dos eventos adversos | 52 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Apresentação

Com exceção da introdução da água potável, nenhuma outra intervenção na saúde humana teve o impacto da vacinação na redução de doenças infecciosas (IFPMA, 2003). Há décadas, é reconhecido o fato de que uma única vacina pode salvar mais vidas e poupar mais recursos do que qualquer outra intervenção médica. Foi por meio da imunização, que Louis Pasteur introduziu um modelo de intervenção das ciências biomédicas na vida e na sociedade, que se traduz, atualmente, na eliminação anual de três milhões de óbitos infantis em todo mundo (Hilleman, 1998). O impacto da imunização, tanto do ponto de vista de saúde pública quanto individual, tem resultado na redução da morbi-mortalidade de doenças infecciosas, como difteria e coqueluche, e na erradicação (ou quase) de doenças como varíola e poliomielite (Ball, Ball e Gellin, 2004).

A vacinação constitui uma intervenção médica da qual se espera um elevado padrão de segurança e efetividade, porque são aplicadas em um grande número de pessoas saudáveis - e de forma compulsória - para prevenir a ocorrência de doenças (Scholtz & Duclos, 2000, Chen, 1999).

Entretanto, este grande trunfo da saúde pública não é completamente isento de risco. A vacina pode causar eventos adversos pós-vacinação em alguns indivíduos, desde eventos não-graves e transitórios, como reações locais - em sua grande maioria -, até eventos graves, raríssimos, às vezes irreversíveis (Ball, Ball e Gellin, 2004).

Eventos adversos pós-vacinação são sinais e sintomas que ocorrem após a imunização; causam preocupação, podendo ser conseqüentes do uso da vacina (componente ativo ou excipientes) ou de erros na sua preparação e/ou administração (WHO, 1999). Eventos adversos graves configuram qualquer evento que pode levar a óbito, ameaça da vida, incapacidade (permanente ou significativa), hospitalização prolongada, anomalias congênitas e exige intervenção na prevenção de danos permanentes (WHO, 1999).

Isto faz com que a aceitação dos eventos adversos, atribuídos às vacinas, seja consideravelmente mais baixa, em contraste com produtos farmacêuticos, administrados para curar ou aliviar doenças (Scholtz & Duclos, 2000, Chen, 1999).

Por esta razão que as vacinas comercializadas, como outros produtos farmacêuticos independente, necessitam monitoramento rigoroso e contínuo para garantir a segurança e o sucesso da vacinação (Ball, Ball e Gellin, 2004).

Após o relato de eventos adversos, o foco inicial das discussões tem sido a qualidade da vacina, ocasionando investigação imediata sobre o ocorrido, podendo levar à suspensão da

utilização do lote em questão, recolhimento do produto do mercado ou, até mesmo, o cancelamento da licença para sua comercialização. Isso tem levado a Organização Mundial da Saúde (OMS) e Autoridades Regulatórias Nacionais (ARN) a trabalharem em conjunto com fabricantes de vacinas, no cumprimento de boas práticas de fabricação, no intuito de melhorar e garantir a qualidade das mesmas (Scholtz & Duclos, 2000).

Entretanto sabe-se que todo esse esforço não é suficiente para garantir a segurança da vacinação. Ainda segundo Scholtz & Duclos (2000), mais de um terço das notificações de eventos adversos não resultam de problemas relacionados à qualidade das vacinas, mas, sim, de erros nos programas de vacinação, como manejo e aplicação incorreta dos produtos, que associado à redução na incidência de doenças imunopreveníveis, segundo Chen (2004), dá maior evidência aos eventos adversos pós-vacinação, levando o público a desconfiar sobre a segurança da vacinas.

O desenvolvimento da biologia molecular, sem dúvida, vem proporcionando grande benefício nos processos biotecnológicos, inclusive para obtenção de vacinas. Entretanto, apesar do aprimoramento dos processos utilizados em sua produção e purificação, as vacinas podem induzir a eventos adversos, cuja incidência variará de acordo com as características do produto utilizado e peculiaridades do receptor (Brasil, 1998).

Por isso, o referido público deve ser informado, correta e oportunamente, sobre a ocorrência dos eventos adversos pós-vacinais, evitando-se noticiários sensacionalistas e precipitados, que possam abalar a confiança no programa de imunizações e diminuir as coberturas vacinais, com resultados funestos. Para tal, configura bom exemplo, o que ocorreu na Inglaterra no período 1974-79, após a publicação do artigo de Kulenkampff *et al* (1974), descrevendo a ocorrência de doença neurológica grave após a vacinação contra Difteria, Tétano e Pertussis (DTP), sem que tivesse sido estabelecida relação causal indiscutível, dando margem a noticiário alarmista na imprensa leiga. Houve queda de mais de 50% nas coberturas vacinais, resultando em epidemia de coqueluche (Brasil, 1998).

No Brasil, o Ministério da Saúde criou, em 1998, através do Programa Nacional de Imunizações (PNI), o Sistema de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, com orientação sobre os procedimentos de notificação e de investigação dos casos. A expectativa era de o mesmo pudesse amparar e esclarecer os profissionais de saúde e o público em geral, bem como contribuir para o aperfeiçoamento das vacinações (Brasil, 1998).

É importante ressaltar que, no âmbito internacional, os produtores de vacina têm dividido com o setor público a responsabilidade na detecção de eventos adversos associados com a vacinação (Hessel, Levine e Sharrar, 1997). Atualmente, segundo Edward e Priem

(2003), a indústria farmacêutica está assumindo o desafio de implementar a vigilância pós-comercialização de seus produtos, em função de maior comprometimento social e político, somado às exigências governamentais, através de suas agências regulatórias, o que também constitui estratégia para se manterem competitivas no mercado.

No presente trabalho serão utilizados, algumas vezes, o termo “medicamentos” com referência às vacinas, de acordo com as definições adotadas pelas agências regulatórias como, Anvisa¹, *Food and Drug Administration* (FDA) e *World Health Organization* (WHO)², e *European Agency for Medicinal Products* (EMA)³, a partir da criação da *International Conference on Harmonization* (ICH) e da Organização Mundial da Saúde (OMS).

1.2. História da Vacinação

A saúde constitui um dos maiores bens para qualquer indivíduo. Desde a Antigüidade, o homem luta contra as doenças e busca entender como elas ocorrem, como podem ser curadas ou evitadas. Este tem sido um dos grandes desafios para a humanidade.

Até o século XVI, segundo Martins (2000), a doença era considerada por muitos como um castigo divino. Daí a medicina consistir de uma mistura de misticismo e magia: os médicos eram considerados pessoas unguidas pelos deuses. Nesta época, inicia-se a medicina moderna, com a proposta de Bacon de que, na química, estariam as explicações para a vida e para a saúde.

Canguilhen assevera, conforme Martins (2000), que, ao final do século XVIII, em plena Revolução Industrial na Europa Ocidental, as epidemias grassavam nos grandes centros, não poupando nenhuma classe social. Tornava-se imperativo a criação de condições mínimas para garantir e preservar a força de trabalho, - as taxas de morbidade e mortalidade eram extremamente altas. Nesse contexto, o Estado começou a assumir, de forma mais organizada, os serviços de saúde, delineando o movimento sanitário que se verifica na Europa no século XIX. Também neste período, observa-se o interesse sobre as doenças infecto-contagiosas, como Cólera e Febre Amarela.

A varíola é um marco para se discutir a história da utilização das vacinas. Ao perceberem que os sobreviventes de um ataque de varíola não voltavam a contrair a doença, muitos povos tentaram provocar a moléstia numa forma mais branda. Os primeiros registros desta prática, que recebeu o nome de “variolização”, ocorreram na Antigüidade, e remontam

¹ Medicamento produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Brasil, 1973).

² Medicamento é um produto farmacêutico usado na prevenção, no diagnóstico ou no tratamento de doenças ou para modificação fisiológica no corpo humano (FDA, 2004, WHO, 2002).

³ Qualquer substância ou combinação de substâncias que apresentam propriedades para tratar ou prevenir doenças em seres humanos (EMA, 2004).

aos chineses, que, desta forma, protegiam-se contra Varíola. Era também conhecida entre diversos povos da África e da Ásia, como egípcios, persas, indianos, circassianos, georgianos, árabes (Bio-Manguinhos, 2004).

A prática - que consistia na inoculação, na cavidade oral de uma pessoa sã, de um raspado das lesões de uma pessoa infectada (Liu, 1998) - pela Europa difundiu-se, causando grande número de vítimas. Embora a “variolização” pareça ter sido praticada inicialmente em algumas regiões da França, na Escócia, no País de Gales e na Itália, atribui-se sua introdução na Europa a *Lady Mary Wortley Montagu*, mulher do embaixador britânico na Turquia, que permitiu a inoculação em seus filhos. De Londres, a prática se espalhou pelo continente, popularizada pela adesão da aristocracia. Foram imunizados Luis XVI, na França, as filhas da princesa de Gales, na Inglaterra, e Catarina II, na Rússia. A variolização logo chegou às Américas. Jesuítas inocularam a “vacina” nos índios no Brasil e Thomas Boylston imunizou 243 pessoas durante uma epidemia em Boston, em 1721 (Bio-Manguinhos, 2004). Mas não havia segurança em sua aplicação: muitas pessoas foram fatalmente vitimadas

Porém, Edward Jenner, um médico inglês, desenvolveu o que ficaria conhecido como a primeira vacina efetiva e segura para a prevenção da varíola. Observou que um número expressivo de pessoas que exerciam a profissão de ordenhador, mostrava-se imune à varíola. Após uma série de experiências, Jenner constatou que tais indivíduos não adoeciam. Outros apresentavam uma varíola branda, mesmo quando inoculados com a pústula virulenta. Então, quando inoculou James Phipps, um menino de oito anos em 1796, observou que o mesmo contraiu uma infecção extremamente benigna e, dez dias depois, estava recuperado. Meses depois, Jenner inoculava Phipps com linfa ou pus varioloso. O menino não adoeceu. Era a descoberta da vacina, a “vacina jenneriana” ou humanizada, cuja divulgação foi feita em 1798, no trabalho “Um inquérito sobre as causas e os efeitos da Vacina da Varíola”. Esta vacina foi introduzida no Brasil em 1804 e utilizada até 1840, quando se retomou o processo de utilizar vitelos para extração da linfa, iniciando a era da vacina animal (Fernandes, 1999).

Ao final do século XIX, os trabalhos realizados por Pasteur trouxeram, para a biologia, o conhecimento sobre os microrganismos, elementos que poderiam explicar a ocorrência da maioria das doenças humanas e sua transmissão, pondo fim à teoria dos miasmas. Junto com os mais renomados cientistas da época, esses trabalhos possibilitaram, entre outras contribuições às ciências biomédicas, o desenvolvimento de soros e vacinas, criando alternativas para a prevenção e tratamento de várias doenças (Martins, 2000).

Dentre as contribuições de Pasteur, a partir de estudos realizados anteriormente (que resultaram na atenuação da virulência de vários microrganismos), podemos citar a descoberta da vacina contra Raiva, inicialmente para uso em animais e, mais tarde, em 1885, para uso

humano. Nesse ano, chegaram ao seu laboratório um menino de nove anos, Joseph Meister, e sua mãe, mordidos por um cão raivoso. Pasteur, que vinha desenvolvendo pesquisas na atenuação do vírus da raiva, consultou a Academia de Ciências⁴ que consentiu no tratamento. De uma forma, ainda, experimental, Pasteur injetou neles material proveniente da medula de um coelho infectado, perfazendo, ao todo, 13 inoculações, cada uma com material mais virulento. Meister e sua mãe não chegaram a contrair a doença. Meses depois, o cientista francês comunicava à Academia de Ciências a descoberta do imunizante contra a raiva, que chamou de vacina (em homenagem a Jenner), e que teve a sua eficácia atestada dois anos depois (Martins, 2000).

Esta foi a principal descoberta que conferiu a Pasteur a notoriedade universal e duradoura entre o grande público, e, também, grande poder na sociedade. Como consequência, houve mobilização da população para a obtenção de recursos financeiros a fim de se efetivar a construção do Instituto Pasteur, possibilitando a descoberta de novas vacinas para uso humano (Martins, 2000).

A descoberta da vacina BCG (Bacilo de Calmette e Guérin) pelos dois pesquisadores que deram o nome à vacina, por sua vez, igualmente constitui resultado dos trabalhos de atenuação de microrganismos. Calmette e Guérin isolaram o *Micobacterium bovis* (responsável pela Tuberculose bovina), e, em 1920, desenvolveram a vacina contra Tuberculose humana, após atenuação do bacilo. A vacina foi administrada, pela primeira vez, em 1921, numa maternidade de Paris. Esta é a vacina mais antiga ainda em uso no mundo de forma rotineira e a única utilizando bactéria atenuada. O grupo de Pasteur desenvolveu, também, a produção de soros antitóxicos para Difteria, Tétano, Peste e Botulismo. Outras vacinas foram desenvolvidas, como as contra Difteria (1923), Tétano (1927) e Pertussis (1926) (WHO, 2003).

Outra vacina desenvolvida nesse período é a contra Febre Amarela. Em 1931, Theiler e Smith atenuaram o vírus extraído do africano Asibi, através de passagens por meios diversos como macacos, mosquitos, tecido embrionário de camundongos, até às passagens seriadas em tecido de embrião de galinha sem o sistema nervoso central. Descreveram uso da cepa 17 D em imunização de humanos, ao realizarem um teste clínico em oito voluntários em Nova York, que não apresentaram eventos adversos e com soroconversão satisfatória após duas semanas (Freire, 2004; Benchimol, 2001).

Após a segunda Guerra Mundial, foram desenvolvidas e licenciadas para utilização em imunizações as vacinas contra a Poliomielite inativada (1955) e a oral (1962), vacinas contra

⁴ As Academias de Ciências funcionavam como instâncias que avaliavam os ‘riscos’ da prática de vacinação e, ao autorizar o uso de um novo produto, compartilhavam a responsabilidade pelo ‘experimento’ (Martins, 2000).

Meningites (1963), vacina contra Sarampo (1964), vacina contra Caxumba (1967), vacina contra Rubéola (1970) (WHO, 2003).

A partir da década de 70, com a incorporação de técnicas de engenharia genética no desenvolvimento de vacinas, introduziram-se no mercado novas vacinas, como, por exemplo, as contra Influenza (1971) e Hepatite B (1981). Outras já existentes (como as contra Hepatite A, Meningite C e Pneumococos), foram aperfeiçoadas para garantir melhor imunogenicidade.

1.2.1. Vacinação no Brasil

A maior conquista da saúde pública mundial aconteceu na década de 70, com a erradicação da varíola, despertando os sanitaristas para a possibilidade de controlar e erradicar outras doenças imunopreveníveis. No rastro dessa conquista, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou o Programa Ampliado de Imunização (PAI), expandindo as atividades de imunização para outras doenças, como poliomielite, sarampo, tuberculose, difteria, tétano e coqueluche, em vários países do mundo (Homma *et al.*, 2003).

No Brasil, também, o sucesso alcançado pela Campanha de Erradicação da Varíola, resultou na formulação do Programa Nacional de Imunização (PNI) em 1973, por determinação do Ministério da Saúde, com o objetivo de coordenar as ações de imunização, que se caracterizava, até então, pela descontinuidade, pelo caráter episódico e pela reduzida área de cobertura (Brasil, 2004a).

Assim, em 1975, o PNI foi institucionalizado, como ação resultante do somatório de fatores nos âmbitos nacional e internacional, que convergiam para estimular e expandir a utilização de imunizantes, passando a coordenar as atividades de imunização - desenvolvidas rotineiramente pela rede de serviços -, utilizando diretrizes baseadas na experiência da Fundação Serviços de Saúde (FSESP). A legislação específica sobre imunizações e vigilância epidemiológica (Lei 6.259 de 30/10/75 e Decreto 78.231 de 30/12/76), contribuiu para o fortalecimento institucional do Programa e enfatizou as atividades permanentes de vacinação, agora integradas à rede pública de serviço de saúde (Brasil, 2004a).

As Campanhas Nacionais de Vacinação contra a Poliomielite iniciaram-se em 1980, com a meta de vacinar todas as crianças menores de 5 anos em um único dia. Foram anos de intenso trabalho, mas que culminaram com a ocorrência do último caso da doença, notificado em 1989 (Brasil, 2004a).

A criação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) em 1981 contribuiu de forma decisiva, para o sucesso da vacinação no Brasil. A implantação do controle de qualidade de imunobiológicos produzidos no Brasil permitiu a realização do diagnóstico da rede produtora pública e privada, constatando-se a baixa qualidade dos

produtos. Isto acarretou o encerramento das atividades de produção de imunobiológicos na maioria dos produtores públicos e, também, da multinacional Syntex, que detinha 80% do mercado brasileiro de soros e vacinas. Infelizmente, a abrupta retirada das atividades produtivas pela multinacional – embora seja justificado pelo fator “qualidade”- causou grande abalo no país, com conseqüências danosas especialmente para produtos importantes para a população, como os soros antiofídicos. Este fato retardou, consideravelmente, o alcance das metas de controle de doenças (Bermudez, 1992).

Para enfrentar o problema, por solicitação expressa da Presidência da República, o Ministério da Saúde criou o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI), através da Portaria 639/GM de 06/09/1985. O objetivo era o de tornar o Brasil auto-suficiente na produção de soros e vacinas, considerados essenciais para o PNI (Brasil, 2004a). O PASNI voltou-se à modernização dos produtores nacionais⁵, para assegurar-lhes domínio tecnológico sobre a produção de imunobiológicos, eliminando assim a dependência externa desses produtos (Homma *et al.*, 2003).

Ao longo de seus 32 anos de existência, o PNI vem obtendo resultados expressivos no controle de doenças imunopreveníveis. Nas últimas duas décadas, a) organizou e implementou os dias nacionais de vacinação com ênfase na erradicação da Poliomielite e eliminação do Sarampo e, b) desenvolveu estratégias específicas para alcançar altas coberturas de forma homogênea em todos os municípios brasileiros (Brasil, 2001a).

Em 1994, o Brasil recebe, portanto, junto com outros países, o Certificado de Ausência de Circulação Autóctone do Vírus Selvagem nas Américas, porque tanto a doença como o vírus foi eliminado do nosso continente (Brasil, 2004a). Some-se a isso o fato de que, além de incorporar inúmeras novas vacinas na rotina de vacinação, entre elas, vacinas contra Hepatite B, contra Sarampo, Caxumba e Rubéola, contra Influenza e *Haemophilus influenzae* tipo b, totalizando 12 diferentes antígenos vacinais. Isto aumentou significativamente o número de doses demandadas - de 60 milhões no início da década de 1990 para 180 milhões de doses no ano 2002 -, ampliando as taxas de cobertura vacinal em todo país (Brasil, 2001a).

Todavia, em que pese o sucesso do programa de imunizações, persistem enormes desafios, tornar a vacinação cada vez mais segura. Com a finalidade de atender esta demanda, o PNI criou o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) que

⁵ Além de BioManguinhos/Fiocruz, os demais laboratórios participantes do PASNI foram Instituto Butantan, da Secretaria Estadual de Saúde (SES) de São Paulo; Instituto Vital Brazil (IVB), da SES do Rio de Janeiro; Fundação Ezequiel Dias (FUNED), SES de Minas Gerais; Indústrias Químicas do Estado de Goiás (IQUEGO) da SES de Goiás; Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) da Secretaria da Indústria e Comércio do Paraná; Instituto de Pesquisas Biológicas (IPB), da SES do Rio Grande do Sul e Fundação Ataulpho de Paiva (FAP), instituição filantrópica sem fins lucrativos, do Rio de Janeiro

vem propiciando o melhor conhecimento dos problemas envolvidos com as diferentes vacinas incorporadas ao PNI (Brasil, 2003a).

O Sistema tem, como objetivos (Brasil, 2003a):

- 1- Normatizar o reconhecimento e a conduta frente aos casos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), bem como promover supervisões e atualizações científicas;
- 2 – Consolidar os dados de EAPV ocorridos nas regiões do país em um sistema único, informatizado, através de relatórios das Coordenações Estaduais;
- 3- Identificar os lotes mais reatogênicos e decidir quanto a sua utilização ou suspensão;
- 4 - Assessorar os processos de capacitação sobre eventos adversos pós-vacinação e técnica de aplicação, entre outros; e
- 5 - Manter a confiabilidade dos imunobiológicos utilizados no PNI junto à população e aos profissionais de saúde⁶.

Recentemente, a Secretaria de Vigilância em Saúde, por meio da publicação da Portaria Nº 33, de 14 de julho de 2005, tornou compulsória a notificação de EAPV por profissionais de saúde, responsáveis por organizações e estabelecimentos públicos e privados de saúde e ensino aos gestores do Sistema Único de Saúde (Brasil, 2005).

1.3. Eventos Adversos e Regulação de Vacinas ao longo da História de sua utilização

A descoberta e o desenvolvimento das primeiras vacinas sempre estiveram associados a riscos, exigiram grande coragem e a sua utilização só foi possível graças a um contexto histórico no qual as epidemias provocavam terror entre as populações. Neste contexto, compreende-se como Edward Jenner submeteu o menino James Phipps, à experiência de inoculação com secreções da varíola da vaca (*cowpox*), pois a “vacina”, utilizada então, contra Varíola causava muitos eventos adversos. A maioria dos vacinados tinha febre, algumas vezes as lesões vacinais se disseminavam e ocorria, embora raramente, casos fatais de encefalite pós-vacinal. Entretanto, foi com esta vacina, através de vacinação obrigatória feita de casa a casa, que a varíola foi erradicada do mundo (Martins & Maia, 2003).

Associada à descoberta de novas vacinas, historicamente, a qualidade tem sido uma preocupação entre autoridades governamentais, profissionais de saúde e consumidores. Apesar disso, a regulação de produtos biológicos nos Estados Unidos só logrou êxito com a

⁶ As atribuições e responsabilidades de cada nível do Sistema encontram-se descritas no anexo 1.

criação do *Biologics Control Act* (Ato para Controle de Biológicos), em 1902, com a finalidade precípua de assegurar a qualidade e a segurança de vacinas, soros e produtos similares usados para prevenir ou tratar doenças em seres humanos (FDA, 2002). Ela ocorre em resposta às crises e tragédias ocorridas na saúde pública. Nesse caso específico, por conseqüência à tragédia ocorrida no ano anterior, na cidade de *St. Louis*, nos Estados Unidos, quando 14 crianças, com Difteria morreram, após a utilização de Soro Antidiftérico contaminado com alta quantidade de toxina tetânica. Criou, ainda, os primeiros requerimentos para licença pré-comercialização tanto para o produto como para o produtor, inspeção em laboratórios produtores sem aviso prévio, além de, penalidades civis e criminais para dar força ao ato (Anthony & Sutton, 1997). Neste mesmo ano, ocorre a morte de 9 crianças após a utilização de vacina contra Varíola contaminada com toxina tetânica (Milstien, 2004).

