

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO  
CURSO DE BIOMEDICINA

MOISÉS VICTOR RIBEIRO NUNES

**Controle de qualidade no desenvolvimento e distribuição  
de vacinas no Brasil: Uma Revisão Bibliográfica**

SÃO PAULO  
2023

MOISÉS VICTOR RIBEIRO NUNES – RA: 017341

**Controle de qualidade no desenvolvimento e distribuição  
de vacinas no Brasil: Uma Revisão Bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

SÃO PAULO  
2023

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Nunes, Moisés Victor Ribeiro

Controle de qualidade no desenvolvimento e distribuição de vacinas no Brasil: Uma Revisão Bibliográfica / Moisés Victor Ribeiro Nunes. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

39 p.

Orientação de Ronni Rômulo Novaes e Brito.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Controle de qualidade 2. Distribuição de produtos 3. Influenza humana  
4. Saúde pública 5. Vacinas I. Brito, Ronni Rômulo Novaes e II. Centro  
Universitário São Camilo III. Título

CDD: 614.47

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus imensamente. Ele é a fonte de minha força, esperança e fé ao longo de todos os desafios que enfrentei durante minha jornada. Seu direcionamento e bênçãos foram fundamentais para meu crescimento pessoal e acadêmico.

À minha família. Por seu amor incondicional, apoio e encorajamento. Ser a minha inspiração constante e pilar essencial para minha perseverança e sucesso. A vocês, todo o meu amor e minha eterna gratidão. Ao meu avô José, que mesmo não estando mais presente, continua em meu coração, sendo o meu maior exemplo de esforço e luta. A vocês, todo o meu amor e minha eterna gratidão.

Aos meus amigos, que compartilharam comigo as alegrias e as dificuldades deste percurso. Suas palavras de incentivo, todo o auxílio, compreensão e companhia foram inestimáveis. Juntos, enfrentamos desafios, celebramos conquistas e construímos memórias que levaremos para o resto de nossas vidas. Muito obrigado!

Ao meu professor e orientador, Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito, meus sinceros agradecimentos. Sua orientação, sabedoria e dedicação ao longo deste projeto foram fundamentais para o seu sucesso. Suas contribuições críticas, criatividade e apoio constante, foram um farol durante todo o processo.

Ao Centro Universitário São Camilo, por proporcionar um ambiente de aprendizado e crescimento excepcional. Obrigado por investir em nossa formação acadêmica.

A mim, por todo o comprometimento, esforço e dedicação. Que tornaram possível, a realização de mais um sonho.

## RESUMO

Este trabalho aborda a temática do controle de qualidade na distribuição e desenvolvimento de vacinas no Brasil. No contexto brasileiro, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) age como uma pedra angular na garantia da qualidade e disponibilidade de vacinas para a população. Onde o objetivo do trabalho é, realizar um levantamento bibliográfico abrangente, enfatizando a importância do controle de qualidade na distribuição e desenvolvimento de vacinas, para a garantia da efetividade no combate a doenças infecciosas. Foi realizada uma análise detalhada dos procedimentos de controle de qualidade em cada etapa do processo desde o recebimento da matéria-prima até a distribuição final regulamentada. Para isso, foi utilizado bases de dados e plataformas científicas, reunindo trabalhos publicados de 2002 a 2023, nos idiomas português e inglês. O principal exemplo utilizado para verificação do controle em todas as etapas e processos de fabricação da vacina foi o da Vacina Influenza, discutindo, detalhadamente, sobre as etapas iniciais, intermediárias e finais. Além disso, é abordado a temática de distribuição e transporte de vacinas, com ênfase na importância da manutenção da cadeia de frio para garantir a eficácia das vacinas. Utilizando-se instrumentos e equipamentos de monitoramento de temperatura, bem como procedimentos para garantir a qualidade e reduzir danos durante o transporte. Esse trabalho se propõe a oferecer uma análise aprofundada e crítica sobre o controle de qualidade na produção e distribuição de vacinas, contribuindo para um melhor entendimento das práticas que garantem a eficácia e segurança desses produtos essenciais para a saúde pública.