O *Hygienic Laboratory of the Public Health and Marine Hospital Service* (anteriormente chamado de *Laboratory of Hygiene of the Marine Health Service*, responsável pela realização dos testes nos produtos biológicos) foi solicitado a dar apoio ao ato regulatório para garantir o seu cumprimento. O Laboratório estabeleceu padrões e licenciou as vacinas em uso àquela época. Em 1930, o Laboratório passa a chamar-se *National Institute of Health*. Determina, então, que as vacinas serão licenciadas com a constatação de sua eficácia (Milstien, 2004).

Mas o incidente ocorrido no início da década de 50 com o Laboratório Cutter – “*Cutter Incident*” -, pode ser considerado como um marco, 1) na necessidade de aplicação de uma nova prática de vigilância, segundo Nathanson & Langmuir (1963) e, 2) na regulação de vacinas (Milstien, 2004). Após a primeira vacinação em massa contra a Poliomielite, de crianças nos Estados Unidos com a vacina Salk (vírus inativado), foram registrados cerca de 260 casos de Poliomielite e 11 óbitos. Após intensa investigação, verificou-se que dois lotes da vacina, produzidos pelo Laboratório Cutter, foram os responsáveis pela tragédia (FDA, 2002a). Em 1955, como conseqüência dessa tragédia, a Divisão de Controle de Biológicos tornou-se um órgão independente dentro do *National Institute of Health* – NIH (NIH, 2002), e o *Center for Disease Control* (CDC) inicia a vigilância de eventos adversos pós-vacinação (Milstien, 2004).

Ao mesmo tempo em que as vacinas foram desenvolvidas, elaboraram-se mecanismos de controle e orientação para testes envolvendo seres humanos, visando garantir a segurança na utilização desses produtos (Martins, 2000).

A partir de 1972, as ações de regulação de Biológicos, que inclui soros e vacinas, é transferida do NIH para o FDA. As exigências quanto à segurança das vacinas tornam-se cada vez mais rigorosas, principalmente para os novos produtos, a exemplo do que já vinha

ocorrendo com relação aos medicamentos (Milstien, 2004). É bem verdade que o FDA já tinha aprovado, em 1962, após a tragédia da Talidomida, a Emenda Kefauver-Harris, exigindo maior rigor para comprovação de segurança de medicamentos (Magalhães & Carvalho, 2001).

Eventos adversos pós-vacinação, ocorridos na década de 80, associados às vacinas pediátricas, como DTP (Difteria, Tétano e Pertussis), igualmente geraram uma crise de grande proporção, em função dos inúmeros processos judiciais. Este fato levou muitos produtores a abandonarem suas atividades, resultando em uma redução de oferta de produto e na elevação nos custos da vacinação (NIH, 2002).

Em face dessa crise, foi criada a lei americana para agravos provocados por vacina (*National Childhood Vaccine Injury Act*), em 1986, que, a) exige informações sobre pacientes vacinados, b) concede ao FDA autoridade para recolher produtos e autorizar penalidades civis e, c) regulamenta as compensações financeiras às famílias das crianças que tivessem algum evento adverso associado à vacina. O Ato também estabelece a criação de um sistema para notificação de eventos adversos pós-imunização, o *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS) (FDA, 2002a).

Ao mesmo tempo em que a regulação de vacinas avança nos Estados Unidos, com exigências crescentes no monitoramento da segurança, outros países como Canadá (PHAC, 2004) e Inglaterra (MHRA, 2003) também desenvolvem as suas regulações juntamente com os sistemas de monitoramento.

Com a criação da União Européia, as ações regulatórias também são unificadas no âmbito do *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) em 1993, com missão de contribuir para a prevenção e promoção da saúde através, entre outras estratégias, do controle da segurança dos medicamentos de uso humano e veterinário, particularmente através de uma rede de farmacovigilância e o estabelecimento de limites de segurança quanto aos resíduos em animais destinados à alimentação (Barros, 2004; EMA, 2003).

Tem, ainda, a responsabilidade de colaborar com a Organização Mundial da Saúde (OMS) em relação a farmacovigilância internacional, por meio da submissão imediata de informações oportunas, das medidas tomadas no âmbito da União Européia (EMA, 2003).

1.3.1. Harmonização Internacional

1.3.1.1. International Conference on Harmonization - ICH

Em 1990, organiza-se a ICH, um processo de harmonização compartilhado por Autoridades Regulatórias e indústrias farmacêuticas dos Estados Unidos, Europa e Japão, focando prioridades oriundas do desenvolvimento científico e tecnológico alcançado pelo

setor farmacêutico, com iniciativas orientadas para unificar procedimentos relativos aos ensaios clínicos e à pesquisa e avaliação e registro de novos produtos (Barros, 2004; ICH, 2000).

1.3.1.2. Harmonização no Cone Sul

A harmonização pretendida na área de medicamentos, estabelecia uma série de itens, entre eles, sistemas de informação e farmacovigilância. Entretanto, observa-se que, apesar da participação de países, como Brasil e Argentina, que possuem um setor farmacêutico bem desenvolvido, representando o mercado de consumo e parque industrial, mais importante da América Latina, o processo de harmonização no âmbito do Mercosul não alcançou os avanços esperados (Barros, 2004).

1.4. Vigilância Pós-Comercialização de Imunobiológicos

A Vigilância Pós-Comercialização constitui um dos métodos para obtenção de dados em Farmacovigilância, que é definida, segundo WHO (2002), como “a ciência e as atividades relacionadas com detecção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamentos”. Este conceito foi ampliado com a inclusão de vacinas, entre outros recursos terapêuticos de interesse para a Farmacovigilância (Heineck *et al.*, 2004).

Constitui-se por um conjunto de atividades destinadas a garantir uma observação permanente de um produto após o seu registro pela Agência Regulatória Nacional, com o objetivo de fornecer informações adicionais sobre reações e eventos adversos pouco comuns ou raros, não detectados durante os ensaios clínicos⁷. Considera-se como uma necessidade complementar para coletar dados sobre a segurança em um grande número de usuários do produto, porque mesmo os ensaios clínicos controlados randomizados podem apresentar algumas limitações quanto à avaliação da segurança, inerentes ao seu desenho experimental. Devido ao número de indivíduos estudados, efeitos raros podem não ser detectados. O controle experimental do estudo exclui os voluntários que apresentem problemas clínicos ou situações outras que venham a comprometer ou representar fatores de riscos à avaliação do

⁷ De acordo FDA, as vacinas estão enquadradas na definição legal de medicamentos, logo estão submetidas às mesmas exigências regulatórias para registro, necessitando da realização de estudos clínicos pré-comercialização, constituídos das fases I, II e III, para demonstração de segurança, imunogenicidade e eficácia. Fase I: avaliação preliminar de segurança e imunogenicidade, em pequeno número de voluntários adultos (20-80), monitorados constantemente. Fase II: avaliação ampliada (estudos randomizados controlados) de segurança e imunogenicidade em grande número de voluntários (100-1000). Fase III: estudos em larga escala para melhor avaliação da segurança e definir a eficácia (Baylor & Midthun, 2004).

produto testado (Magalhães & Carvalho, 2001). No caso das vacinas, entre estes fatores estão, por exemplo, patologias que não sejam alvo direto dos testes, uso concomitante de outras vacinas ou medicamentos, ou grupos populacionais específicos como grávidas, crianças e idosos (Martins & Maia, 2003)

Desta forma, a vigilância, na fase de pós-comercialização, assume uma grande importância tendo em vista a possibilidade do aparecimento de eventos não previstos ou não observados durante os estudos anteriores ao lançamento do produto no mercado (WHO, 2002).

Diante do exposto, considera-se que a vigilância pós-comercialização, estudos fase IV, ou farmacovigilância, sinônimos referentes ao processo de detecção, acompanhamento e controle de problemas decorrentes do uso já legalmente autorizado e generalizado de medicamentos (Magalhães & Carvalho, 2001), contribuindo para o estabelecimento o seu real valor terapêutico e perfil de segurança (Castro, 2000; Figueras, Napchan e Mendes, 2002).

1.4.1. Tipos de Sistemas de Vigilância

Por muito tempo a farmacovigilância se baseou na notificação de reações adversas em revistas médicas; em seguida, começaram a organizar registros específicos. Nas últimas décadas, grandes avanços tem sido realizados nesta área, com o desenho de diversas estratégias complementares, baseadas em métodos epidemiológicos (Tognoni & Laporte, 1993).

Diversos países mantêm sistemas de vigilância e investigação de eventos adversos, por considerarem que o monitoramento adequado e investigação oportuna são de fundamental importância para manutenção da confiança nos programas de vacinação. A forma como as atividades são desenvolvidas, segundo Hessel *et al.*(1997), variam segundo os propósitos e as características de cada um dos envolvidos (programa de imunização, ARN ou produtor da vacina). Levam-se em consideração a definição dos eventos de interesse, a coleta de dados e a realização das atividades de acompanhamento e controle.

Do ponto de vista conceitual, um sistema estruturado de farmacovigilância requer os elementos abaixo relacionados:

- **Vigilância Passiva:** os dados de eventos adversos são coletados por meio de notificações espontâneas. Trata-se de uma estratégia de custo operacional relativamente baixo, quando comparado a outras, como o de vigilância ativa. Tem-se revelado muito útil na sinalização precoce de possíveis reações adversas graves e raras, possibilitando a realização de estudos posteriores para obtenção de dados mais acurados (Heineck *et al.*, 2004).

- Vigilância ativa: a coleta de dados sobre a segurança de um medicamento é realizada por meio de um processo contínuo e pré-organizado:
 - estudos de coortes, seguimento de grande número de pessoas expostas a medicamentos específicos, com o objetivo de detectar alguns acontecimentos importantes, mas pouco frequentes para serem descobertos em ensaios clínicos. Em geral não identificam eventos muito raros;
 - vigilância do tipo caso-controle de doenças que, geralmente, são pouco frequentes para serem detectados por estudos de seguimento. Pacientes internados em hospitais, são identificados e algumas doenças selecionadas, possibilitando associações entre estas e do uso prévio de medicamentos. É necessário determinar a possibilidade de uma hipótese de causalidade entre um medicamento específico e uma doença específica;
 - estudos de caso-controle de doenças excepcionalmente raras e graves, porque se sabe (ou se suspeita) que, com frequência, são induzidas por medicamentos;
 - estudos *ad hoc* desenhados para testar hipóteses geradas por qualquer das hipóteses geradas anteriormente (Tognoni & Laporte, 1993; OPAS, 2005).

1.4.2. Vigilância pós-comercialização nas empresas farmacêuticas

As empresas farmacêuticas por meio da farmacovigilância, monitoram a utilização dos seus produtos, principalmente, para que os seus produtos possam ser usados com mais segurança. As empresas multinacionais operam com grande vantagem, por terem um sistema de vigilância estruturado recebem informações de todas as filiais, muito antes que qualquer autoridade local. As principais fontes de informações de seus produtos são, ensaios clínicos rigorosamente controlados, estudos observacionais não controlados, casos comunicados pelo mercado, resultado do uso dos medicamentos sem as restrições dos ensaios clínicos, casos descritos na literatura e informações provenientes das autoridades sanitárias (Castle, 1992).

No Brasil, desde 1993, o Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo (Sindusfarma), vem desenvolvendo com as empresas farmacêuticas associadas, atividades relacionadas à implantação de programas de qualidade total, com ênfase para a criação de núcleos de farmacovigilância nas mesmas. Foram realizadas atividades didáticas e cursos destinados a realizar acompanhamento de produtos farmacêuticos no mercado, sistemas de coleta de dados sobre queixas técnicas, eficácia e reações adversas, que culminou com a edição do “Manual de Implementação de Farmacovigilância, em maio de 1995, e distribuído a todos os associados. Um levantamento posterior, sobre a implantação da farmacovigilância nestas empresas, mostrou que das 144 empresas consultadas, 32 (19

multinacionais e 13 nacionais) responderam, sendo que 24 já possuíam sistema de coleta de RAM's, 6 ainda não possuíam e 2 estavam implantando (Falci, 1997).

1.4.2.1. Farmacovigilância de vacinas

Uma das maiores prioridades dos produtores de vacina, bem como dos órgãos governamentais, é a segurança de vacinas, tendo em vista a natureza de sua utilização. Enquanto fármacos são usados para curar ou aliviar doenças, as vacinas são administradas em um grande número de pessoas no mundo inteiro, sem que se perceba o benefício imediato do vacinado (EVM, 2004).

A farmacovigilância de vacina é o processo de avaliação e monitoramento contínuo da segurança de uma vacina após o recebimento de sua licença para comercialização. Após o licenciamento do uso de uma vacina, são realizados estudos de vigilância pós-comercialização em larga escala para avaliar o seu impacto sobre a doença em uma comunidade. Todos os eventos adversos sérios ocorridos durante as sessões de vacinação, devem ser investigados e relatados para as autoridades regulatórias competentes de cada País, incluindo os eventos raros ou eventos não notados durante os estudos clínicos realizados com o produto (EVM, 2004).

1.5. Conceitos de Informação e de Sistema de Informação

A palavra *informação*, segundo Castro, Lima & Carvalho (1999), é produto de um processo técnico de sistematização de dados quantitativos e qualitativos que podem ser transferidos, de alguma forma, entre seus usuários e necessita de interpretação. Ao ser interpretada e apropriada, a informação pode-se transformar em competência para intervenção e se constitui na matéria prima para a formulação da decisão.

A informação também é considerada e utilizada em muitas organizações como um fator estruturante e um instrumento de gestão. Portanto, a gestão efetiva de uma organização requer a percepção objetiva e precisa dos valores da informação e do sistema de informação (Moresi, 2000).

Assim, o sistema de informação pode ser definido como um conjunto de procedimentos organizados que, quando executados, provêm a organização de informação de suporte. Em geral, um sistema de informação processa dados, de maneira informatizada ou não, e os apresenta para os usuários, individuais ou grupos, responsáveis pela sua interpretação. (Silva, 2004).

O sistema de informação exige adaptação permanente e integrada. Além disso, os dados e as informações são gerados por pessoas, instâncias e instituições, o que torna este tema complexo e de grande relevância.

Para melhor ilustrar, a figura 1 mostra um diagrama da cadeia de valor⁸, um instrumento básico para diagnosticar e determinar o uso da informação em apoio às decisões e ações no âmbito de uma organização, onde as atividades de valor são os blocos relativos à produção e à transferência da informação.

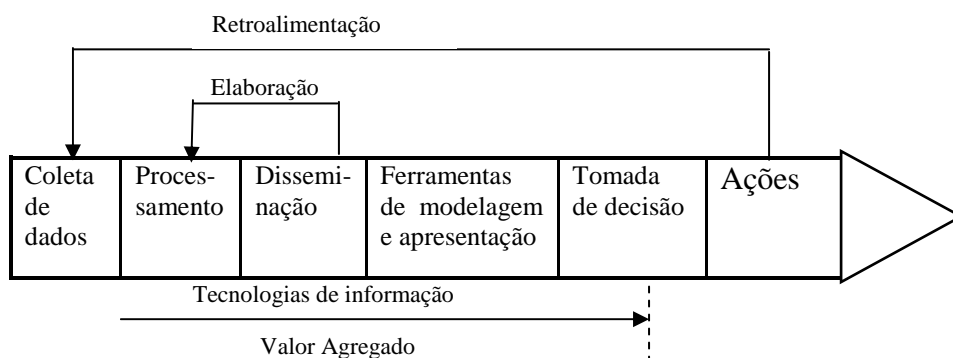


Figura 1.2. A cadeia de valor de um sistema de informação (Adaptado de Moresi, 2000)

A coleta de dados inclui todos os meios pelos quais a informação dá entrada no sistema. Essa coleta pode ser realizada no ambiente da organização ou externo. Já o processamento é a transformação de um dado bruto, através da formatação, agregação e a filtragem, em uma forma mais útil. A etapa de disseminação, por sua vez determina a necessidade de informação, disponibilizando-a de forma correta e oportuna, às pessoas certas. A etapa de modelagem, constitui a combinação da informação oriunda de diversas fontes, transformando-a em uma forma útil e objetiva para apoiar o processo decisório.

Sendo assim, os sistemas de informação devem ser desenvolvidos visando à otimização do fluxo de informações relevantes para a organização, desencadeando um processo de conhecimento e de tomada de decisão/intervenção na realidade.

1.6. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

1.6.1. Criação e Evolução do Instituto

A Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – , principal instituição de pesquisa e produção do Ministério da Saúde, criada em 1970, por meio de decreto presidencial, inicialmente com o nome de Fundação Instituto Oswaldo Cruz, incorpora em sua estrutura, o

⁸ Cadeia de valor pode ser definida como um conjunto de atividades executadas em um sistema de informação com a finalidade de produzir e transferir a informação, proporcionando sustentação ao processo decisório de uma organização.

Instituto Oswaldo Cruz (IOC) e outras instituições de saúde. Possui uma complexa e abrangente organização, com atuação em pesquisa e ensino nas áreas: biomédica, saúde pública, desenvolvimento tecnológico e produção de insumos para saúde. A FIOCRUZ, possui ainda, conhecimento e capacitação técnica acumulada, o que lhe possibilita, também, subsidiar a função regulatória do Estado, o desenvolvimento tecnológico e a produção de insumos – como é o caso de medicamentos e imunobiológicos demandados pelos programas do Ministério da Saúde. Vem, ao longo dos anos, desempenhando papel fundamental na formulação, orientação e suporte das políticas de Saúde Pública. (Leal, 2004).

Sua atuação na área de imunobiológicos data de sua origem, o Instituto Soroterápico Federal, criado em 1900 sob a direção do Barão de Pedro Affonso, com o objetivo de, 1) desenvolver e fabricar soros e vacinas contra a Peste, doença altamente letal, transmitida pelas pulgas dos ratos, pelas péssimas condições de sanitárias do então Distrito Federal e, 2) apoiar as campanhas de saneamento levadas por Oswaldo Cruz pelo Brasil afora. Seu projeto se apoiava em um plano de ação contra as três maiores doenças passíveis de controle imediato: a Febre Amarela, a Varíola e a Peste (Stepan, 1976).

É evidente que o apoio político, recebido por Oswaldo Cruz, foi fundamental para o alcance rápido das metas de produção e fornecimento do soro necessário para conter a epidemia. Possibilitou, inclusive, a aprovação do projeto de um novo código sanitário, tendo como bases a vacinação e o saneamento. Tal projeto incluía propostas como a obrigatoriedade da vacina contra varíola, a estruturação de um programa contra Febre Amarela através de brigadas mata-mosquitos, a implantação da higiene domiciliar, o plano de profilaxia da tuberculose e a reorganização dos serviços sanitários dos portos. Anexou-se a ele proposta para autonomia do Instituto, como forma de fortalecimento, e que mostrava essencial para o financiamento das pesquisas e da produção (Oswaldo Cruz seguia o modelo de Pasteur, que associava a produção de vacinas às atividades de pesquisa e formação de recursos humanos). Com exceção da autonomia, todas as demais propostas foram aprovadas. (Stepan, 1976)

Porém, após o reconhecimento internacional aferido a Oswaldo Cruz, sobretudo por seu trabalho de profilaxia da Febre Amarela, em 1907, o Instituto passa a ser chamado de Instituto Oswaldo Cruz (Benchimol, 1990), sendo que, em 1919, ocorre a incorporação do Instituto Vacínico Municipal. Isso possibilita que, em 1922, a vacina contra Varíola passe a ser fabricada em um novo pavilhão do Instituto.

Os acordos do Governo Brasileiro com a Fundação Rockefeller trouxeram estímulo para produção de vacinas. Em 1936, Max Theiler e Hugh Henry Smith, da Fundação Rockefeller Nova York, chegaram à cepa 17D da vacina contra Febre Amarela. Esta foi introduzida em nosso meio, como parte do referido acordo. Como resultado deste, houve o

financiamento, em 1937, da construção de uma fábrica de vacina contra Febre Amarela no Laboratório do Serviço Especial de Profilaxia da Febre Amarela localizado no *campus* do Instituto Oswaldo Cruz, tendo início a produção desta vacina no Brasil a partir de amostras do vírus da cepa 17 D e da sub-cepa 17 DD (Benchimol, 2001). Foi esta vacina, ali produzida, a empregada na campanha de erradicação da doença no País, após uma vitoriosa campanha de vacinação, e se constituiu, através dos anos, num dos mais importantes produtos de Manguinhos (Halstead, 1988).

Outro fato a ser mencionado que, na década de 70, algumas regiões do Estado de São Paulo e Rio de Janeiro foram atingidas por um surto de Meningite Meningocócica. A fragilidade de uma exagerada dependência de importações foi evidenciada às autoridades sanitárias do País, a partir das dificuldades na obtenção de vacinas adequadas contra *N. meningitidis* sorogrupos A e C, produzida na época apenas pelo Instituto Merieux da França. Um acordo entre o Governo Brasileiro e este Laboratório possibilitou, então, a transferência de tecnologia de produção desta vacina para a FIOCRUZ, sendo o processo implantado em instalações do Instituto Oswaldo Cruz (IOC). Com a finalidade de atender à necessidade de um maior foco nas atividades produtivas, criou-se Bio-Manguinhos com a missão específica de produzir vacinas e, posteriormente, reagentes para diagnóstico (Benchimol, 2001).

Criou-se, pois, Bio-Manguinhos (hoje o Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos), em 1976, a partir da aglutinação dos laboratórios de produção de vacinas contra a Febre Amarela, Cólera e Febre Tifóide. Com a instalação de uma usina piloto de vacina antimeningocócica naquele ano, Bio-Manguinhos, por intermédio do Instituto Merieux, obteve a tecnologia da produção de vacina polissacarídica contra *N. meningitidis* sorogrupos A e C. A mesma estratégia foi utilizada para a produção da vacina contra o Sarampo no início da década de 80, com a absorção da tecnologia de produção do Instituto Biken da Universidade de Osaka no Japão (Leal, 2004).

A criação PASNI, em 1985, com a finalidade de apoiar financeiramente a modernização da produção dos laboratórios nacionais, viabilizou a elaboração de projetos que deram origem ao Centro de Processamento Final de Imunobiológicos, parte do atual Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV). Com os recursos oriundos deste Programa, foi possível finalizar as obras e instalações do Biotério Central e iniciar, em janeiro de 1990, a construção de Planta Industrial para produção de vacinas (Martins, 2000).