**Palavras-chave:** Vacina. Controle de Qualidade. Produção. Distribuição. Influenza. Transporte. Saúde pública

## ABSTRACT

This work addresses the theme of quality control in the distribution and development of vaccines. In the Brazilian context, the National Immunization Program (PNI) acts as a cornerstone in ensuring the quality and availability of vaccines to the population. The aim of this work is to conduct a comprehensive literature review, emphasizing the importance of quality control in vaccine distribution and development to ensure effectiveness in combating infectious diseases. A detailed analysis of quality control procedures was performed at each stage of the process, from raw material receipt to final regulated distribution. To achieve this, databases and scientific platforms were utilized, gathering works published from 2002 to 2023 in Portuguese and English languages. The primary example used to verify control at all stages and processes of vaccine manufacturing was that of the Influenza Vaccine, with a detailed discussion of the initial, intermediate, and final stages. Furthermore, the topic of vaccine distribution and transportation is addressed, with an emphasis on the importance of maintaining the cold chain to ensure vaccine efficacy. This involves the use of temperature monitoring instruments and equipment, as well as procedures to guarantee quality and minimize damage during transportation. This work aims to provide a comprehensive and critical analysis of quality control in the production and distribution of vaccines, contributing to a better understanding of the practices that ensure the effectiveness and safety of these essential products for public health.

**Keywords:** Vaccine. Quality Control. Production. Distribution. Influenza. Transportation. Public Health.

# Sumário

<b>1. Introdução.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Objetivo .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Metodologia.....</b>	<b>11</b>
<b>4.Desenvolvimento.....</b>	<b>12</b>
4.1 Composição das vacinas .....	12
4.1.1 Antígeno .....	12
4.1.2 Conservantes .....	13
4.1.3 Estabilizadores.....	13
4.1.4 Surfactantes.....	14
4.1.5 Resíduos.....	14
4.1.6 Diluente .....	15
4.1.7 Adjuvantes.....	15
4.2 Desenvolvimento e Fabricação de vacinas: O caso da vacina Influenza .....	16
4.2.1 Etapas iniciais.....	17
4.2.2 Etapas intermediárias.....	18
4.2.3 Etapas finais .....	20
4.3 Atividades do controle de qualidade.....	21
4.3.1 Recebimento de matéria-prima e documentação .....	22
4.3.2 Controle de matéria-prima.....	22
4.3.3 Controle do processo.....	23
4.3.4 Análise do produto final .....	26
4.3.4.1 Liofilização .....	27
4.3.5 Rotulagem e embalagem.....	28
4.3.6 Conferência final.....	29
4.4 Etapas da distribuição e transporte .....	29
4.4.1 Conservação das vacinas .....	30
4.4.1.1 Instrumentos para monitoramento e controle da temperatura .....	32
4.4.1.2 Equipamentos de refrigeração e insumos aplicáveis à Cadeia de Frio.....	32
4.4.1.3 Procedimento para garantia de qualidade e redução de danos .....	32

4.4.2 Transporte.....	33
<b>5. Considerações finais .....</b>	<b>35</b>
<b>Referências bibliográficas .....</b>	<b>36</b>

## 1. Introdução

Estudos pioneiros conduzidos por Edward Jenner na Inglaterra em 1796 abriram caminho para o subsequente desenvolvimento de vacinas, representando uma das opções mais eficazes e amplamente empregadas no tratamento e controle de uma variedade de doenças (BARQUETE, 1997).

A vacina tem como função “informar” o sistema imunológico do organismo para que ele possa reconhecer agentes infecciosos e, a partir desse reconhecimento, estimular a resposta imunológica efetiva, para impedir o desenvolvimento de algumas doenças (SAADE, 2012).

As vacinas podem ser de microrganismos atenuados, inativados ou mortos, de vetores virais e da base de DNA ou RNA. Sendo a de DNA, formada a partir de um plasmídeo, onde, em sua expressão, contém o gene que codifica o antígeno imunogênico de interesse (SAADE, 2012). Já as vacinas de RNA são formadas a partir RNA mensageiro (mRNA), podendo ser utilizado na codificação de proteínas, de origem viral e bacteriana por exemplo (CHAHAL, 2016).

No Brasil, a produção de vacinas é orientada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado na década de 1970 e responsável por organizar toda a política de vacinação nacional. O programa é uma das principais vias na garantia do controle de qualidade na distribuição e produção das vacinas para a população brasileira. Atrelado ao SUS e às secretarias estaduais e municipais, o PNI tem como objetivo o controle, erradicação e eliminação de doenças imunopreveníveis, sendo um dos mais completos programas de vacinação no mundo, contando com a disponibilização de mais de 300 milhões de doses anuais (RECIMA21, 2021).

Para a fabricação de vacina, a composição é a etapa inicial, onde no primeiro passo é apresentado o componente essencial: o antígeno. Em sequência, os adjuvantes, que auxiliam no mecanismo de ação, os conservantes e estabilizantes, responsáveis por impedir a contaminação e reações químicas

indesejadas na vacina, e, por fim, o líquido eluente útil para a manutenção da concentração correta antes do uso do composto (RECIMA21, 2021).