Entretanto, ao final da década de 80 e início dos anos 90 – depois de um longo período de crescimento, que permitiu a projeção nacional e internacional da imagem de uma instituição capaz de grandes feitos (através de uma indiscutível capacidade de absorver e colocar em prática a tecnologia de produção de novas vacinas) –, Bio-Manguinhos passa a

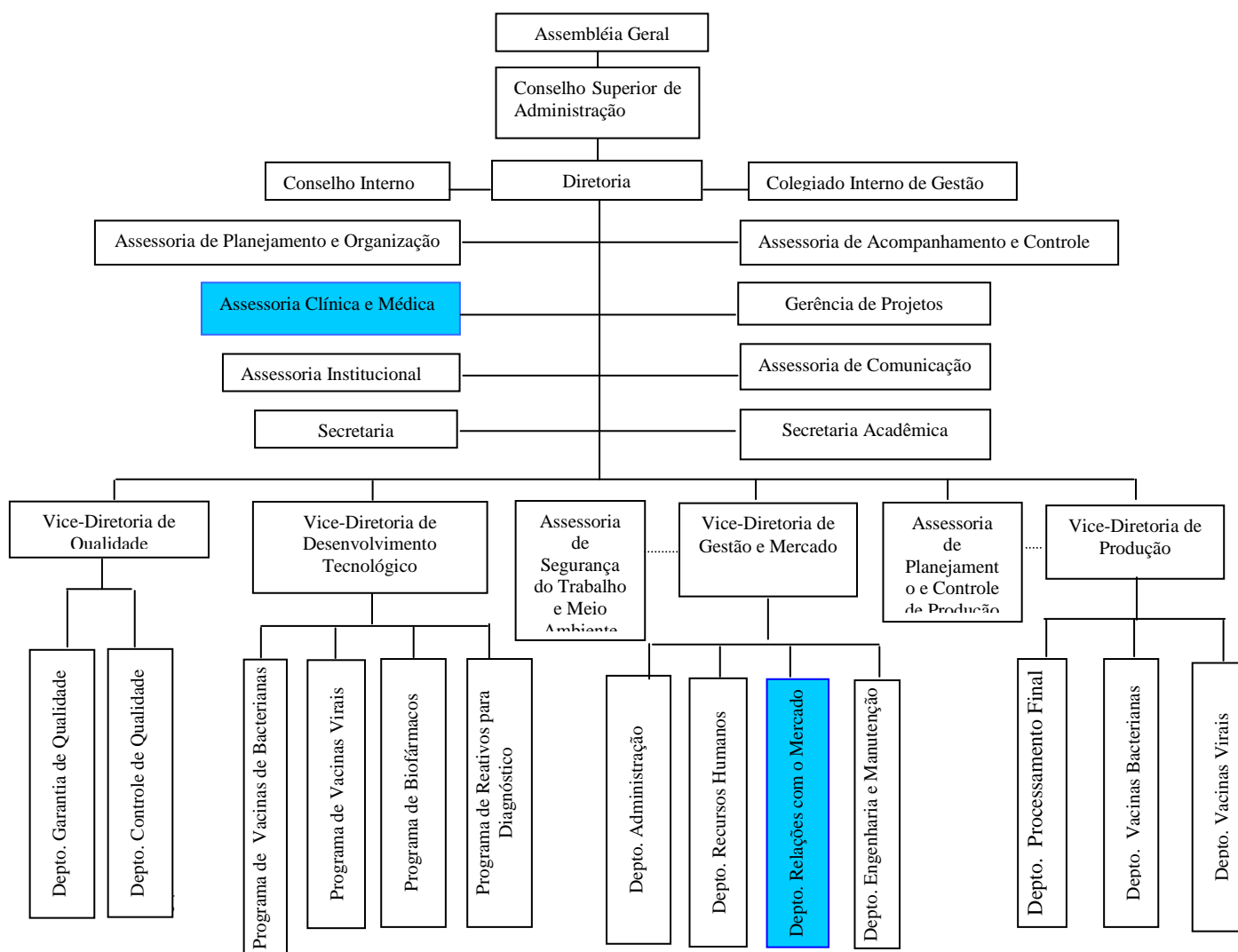
enfrentar uma fase de grandes dificuldades, com sérios problemas de ordem econômica, financeira e gerencial, levando-o a permanecer em um patamar muito aquém de sua real capacidade de trabalho, e não fazendo uso da experiência adquirida por seus técnicos. As antigas instalações tornaram-se desgastadas e obsoletas. Os recursos para custeio da produção não permitiam a manutenção adequada das instalações e dos equipamentos (Leal, 2004).

O amadurecimento era uma questão de tempo. E esse tempo teve de ser acelerado, face às dificuldades no gerenciamento da Instituição, que resultou em uma crise que, na opinião de Benchimol (2001), atingiu o seu ponto máximo em 1996, em momento de grande discussão interna sobre um novo modelo de gestão para a Instituição. Entre outras questões, discutiu-se a nova estrutura organizacional, ficando estabelecida, a criação de um comitê clínico para acompanhar as investigações dos eventos adversos ocorridos após a utilização dos produtos comercializados por Bio-Manguinhos.

1.6.2. Bio-Manguinhos na atualidade

O fato se justifica: desde sua criação, Bio-Manguinhos vem contribuindo para o esforço nacional de alcançar uma posição de independência estratégica na produção das vacinas demandadas pelo Programa Nacional de Imunização. Tornou-se um dos maiores fornecedores de vacinas para o Ministério da Saúde, além de único produtor nacional de imunobiológicos com uma linha de produtos que abrange desde vacinas pediátricas tradicionais e vacinas para aplicação em áreas geográficas endêmicas até reagentes e insumos para diagnóstico laboratorial.

O organograma abaixo mostra as unidades organizacionais que atualmente compõem a Instituição:



ura 1.3 – Organograma de Bio-Manguinhos (ASSPO, 2005)

Hoje, então, Bio-Manguinhos é formado pelo Complexo Tecnológico, que abriga os Departamentos de Vacinas Bacterianas, de Processamento Final de Imunobiológicos, com capacidade de processamento de 200 milhões de doses por ano, o Laboratório de Febre Amarela e, outras unidades em fase final de construção, que constituem o Departamento de Vacinas Virais, os Departamentos ligados à área da qualidade e o Laboratório de Experimentação Animal. O conjunto formará um dos mais completos centros de produção de vacinas, viabilizando os objetivos da Instituição. Os produtos, relacionados no anexo 2, formam o seu *portfolio*, cabendo ressaltar que todos seguem os requerimentos estabelecidos pela OMS.

Portanto, em termos de estratégia de saúde pública, Bio-Manguinhos vem desempenhando um papel fundamental para que o Brasil passe à condição de país auto-suficiente com relação às vacinas recomendadas no calendário básico de vacinação, estabelecido pelo PNI (Bio-Manguinhos, 2004).

Após a certificação em Boas Práticas de Fabricação pela ANVISA e OMS em 2001, Bio-Manguinhos tornou-se um fornecedor qualificado para a UNICEF, OPAS e OMS, fato que resultou o aumento na comercialização da vacina contra Febre Amarela (Bio-Manguinhos, 2004). Além disso, a parceria com laboratórios internacionais – para a incorporação de novos produtos, que são submetidos à grande exigência regulatória – tem contribuído com grande aporte de conhecimentos relacionados aos aspectos de qualidade, segurança e eficácia de seus produtos.

Objetivo Geral

Desenvolver proposta para aperfeiçoar e consolidar o sistema de monitoramento de eventos adversos pós-comercialização de imunobiológicos em Bio-Manguinhos

Objetivos Específicos

- Descrever as atividades de vigilância de eventos adversos pós-comercialização de imunobiológicos,
 - a) realizadas por órgãos regulatórios de cunho nacional e internacional;
 - b) realizadas pelo Programa Nacional de Imunizações;
 - c) por uma indústria farmacêutica privada.
- Analisar as atividades de vigilância pós-comercialização de eventos adversos realizadas em Bio-Manguinhos; e
- Identificar necessidades e oportunidades para consolidar, estruturar e expandir atividades de acompanhamento de produtos após a comercialização em Bio-Manguinhos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais e os métodos, utilizados no presente trabalho, foram definidos visando à obtenção de informações que contribuíssem para o conhecimento das práticas de monitoramento de eventos adversos pós-comercialização de vacinas (do ponto de vista regulatório e da sua utilização) bem como a organização desta prática em uma empresa multinacional, não produtora de vacina, porém com experiência em sistema estruturado.

Com esta finalidade, no período de junho de 2003 a julho de 2005, realizamos pesquisas em materiais impressos, consultas por meios eletrônicos e entrevistas com gestores, ex-gestores e chefes de setores de Bio-Manguinhos e do Programa Nacional de Imunizações e *Benchmarking* com uma indústria farmacêutica produtora de medicamentos.

Benchmarking é um processo contínuo de avaliação dos produtos, serviços e processos de trabalho de organizações que são reconhecidas como representantes das melhores práticas, com a finalidade de introduzir melhorias na organização (*The Xerox Corporation, 1979*). Pode, também, ser definido como “melhoria de práticas e processos aprendendo com os outros” (PSBS, 2005).

Os métodos aplicados foram importantes para identificar os elementos essenciais e orientar o diagnóstico / inventário das atividades de interesse para a presente Dissertação. Com base na análise dos dados das diferentes fontes apresentadas a seguir, foi proposto um sistema de vigilância pós-comercialização das vacinas produzidas em Bio-Manguinhos

2.1. Materiais Impressos

Os materiais impressos verificados constituíram-se por legislações nacionais (Brasil, 1976; 2000), manuais de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação e dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (Brasil, 1998; 2001b), obras específicas (Anthony & Sutton, 1999; Benchimol, 2001; Chen *et al.*, 2004; Monath, 2004), relatórios não publicados de investigação e análise de eventos adversos pós-vacinação contra Meningite em Campinas (Kalil *et al.*, 1996; Martins & Morel, 1998), periódicos (Vasconcelos *et al.* 2001; Martins & Maia, 2003; Galler *et al.*, 2001; Rabello *et al.*, 2002), dissertações e teses (Ferreira, 2004; Freire, 2004; Leal, 2004; Silva, 2004; Martins, 2000; Freitas, 2003), e relatório de investigação e análise de eventos adversos sérios pós-vacinação contra febre amarela (Brasil, 2001a), consulta aos registros históricos de atividades pós-comercialização para as vacinas produzidas por Bio-Manguinhos, elaborados nos últimos cinco anos pela Assessoria Clínica e Médica, após investigação e análise dos eventos adversos conhecidos.

Observaram-se também, os dossiês de produtos comercializados e encaminhados anualmente para a OMS, com informações sobre a pós-comercialização destes produtos, com ênfase na segurança, elaborados pela Vice-diretoria de Produção. E além de relatórios técnicos, consultaram-se ainda relatórios anuais de atividades de Bio-Manguinhos para conhecimento de dados históricos de comercialização de vacinas.

Importante ressaltar que, a revisão do material obtido das fontes apresentadas a seguir não pretendeu ser exaustivo, porém suficientemente abrangente para subsidiar a análise preconizada pelos objetivos.

2.2. Meios Eletrônicos

Os meios eletrônicos apresentaram-se como relevante fonte de consulta de informações para a realização desta Dissertação. Foram consultadas, assim, por meio de INTERNET, os portais eletrônicos de agências regulatórias, como a dos Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA 2004a; 2002a; 2003), da União Européia, *European Agency for Evaluation of Medicinal Products* (EMA, 2004; 2003; EUDRAVIGILANCE, 2004) e da agência regulatória brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2004; 2004a; 2003), com o objetivo de descrever a atuação regulatória dessas Agências junto às empresas, para o conhecimento do perfil de segurança dos produtos pós-comercialização.

Acessaram-se igualmente os portais eletrônicos de instituições como o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, *Center for Disease Control* (CDC, 2005), do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, *National Institute of Health* (NIH, 2002), e de organismos internacionais como a Organização Mundial da Saúde, *World Health Organization* (WHO, 2004; 2005a; 2004a, 2005, 2003a; 2003; 2004d; 2004b; 2004c, 2004e) e a Organização Panamericana da Saúde (OPAS, 2000). Embora os organismos internacionais não atuem no mesmo nível de regulação que as ARNs, foram incluídos, como fonte de informação, por exercerem grande influência na organização das empresas, dos programas nacionais de vacinação e no fortalecimento da atividades regulatórias dos países em desenvolvimento

Além destes, examinaram-se artigos em periódicos (Marash, 2003) e de jornal internacional (Washington Post, 2003). A página eletrônica de Bio-Manguinhos também constitui importante fonte de informações.

2.3. Entrevistas

Além das fontes acima descritas, informações foram obtidas por meio de entrevistas gravadas, com o consentimento formal dos entrevistados, através de Termo de Consentimento

Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 3), assinado. As entrevistas buscaram levantar informações não publicadas ou documentadas, mas consideradas relevantes para compreensão do processo sob análise.

Foram gravados em fitas cassetes, transcritas e digitadas para posterior utilização dos informes, comentários e idéias, sem mencionar o nome dos autores, identificados por “comunicação pessoal”.

Tiveram por base, um roteiro para orientação do entrevistador/pesquisador na formulação das perguntas (anexo 4), sendo estas últimas, adaptadas de acordo com a atuação profissional de cada entrevistado no tema da dissertação.

Delas participou um total de oito profissionais: cinco deles de Bio-Manguinhos (um gestor, um ex-gestor, dois chefes de departamentos e um chefe de assessoria). Mostraram-se essenciais para o levantamento de informações que identificaram os passos (que são ou foram seguidos), especificamente com o intuito de vigilância pós-comercialização, assim como aquelas que contribuem (ou contribuíram) para essa vigilância. Por meio das entrevistas buscou-se, também, conhecer a evolução da implantação das atividades bem como o fluxo da entrada e saída de informações relacionadas à pós-comercialização, atual na Unidade.

Os demais entrevistados foram: um gestor e um ex-gestor do PNI e um gerente do PASNI, na busca de dados sobre a evolução da Vigilância de Eventos Adversos e do processo de criação do Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV / PNI) – como a sua situação atual, seus sucessos e suas limitações.

O critério para escolha desses profissionais baseou-se na sua atuação frente às questões relacionadas a eventos adversos, cerne deste trabalho. Os entrevistados⁹ selecionados ocuparam posições estratégicas em momentos decisivos tanto para o PNI como para Bio-Manguinhos.

2.4. Benchmarking com Empresa Farmacêutica Privada

Realizou-se o processo de estabelecimento de referências para estruturação de sistemas de vigilância pós-comercialização (*benchmarking*) com dados de uma empresa farmacêutica privada multinacional, objetivando a análise das práticas de vigilância pós-comercialização e do Sistema de Farmacovigilância. A utilização desta fonte de informação é importante para compreensão de como o setor regulatório vem exigindo, do setor produtivo (representante legal pela comercialização dos produtos) a adoção e o cumprimento de medidas, como o monitoramento de eventos adversos para a utilização segura dos seus produtos.

⁹ O perfil dos entrevistados encontra-se no anexo 5.

A escolha dessa empresa justificou-se não só pela inexistência de empresa nacional produtora de vacinas com prática de vigilância pós-comercialização estruturada, mas também pela dificuldade de contatar empresas internacionais fabricantes de vacina, que comercializam os seus produtos no mercado brasileiro.

Efetuiu-se entrevista com responsáveis pelo setor de Farmacovigilância e rede de trabalho para a área médica da Empresa, para conhecimento das atividades desenvolvidas. Apresentaram-se a equipe de trabalho e as atividades de cada profissional envolvido. Foram utilizados, na apresentação durante a entrevista, recursos computacionais e impressos com os *Guidelines* que orientam a condução das ações a serem tomadas, como a elaboração de relatórios para órgãos regulatórios nacional e internacionais. Tal material utilizado foi cedido pela responsável pelo setor. A página eletrônica da empresa forneceu, também, acesso a informações detalhadas sobre produtos e serviços disponíveis em todas as filiais, considerando a especificidade de cada país.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste item, apresentaremos os resultados dos diagnósticos das atividades pós-comercialização de vacinas, realizadas por meio de revisão bibliográfica, levantamento de documentos / relatórios e entrevistas.

A apresentação e a análise (dos dados coletados) foram efetuadas com o objetivo de averiguar como:

- as agências regulatórias, tanto internacionais como a nacional, e a OMS vêm atuando em vigilância pós-comercialização, frente às respectivas legislações e recomendações;
- o PNI atualmente coleta dados de eventos adversos pós vacinação;
- Bio-Manguinhos está implantando, frente aos desafios impostos, tanto pela legislação nacional como pela internacional, as ações de pós-comercialização de vacinas.

3.1. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Internacional

A atuação regulatória sobre produtos para uso humano, no âmbito internacional, tem se dado de forma bastante intensa, principalmente no que diz respeito à segurança de produtos medicinais, sejam fármacos ou biológicos. Dentre os biológicos, destacamos as vacinas, cujo monitoramento da segurança tem levado à melhoria da qualidade dos procedimentos e processos, fato considerado primordial para a garantia da confiança do público na vacinação.

Ora, nos locais onde os programas de vacinação são bem sucedidos, a morbimortalidade por doenças imunopreveníveis reduz-se drasticamente. Com isso, a se considerar que nenhuma vacina é perfeitamente segura, os eventos adversos pós-vacinação têm recebido crescente atenção, tanto da comunidade médica como do público em geral, pois podem afetar a estabilidade dos programas de vacinação. Esse fato tornou-se um dos motivos para a baixa tolerância aos eventos adversos pós-vacinais, observado em todo o mundo (Martins & Maia, 2003). Daí, a vigilância sobre a segurança de vacinas mostra-se cada vez mais complexa (Chen, 1999).

A Figura 1.1, adaptado de Chen *et al.* (2004), demonstra com bastante clareza, a evolução das doenças imunopreveníveis, observando-se a redução de sua incidência pelo aumento das coberturas vacinais, seguida do aumento da frequência de reações adversas causadas pelas vacinas, ou de eventos adversos associados à vacinação.

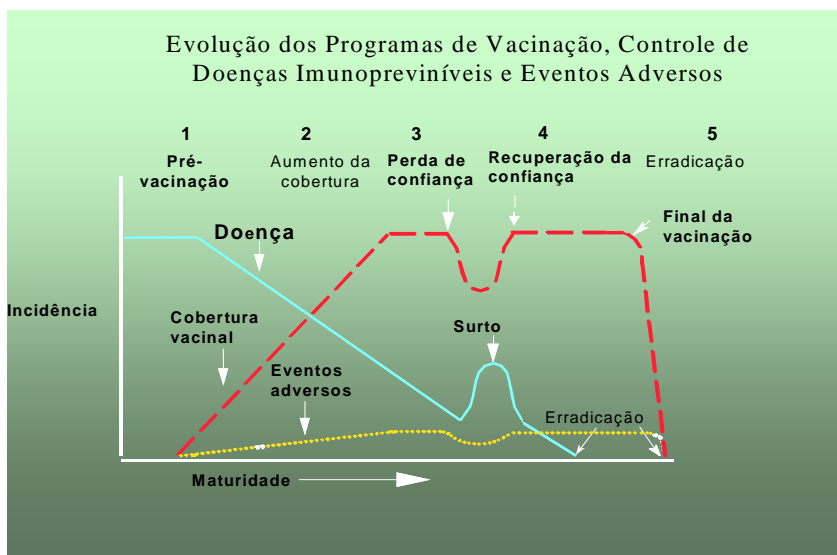


Figura 1.1- Evolução dos Programas de Vacinação, Controle de Doenças Imunopreveníveis e Eventos Adversos (adaptado de CDC/Department of Health and Human Services apresentado por Robert Chen na Conferência Nacional de Imunizações - NIC, 2002) (Chen *et al*, 2004)

Dentre os sistemas internacionais de vigilância de eventos adversos pós-vacinação, podemos citar o VAERS, o programa nacional de vigilância da segurança de vacinas nos Estados Unidos. Desenvolvido como uma consequência do *National Childhood Vaccine Injury Act* de 1986, é, atualmente, administrado conjuntamente pelo FDA e pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). Configura um sistema cujo objetivo é detectar possíveis sinais de eventos adversos associados com vacinas, além de coletar e analisar informações provenientes de notificações de eventos adversos.

A notificação dos principais eventos adversos ocorre, em sua maioria, de forma espontânea, através dos relatos encaminhados pelos produtores e por meio das notificações voluntárias recebidas pelo VAERS provenientes de pacientes, pais, profissionais de saúde, farmácias ou qualquer outro segmento da sociedade. Tais pessoas são encorajadas a notificar eventos adversos, mesmo que não acreditem que estes se devam à vacinação.

A página do VAERS na INTERNET (<http://www.fda.gov/cber/vaers>) é importante ferramenta, para a informação da comunidade médica e do público em geral, acerca dos alertas de segurança para vacinas e para notificação voluntária, sendo o formulário disponibilizado *on line*. Além dessa forma de notificação, são distribuídos, anualmente, entre seguradoras e profissionais de saúde, mais de 200.000 formulários, como incentivo à notificação.

Verifica-se que, com tais medidas, o sistema tem captado um grande número de dados, então analisados pelos técnicos do CDC e FDA e utilizados para identificar eventuais problemas de segurança com as vacinas. Com esse exame, recomendam-se ações que garantam mais segurança aos produtos e proteção à saúde pública que, após cuidadosa

investigação em conjunto com o produtor, vão desde alertas e precauções sobre a utilização dos produtos em bulas e rótulos, recolhimento de lotes em comercialização, até a retirada temporária (ou definitiva do mercado dos produtos que possam colocar em risco a saúde da população, como, por exemplo, a suspensão de comercialização da vacina contra Rotavírus (Rotashield™) da empresa farmacêutica Wyeth).

Observa-se, também, que a pressão das indústrias farmacêuticas – no intuito de acelerar a entrada no mercado de novos medicamentos e vacinas – leva o FDA (e outras ARNs) a autorizarem a comercialização destes produtos enquanto a qualidade e segurança dos mesmos estão sendo estudados (*Fast Track Products*). Claro que essas iniciativas introduzem maior risco à utilização desses produtos, fazendo-se mister uma vigilância muita bem estruturada tanto das agências regulatórias quanto das indústrias (Marash, 2003; Washington Post, 2003; FDA, 2004a). Essa vigilância contribuirá para a avaliação e para o gerenciamento de riscos e melhoria na qualidade de informação disponível para os consumidores

A parceria entre o FDA e as indústrias ocorre com programas de treinamento e assistência, por meio do *Manufacturers Assistance and Technical Training Branch* (MATTB) do FDA, para pequenas e grandes empresas, e associações com atividades farmacêuticas, visando responder questões relacionadas com a política e procedimentos do órgão regulatório. Essa assistência está disponível em diversas áreas, incluindo informações sobre pesquisas clínicas, procedimentos para relatos de eventos adversos, requerimentos e guias para submissão eletrônica dos relatos de casos, entre outros. Objetiva-se, evidentemente, facilitar o desenvolvimento efetivo de todos os produtos regulados pelo CBER.

Desde o estabelecimento da ICH em 1990, a fim de garantir o atendimento às crescentes exigências regulatórias, foram elaborados e disponibilizados, para as indústrias, guias (*Guidance for Industry*) com orientações para organização e realização das diversas atividades preconizadas pelo ICH, com foco para qualidade, eficácia e segurança. Recentemente, foi incluída, como objeto para harmonização entre as partes, a implementação conjunta de atividades pós-comercialização (no âmbito regulatório/indústria), com elaboração de relatórios de farmacovigilância com informações consolidadas sobre a segurança dos produtos.

Na União Européia, cabe a autoridade regulatória de cada País Membro, a responsabilidade de identificar possíveis alertas dentre as informações que surgem em seu território. Contudo, é muito importante – tanto para o notificador quanto para a agência regulatória européia (EMA) – dispor da totalidade das informações relativas a eventos adversos graves associados a medicamentos registrados, para que se tenha uma visão global da segurança destes medicamentos.