Durante o desenvolvimento e licenciamento, novas vacinas passam por uma série de estágios regulatórios que validam a eficácia e segurança, antes de serem efetivamente utilizadas na população. Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), cada vacina em desenvolvimento deve, primeiramente, ser submetida a exames e avaliações que determinam o antígeno ideal a ser utilizado para gerar resposta no sistema imunológico, tendo como fase pré-clínica sem teste humanos e fase de teste em ensaios clínicos humanos, após verificação da segurança potencial de prevenção e resposta imunitária da vacina (OMS, 2020).

Os critérios padronizados estabelecidos pela OMS garantem o controle de qualidade realizados pelos laboratórios produtores. O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) é responsável pela análise dos lotes de vacina produzidos por órgãos públicos. Em ambos os casos, a vacina é apenas liberada após atender todas as especificações e testes necessários. Outra etapa importante é a garantia do controle de qualidade físico-química, responsável por assegurar os produtos e matérias utilizadas na produção, além do controle e validação das etapas necessárias desde o início na fabricação do composto, até a etapa final de liberação do produto (FIOCRUZ, 2021).

## **2. Objetivo**

Este trabalho tem como objetivo principal realizar uma análise detalhada e crítica sobre o controle de qualidade na distribuição e desenvolvimento de vacinas, incorporando informações recentes sobre a temática. gerando discussões e reflexões sobre a produção e desenvolvimento de vacinas, com ênfase no controle de qualidade.

Analisando os procedimentos de qualidade envolvidos, em cada uma das etapas específicas, no processo produção e desenvolvimento de vacinas. Verificando desde o recebimento da matéria-prima, passando por todas as fases de produção, até a distribuição final do produto completo e regulamentado.

### **3. Metodologia**

Foi realizada revisão bibliográfica a partir de artigos científicos e trabalhos acadêmicos publicados nas línguas portuguesa e inglesa, entre 1997 e 2023, encontrados nas bases de dados da Organização Mundial de Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, Instituto Butantan, Fundação Oswaldo Cruz, *National Institutes of Health* (NHI), revistas científicas, Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Utilizando-se as seguintes palavras-chave: vacina, controle de qualidade, imunizante, fabricação e desenvolvimento, entre outras.

## **4. Desenvolvimento**

Para o desenvolvimento de uma vacina, são necessários componentes específicos, com objetivos específicos e ingredientes essenciais. Para isso, são submetidos a testes de qualidade em todo seu processo de fabricação.

Pode-se classificar os ingredientes para fabricação da vacina em sete categorias: Antígeno, Conservantes, Estabilizadores, Surfactantes, Resíduos, Diluentes e Adjuvantes.

Todos esses componentes são necessários, para que se tenha a funcionalidade completa da vacina. Assim podendo estimular uma resposta imunológica eficaz e, conseqüentemente, proporcionar proteção contra doenças infecciosas (WHO, 2020).

### **4.1 Composição das vacinas**

#### **4.1.1 Antígeno**

Todas as vacinas incluem em sua composição um elemento essencial e ativo, o antígeno. A sua principal função é desencadear uma resposta do sistema imunológico do indivíduo que o recebe. O antígeno pode ser introduzido diretamente na vacina, ou a vacina pode conter os componentes necessários para que o organismo possa produzir o próprio antígeno de forma independente. A presença de antígeno ou sua 'receita' genética orienta o sistema imunológico a reconhecê-lo como um invasor potencial, preparando-se assim para uma possível exposição real ao agente causador da doença (WHO, 2020).

Nos casos em que são necessárias manipulações dos componentes durante a fabricação da vacina, é possível utilizar uma pequena fração do organismo causador da doença, como uma proteína específica ou um carboidrato, para a produção do antígeno. Um exemplo claro, é a vacina contra o vírus da hepatite B, onde é composta pela proteína de superfície do vírus da hepatite B(HBsAg), servindo como antígeno para estimular a resposta imunológica, sem causar a doença em si (SBIM, 2023).

Outra abordagem possível, é a utilização do organismo causador da doença em sua forma enfraquecida ou inativada. Nesse caso, a vacina contém o organismo real, porém, em uma forma que não é capaz de causar a doença completa. Um exemplo notável é a vacina influenza trivalente (fragmentada e inativada), que tem em sua composição diferentes cepas de *Myxovirus influenzae* inativados, fragmentados e purificados (Butantan, 2022).