O dispositivo legal que criou o EMEA prevê, com clareza, as obrigações de todos os atores envolvidos: as empresas detentoras de autorização para comercialização (Marketing Authorization Holder – MAHs), os Países Membros e a EMEA.

Cabe aos MAHs a obrigação de comunicar, em até quinze dias, todas as reações adversas ocorridas na União Européia, para o País Membro, onde a mesma foi verificada. No caso da reação adversa ter sido registrada fora da União, os MAHs têm o mesmo prazo para a referida comunicação (no caso, a todos os Países Membros). Cabe, ainda, aos MAHs submeterem semestralmente, a EMEA e aos Estados Membros, o Relatório Atualizado Periódico de Segurança (*Periodic Safety Update Report – PSUR*), durante os primeiros dois anos seguintes à autorização de comercialização do produto e, anualmente, nos três anos posteriores.

Nesse contexto, a criação do *Eudravigilance* em 2001, constitui um marco importante para o sistema europeu de vigilância pós-comercialização. É a rede de processamento e o sistema de gerenciamento do banco de dados que objetiva a troca, o ordenamento e a avaliação de Relatórios de Segurança de Casos Individuais (*Individual Cases Safety Report - ICSRs*), relativos aos medicamentos registrados no âmbito da União Européia. Com isso, viabiliza-se a troca de informações sobre segurança de produtos entre os países, dado que o assunto é considerado de alta prioridade. Nesse sistema, a notificação de eventos adversos é realizada pelos profissionais de saúde ou pelos produtores (empresas detentoras dos direitos de comercialização – MAHs).

A *EudraVigilance* é um componente chave de auxílio ao trabalho da EMEA, bem como na supervisão do desempenho dos medicamentos registrados na União. O fácil acesso ao banco de dados sobre farmacovigilância e, em especial, todas as informações relativas aos eventos adversos relacionados aos produtos registrados, permitem a tomada de decisões que garantem a sua segurança e eficácia.

Além do mais, através da rede de processamento de dados da *EudraVigilance* é realizada a transmissão de informações, de forma bastante rápida, principalmente aquelas relativas às reações adversas graves, entre todas as ARNs que fazem parte da União, pois, a partir de 20 de novembro de 2005, todos os ICSRs deverão ser submetidos eletronicamente.

3.2. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto da Organização Mundial da Saúde.

Cumprе ressaltar que a atuação das Agências das Nações Unidas, OMS e OPAS, com relação à vigilância pós-comercialização de vacinas, tem ocorrido por meio do fortalecimento

de órgãos regulatórios e capacitação de técnicos de programas de imunização em segurança de vacinação, especialmente àqueles de países em desenvolvimento.

Todavia, o declínio das doenças imunopreveníveis, os avanços tecnológicos e a contínua expansão nos conhecimentos sobre vacinas, têm suscitado muitos questionamentos e pesquisas sobre a segurança na vacinação, criando, às vezes, um clima de preocupação nos programas. Também alegações a respeito de eventos adversos relacionados com as vacinas, que não são rapidamente e efetivamente tratadas podem prejudicar a confiança nelas.

Em razão dessa preocupação, a OMS – através de seu Departamento de Imunização, Vacinas e Produtos Biológicos – estabeleceu, em 1999, um projeto prioritário para segurança em imunização (*Priority Project on Immunization Safety*), assessorado pelo *Steering Committee of the Priority Project* e o Comitê Assessor Global para Segurança de Vacinas (GACVS). A meta é responder com prontidão, eficiência, independência e rigor científico, às questões de importância global relacionadas a segurança de vacina. O Comitê tem dado, por exemplo, especial atenção às dúvidas sobre o risco de esclerose múltipla pós-vacinação contra Hepatite B e a segurança quanto à utilização de adjuvantes em vacinas, prestando esclarecimentos em sua página eletrônica sobre essas questões WHO (2004a).

A OMS é um organismo de referência internacional, que recomenda procedimentos e técnicas em diversas áreas de interesse. Entre elas, o cuidado com as vacinas, desde o processo produtivo até o ponto de utilização. Por meio do Departamento de Imunização, Vacinas e Biológicos, atua na regulação de vacinas assessorando Autoridades Regulatórias Nacionais, Laboratórios Nacionais de Controle de Qualidade, Programas Nacionais de Imunização, sempre em permanente e estreita colaboração com produtores de vacina. Também, procura assegurar que Países Membros desenvolvam sistemas funcionais para garantir que somente vacinas, que cumpram com os padrões internacionais de qualidade, segurança e eficácia, sejam utilizadas em seus programas de vacinação (WHO, 2004b). A atuação da OMS tem sido direcionada, portanto, para o fortalecimento das autoridades nacionais nas atividades regulatórias tradicionais e, também, para regulação das novas vacinas que estão sendo introduzidas no mercado.

O fortalecimento das ações regulatórias junto às agências dos respectivos países tem-se dado a partir de um inventário dos pontos fortes e fracos do sistema. Todos os esforços iniciam-se com as etapas de fortalecimento dos processos através 1- de *benchmarking*; 2- avaliação das atividades em andamento; 3- avaliação do nível de implementação das atividades regulatórias consideradas críticas; 4- elaboração de um plano de desenvolvimento institucional que direcione ações de melhoria e implementação do plano, em parte através do

Global Training Network (GTN)¹⁰ e 5- monitoramento do progresso desta implementação através de acompanhamento regular (WHO, 2004b).

A implantação das ações regulatórias, para novas vacinas, vem enfatizando as necessidades em curto prazo, como a autorização e condução de pesquisa clínica, avaliação dos dados resultantes desta e registro de novos produtos, em países nos quais a experiência regulatória é extremamente limitada. A fim de acelerar a implantação da proposta, foi criada, em 2004, uma rede, *Developing Countries Vaccine Regulators Network* (DCVR), com a missão de promover e apoiar ações regulatórias nos países em desenvolvimento, incluindo Brasil (WHO, 2004 f).

A OMS, também, preocupa-se com a qualidade das informações veiculadas acerca de segurança de vacinas. Sabe-se que a mídia eletrônica é uma grande fonte de informações úteis em vários assuntos, mas também de informações duvidosas. No que diz respeito à segurança em vacinação, ocorre o mesmo. Então, com a finalidade de minimizar os efeitos danosos resultantes de informações duvidosas, a OMS, através do GACVS, assiste os interessados na identificação, recomendando *sites* que cumpram com os requisitos de Boas Práticas de Informação (WHO, 2005).

A exemplo das orientações fornecidas pela OMS, a OPAS, através do Grupo Técnico Assessor, recomenda o uso de vacinas de qualidade assegurada pelos programas de imunização, atua no fortalecimento do sistema de controle de qualidade de vacinas na Região das Américas, utilizando uma rede de laboratórios certificados, responsáveis por este controle e, também, pela harmonização de procedimentos regulatórios de ARNs de todos os países (OPAS, 2000).

Espera-se que as Agências OMS e OPAS desempenhem um papel importante neste processo, facilitando o diálogo entre a comunidade científica, a indústria e as ARNs, no estabelecimento de padrões que assegurem ações regulatórias eficientes, nesta área considerada tão complexa que é a vigilância de eventos adversos pós-comercialização – cuja investigação e análise necessitam ser documentadas e toda informação, disponibilizada ao público.

¹⁰Em junho de 1996, foi criado o *Global Training Network* (GTN), com a finalidade de prover recursos educacionais (treinamentos) aos profissionais que atuam em ações regulatórias e produção de vacinas em todo mundo. Para isso estabeleceu centros de treinamento que oferecem a cada ano, cursos regulares em vigilância de eventos adversos pós-imunização entre outros (WHO, 2004b).

3.3. Atividades de Pós-Comercialização no Contexto Regulatório Nacional

A partir das fontes consultadas, a página eletrônica da ANVISA e a entrevista com o responsável pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM) à Revista *Pharmácia Brasileira* (Dias, 2002), não foi encontrado registro de ação de monitoramento de eventos adversos para vacinas comercializadas no Brasil (Brasil, 2003).

Acredita-se que a não-atuação da UFARM na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, até o momento, deve-se ao fato de ser uma unidade recém-criada (2001), cuja estruturação, ainda, está em processo de consolidação para as atividades voltadas para fármacos. Tal fato tem favorecido a não-implantação de vigilância pós-comercialização pela maioria dos laboratórios produtores nacionais. Conseqüentemente, não há o cumprimento da Lei nº 6.360, publicada no DOU de 24 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos e outros produtos, e o que se determina no artigo 79: “Todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente” (Brasil, 1976).

O controle e as discussões sobre segurança de vacinas devem ser compartilhados entre os órgãos que fazem o controle de doenças e realizam a vacinação, sendo, portanto, indispensável a participação da ANVISA na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, em conjunto com o PNI, para a tomada de decisões sobre a utilização do produto, uma vez que estas vêm sendo estabelecidas, de forma isolada, pelo PNI, que atualmente promove ações de vacinação, adquire e distribui os imunizantes, além da vigilância de eventos adversos pós-vacinação.

3.4. Atividades Pós-Comercialização no Contexto do Programa Nacional de Imunizações

O Programa Nacional de Imunizações implementou a vigilância pós-comercialização de vacinas, a partir da criação, em 2000, do Sistema de Informação em Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV). Este é um sistema passivo, isto é, recebe notificação espontânea similarmente ao sistema americano (Brasil, 2003a) e tem captado possíveis reações adversas graves e raras, como Meningite Asséptica (Vacina Tríplice Viral), Evento Hipotônico Hiporresponsivo (EHH) (Vacina contra DTP) e Infecção Viscerotrópica com falência múltipla de órgãos (Vacina contra Febre Amarela), levando a estudos de pós-comercialização para melhor conhecimento sobre as ocorrências.

3.4.1. Eventos Adversos na História da Vacinação no Brasil

As ações de vacinação no Brasil começaram a tomar fôlego na década de 70, após a bem sucedida campanha de erradicação da varíola. Na referida campanha, tratou-se de estabelecer critérios para assegurar a qualidade, em termos nacionais, para uso do produto. A vacina utilizada era analisada pelo laboratório de referência no Canadá. Como se tratava de vacina altamente reatogênica, cujas reações eram bem conhecidas e já descritas na literatura, durante o trabalho de vacinação em massa foram conhecidos inúmeros casos de eventos adversos pós-vacinação, à época negligenciados. Não havia investigação dessas reações e nem atenção para com os vacinados, que, às vezes, eram acometidos de encefalites pós-vacinais, eventualmente fatais. Quando as reações adversas ocorriam, geralmente uma ou duas semanas após a vacinação, a equipe de vacinadores já havia se deslocado para outro município. Desta forma, o problema ficava com o serviço local de saúde que não tinha estrutura nem conhecimento para prestar o necessário atendimento (Comunicação pessoal, 2004).

A partir da década de 80, as ocorrências de eventos adversos, associados principalmente à vacinação contra DTP, levaram à criação de um sistema de vigilância de eventos adversos pela Divisão de Imunizações da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. Este fato gerou um grande número de notificações, obrigando o PNI a tomar decisões sobre questões que, até aquele momento, não eram ainda discutidas pelo Programa, uma vez que a prioridade era o controle das doenças. Os profissionais se limitavam a avaliar o lote do produto envolvido no evento e retirá-lo do mercado (Comunicação pessoal, 2004).

Algumas tentativas de reverter este quadro, ou seja, iniciar dentro do Programa a vigilância e investigação de eventos adversos pós-vacinação, foram realizadas com o aval de profissionais da Sociedade Brasileira de Pediatria, e de professores de imunologia, como o Dr. Sebastião Barros da Universidade de Brasília. Este último se dedicou à criação de um sistema, que incluía a capacitação de pessoal, não sendo, todavia, bem sucedido. Havia uma grande dificuldade com relação ao conhecimento dos eventos adversos pós-vacinação, que, naquela época não existiam ou não eram devidamente difundidos, tornando-se difícil a discussão com os médicos, e conseqüentemente a investigação dos relatos (Comunicação pessoal, 2004).

A atividade de pós-comercialização no PNI começou a estruturar-se a partir de 1992, com a criação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, com o apoio de diversas entidades de classe, por exemplo, a Sociedade Brasileira de Pediatria. Por intermédio de alguns dos seus membros, que compunham o Comitê Técnico Assessor em Imunizações, tais entidades vieram a participar na elaboração dos primeiros protocolos para investigação de eventos adversos associados à vacinação. Foi reformulado em

1997, com a finalização do Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos (Comunicação pessoal, 2004).

Porém, somente no ano de 2000 as condições ideais de agilidade, qualidade e padronização das notificações, encaminhadas pelas Secretarias Municipais e Estaduais, foram asseguradas com a criação de um sistema estruturado, informatizado – Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) – em parceria com o DATASUS, seguido de um treinamento intensivo da equipe de vacinação e outros técnicos de saúde (Comunicação pessoal, 2004).

Verifica-se, portanto, que a vigilância implantada pelo PNI, teve uma participação importante no conhecimento de eventos pós-vacinais (que resultaram na decisão acima) mostrando a adesão do Programa nas questões relacionadas à segurança da utilização de vacinas. Observem-se, pois, alguns exemplos.

No período de 1999-2001, eventos graves (e raros) ocorridos após campanhas de vacinação contra Febre Amarela (VFA), nos estados de Goiás (1999), São Paulo (2000), Minas Gerais e Rio Grande do Sul (2001) foram detectados pelos sistemas de informação da Secretaria de Vigilância em Saúde.

O primeiro evento ocorrido (Góias) foi, inicialmente, notificado ao sistema de vigilância epidemiológica como Febre Amarela. Após as primeiras investigações realizadas pelos técnicos da FUNASA (especificamente do Instituto Evandro Chagas (IEC) e CENEPI) constatou-se, por meio de técnica de biologia molecular, que a infecção viscerotrópica era pelo vírus vacinal – e não pelo selvagem. Identificado como um evento adverso pós-vacinação, o caso passou a ser investigado, sob a responsabilidade do PNI, em conjunto com o IEC e laboratório produtor (Bio-Manguinhos). Foi constituído um Comitê de Peritos, através da Portaria N° 205/FUNASA, de 11 de abril de 2000, com a participação de pesquisadores nacionais e internacionais, laboratórios de referência e produtor, para avaliar as ocorrências de 1999 e 2000.

O relatório final concluiu que não houve mutação genética ou alteração do fenótipo do vírus, ficando os eventos relacionados aos vacinados, que, provavelmente, apresentavam maior susceptibilidade ao vírus vacinal (Vasconcelos *et al.*, 2001 e Brasil, 2001a). A partir desta constatação, deu-se início a propostas para estudos sobre a genética e a imunidade celular da população, que levem a explicação desses eventos (Comunicação pessoal, 2004).

É indiscutível que a experiência, adquirida no processo investigativo dos eventos associados com a VFA, resultou na geração de conhecimento sem precedente na história recente desta vacina. Todo aprendizado serviu de suporte para que fosse estabelecida uma força-tarefa coordenada pelo PNI, com a responsabilidade da criação de um sistema de

vigilância ativa de eventos adversos para essa vacina. Assim, toda doença febril ictero-hemorrágica após vacinação seria relatada, documentada, e investigada. Uma vez implantado, este sistema (associado ao SI-EAPV) possibilitou o conhecimento de mais um evento adverso fatal associado à vacina contra Febre Amarela no Rio Grande do Sul. Podemos comparar este momento com aqueles vividos por Soper e outros pesquisadores (Benchimol, 2001), na busca pela elucidação dos problemas ocorridos com a VFA durante a implantação da sua produção e da vacinação no Brasil.

Um estudo randomizado comparou, então, a imunogenicidade e a reatogenicidade de três vacinas contra Febre Amarela produzidas em Bio-manguinhos: duas vacinas com dois lotes sementes cepa 17 DD e um lote produzido com lote semente cepa 17 D da Organização Mundial da Saúde.

Em agosto de 2004, o SI-EAPV, detectou o aumento de eventos pós-vacinação (do tipo de hipersensibilidade) após campanha de vacinação contra Sarampo, Caxumba e Rubéola, em período inferior a 3 horas, possibilitando a substituição das vacinas nos postos de saúde, sem comprometimento da campanha (comunicação pessoal, 2004). Isso mostra a capacidade do Sistema em detectar as ocorrências e gerar respostas rápidas, com ações imediatas e satisfatórias, mobilizando todos os participantes.

Dados de cobertura vacinal (Brasil, 2004b), demonstram que estes fatos não resultaram em redução da vacinação. A estratégia adotada pelos gestores do Programa, para esclarecer a população, especialmente em situações como essas, foram fundamentais para consolidar a sua credibilidade do mesmo.

O PNI disponibiliza, ainda, nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE's), outras vacinas para uso em situações específicas, como as resultantes de evento adverso ocorrido na dose anterior ou doenças pré-existentes que contra-indiquem a utilização de uma determinada vacina. Os CRIE's têm realizado um papel importante na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, que é o de complementar a notificação junto ao SI-EAPV (Brasil, 2001b)

Registra-se, também, que a Coordenação Geral do PNI, além de informações técnicas, tem capacitado os coordenadores estaduais de imunizações para sua atuação junto à mídia, informando e, principalmente, buscando espaços e transformando notícias negativas em positivas para o Programa (Comunicação pessoal, 2004). De um modo geral, a participação da mídia tem-se mostrado satisfatória e importante para o êxito das ações de imunização.

Um dos desafios para o Programa é conhecer quais são os eventos, as possíveis causas, como intervir e, sobretudo, responder de forma satisfatória ao público, que necessita sentir-se seguro quando recebe alguma intervenção com o propósito de melhorar sua condição de

saúde. Cabe ao poder público, garantir a segurança da população, informando sobre as ocorrências advindas do uso de vacinas.

Todavia, o SI-EAPV recebe atualmente um grande número de dados (não quantificados), permanecendo a maior parte deles sem investigação adequada, impossibilitando o estabelecimento de relação causal, sendo proposto pelo Comitê Assessor para Eventos Adversos Pós-Vacinação, que somente eventos considerados graves e raros sejam notificados ao Sistema, para evitar sobrecarga do mesmo (Comunicação pessoal, 2004). No anexo1, podemos encontrar a lista de eventos adversos, atualmente, notificados ao SIEAPV.

Assim, mesmo sendo o único sistema de pós-comercialização de vacinas, o SI-EAPV continua a ter a responsabilidade de captar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação, detendo todas as informações sobre esta atividade no País. Contudo, face à estruturação do sistema de pós-comercialização da ANVISA, a Unidade de Farmacovigilância, e a inexistência de sistemas estruturados nas instituições produtoras, os dados ainda não são compartilhados. Representantes da ANVISA e PNI estão discutindo, as diretrizes para o repasse dos dados de eventos adversos (Comunicação pessoal, 2004).

Não foi evidenciado, também, na página eletrônica do PNI, relato dos números de eventos adversos pós-vacinação, notificados para o sistema desde a sua implantação. Atualmente, o SI-EAPV só permite aos coordenadores estaduais de imunizações, o acesso ao banco de dados, por meio de senha, o que sugere uma forma de retroalimentação do sistema.

Para se ter a dimensão de como as empresas internacionais, que obedecem às exigências do FDA e EMEA vêm trabalhando, faremos a seguir, a análise de uma empresa farmacêutica de grande porte que atua há vários anos no Brasil.

3.3. Experiência em uma Empresa Farmacêutica

Conhecer a experiência de farmacovigilância pós-comercialização em uma empresa farmacêutica internacional instalada no Brasil, se deve a necessidade de identificar o estado da arte desta atividade, tendo em vista que, estas empresas são reconhecidas por possuírem sistemas já estruturados, devido, em parte, ao fato delas seguirem a política de segurança já estabelecida por suas matrizes que, sejam de origem americana ou européia, devem atender aos requerimentos regulatórios, respectivamente, do FDA e EMEA.

A escolha desta empresa farmacêutica, denominada “Empresa” de forma a preservar a sua identidade. É uma das empresas internacionais em operação no Brasil, com ampla oferta de produtos farmacêuticos, que, a exemplo de outras empresas do setor, possui um sistema já estruturado, em conformidade com as rigorosas normas do FDA e EMEA, harmonizadas no

International Conference of Harmonization (ICH). O estudo de caso com uma empresa não envolvida com a comercialização de vacinas, não interferiu na análise, uma vez que as vacinas como medicamentos estão submetidas ao mesmo tipo de exigência regulatória.

3.3.1. Gerenciamento Global de Segurança

Por ser uma multinacional, as atividades de pós-comercialização da Empresa no Brasil são orientadas pela matriz e realizadas de forma a cumprir com os requerimentos estabelecidos e harmonizados pela ICH com a participação dos órgãos regulatórios da Comunidade Econômica Européia (EMEA), Estados Unidos (FDA) e Japão, denominados *Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (E2D)*, recomendado para adoção em 12 de novembro de 2003, e *Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs*, recomendado em 06 de novembro de 1996.

Em nível Global, o Gerenciamento do Risco em Segurança de Medicamentos (DSRM) compõe o grupo de Ciências Médicas da Empresa. O gerenciamento do risco de seus medicamentos é realizado através do trabalho conjunto de áreas chaves, para assegurar que o maior número de eventos adversos sejam obtidos dos notificadores, entre elas:

- I) **Grupo de Avaliação Médica Global:** responsável pela revisão dos casos captados pela Central de Operações e pelo estabelecimento das estratégias de vigilância pós-comercialização, relatórios de segurança de produtos, detecção e avaliação de sinais. O grupo está dividido em quatro áreas, sendo duas delas descritas abaixo:
 - **Desenvolvimento e Licenciamento em Farmacovigilância:** responsável por assegurar o cumprimento dos requisitos de farmacovigilância estabelecidos para cada projeto da Empresa e que as informações relacionadas à segurança estejam atualizadas e disponibilizadas para todos que trabalham na área. O grupo também participa, em conjunto com os responsáveis pelos estudos pré-clínicos, no monitoramento e avaliação do perfil de segurança de produtos em desenvolvimento.
 - **Gerenciamento de Dados:** responsável pelo levantamento e fornecimento de dados para o *Post Marketing Drug System (PMDS)*. Além disso, responde a todos questionamentos e solicitações recebidas pelo Grupo de Avaliação ou originadas de profissionais de saúde fora da Empresa;
- II) **Central de Operações:** capta os dados resultantes de notificação espontânea e relatos clínicos obtidos globalmente; avalia os relatos individuais quanto à seriedade do evento, expectativa e causalidade, utilizando o algoritmo de

Naranjo¹¹; codifica os eventos adversos no banco de dados central segundo MedDRA; e distribui os relatórios sobre os relatos individuais para órgãos regulatórios, além de divulgar os comentários da Empresa sobre os eventos;

- III) **Operações com as Filiais:** repassa as políticas, processos, procedimentos e diretrizes globais em segurança de medicamentos para as filiais, estabelece objetivos claros e relevantes, como captura de dados locais, rastreamento e seguimento dos casos ocorridos, gerenciamento de questionamentos locais, submissão aos órgãos regulatórios e relacionamentos com autoridades de saúde locais. O grupo é responsável ainda pelos treinamentos e apoio das filiais em todos os aspectos relevantes da política e dos procedimentos de segurança de medicamentos;
- IV) **Epidemiologia:** fornece informações relativas à incidência e prevalência de eventos adversos em determinados grupos populacionais, resumindo informações extraídas de literatura especializada, desenhando e supervisionando estudos epidemiológicos e estudos para detecção quantitativa de sinais. Fornece, também, taxas de eventos de interesse na população alvo, associados com o produto nos estágios iniciais do desenvolvimento, possibilitando a estimativa precoce dos riscos em decorrência da utilização do produto;
- V) **Gerenciamento de Risco:** tem, como objetivo, a melhoria das condições de segurança de um medicamento, assegurando informações relevantes sobre a questão e gerenciamento de todos os questionamentos e crises;
- VI) **Gerenciamento da Qualidade:** trabalha com os dados obtidos através de auditorias internas e realiza o monitoramento de todas as saídas do sistema no que diz respeito a informações sobre segurança de medicamentos, atuando na interação e solução de problemas. É responsável pelo desenvolvimento e manutenção das políticas, processos, procedimentos operacionais padronizados e diretrizes globais de segurança;
- VII) **Serviço de Atendimento ao Consumidor:** fornece ao sistema um ponto único para a entrada de todos os dados (questionamentos, reclamações, dúvidas, etc.) relacionados a segurança de medicamentos. Da mesma forma, é a única fonte de distribuição de informações relacionadas à segurança de medicamentos.

¹¹ Algoritmo de Naranjo - algoritmos que combinam critérios de inclusão e exclusão para julgar se e como os eventos notificados devem ser considerados entre as reações adversas (Naranjo *et al*, 1981).

3.3.2. Atividades de Farmacovigilância da Empresa no Brasil

A atuação em segurança de medicamentos da Empresa no Brasil, como uma das filiais, está em acordo com as políticas, processos, procedimentos operacionais padronizados e diretrizes estabelecidas em nível global. O setor de Farmacovigilância é o responsável pela monitorização dos eventos e reações adversas relacionadas aos medicamentos em comercialização e por garantir que todos os relatos espontâneos de eventos adversos recebidos pela Empresa, sejam avaliados e reportados de forma adequada. A figura 3.1, mostra como o setor de farmacovigilância está organizado na Empresa.

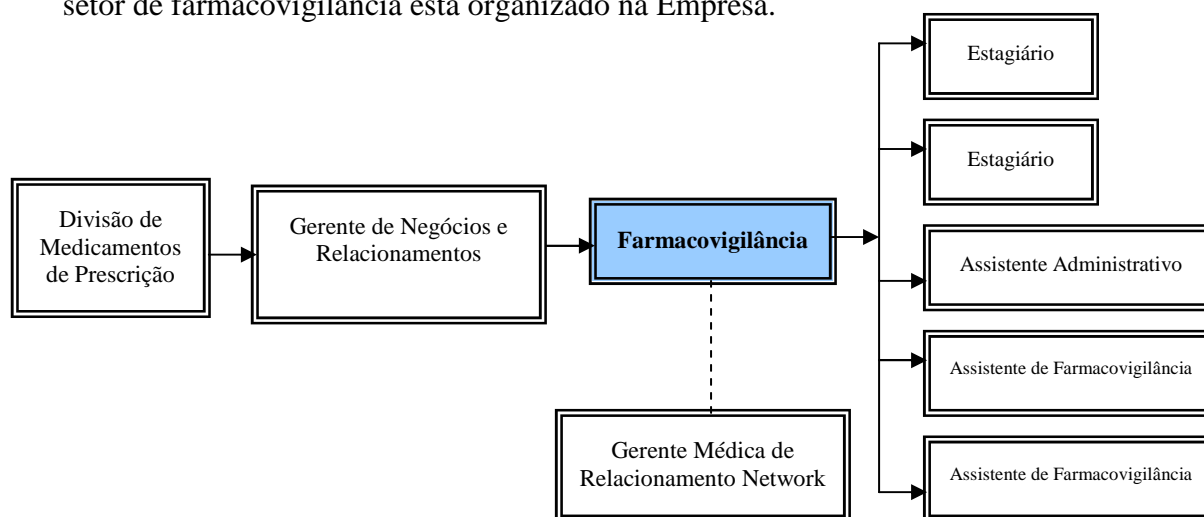


Figura 3.1 – Parte da Estrutura Organizacional da Empresa.

A vigilância pós-comercialização tem uma importância estratégica para a Empresa. Sua política de segurança estabelece, inclusive, que a responsabilidade no assunto não é apenas daqueles que trabalham no setor, mas sim, de todos os funcionários. Todos são orientados para que, ao tomarem conhecimento de um evento adverso, relacionado a qualquer medicamento da Empresa, devem comunicar o fato de imediato à área de farmacovigilância, para que os procedimentos previstos sejam realizados. Todas as áreas que fazem interface com o setor de farmacovigilância, incluindo a força de vendas da Empresa, é periodicamente treinada para solicitar o imediato preenchimento de um formulário de notificação, caso um profissional de saúde suspeite da ocorrência de um evento adverso com um medicamento. A notificação de eventos graves deverá ser comunicada à empresa em até vinte e quatro horas, para que a informação possa ser confirmada e retransmitida à Central de Operações Globais de Segurança em Medicamentos no prazo máximo de 2 dias úteis. A Empresa desenvolveu cursos para treinamento à distância (*e-learning*), para alcançar os envolvidos em outros estados.

Os eventos adversos graves relatados são, portanto, comunicados ao Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, uma vez que o Sistema de Farmacovigilância da

ANVISA ainda está em fase de construção, recebendo, apenas, informações de profissionais de saúde.

O sistema de segurança de medicamentos da referida Empresa estabeleceu os eventos adversos que devem ser comunicados para a Farmacovigilância. Dentre eles, citem-se: qualquer sintoma ou doença, alterações em exames clínicos e laboratoriais, gravidez (alguns medicamentos comercializados pela Empresa são teratogênicos), interação medicamentosa, ausência ou diminuição da resposta terapêutica esperada (eficácia) e erro de administração, entre outros.

Quando as notificações de eventos adversos são devidas à falta de eficácia e a problemas técnicos, o SAC da Empresa providencia a coleta de amostra do produto sob suspeita e encaminha para avaliação pela Garantia da Qualidade. Então, o setor de farmacovigilância encaminha relato e resultados desta avaliação para a matriz (Operações Centrais), e responde para o reclamante. O repasse permanente de informações aos notificadores é instrumento fundamental para o funcionamento do sistema relativo ao conhecimento sobre a utilização dos dados até então fornecidos.

A figura 3.2 mostra o fluxo da comunicação de relatos de eventos adversos organizado pela Empresa, visando ao atendimento aos prazos estabelecidos para comunicação de cada etapa do processo.

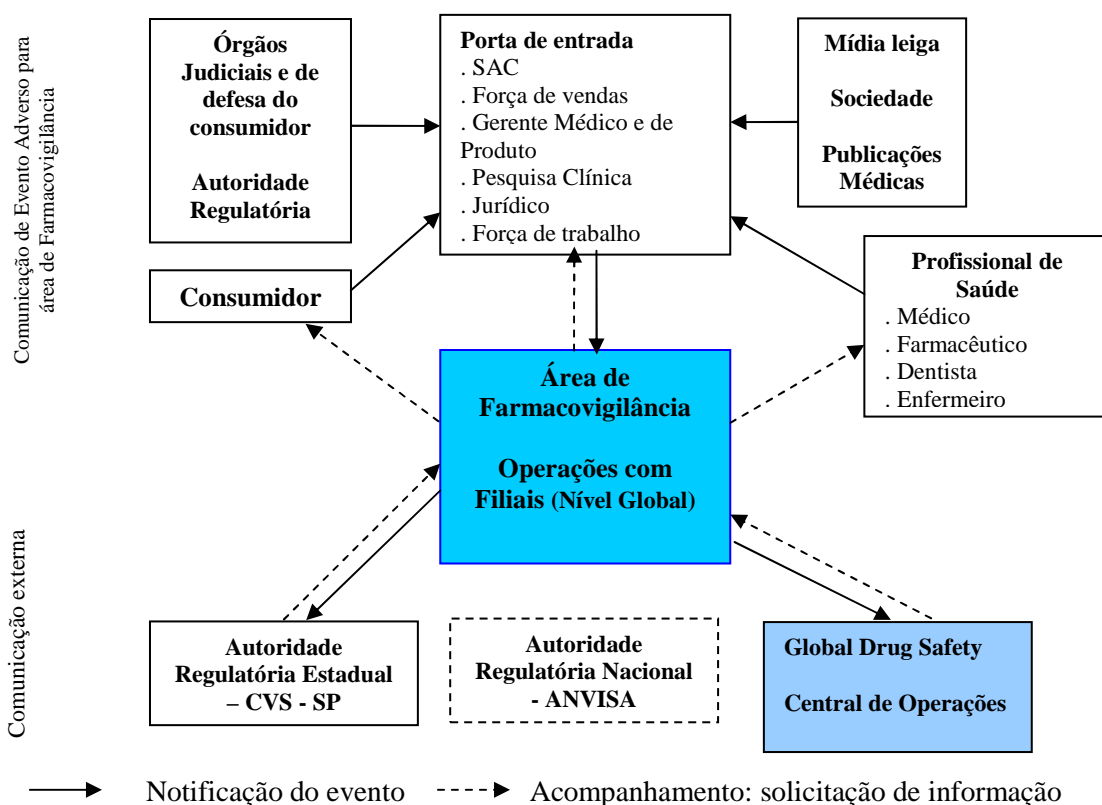


Figura 3.2 – Fluxo de comunicação de eventos adversos estabelecido pela Empresa (adaptado pela autora).

De acordo com as diretrizes estabelecidas pela ICH, a Empresa deve submeter os relatos para Autoridade Regulatória das três partes envolvidas (Europa, EUA e Japão), no prazo máximo de 15 dias. O fluxo estabelecido deve funcionar perfeitamente para assegurar que a matriz cumprirá o prazo, caso contrário a empresa pode ser penalizada. Para assegurar o recebimento do relato, o SAC da Empresa opera 24 horas, além de disponibilizar serviços via INTERNET ou INTRANET.

Observa-se que este complexo sistema de operações, montado pela Empresa para monitoramento da segurança, não é tarefa fácil e nem recente: é, sim, fruto de crescentes exigências regulatórias internacionais. Na verdade configura um processo que se desenvolve há quase cinco décadas, desde o incidente ocorrido na metade da década de 50 com o Laboratório Cutter nos Estados Unidos, seguido pelo desastre com a Talidomida, quando se passou a exigir, dos produtores de medicamentos, mais informações sobre a segurança dos produtos não só para fins de registro como também para a fase pós-comercialização.

3.4. Diagnóstico de Atividades de Vigilância Pós-Comercialização em Bio-Manguinhos

Desde a sua criação em 1976, Bio-Manguinhos tem incorporado melhorias na produção de suas vacinas visando à eficácia e, à segurança, reduzindo os riscos de sua utilização na população.

A partir de 1999, Bio-Manguinhos pôs em prática o desafio de implantar a vigilância pós-comercialização de seus produtos, com a criação da Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) e do Departamento de Relações com o Mercado (DEREM). O conhecimento da ação de seus produtos sobre a população vem sendo utilizado no constante aprimoramento destes (Comunicação pessoal, 2004).

Serão relatadas, então, a seguir algumas ocorrências consideradas de maior significado para a Instituição, que ilustram sua experiência e sua atuação frente aos eventos adversos pós-vacinação.

3.4.1. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Meningite Meningocócica do tipo C (VMMC) em Campinas

Na história recente da FIOCRUZ, nenhum outro evento, como as reações adversas pós-vacinação contra Meningite Meningocócica C em Campinas (SP) em 1996, ocupou a mídia de forma tão desfavorável para esta Instituição. Em uma campanha intensa e de curta duração, fora utilizada uma vacina produzida por Bio-Manguinhos, sendo relatado um número

considerado significativo de eventos adversos, poucas horas após o início da vacinação (Comunicação pessoal, 2004).

Bio-Manguinhos foi informado sobre o ocorrido na campanha de vacinação contra a meningite, pela imprensa e Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Campinas. A referida Secretaria interrompeu imediatamente a vacinação, localizou o lote utilizado e enviou amostras para análise na Universidade de São Paulo (USP).

Bio-Manguinhos investigou de forma retrospectiva, a qualidade da vacina: revisou os resultados do teste de pirogênio realizado, aprovado pelo controle de qualidade interno e pelo INCQS, apontando para uma vacina segura dentro dos parâmetros estabelecidos. Já nos resultados da USP, que utilizou outra metodologia de análise, o *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL), um método alternativo proposto pela OMS para detecção de endotoxina, observou-se valores acima do limite aceitável. Amostras da vacina foram enviadas para o Laboratório Mérieux (França) e FDA. O primeiro respondeu que, se o produto tivesse sido analisado na França por aquela metodologia (teste de pirogênio), também seria aprovado. Já o segundo reprovou a amostra, porque também utilizou LAL. Isto levou a Instituição à realização de estudos para implantação do método LAL para detecção de endotoxina nesta Vacina.

Diante das ocorrências, de grande divulgação, o Ministério da Saúde constituiu uma Comissão Internacional para análise deste episódio (Diário Oficial da União de 09/08/96), com amplo, irrestrito e total acesso às instalações de produção e controle de qualidade, incluindo recursos humanos, para avaliação total do processo, desde o produtor (Bio-Manguinhos) até o controle de qualidade nacional (INCQS).

A Comissão recomendou ao INCQS que solicitasse ao produtor, a adequação dos protocolos de produção para melhor avaliação, e a Bio-Manguinhos, a mudança da tecnologia de produção, fato que já estava sendo providenciado por esta Instituição, com a criação de grupo técnico para desenvolvimento tecnológico de uma nova vacina contra Meningite C – vacina conjugada. Diante destas recomendações, Bio-Manguinhos, a pedido do MS, interrompeu a produção desta vacina. Aproveitou o momento para reformar a área e produção (Comunicação pessoal, 2004). A Comissão, também, considerou que o aumento no número de relatos, provavelmente, foi devido à possível influência dos meios de comunicação, pela interrupção da vacinação (Kalil *et al.*, 1996).

O fato relatado trouxe um grande desgaste para a FIOCRUZ, principalmente para a unidade fabril Bio-Manguinhos, por ter uma grande interface com a sociedade (Comunicação pessoal, 2004). Bio-Manguinhos estava despreparado para lidar com o problema no aspecto da comunicação, ou seja: informação à Secretaria de Saúde, sociedade e imprensa. O ocorrido, porém, serviu para que os dirigentes àquela época despertassem para esta nova

demanda, isto é, a existência de questionamentos relacionados à ocorrência de eventos adversos pós-comercialização dos seus produtos (Comunicação pessoal, 2004). Constatou-se, também, a necessidade de um assessor clínico para participar das investigações dos eventos em conjunto com o PNI e iniciar a vigilância pós-comercialização, fato concretizado no ano de 2000, após ocorrência de outro evento adverso de grande impacto: as reações pós-vacinação contra febre amarela.

3.4.2. Eventos Adversos Relacionados com a Utilização da Vacina contra Febre Amarela

Desde a criação de Bio-Manguinhos até 1999, nenhum evento adverso grave pós-vacinação para vacina contra Febre Amarela fora relatado.

O primeiro evento grave (e fatal) ocorreu no final do ano de 1999 na cidade de Goiânia (GO): tratava-se de infecção viscerotrópica pelo vírus vacinal, seguido de falência múltipla de órgãos. Bio-Manguinhos tomou conhecimento do fato através do PNI, que já havia iniciado as investigações, em conjunto com o Instituto Evandro Chagas (IEC) /FUNASA.

Logo após o evento ocorrido em Goiânia, um outro evento semelhante ocorreu na cidade de Americana (SP), no início do ano de 2000. Profissionais da Instituição foram designados para esclarecer aos técnicos da Secretaria Estadual de Saúde - SP, as questões técnicas então levantadas sobre produção da vacina. O ponto inicial de discussão sobre essa ocorrência deu-se acerca da qualidade do produto. Após investigação interna nos registros de produção dos lotes em questão, foi descartada qualquer hipótese de desvio de qualidade (Leal, 2004, comunicação pessoal, 2004).

Para avaliação dos eventos ocorridos em Goiânia e em Americana, então, formou-se uma Comissão Técnico-Científica, sob a coordenação do PNI, com a participação de pesquisadores de outras instituições brasileiras, consultores internacionais, técnicos de Bio-Manguinhos e de outras Unidades da Fiocruz. No âmbito desta avaliação, Bio-Manguinhos passou a receber amostras e técnicos do IEC no Laboratório de Tecnologia Viroológica, para realizar o isolamento e seqüenciamento do vírus vacinal (cepa africana) cuja estrutura molecular e suas diferenças com relação ao vírus selvagem (cepa americana que circula no Brasil) eram bem conhecidas. A identificação do vírus isolado do paciente, e a confirmação que se tratava de vírus vacinal, foi possível com técnicas de biologia molecular. Os testes mostraram que não havia alteração no genoma do vírus, descartando-se a possibilidade de reversão de neurovirulência, fato comprovado pelo estudo com primatas não-humanos (Galler *et al.*, 2001).

Quanto à vigilância ativa para eventos adversos pós-vacinação, estabelecida pelo PNI, é relevante observar a participação de Bio-Manguinhos, sobretudo na definição e na elaboração de um protocolo, bem como na formação de força-tarefa, composta por dez estruturas. Quatro delas, correspondem aos Laboratórios de Tecnologia Viroológica (LATEV) e Imunológica (LATIM); Controle de Neurovirulência (CONEU) e Assessoria Clínica e Médica (ASSCM), pertencentes a Bio-Manguinhos.

Podemos considerar, ainda, que esta experiência constituiu um grande aprendizado para a Instituição, apesar das dificuldades iniciais, pautadas pelo desconhecimento da ocorrência de eventos adversos graves de viscerotropismo causados pela vacina contra Febre Amarela (VFA) – aliás, segundo Chen (1999), era considerada a vacina mais seguras em uso. Contudo, naquele momento, ainda não havia uma estrutura organizada para responder a questionamentos, acarretando dificuldades, felizmente logo ultrapassadas, em função da existência do Sistema Nacional de Eventos Adversos Pós-Vacinação do PNI, que assumiu a coordenação pela investigação dos eventos. Dificuldades gerenciais também já começavam a serem superadas com a reorganização da sua estrutura administrativa.

Isto posto, hoje se verifica que a experiência com pós-comercialização tem proporcionado, a Bio-Manguinhos, maior conhecimento sobre a sua linha de produtos, como por exemplo, o relato de uma ocorrência de *overdose* de vacina contra Febre Amarela em 14 pessoas, em Minas Gerais no ano de 1999, que receberam uma dose de vacina 25 vezes mais concentrada do que o recomendado (Rabello *et al.*, 2002). Este episódio contribuiu para o conhecimento de que doses desta vacina, acima do recomendado, não resultam necessariamente em aumento no número de eventos adversos (Comunicação pessoal, 2004).

De qualquer forma, a detecção e o monitoramento de incidentes com risco potencial de evento adverso por erro de administração do produto, reforçou a necessidade de um sistema de alerta permanente para captar e responder prontamente a esses casos. Outras falhas, relacionadas ao problema descrito ocorreram, e somou-se a outras questões internas para a total mudança na apresentação da vacina, o que facilitou a operacionalização da vacinação e eliminou uma das fontes de erro.

Em qualquer caso, todavia, a história vivida por Bio-Manguinhos tem demonstrado ser indispensável maior empreendedorismo e o estabelecimento de *benchmarking* com parceiros, quer sejam no âmbito da Fiocruz ou fora dela, como forma de implementação das ações de pós-comercialização. Por estar localizado na Fiocruz, que prima pelo desenvolvimento científico na área da saúde, Bio-Manguinhos tem interagido de forma mais intensa com as áreas de epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), as de Biologia Molecular e Virologia do IOC.

3.4.3. Implantação de vigilância pós-comercialização - criação da Assessoria Clínica e Médica e do Departamento de Relações com o Mercado

A criação da Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) em 2000 deu-se em face de necessidade de implantar as atividades de vigilância pós-comercialização de vacinas e de realizar estudos clínicos. Na verdade, esta Assessoria configura um setor que coordena as atividades com a colaboração de profissionais experientes nessa área e, também, arca com as responsabilidades na realização de estudos clínicos para novos produtos, e investigando as ocorrências relacionadas a eventos adversos associados com a utilização de vacinas já comercializados. Desde então, a sua atuação tem sido fundamental, orientando profissionais de saúde para saberem como agir junto à população em situações de emergência ou dúvidas, seja fornecendo respostas diretas ao público, a partir da notificação ou do conhecimento de um evento.

Uma experiência bastante relevante, conduzida pela ASSCM com apoio do PNI, é o Estudo de Vigilância Ativa para Evento Hipotônico Hiporresponsivo (EEH) Pós-vacinação contra Vacina DTP-Hib utilizada no PNI. Este estudo surgiu da necessidade de verificar o aumento de frequência de EHH e outros eventos graves associados à vacinação, fato detectado por meio das notificações recebidas pelo SIEAPV. Representa, realmente, um esforço de Bio-Manguinhos para obter dados adicionais sobre segurança de um dos seus produtos. A iniciativa busca responder, alicerçada em fundamentação científica, a rumores sobre reatogenicidade da vacina. Para tal, constituiu-se grupo coordenador do estudo, composto por profissionais da ENSP, SMS/RJ e ASSCM/Bio-Manguinhos, objetivando a elaboração de protocolos e outras atividades necessárias (por exemplo, supervisão de campo). Além destes, o estudo conta com um Comitê de Monitoramento Externo, composto por *experts*, para julgar os eventos adversos relatados (Comunicação pessoal, 2004).

Felizmente, registro, investigação e análise de episódios, relacionados à segurança das vacinas, estão permitindo a documentação da experiência com os produtos após seu registro e comercialização.

Outro passo para a implantação da vigilância pós-comercialização em Bio-Manguinhos, foi a criação do Departamento de Relações com o Mercado (DEREM), que já atua na vigilância pós-comercialização de reativos para diagnósticos e vacina contra Febre Amarela, comercializadas para a UNICEF, OMS e OPAS (Comunicação pessoal, 2004).

A participação do DEREM, no que diz respeito às vacinas, estrutura-se, principalmente, no recebimento, através do Serviço de Atendimento ao Consumidor – SAC, de notificações relacionadas a problemas com a qualidade dos produtos, por exemplo, relatos

sobre problemas na reconstituição da vacina contra Febre Amarela, ocorridos na Venezuela. As dúvidas foram esclarecidas por um técnico da área da qualidade, que se deslocou para o local, resultando em modificação na bula do produto, com informações mais claras acerca desses procedimentos. Ocasionalmente, o DEREM recebe relatos eventos adversos pós-vacinação ou solicitações de informações sobre vacinas e seu uso, e retransmite para a ASSCM (Comunicação pessoal, 2004).