#### **4.1.2 Conservantes**

Os conservantes desempenham papel crucial na preservação da integridade das vacinas após a abertura do frasco, especialmente quando o conteúdo do frasco é utilizado para imunizar múltiplas pessoas. Isso ocorre porque a exposição constante ao ar e a possíveis contaminações, podem comprometer a eficácia da vacina.

Nesses casos, é de extrema importância o uso de conservantes, para garantia da esterilidade da vacina em relação à possível presença de microrganismos e a segurança para com o paciente.

Consideremos uma situação em que um frasco de vacina contém múltiplas doses destinadas a serem administradas em indivíduos diferentes. Sem a presença de conservantes, o risco de contaminação aumenta cada vez que o frasco é aberto para uma nova aplicação. Isso poderia resultar em uma vacinação ineficaz ou até mesmo na introdução de patógenos indesejados diretamente no paciente. Conforme a OPAS, Organização Pan-Americana de Saúde (2023), um dos conservantes mais utilizados e seguros é o Tiomersal pois, não há evidências que a quantidade de Tiomersal usada em vacinas represente um risco à saúde. Outro conservante comumente utilizado é o 2-fenoxietanol, que também é seguro para uso em vacinas, por ter pouca toxicidade em seres humanos (WHO, 2020).

#### **4.1.3 Estabilizadores**

Os estabilizadores desempenham várias funções vitais para garantir que as vacinas permaneçam seguras e eficazes desde a produção até a administração.

Uma das principais funções dos estabilizadores é prevenir a ocorrência de reações químicas indesejadas dentro da vacina. Essas reações podem causar a degradação dos componentes ativos da vacina ou a formação de produtos secundários prejudiciais. Por exemplo, alguns componentes das vacinas, como proteínas e antígenos, são sensíveis a mudanças de pH ou temperatura. Os estabilizadores ajudam a manter esses parâmetros sob controle, minimizando a probabilidade de degradação química (OMS, 1998).

Além disso, os estabilizadores desempenham papel importante na prevenção da aderência dos componentes da vacina às paredes do frasco. Isso é especialmente importante para garantir que a dose completa da vacina seja administrada a cada paciente, sem perdas significativas de eficácia devido à adesão às superfícies do recipiente (WHO, 2020).

Diversos tipos de estabilizadores podem ser empregados, incluindo açúcares como lactose e sucrose, aminoácidos como a glicina, além de substâncias como gelatina e proteínas. Entre as proteínas frequentemente utilizadas, destacam-se a albumina humana recombinante e derivados de leveduras. (WHO, 2020).

#### **4.1.4 Surfactantes**

Os surfactantes são compostos químicos que possuem propriedades de redução da tensão superficial. Podem ser utilizados em vacinas, para manutenção da aglutinação e impedindo o depósito, dos componentes líquidos presentes (WHO, 2020).

#### **4.1.5 Resíduos**

Resíduos referem-se a quantidades ínfimas de diversas substâncias empregadas ao longo da produção de vacinas, as quais não constituem ingredientes ativos na formulação final da vacina. A natureza das substâncias residuais varia conforme o método de fabricação empregado, abrangendo possíveis inclusões como proteínas provenientes de ovos, leveduras ou até antibióticos. A presença residual dessas substâncias em uma vacina ocorre em proporções tão diminutas que sua mensuração é efetuada em termos de partes por milhão ou, até mesmo, partes por bilhão.

Essas quantidades residuais não comprometem a segurança ou eficácia das vacinas e são rigorosamente regulamentadas para garantir a qualidade do produto (WHO, 2020).

#### **4.1.6 Diluente**

Um diluente é um líquido, tendo como função reduzir concentração da vacina para os níveis adequados, no momento imediatamente anterior à sua administração. O diluente mais frequentemente empregado com essa finalidade é a água esterilizada. Por exemplo, as vacinas da GSK (GlaxoSmithKline) para H1N1, tem conteúdo para 10 doses e não vem diluída, sendo necessário a abertura do frasco e adição do diluente. Após a homogeneização do conteúdo, os fracos poderão ser utilizados no período de até 24 horas após abertura (SPSP, 2007).

#### **4.1.7 Adjuvantes**

Algumas vacinas podem incluir adjuvantes, para auxílio em sua funcionalidade. Esses adjuvantes têm a capacidade de prolongar a permanência da vacina no local da aplicação e estimular as células do sistema imunológico presentes na região. Um exemplo de adjuvante comum é o alumínio, que pode ser encontrado na forma de sais como fosfato de alumínio, hidróxido de alumínio ou sulfato de alumínio e potássio. Diversos estudos demonstraram que o alumínio utilizado em vacinas não apresenta riscos à saúde a longo prazo.