Porém, o fluxo de entrada de dados sobre eventos adversos e a inexistência de um banco para armazenamento dos mesmos, em Bio-Manguinhos, ainda se mostra descentralizado, o que prejudica, indiscutivelmente, a consolidação das informações de segurança das vacinas (Bio-Manguinhos, 2005). Isto se dá, porque os eventos adversos graves, associados com vacinas fornecidas por Bio-Manguinhos, são informados com base no relacionamento interpessoal com os gestores da Instituição, ficando as demais ocorrências registradas apenas no PNI, o que dificulta, de fato, o conhecimento do perfil de segurança dos produtos e a elaboração de relatos ao órgão regulatório.

Outro ponto importante, identificado no sistema de vigilância pós-comercialização de Bio-Manguinhos, é a falta, no procedimento operacional padronizado adequado, de um fluxograma das etapas do processo, que descreveria as ações a serem executadas e fixaria as responsabilidades de cada setor envolvido, por exemplo, no recebimento e na investigação dos eventos adversos, especialmente os graves, importantes para assegurar a qualidade dos resultados obtidos. Também foi detectada baixa efetividade na comunicação das informações geradas pós-investigação dos eventos, resultando na falta de integração entre os envolvidos na atividade de pós-comercialização, dificultando a sua adequada sistematização (Relatórios internos).

Contudo, um fato deveras importante não pode ser esquecido: todas as experiências têm sido transformadas em aprendizado pela busca da melhoria da qualidade dos produtos, resultando em maior benefício tanto para os que buscam a sua utilização quanto para aqueles que viabilizam – os profissionais de saúde.

4. CONTRIBUIÇÕES PARA O SISTEMA DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO EM BIO-MANGUINHOS

Os dados obtidos sugerem a necessidade de implantação de um sistema estruturado de vigilância pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos.

Observa-se que as atividades de pós-comercialização vêm sendo implantadas em resposta às exigências tanto da legislação nacional quanto da internacional, estabelecida pelos organismos reguladores e acreditadores, e aos episódios de eventos adversos, que, pela frequência ou gravidade (e caráter inusitado) levaram no passado à revisão de práticas de produção e controle de qualidade. Porém, eventos adversos graves ocorridos com vacinas produzidas por Bio-Manguinhos, têm exigido maior atenção com a segurança.

Espera-se que as contribuições fornecidas neste trabalho possam vir a auxiliar a melhoria do sistema de vigilância pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos, resultando na geração de informações relevantes para estabelecer o perfil de segurança das vacinas comercializadas, em nível nacional e internacional, tornando o seu uso mais seguro.

A integração entre os setores estratégicos – como ASSCM, DEREM, Vice-Diretorias de Qualidade, de Desenvolvimento Tecnológico e Produção – , emitirá, certamente, respostas adequadas e oportunas para o público, clientes (PNI, OMS, OPAS, UNICEF), profissionais de saúde e Autoridade Regulatória Nacional (ANVISA).

Com base na experiência de Bio-Manguinhos em tecnologia de informação, Serviço de Atendimento ao Cliente e Comunicação Interna – e aproveitando o momento quando a Instituição está desenvolvendo um sistema que permite a integração e o gerenciamento de todos os processos – vai se propor um modelo para a vigilância de eventos adversos pós-comercialização, representado pela figura 4.1, que para melhor entendimento, será dividido em três partes (4.1a, 4.1b e 4.1c).

Para construção da figura, utilizou-se um *software* denominado *Aris Tool Set* versão 6.0 (Cadeia de Eventos realizada por Processo - EPC), uma vez que esse tipo de representação já é utilizado por Bio-Manguinhos para entendimento dos processos internos com vistas à sua modelagem. A legenda para entendimento dessa figura encontra-se no anexo 6.

Os componentes deste processo estão apresentados a seguir.

4.1. Sistema de Vigilância Pós-Comercialização

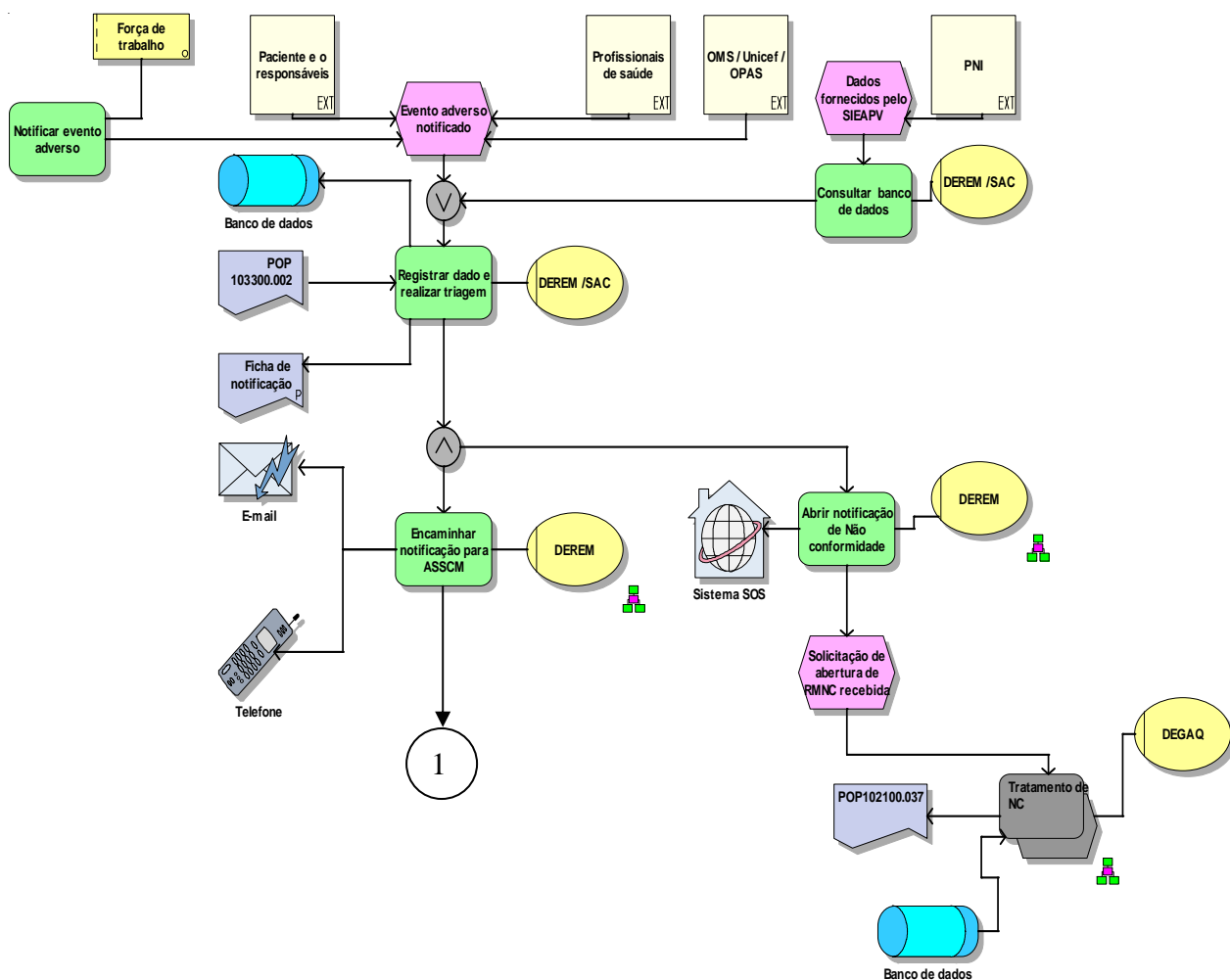


Figura 4.1a – Etapas do processo realizadas pelo DEREM e DEGAQ.

4.1.1. Entrada de dados no sistema

1. Registro e Triagem das Notificações

Propõe-se que a notificação dos eventos adversos, provenientes das diversas fontes (conforme figura), seja centralizada no SAC, localizado no DEREM, serviço obrigatório em todas as empresas farmacêuticas a partir da publicação da Portaria nº 802, de 8 de outubro de 1998 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (Brasil, 1998a). Tal centralização revela-se absolutamente relevante já que proporcionará o registro adequado dos relatos de eventos adversos e evitará a dispersão dos mesmos, como ora ocorre, possibilitará a sua pronta investigação e análise, e avaliará a necessidade de ações para a melhoria. Com isso, vai-se, também, estabelecer a quota de responsabilidades de cada setor envolvido, registrada em um fluxo de comunicação que garanta melhor qualidade no

atendimento e que contribua efetivamente para potencializar o nível de conhecimento e participação de todos os envolvidos no processo.

Como o SIEAPV constitui-se no único banco de dados sobre eventos adversos pós-vacinação, considera-se que o PNI será a mais importante fonte de alimentação do sistema de Bio-Manguinhos. Além dessa fonte, outras como profissionais de saúde, pacientes e/ou responsáveis, Agências das Nações Unidas, publicações científicas, mídia não especializada, estudos de pós-comercialização, funcionários e setores de Bio-Manguinhos. Outras Unidades da FIOCRUZ (através de contato telefônico, fax, cartas, e-mail), também poderão ser responsáveis pela notificação dos eventos de interesse, definidos para cada produto.

Já na operacionalização do sistema, o registro do evento adverso assume um dos principais papéis: o formulário de notificação é um instrumento primordial para o sucesso da operação devendo apresentar-se como um instrumento simples e objetivo que contenha informações básicas sobre a identificação do paciente, sobre a vacina utilizada o(s) evento(s) adverso(s) ocorrido(s) e sobre a identificação do notificador. O modelo de formulário proposto para Bio-Manguinhos encontra-se no anexo 7.

Essa operação deverá ser realizada em conformidade com Procedimento Operacional Padronizado (POP) nº 103300.002, já descrito pelo DEREM.

Na operação de triagem, as notificações serão avaliadas pelo SAC, se resultantes de um evento adverso, ou se resultantes de reclamação devido à falta de qualidade do produto sem relato de evento adverso (por exemplo, erro na identificação do produto). Todas as ocorrências de eventos adversos serão encaminhadas aos setores descritos no item seguinte.

2. Encaminhamento da Notificação para Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) e Departamento de Garantia da Qualidade (DEGAQ)

Como anteriormente sugerido, as notificações recebidas serão encaminhadas para ASSCM e DEGAQ para as respectivas análises através de e-mail ou telefone. Se o relato estiver associado apenas a um problema de qualidade do produto, em cumprimento ao POP nº 102100.037 (Investigações, Tratamento de Não-Conformidade e Tomada de Ações Corretivas e Preventivas), o DEGAQ recebe a notificação, juntamente com comunicação de não conformidade via INTRANET. A seguir, providenciará a abertura de Relatório de Melhoria de Não-Conformidade (RMNC) para investigação e análise da mesma. Caso seja pertinente, o DEGAQ solicitará reanálise da vacina, utilizando amostras do lote reclamado.

Importante para todo o processo é que o relato de eventos adversos, com relação ou não a problemas de qualidade das vacinas, deverá ser encaminhado, ao mesmo tempo, para a

ASSCM e para o DEGAQ. O procedimento no DEGAQ segue o descrito anteriormente. A ASSCM recebe a notificação e desencadeia o processo de investigação, utilizando formulário constante no anexo 1.

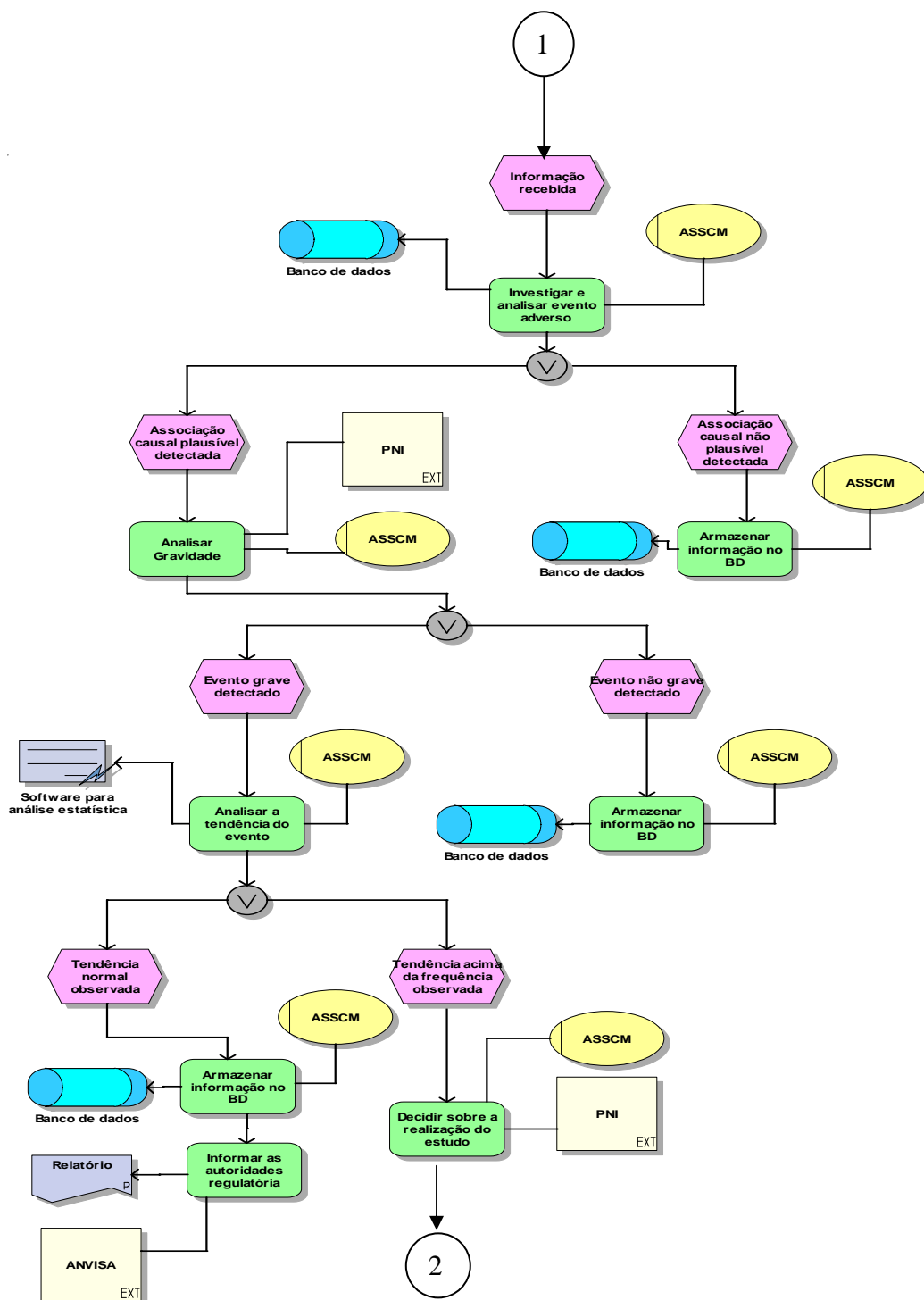


Figura 4.1b – Etapas realizadas pela ASSCM, após comunicação ou conhecimento dos eventos adversos

3. Investigação e Análise do evento Adverso

Os eventos adversos notificados serão objeto de investigação epidemiológica de modo a ampliar os dados sobre os casos disponíveis e captar outros casos semelhantes, definidos operacionalmente para fins de busca nas bases de dados do SI-EAPV nacional, estadual e municipal (e outras fontes onde casos semelhantes possam ter sido atendidos). Para cada caso, obtêm-se detalhes clínicos: sintomas, dados laboratoriais, dados de evolução clínica, tratamento, intervalo entre início do quadro clínico e administração da vacina, entre outros. Já para o conjunto dos casos, deverá ser feita uma análise epidemiológica constituída da distribuição temporal do início dos casos; da sua localização (residência) e da descrição das características demográficas e sociais dos casos captados. A investigação epidemiológica seguirá os métodos de investigação de surtos de doenças (Ministério da Saúde, 2002) e poderá ser feita em colaboração com o SI-EAPV, imediatamente após o conhecimento ou recebimento da notificação do evento adverso. O nível de detalhamento das informações constantes do formulário deve ser suficiente para garantir não só objetividade, como também agilidade na investigação do evento.

A ASSCM, por sua vez, avalia a plausibilidade da associação causal com a vacina e classifica o evento adverso quanto à sua gravidade, grau de severidade e expectativa, se o evento é previsto na bula do produto ou se trata de um novo evento.

Eventos notificados, mas considerados sem associação causal plausível, devem ser armazenados em banco de dados para monitoramento.

Importante a nosso ver, que a análise da gravidade desses eventos seja realizada em conjunto com o Programa Nacional de Imunizações. Caso o evento notificado ocorra com associação causal plausível considerada não-grave, deve-se avaliar a ocorrência em relação à frequência esperada, sendo a informação armazenada em banco de dados para monitoramento da tendência.

E, se o evento for considerado grave, o responsável pelo recebimento da notificação informará imediatamente a ASSCM. Esta dará início às investigações de campo para maior detalhamento do relato.

4. Análise da frequência do evento adverso grave

Para a análise da frequência do evento adverso grave notificado, sugere-se que se realize por meio de *software* para análise estatística. Duas observações não podem ser esquecidas

A) Caso seja observada tendência normal, os dados serão armazenados em bancos de dados para monitoramento posterior. Deverá ser elaborado um relatório para Autoridade Regulatória (ANVISA) e para o DEREM que responderá ao notificador; e

B) Caso seja observada tendência ou frequência acima da normal, deverá ser proposta a realização de estudos para confirmação dessa frequência. Os resultados deverão ser relatados para PNI, ANVISA e Diretoria da Instituição, além dos participantes do comitê.

Ao final de cada investigação e análise, elaborar-se-ão relatórios, levando-se em consideração os resultados encontrados pelo DEGAQ. Informações obtidas deverão ser rapidamente enviadas ao DEREM para resposta ao notificador. Em conformidade com a Política da Qualidade de Bio-Manguinhos, o lote em questão deverá ser monitorado em outros pontos de utilização. O procedimento avaliará, então, a possibilidade de outras ocorrências, a partir do conhecimento do mapa de distribuição dos produtos aos postos de saúde e outras formas de comercialização.

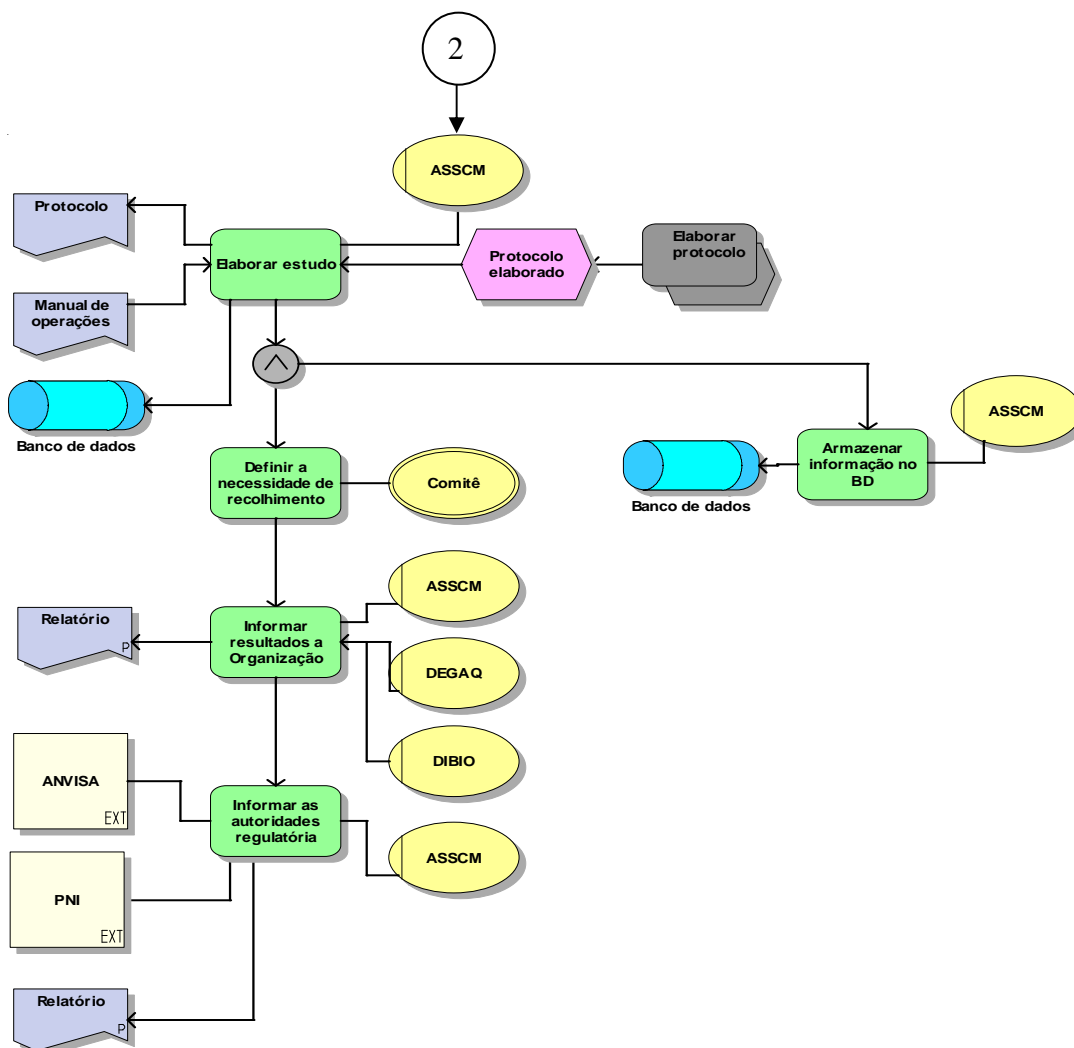


Figura 4.1c – Fluxo do processo proposto para a farmacovigilância em Bio-Manguinhos

Sugere-se que a Instituição estabeleça um comitê técnico multisetorial, constituído por ASSCM, DEREM, e Diretoria de Bio-Manguinhos (Produção, Qualidade e Desenvolvimento Tecnológico). Este Comitê fará uma avaliação do evento adverso, podendo inclusive, sugerir o recolhimento do produto. No caso, haverá uma solicitação ao PNI, na condição de responsável pelo fornecimento de vacinas à rede pública, e à ANVISA.

Sob o ponto de vista prático, os resultados obtidos poderão gerar algumas alterações nos dossiês de registro dos produtos e em textos de bulas e/ou rótulos em função do aparecimento de alguns eventos ou reações inesperadas. Estas atualizações dos dossiês de registro e das bulas são feitas naturalmente e devidamente comunicadas a ANVISA e, Agências das Nações Unidas no caso de produtos exportados.

Para cada etapa do processo, deverão ser descritos Procedimentos Operacionais Padronizados, instrumento para consulta na realização das atividades e, para orientar e dirimir dúvidas que, por ventura, surjam durante as etapas. Serve, também, como rápido orientador para aqueles que ainda não tiveram oportunidade de participar de um treinamento.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É indiscutível, a nosso ver, que a análise de eventos adversos pós-vacinação está associada a uma série de atividades bastante diversificadas.

Em um extremo, podemos afirmar que, a percepção de um evento adverso (ou um incidente que possa alterar a probabilidade de um evento específico, como superdosagem por erro de diluição, por exemplo) associado com a vacinação, deverá acarretar a notificação do caso para as autoridades reguladoras já referidas. Em outro, a investigação de eventos adversos inclui a avaliação de um padrão estatístico indicativo de associação entre determinado evento adverso e uma vacina em particular. As evidências de causalidade podem resultar somente de investigação clínica e laboratorial quando o número é muito pequeno e o padrão de ocorrência dos eventos não é conclusivo de associação estatística.

As indústrias farmacêuticas internacionais e nacionais de grande porte, têm investido consideravelmente no estabelecimento de farmacovigilância para monitorar aspectos de segurança de seus produtos pós-comercialização. Isto se dá em função do crescente reconhecimento do papel da farmacovigilância, face à comercialização de um número considerável de novos – e diversos – medicamentos bem como da existência de requerimentos regulatórios cada vez mais detalhados e exigentes.

Na verdade, indústrias farmacêuticas e Órgãos Regulatórios possuem objetivos em comum quando desenvolvem sistemas de farmacovigilância no monitoramento de aspectos de segurança de seus produtos pós-comercialização com a intenção de proteger os consumidores de riscos desnecessários, através da sua identificação prévia, elucidar os fatores predisponentes, descartando falsos sinais de riscos e quantificar o risco em relação ao benefício. Assim, embora em diferentes perspectivas na questão, estão trabalhando cada vez mais juntas e trocando informações relevantes para ambos, que têm resultado em maior dinamismo para os questionamentos que surgem junto ao público.

Neste sentido, Bio-Manguinhos ocupa lugar com *status* especial na condição de produtor de vacinas do Ministério da Saúde, que absorve quase toda sua produção. Parece pertinente, portanto, propor formas de agilizar o repasse de informação gerada pelo SI-EAPV para produtores do próprio Ministério, dentro dos limites éticos e legais.

Para implementação do sistema de vigilância pós-comercialização em Bio-Manguinhos, considera-se imprescindível o desenvolvimento de uma cultura interna e externa – como uma das etapas importantes para o seu cumprimento.

Para a cultura interna, deverá ser implantado um programa de treinamento envolvendo todos os funcionários, para fornecimento de informações básicas sobre este processo, seguido

de ações de sensibilização e conscientização permanentes. Estes deverão ser orientados para, ao tomarem conhecimento de um evento adverso, relacionado a qualquer vacina produzida por Bio-Manguinhos, comunicarem imediatamente o Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC)/DEREM, a fim de que sejam realizados os necessários procedimentos. A difusão dessa cultura será de grande relevância, tanto na propagação da noção de que os relatos de problemas (associados às vacinas) podem indicar oportunidades de melhoria nos processos, quanto ao fato que todos, na Instituição têm – direta ou indiretamente – algum envolvimento e serão afetados pela qualidade dos produtos.

O desenvolvimento da cultura externa, igualmente se faz necessário, por ser a vigilância pós-comercialização uma atividade recém-implantada no Brasil. Com isso, ainda se mostra, pouco conhecida pelos profissionais de saúde envolvidos no atendimento a pacientes em hospitais e clínicas da rede pública ou privada, demandando treinamento específico para que conheçam as suas responsabilidades e a adequada conduta frente à identificação de eventos adversos.

As notificações recebidas dos profissionais de saúde, ainda, são pouco expressivas, e isto pode indicar falta de informação sobre a necessidade e/ou sobre as formas de fazê-lo. Para isso, são recomendadas a educação e a conscientização dos profissionais de saúde em farmacovigilância, quer seja através das autoridades sanitárias, sociedades médicas, ou até mesmo, das indústrias farmacêuticas, pois ter medicamentos cada vez mais seguros é do interesse de toda sociedade.

Nos últimos cinco anos, Bio-Manguinhos vem experimentando um grande crescimento institucional, especialmente nas áreas produtivas e tecnológicas, com expansão no atendimento à demanda do PNI para novas vacinas. Amplia, ainda o fornecimento de Vacina contra Febre Amarela às agências das Nações Unidas (OMS, UNICEF e OPAS). E novos produtos, como vacina tríplice viral e biofármacos, foram introduzidos recentemente em sua linha de produtos. Neste contexto, faz-se necessário fortalecer as ações de farmacovigilância pós-comercialização de seus produtos.

Claro que a implantação de um sistema para realização das ações de farmacovigilância não se mostra como tarefa fácil. Exige dedicação e perseverança, além do envolvimento dos participantes - buscado a partir da fase inicial de construção do sistema, como forma de se conseguir a efetiva (e real) adesão ao trabalho. O treinamento do pessoal envolvido – desde aqueles que recebem a notificação até os que concluem a investigação, – se dará de forma contínua.

O sistema de farmacovigilância deve, também, incorporar as associações de profissionais de saúde e entidades não-governamentais como as de defesa dos consumidores.

Fora isso, o desenvolvimento do sistema e os resultados alcançados devem ser divulgados em periódicos científicos e na mídia em geral, contribuindo, assim, para o reconhecimento da importância da farmacovigilância e para sua colocação entre as prioridades da Instituição.

6. ANEXOS

Anexo 1

Atribuições do Sistema Nacional de Vigilância em Eventos Adversos pós-vacinação nos diferentes níveis

1. Nível local

- Caberá à Unidade de Saúde identificar, investigar e notificar à Coordenação de Imunizações e/ou ao Serviço de Vigilância do Município.
- Estabelecer condutas clínicas imediatas de acordo com as orientações do manual de eventos adversos.
- Consolidar e analisar os casos notificados.

2. Nível municipal

- Deverá receber das Unidades de Saúde a notificação de todos os casos de Eventos Adversos pós-vacinais.
- Notificar de imediato os casos considerados graves (Fluxo Imediato).
- Promover a investigação das notificações recebidas, analisando e estabelecendo a conduta adequada, no âmbito de sua competência.
- Detectar, notificar e estabelecer conduta frente a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Avaliar e consolidar os dados municipais.
- Repassar até o quinto dia útil de cada mês cópia das fichas e consolidado para as regionais de Saúde (quando houver) ou Secretaria Estadual de Saúde.
- Promover capacitação e atualização de recursos humanos.

3. Nível Regional

- Receber, analisar e consolidar os dados dos municípios sob sua jurisdição.
- Notificar de imediato ao nível estadual os casos considerados graves (Fluxo Imediato).
- Assessorar o município na investigação e resoluções dos casos quando necessário, estabelecendo condutas pertinentes no âmbito de sua competência.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de Eventos Adversos.
- Repassar ao nível Estadual até o décimo dia útil de cada mês cópia das fichas e consolidado ao nível estadual.
- Promover e colaborar com Estado e Municípios na capacitação e atualização de recursos humanos.

4. Nível Estadual

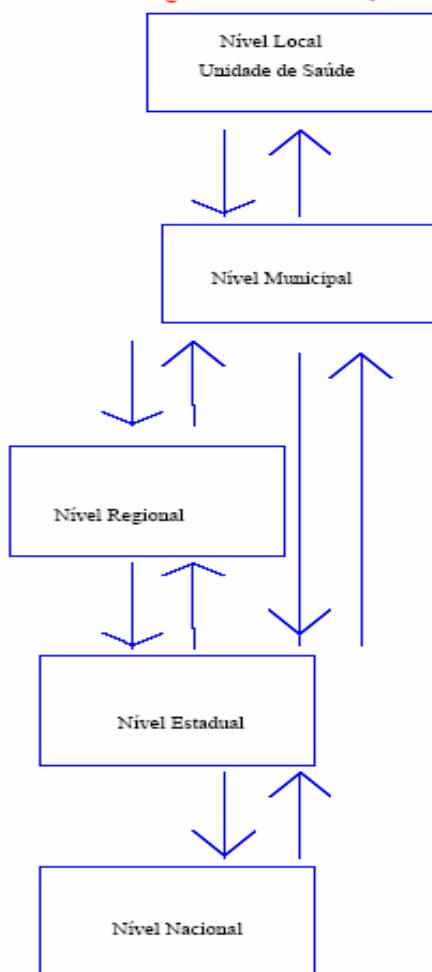
- Receber, analisar as notificações regionais e ou municipais.
- Notificar de imediato ao nível nacional os casos considerados graves.
- Assessorar as regionais e municípios na investigação e resolução dos casos quando necessário, adotando condutas pertinentes no âmbito de sua competência.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Avaliar e consolidar os dados do Estado.
- Repassar o consolidado para o nível nacional até o 15º dia útil de cada mês.
- Realizar supervisões sistemáticas e seletiva aos municípios (também para Regional e Municipal).

- Promover e/ou cooperar com as regionais e municípios na capacitação de recursos humanos.
- Garantir a qualidade, o armazenamento e a distribuição dos imunobiológicos utilizados.

5. Nível Nacional

- Garantir a qualidade dos imunobiológicos utilizados pelo PNI, no que diz respeito à aquisição, controle de qualidade, armazenamento e distribuição.
- Garantir aos estados, ações de apoio técnico quando solicitado.
- Providenciar ações imediatas frente a surtos de Eventos Adversos (ex: suspensão de lotes).
- Receber e analisar os consolidados estaduais.
- Elaborar o Consolidado Nacional mensalmente, e divulgá-lo junto aos Coordenadores Estaduais.
- Divulgar trimestralmente no Boletim Epidemiológico do SUS, o consolidado nacional.
- Promover e cooperar com os estados na capacitação dos recursos humanos.
- Realizar supervisões sistemáticas nos Estados.
- Situações especiais participam na investigação epidemiológica de campo.

Fluxograma de Informação



Fluxo Normal - Ficha de Notificação e Investigação de Eventos Adversos
 Fluxo Imediato - Telefone:
 Fax:
 INTERNET:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE
COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS

| IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------|-------------------|-------------|------|---------------------------------------|-----------------|---|---|---|----------------------|
| UF: | | REGIONAL: | | | MUNICÍPIO: | | | U. S. DE NOTIFICAÇÃO: | | DATA DE NOTIFICAÇÃO: |
| NOME DO PACIENTE: | | | | | | | | | | |
| DE NASCIMENTO: ____/____/____ | | | | | IDADE: ____ ANOS ____ MESES ____ DIAS | | | SEXO: () MASCULINO () FEMININO | | |
| RESPONSÁVEL: | | | | | | | | | | |
| ENDEREÇO COMPLETO: | | | | | | | | | | |
| BAIRRO OU LOCALIDADE: | | | | | PONTO DE REFERÊNCIA: | | | TELEFONE PARA CONTATO: | | |
| UNIDADE DE SAÚDE DE APLICAÇÃO: | | | | | | | | | | |
| IMUNO | DOSE | DATA DE APLICAÇÃO | LABORATÓRIO | LOTE | EVENTO (Código no verso) | TEMPO DECORRIDO | EVOLUÇÃO DO CASO | FECHAMENTO DO CASO | CONDUTA FRENTE AO ESQUEMA VACINAL | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |
| | | | | | | | () Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado | () Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado | () Mantido Esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Ignorado | |

| ATENDIMENTO MÉDICO | | | |
|--------------------|---|--|--|
| () SIM () NÃO | DATA DE ENTRADA: ____/____/____ DATA DE SAÍDA : ____/____/____ | () POSTO DE SAÚDE ENFERMARIA () PRONTO-ATENDIMENTO () UTI | TEMPO DE OBSERVAÇÃO / HOSPITALIZAÇÃO: ____ DIAS ____ HORAS ____ MINUTOS |

RESUMO CLÍNICO E OBSERVAÇÕES

DADOS DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO

RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO: _____ DATA DE NOTIFICAÇÃO: ____/____/____

FUNÇÃO : _____ LOCAL DE TRABALHO : _____ TELEFONE : _____

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL / CARIMBO _____

| TABELA DE EVENTOS ADVERSOS | | |
|----------------------------|---|---|
| CÓDIGO | NOME DO EVENTO ADVERSO | DESCRIÇÃO |
| 3 | Abscesso frio | Tumoração no local de aplicação com flutuação, SEM sinais inflamatórios evidentes. |
| 2 | Abscesso quente | Tumoração no local de aplicação com flutuação, COM sinais inflamatórios (edema, calor, rubor e dor). |
| 23 | Artralgia | Dor nas articulações. |
| 39 | Ataxia | Alteração da marcha. Deve ser avaliada por um profissional habilitado. |
| 57 | Atrofia no local da aplicação | Retração da pele no local da aplicação. |
| 50 | Cefaléia | Dor de cabeça. |
| 54 | Cefaléia e vômito | Dor de cabeça e vômito. |
| 28 | Choque anafilático | Hipotensão ou choque associado à urticária, edema de face, laringoespasma. |
| 12 | Convulsão afebril | Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. Sem associação com febre. |
| 11 | Convulsão febril | Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. Sempre acontecem após período febril. |
| 52 | Dificuldade de deambular | Dificuldade para caminhar. Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 29 | Dor, rubor e calor | Tipo de reação no local de aplicação. |
| 35 | Encefalite | Inflamação do encéfalo (cérebro) diagnosticada por profissional habilitado, sendo afastadas outras causas conhecidas através de exames complementares. |
| 36 | Encefalopatia | Distúrbio do Sistema Nervoso Central não explicado por outra causa além da vacinação, ocorrida nos primeiros 7 dias (geralmente nas primeiras 72 hs) após aplicação da DTP. Assemelha-se clinicamente à encefalite, mas sem evidência de reação inflamatória. |
| 9 | Enduração | Tipo de reação com endurecimento no local de aplicação. |
| 13 | Episódio Hipotônico Hiporresponsivo | Palidez ou cianose perioral, hipotonia ("flacidez") e diminuição de resposta a estímulos de curta duração. |
| 17 | Exantema | Erupção cutânea generalizada com ou sem prurido. |
| 10 | Febre maior ou igual a 39,5°C | Verificada com termômetro. |
| 58 | Granuloma | Tipo de reação com formação de "caroço" no local de aplicação (Diagnóstico histopatológico). |
| 56 | Icterícia | Coloração amarelada da pele e mucosas, mais evidente nos olhos. |
| 41 | Lesões generalizadas | Lesões semelhantes às da tuberculose decorrentes da disseminação do BCG nos órgãos. |
| 6 | Linfadenomegalia maior que 03 cm não supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") SEM flutuação ou supuração. |
| 5 | Linfadenomegalia maior que 03 cm supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") COM flutuação ou supuração. |
| 7 | Linfadenomegalia não supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") SEM flutuação ou supuração. |
| 8 | Linfadenomegalia supurada | Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") COM flutuação ou supuração. |
| 22 | Meningite asséptica | Inflamação das meninges com culturas do LCR negativas. |
| 53 | Mialgia | Dor muscular. |
| 42 | Mielite | Inflamação da medula espinhal com diagnóstico por profissional habilitado e realização de exames complementares. |

| | | |
|----|--|--|
| 14 | Nódulo | Tipo de reação com caroço palpável no local da aplicação. |
| 46 | Orquite | Inflamação dos testículos. |
| 49 | Osteomielite | Infecção do aparelho ósteoarticular. |
| 47 | Outros eventos | Sem definição - Usar campo de resumo clínico para especificar o evento. |
| 43 | Pancreatite | Inflamação do pâncreas diagnosticado por profissional habilitado e realização de exames complementares. |
| 26 | Paralisia de membros inferiores | Paralisação das pernas. Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 55 | Paresia | Diminuição de força de membros ou de um grupo muscular. Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 15 | Parestesia | Alteração de sensibilidade na pele (formigamento, dormência). Deve ser avaliada por profissional habilitado. |
| 21 | Parotidite | Inflamação das parótidas - região submandibular - normalmente acompanhado de febre e mal-estar. |
| 38 | Poliomielite associada a vacina | Paralisia flácida aguda que ocorre entre 4-40 dias após aplicação da vacina sendo constatada seqüela após 60 dias do início do quadro. Nos casos de comunicantes dos vacinados o período é de 4-85 dias. |
| 48 | Polirradiculite (Síndrome de Guillain-Barré) | Inflamação das raízes nervosas da medula espinhal caracterizado por dor nos MMII e paralisia ascendente. Deve ser diagnosticada por profissional habilitado e realização de exames complementares. |
| 18 | Púrpura trombocitopênica | Presença de manchas violáceas na pele de tamanhos variados (puntiformes a equimoses) acompanhado da diminuição do número de plaquetas no sangue. |
| 27 | Quelóide | Cicatriz elevada e disforme no local da aplicação. |
| 32 | Reação de Arthus | Reação de hipersensibilidade local importante. |
| 51 | Reação de hipersensibilidade após 2 hs | Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasma. |
| 20 | Reação de hipersensibilidade até 2 hs | Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasma. |
| 4 | Úlcera maior que 01cm | Formação de lesão ulcerada maior que 01cm no local da aplicação. |
| 24 | Visceralização | Quadro de disseminação do vírus vacinal da FA com quadro semelhante à doença por vírus selvagem. Deve ser avaliada por profissional habilitado e realização de exames complementares. |
| 01 | Outras reações locais | Sem definição - Usar campo de resumo clínico para especificar o evento. |
| 25 | Febre menor ou igual a 39,5°C | Verificada com termômetro. |

Anexo 2

Portfólio de Produtos Comercializados Atualmente por Bio-Manguinhos

- A vacina contra a Febre Amarela foi empregada pela primeira vez no Brasil em 1937. Desde então, vem sendo produzida pela Fundação Oswaldo Cruz e, a partir de 1976 mais especificamente, em sua unidade técnico-científica - Bio-Manguinhos. A vacina é produzida a partir da cepa 17DD atenuada do vírus vivo da Febre Amarela, originada da cepa 17 D introduzida no Brasil pela Fundação Rockefeller.
- A vacina contra Poliomielite utilizada no país é produzida por Bio-Manguinhos. A vacina tem especial importância para o Programa Nacional de Imunizações (PNI), no que se refere à manutenção da erradicação da poliomielite. É produzida a partir de concentrado viral adquirido da Glaxo Smith Kline (GSK) e formulada em Bio-Manguinhos.
- A vacina combinada contra DTP e Hib (Difteria, Tétano e Coqueluche e Haemophilus influenzae tipo b). Bio-Manguinhos iniciou a produção da vacina combinada contra DTP e Hib em 2001, em parceria com o Instituto Butantan, sendo a vacina contra Hib produzida a partir de transferência de tecnologia com a GlaxoSmithKline.
- A vacina polissacarídica contra Meningite Meningocócica sorogrupos A+C é produzida em Bio-Manguinhos desde a década de 70, tendo sido essa produção implantada através de um acordo de cooperação técnica com o Instituto Mérieux da França.
- A vacina contra Sarampo, Caxumba e Rubéola é produzida a partir de transferência de tecnologia entre Bio-Manguinhos e GlaxoSmithKline. Em 2004, iniciou-se na Unidade o processo de embalagem para o fornecimento ao PNI no ano de 2005, dentro do processo de assimilação da tecnologia e a produção da vacina prevista para cinco anos. Até aquele momento, este era o único imunobiológico presente no calendário básico de vacinação, ainda importado pelo Ministério da Saúde.

Anexo 3

Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

Instituto Oswaldo Cruz – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos / FIOCRUZ

ROTEIRO PARA ENTREVISTAS

Objetivo do estudo: Analisar as atividades pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos, com ênfase para a vigilância dos eventos adversos, e sugerir a otimização do sistema.

Objetivo da entrevista: Coletar informações sobre iniciativas/experiências não publicadas sobre vigilância de vacinas pós-comercialização que levam ao conhecimento da evolução e da situação atual da vigilância pós-comercialização no Programa Nacional de Imunizações e Bio-Manguinhos.

- 1- Opinião sobre necessidade de sistema estruturado para vigilância pós-comercialização.
- 2- Relato de experiências em pós-comercialização, com ênfase para eventos adversos.
- 3- Fonte de relato do evento adverso.
- 4- Condução da investigação: quem (setor, cargo) conduziu e como foi conduzida.
- 5- Tempo decorrido desde a notificação até a conclusão final sobre o caso.
- 6- Ações corretivas para evitar novas ocorrências.
- 7- Como se deu o desenvolvimento (a evolução da implantação das atividades) de pós-comercialização na unidade que voce gerencia (va).
- 8- Situação atual da atividade na Instituição.

Anexo 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa sobre Controle Pós-Comercialização de Vacinas.

_____ você foi selecionado pelo seu notório saber em relação ao tema da pesquisa e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O objetivo deste estudo é analisar as atividades pós-comercialização de vacinas em Bio-Manguinhos, com ênfase para a vigilância dos eventos adversos, e sugerir a otimização do sistema.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a perguntas e emitir seus próprios conceitos relacionados ao tema da pesquisa.

Os benefícios relacionados com a sua participação são de grande relevância devido ao aporte de novos conhecimentos a serem utilizados no âmbito do sistema público de saúde.

Os riscos relacionados com sua participação são bastante reduzidos, tendo em vista que serão divulgadas apenas as informações por você autorizadas. Os dados serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, ficando armazenados em fitas magnéticas e arquivos informatizados, cujo acesso será permitido apenas ao Pesquisador responsável. Você receberá uma cópia da sua entrevista digitada em *Word* versão *Office* 2000 para sua avaliação.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal¹², podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

MARLI MELO DA SILVA

Sujeito da Pesquisa

¹² Endereço do Pesquisador:
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos
Av Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro
CEP : 21045-900
Tel: 0XX 21 38829479
e-mail: marli@bio.fiocruz.br

Anexo 5

Perfil dos Entrevistados

Cristiane Frensch Pereira, é especialista em marketing e administradora de empresas. Atualmente é a gerente do Departamento de Relações com o Mercado (DEREM) de Bio-Manguinhos, setor que administra o Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC). Entrevistada em 06/01/2005.

João Batista Risi Júnior, pós-graduado em saúde pública, médico, atuou na campanha de erradicação da Varíola, ex-Secretário Nacional de Ações Básicas em Saúde (SNABS, órgão que abrigou o PNI desde a sua criação até 1990) no período de 1979 a 1989. Neste período, introduziu os dias nacionais de vacinação contra Poliomielite. Foi Secretário da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) nos períodos 1989-1990 e 1992-1993. Atualmente, é Consultor da Organização PanAmericana de Saúde para a área de Informações em Saúde. Entrevistado em 8/11/2004.

João Luiz San Tiago Dantas Barbosa Quental, é mestre em Gestão de Ciência e Tecnologia, especialista em Saúde Pública, farmacêutico. Coordenou a Comissão para Implantação de Sistema de Controle de Qualidade em Biomanguinhos. Foi diretor de Biomanguinhos no período 1994-1997 e neste período participou da investigação dos eventos adversos atribuídos a vacina contra Meningite C. Atualmente, é o responsável pela Ouvidoria da Fiocruz. Entrevistado em 13/01/2005.

Marcos da Silva Freire, é doutor em virologia, médico veterinário. É o gerente do Programa de Vacinas Virais em Bio-Manguinhos e participa no grupo de vigilância ativa dos eventos adversos pós-vacinação contra febre amarela. Entrevistado em 29/12/2004.

Maria da Luz Fernandes Leal, é mestre em Gestão de Ciência e Tecnologia, farmacêutica. Foi coordenadora de produção de vacinas e diretora de Bio-Manguinhos no período 1997-1999). Atualmente, é responsável técnico e vice-diretora de Produção de Bio-Manguinhos e participa nos estudos de pós-comercialização e investigação dos eventos adversos. Entrevista em 28/01/2005.

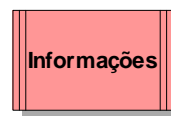
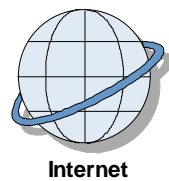
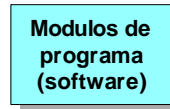
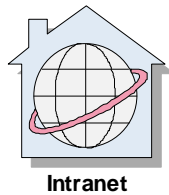
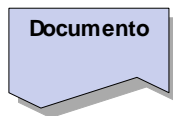
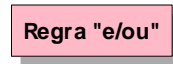
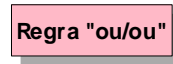
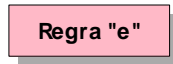
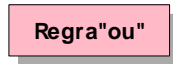
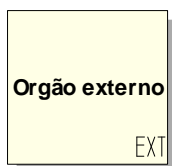
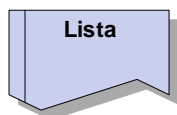
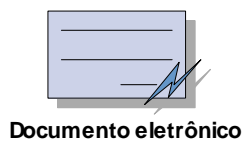
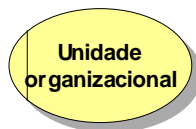
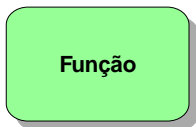
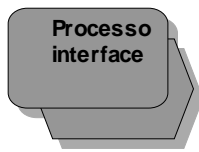
Maria de Lourdes de Souza Maia, é médica e coordenadora do PNI de 1995 até a presente data, responsável pela expansão e consolidação das atividades do Programa, resultando na eliminação e declínio na incidência de várias doenças imunopreveníveis. Foi responsável pela criação do Sistema de Informações de Eventos Adversos Pós-Vacinação, em 2001. Entrevistada em 21/12/2004.

Reinaldo de Menezes Martins, é médico, membro da Sociedade Brasileira de Pediatria e integrante do Comitê Assessor em Imunizações do Programa Nacional de Imunizações e do Comitê de Assessor para Eventos Adversos Pós-vacinação, e Chefe da Assessoria Clínica e Médica de Bio-Manguinhos, responsável pela condução dos estudos clínicos e de pós-comercialização, investigação de eventos adversos pós-vacinação. Entrevistado em 16/02/2005.

Suzana Machado Ávila, especialista em Saúde Pública, farmacêutica, foi coordenadora do Programa de AutoSuficiência em Imunobiológicos (PASNI), no período 1985-1989, diretora da Divisão de Medicamentos (DIMED) da SNVS. Foi pioneira nas discussões sobre eventos adversos pós-vacinação no PNI em conjunto com a Divisão de Epidemiologia/SNBS. Atualmente, é gerente de Inspeção de Medicamentos da ANVISA. Entrevistada em 8/11/2004.

Anexo 6

LEGENDA



Anexo 7

Ficha de Notificação de Eventos Adversos Pós-Vacinação

NÚMERO DA NOTIFICAÇÃO: _____ Data da Notificação: ____/____/____

1 – IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nome do Paciente: _____

Idade: anos Sexo: Feminino Masculino

Endereço (Rua, Avenida): _____

Nº _____ Apto _____ Bairro _____ Telefone: _____

UF: _____ Município: _____

Hospitalizado: Sim Não Hospital: _____

2 – DADOS DA VACINAÇÃO

Vacina Aplicada: _____

Data da Vacinação: ____/____/____ Dose Aplicada: _____

Unidade de Saúde: _____ Telefone: _____

3 – **DESCRIÇÃO RESUMIDA DO EVENTO ADVERSO** (Tipo de evento, Data do início dos sintomas, condição de saúde antes da vacinação e se outras vacinas foram administradas ao mesmo tempo)

4 – DADOS DO NOTIFICADOR

Nome: _____ Parentesco: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

5 – **INFORMADO AO PNI:** Sim Não

Responsável pelo Atendimento: _____

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anthony, BF, Sutton, A. The Role of the Food and Drug Administration in Vaccine Testing and Licensure. In: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, Cabon GS, eds (org). New Generation Vaccines. New York, NY: Marcel Dekker. 1997. p.1185 -1194.

Ball LK, Ball R, Gellin BG. Developing Safe Vaccines. In: New Generation Vaccines. New York, NY: Marcel Dekker, Insc; 3rd edition. 2004. p.127-144.

Baylor NW, Midthun K. Regulation and testing of vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines. Philadelphia, PA: WB Saunders Company: 4th edition. 2004. p.1539–1556

Barros JAC. Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde? Brasília: UNESCO, 2004.

Benchimol JL. Febre Amarela A Doença e a Vacina. Uma História Inacabada. Rio de Janeiro, 2001: Editora FIOCRUZ

Benchimol JL. Manguinhos: do sonho à vida. Rio de Janeiro: Ed. Casa de Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, 1990. 248pp.

Bermudez J. Remédio: Saúde ou Indústria – A produção de medicamentos no Brasil. Rio de Janeiro: Ed. Relume Dumará, 1992.

Bio-Manguinhos. Relatório da discussão em grupo para avaliar as atividades de pós-comercialização em Bio-Manguinhos, dentro da proposta de reestruturação do Desenvolvimento Tecnológico na Unidade, coordenado pela Gerência de Projetos, no período agosto a dezembro de 2004 (2005). Ainda não publicado.

Bio-Manguinhos. Vacinas. [on line]. Rio de Janeiro, Brasil; 2004. Capturado em 10 de julho de 2004. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/interna/vacinas.htm>.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância [on line]. 2003. [Captado em 12 abril 2004]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm>

Brasil. Congresso Nacional. Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial

[da República Federativa do Brasil]. Brasília, 24 setembro 1976; Atos do Poder Executivo, Seção 1, Parte 1, p. 12646-12651.

Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Imunizações e Auto-suficiência em Imunobiológicos. Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação. Brasília; 1998.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 802, de 08 de outubro de 1998b. Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda cadeia dos produtos farmacêuticos. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 4 de fevereiro de 1999; Atos do Poder Executivo, Seção 1, p.7-9.

Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Eventos Adversos Sérios Associados com a Vacina 17 D contra Febre Amarela 2001a. Relatório da Reunião do Grupo de Especialistas em Febre Amarela. Brasília, DF; 11-12 maio 2000.

Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Datasus. Sistema de Informações de Eventos Adversos Pós-Vacinação 2003a, capturado em 9/01/2005. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/Download/Eapv/EAPV-Manual.pdf> .

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Datasus [on line]. 2004a. [Captado em 9 janeiro 2005]. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/apresentacao.asp>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Número e percentual de municípios com cobertura vacinal adequada por unidade federada [on line], 2004b. [Captado em 15 julho 2005]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cobertura_municipios.pdf

Brasil. Congresso Nacional. Lei 5991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da União [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 19 de dezembro de 1973; Atos do Poder Legislativo.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 33 de 114 de julho de 2005. Inclusão de doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional

ou Regional. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 15 julho 2005; Atos do Poder Executivo, Seção 1, p. 111.

Castle W. Panorama general Del papel de la industria. Farmacovigilância: uma responsabilidade compartilhada. Madrid: Alhanbra Longman, 1992. p.73-82

Castro AMG, Lima SMV, Carvalho JRP. Planejamento de C&T: Sistemas de Informação Gerencial. Brasília: Embrapa / Serviço de Produção de Informação, 1999. 328pp.

Castro LLC, (org). Fundamentos de farmacoepidemiologia. São Paulo: AG Gráfica e Editora Ltda, 2000.180p.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. Vaccine Safety and Adverse Event Report [on line]. 2005 .Atlanta, EUA. [Captado em 15 fevereiro 2005]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/node.do/id/0900f3ec8000ea1e>

Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of Immunizations. In: Levine SA, Oresteina WA (org). Vaccines. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 4ª edição. 2004, p.1557-1581.

Chen RT. Safety of Vaccine. In: Levine SA, Oresteina WA (org). Vaccines. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 3ª edição. 1999, p. 1144-1163.

Dellepiane N, Griffiths E, Milstien JB. Challenges in assuring vaccine quality. Bulletin of the World Health Organization, 2000,78: 155-162.

Dias MF. Sim, Nós Já Temos Farmacovigilância. Revista Farmácia Brasileira Brasil . Pelo jornalista Aloísio Brandão, Editor desta (2002) Out-Nov,

Edward B, Priem J. Qualidade em Farmacovigilância. Pharmaceutical Technology Brasil 2003; 7 (2): p.46-53.

EMEA. *European Medicines Agency. About the Agency* [on line]. 2003. European Union. [Capturado em 15 junho 2004]. Disponível em : <http://www.emea.eu.int>

EMEA. *European Medicines Agency. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and the Council of amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use* [on line]. 2004. [Capturado em 30 junho 2005]. Disponível em: http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/CONSOL_2004/Human%20Code.pdf

EMEA. *European Medicines Agency. Human Medicines* [on line]. 2004. Capturado em 10 fevereiro 2005]. Disponível em: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

EUDRAVIGILANCE. *Pharmacovigilance. Pharmacovigilance in the European Economic Area* [online]. 2004. [Capturado em 20 abril 2005. Disponível em: <http://evtraining.emea.eu.int/ct/index.asp> e <http://evtraining.emea.eu.int/ct/pharmacov.asp>

EVM. European Vaccine Manufacturers. *Vaccine Safety* [on line]. 2004. [Captado em 30 setembro 2005]. Disponível em: http://www.evm-vaccines.org/pdfs/brief_sheet_vaccine_safety.pdf

Falci M. A informação de medicamentos na indústria farmacêutica. In: Bonfin JRA, Mercucci VL (orgs). *A construção da política de medicamentos*. São Paulo: Hucitec, 1997. p.175-177.

FDA. *United States Food and Drug Administration. 100 years of Biologics Regulation* [on line]. Maryland, EUA; 2002a. [capturado em 02 novembro 2004]. Disponível em: http://www.fda.gov/fdac/features/2002/402_bio.html

FDA. *United States Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Vaccine Adverse Event Report System* [on line]. Maryland, EUA; 2003. [capturado em 30 set. 2003]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/vaers/vaers.htm>

FDA. *United States Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry. Fast Track Drug Development Programs – Designation, Development, and Application Review* [on line]. Maryland, EUA; 2004a. [capturado 23 fevereiro 2005]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/fsttrk.htm>

FDA. United States Food and Drug Administration. *Department of Health and Human Services. Milestones in U.S. Food and Drug Law History* [on line]. Maryland, EUA; 2002. [capturado em 03 set. 2003]. Disponível em: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>

FDA. *United States Food and Drug Administration. Products FDA Regulates* [on line]. Maryland, EUA; 2004. [Capturado em 30 janeiro 2005]. Disponível em: <http://www.fda.gov/>

Fernandes TM. *Vacina Antivariólica – ciência, técnica e o poder dos homens, 1808-1920*. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 1999.

Ferreira HP. Sistema de Gestão da Qualidade – Estudo de Caso: Farmanguinhos. Rio de Janeiro; 2004. Mestrado [Dissertação em Gestão de C&T] – Escola Nacional de Saúde Pública.

Figueras A, Napchan BM, Mendes GB. Farmacovigilância: ação na reação. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, 2002. p.151. apud Márcia Sayuri Takamatsu Freitas. Condições de Implantação e Operação da Farmacovigilância nas Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo. São Paulo; 2003. Mestrado [Dissertação em Ciências Farmacêuticas] – Universidade de São Paulo.

Freire MS. Estudo sobre a Propagação do Vírus da Febre Amarela Vacinal 17 D e Produção de Vacina em Culturas Primárias de Fibroblastos. Rio de Janeiro; 2004. Doutorado [Dissertação em Biologia Parasitária] – Instituto Oswaldo Cruz.

Galler R, Pugachev KV, Santos CL, *et al.* Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17 DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290:309-319.

Halstead, SB. The Contribution of Rockefeller Foundation to the epidemiology and control of yellow fever. *Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue. Cinquentenário da Introdução da cepa 17D no Brasil*, Rio de Janeiro, 15-19 maio de 1988. Anais. Fiocruz, 1988.

Heineck I, Camargo AL, Ferreira MBC. Reações Adversas a Medicamentos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, editores. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004. p. 73-85.

Hessel L, Levine R e Sharrar R. Surveillance by Vaccine Manufacturers. Detecting and Responding to Adverse Events Following Vaccination: Workshop Summary [on line]. Vaccine Safety Forum (1997), National Academies Press, Washington, USA, 2004. [capturado em 22/01/2005]. Disponível em: <http://books.nap.edu/books/0309057914/html/index.html>.

Hilleman MR. Six decades of vaccine development – a personal history. *Nature Medicine – Vaccine Supplement*, v.4, n.5, May 1998.

Homma A, Martins RM, Jessouroum E, Oliva O. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *História, Ciências e Saúde - Manguinhos Brasil* Rio de Janeiro 2003, vol.10 suppl.2.

ICH. *International Conference of Harmonization* [on line]. 2000. [Capturado em 02 dezembro de 2004]. Disponível em: http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254

IFPMA. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association). *The Value of Vaccines* [on line]. 2003 [capturado em 11 nov. 2003]. Disponível em: <http://www.ifpma.org/documents/NR60/Value%20of%20Vaccines.pdf>

Kalil J, Schwanig M, Richter RK, Di Fabio JL. *Report of the Ad Hoc group on the incident occurred during the mass vaccination campaign carried out in Campinas and Hortolândia, São Paulo State, with Meningococcal Meningitis group C vaccine*, 1996

Kick R. *The Most Dangerous Vaccines. The Memory Hole* [on line]. 2004 [capturado em 28 fev. 2005]. Disponível em: http://www.thememoryhole.org/health/dangerous_vaccines.htm

Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. *Neurological Complication of Pertussis Inoculation. Archive Disease Child* 1974; 49:46-49

Leal MLF. *Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas em Bio-Manguinhos/FIOCRUZ: Uma Proposta de Gestão*. Rio de Janeiro; 2004. Mestrado [Dissertação em Gestão de C&T] – Escola Nacional de Saúde Pública.

Liu, MA. *Vaccine Developments. Nature Medicine – Vaccine Supplement*, v.4, n.5, May 1998.

Magalhães SMS, Carvalho WS. *Farmacovigilância: base históricas, conceituais e operacionais* In: *Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*, 1ª edição, São Paulo: Ed. Ateneu: 2001; p.109-124.

Marash SA. *The Medical Industry's Move Toward Quality, Part six*, [on line], 2003. [capturado em 27 dez. 2004]. Disponível em www.qualitydigest.com/currentmag/columnists/index.shtm

Martins EV. *Informação, Inovação e Produção na área de Imunobiológicos. Um estudo exploratório da Fundação Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro; 2000. Mestrado [Dissertação em Ciência da Informação] – CNPQ/IBICT – Universidade Federal do Rio de Janeiro / ECO.

Martins MM, Maia MLS. Eventos adversos pós-vacinais e resposta social. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, 2003; 10 (Suppl. 2)

MHRA. *Medicine and Healthcare Regulatory Agency. Monitoring the safety and quality of medicines: Vaccine safety*[on line]. London, United Kingdom; 2003. Capturado em 23 setembro 2004]. Disponível em: <http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>

Milstien, 2004 Regulation of vaccines: strengthening the science base. *Journal of Public Health Policy*. Vol 25, nº 2 – 28/04/2004

Monath TP. Yellow Fever Vaccine. In: Levine SA, Orestein WA (org). *Vaccines*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 4ª edição. 2004. p. 1095-1176.

Moresi EAD. Delineando o valor do sistema de informação de uma organização. *Ciência da Informação Brasília*, vol. 29 n.1, jan./abr., 2000.

Naranjo CA *et al.* *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St. Louis, 1981;46:239-245.

Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident. *American Journal of Hygiene* 1963; 78: 16-28.

NIH. Timeline of Laws Related to the Protection of Human Subjects. Office of Communications and Public Liaison. Office of NIH History [online]. Maryland, EUA; 2002. [capturado em 20 dez.de 2004]. Disponível em: <http://history.nih.gov/01Docs/historical/2020b.htm>

OMS. Organización Mundial de la Salud. Guía para el establecimiento y funcionamiento de centros de Farmacovigilancia, 1997; p.1-19.

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. 130ª Sessão do Comitê Executivo; 24-28 junho 2002a; Washington, D.C., EUA.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. A importância da Farmacovigilância: Monitorização da segurança dos medicamentos [on line]. Brasília, Brasil; 2005. [capturado em 06 junho 2005]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/importancia.pdf>

OPAS. Organização Panamericana da Saúde. *XV Technical Advisory Group (TAG) Meeting – Final Report*. 2002. Washington, DC, EUA.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. *XIV Meeting of the PAHO Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases. Conclusions and Recommendations Final Report*. 2– 5, outubro, 2000. Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil. .

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. *XIV Meeting of the PAHO Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Diseases. Conclusions and Recommendations Final Report*. 24-27 Novembro 2004. Cidade do México, México,

Patriarca PA, Palmeira G, Lima Filho J, Cordeiro MT, Laender F, Oliveira MJC, Dantes MCS, Risi Junior JB. Randomized Trial of Alternative Formulation of Oral Poliovaccine in Brazil. *The Lancet* 1988 February 27: 429 – 433.

Periago MR. Preface. In: De Quadros C , editor. *Vaccines: Preventing Disease and Protecting Health*, 2004. http://www.paho.org/English/dd/pub/SP_596.htm

PHAC. *Public Health Agency of Canada. National Immunization Strategy. Final Report 2003: Vaccine safety [on line]*. 2004. [Capturado em 16 setembro 2004]. Disponível em: http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/nat_immunization_03/b3.html

PSBS. Public Sector Benchmarking Service. *What is Benchmarking?* [on line]. 2005. [capturado em 26 julho 2005]. Disponível em: http://www.benchmarking.gov.uk/about_bench/whatisit.asp.

Rabello A, Orsini M, Disch J, Marcial T, Leal MLF, Freire MS, Yamamura AMY, Viana A. *Low frequency of side effects following na incidental 25 times concentrated of yellow fever vaccine*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002 mar-abr.; 35(2):177-180.

Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para discussão e perspectivas. *Cad. de Saúde Pública* 1998 abr-jun.; 14(2):237-263.

Scholtz, M., Duclos, P. Immunization safety: a global priority. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000;78:153-154.

Silva PCT. Proposta para Criação de um Sistema de Informação Gerencial para a área de Biossegurança na Fiocruz. Rio de Janeiro; 2004. Mestrado [Dissertação em Gestão de C&T em Saúde] – Escola Nacional de Saúde Pública.

Souza NR *et al.* Farmacovigilância e Regulação do Mercado de Medicamentos. GGMed/ANVISA, 2004. [capturado em 25 de janeiro de 2005]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/poster_nair_ramos_de_souza_ufam.pdf

Stepan N apud Martins E. Informação, Inovação, e Produção na área de Imunobiológicos: Um Estudo Exploratório da Fundação Oswaldo Cruz. Dissertação de Mestrado do Curso de Mestrado em Ciência da Informação, CNPQ/IBICT – UFRJ/ECO. Rio de Janeiro, 2002.

Surveillance of adverse Events Temporally Associated with Vaccine Administration. Canadian National Report on Immunization. May , 1997.

Tognoni G, Laporte JR. Princípios de Epidemiología del Medicamento. 2 ed.. Barcelona, Salvat, 1993.

Tognoni G, Laporte JR. Estudos de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância. In: Epidemiologia do Medicamento - Princípios Gerais (Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S., orgs.). São Paulo - Rio de Janeiro, Ed. Hucitec/Abrasco, 1989; 43-56.

The Xerox Corporation. What's Benchmarking. Public Sector Benchmarking Service (PSBS). 2005 [on line]. [capturado em 26 julho 2005]. Disponível em: http://www.benchmarking.gov.uk/about_bench/whatisit.asp.

Vasconcelos PFC; Luna EJ; Galler R, Silva LJ; Coimbra TL, Barros VLRS, Monath TP; Rogrigues SG, Laval C, Costa ZG, Vilela MFG, Santos CLS; Papaiordanou CMO, Alves VAF; Andrade LD, Sato HK; Rosa EST, Froguas GB, Lacava E; Almeida LMR; Cruz ACR, Rocco IM, Santos RTM, Oliva OFP. *Serious Adverse Events Associated With Yellow Fever 17dd Vaccine In Brazil: A Report of Two Cases.* Londres Reino Unido, 2001 Lancet, Vol. 358, p.91-97.

Ward BJ. Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern? Bulletin of the World Health Organization 2000; 78: 205-215.

WHO. *World Health Organization. Biologicals home* [on line]. Genebra, Suíça; 2004 b. [capturado 23 agosto 2004]. Disponível em: <http://www.who.int/biologicals/en/>

WHO. World Health Organization. *AEFI Investigation. AIDE Memoire* [on line]. 2005a. [Capturado em 20 fevereiro de 2005]. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/792.pdf>

WHO. World Health Organization. *Causality Assessment of Adverse Events Following Immunization* (on line). 2004c. Genebra, Suíça. [capturado 04 janeiro 2005]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/causality/en/

WHO. World Health Organization. *Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis* [on line], Genebra, Suíça. 2004a. [capturado em 20 de janeiro de 2005]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/en/

WHO. World Health Organization. Immunization Safety Surveillance [on line]. Genebra, Suíça; 1999. [capturado em 06 julho 2005]. Disponível em: <http://www.wpro.who.int/internet/files/pub/116/glossary.pdf>

WHO. World Health Organization. *Immunization Safety. Vaccine Safety*. [on line]. Genebra, Suíça. 2005. [capturado 22 fevereiro 2005]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/vaccine_safety_websites/en/

WHO. *World Health Organization. Immunization Safety: Adverse Events Following Immunization* [on line], Genebra, Suíça. 2003a. [capturado 04 janeiro 2004]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_safety/aeft/en/

WHO. World Health Organization. *Immunization, Vaccines and Biologicals. The History of Vaccination*. [on line], *Health Technology and Pharmaceuticals Cluster*. 2003. [capturado em 29/04/2004]. Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-diseases/history/history.shtml>.

WHO. *World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine Regulation. Strengthening the capacity of National Regulatory Authorities to deal with ongoing and emerging challenges* [on line]. 2004 f. Genebra, Suíça. [capturado 30 janeiro 2005]. Disponível em: http://www.who.int/vaccines-access/vaccine_regulation/vaccine_regulation_front.htm

WHO. World Health Organization. *Immunization Safety. Immunization Safety Priority Project* [on line], Genebra, Suíça. 2004d. [capturado em 04 janeiro de 2005]. Disponível em: http://www.who.int/immunization_safety/ispp/en/

WHO. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products [on line]. 2002. [Capturado em 10 outubro 2004]. Disponível em: <http://www.who.int/medicinedocs/collect/edmweb/pdf/s4893e/s4893e.pdf>

WHO. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* [on line]. 2004c. 79 (29) [capturado em 20 janeiro 2005]; 265–272. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7929.pdf>