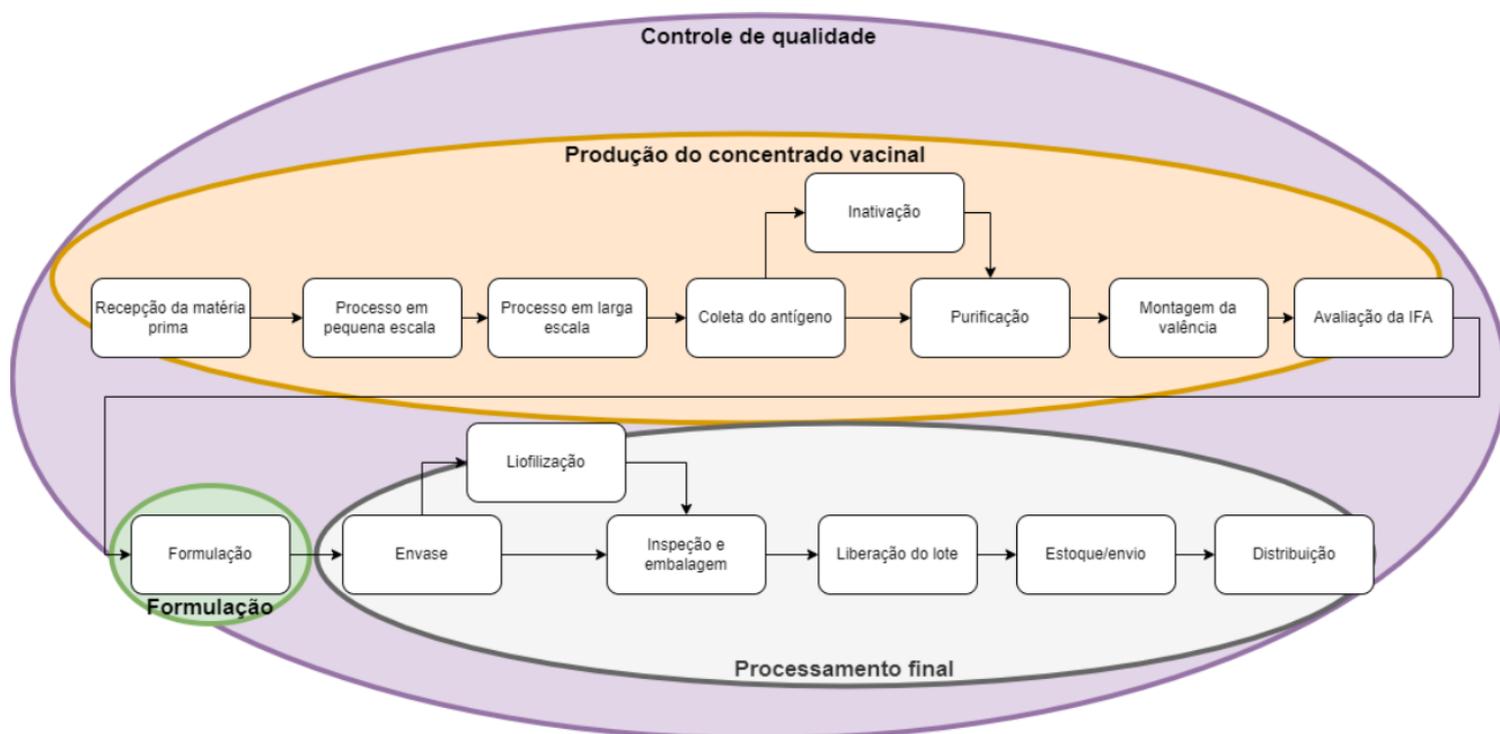
Conforme o Instituto Butantan o adjuvante, hidróxido de alumínio, utilizado em vacinas como a CoronaVac e a Vacina da Hepatite B, tem como função “estabilizar e preservar o aspecto e as características físico-químicas da fórmula, potencializando o trabalho da vacina de provocar uma resposta imunológica no organismo” (Butantan, 2022).

## 4.2 Desenvolvimento e fabricação de vacinas: O caso da vacina Influenza

Da etapa inicial de produção até a distribuição de vacinas, todas as atividades para desenvolvimento, estão atreladas a verificações de qualidade. Os Padrões estabelecidos pela OMS (Organização Mundial de Saúde), são aplicados para teste de qualidade realizados pelo laboratório produtor. Que após conclusão do produto, os lotes são submetidos a testes de segurança, eficácia e estabilidade. Via análise do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) (RECIMA21 ; v. 3, n. 1, 2021).

É possível dividir as fases do desenvolvimento e fabricação de vacinas, em três grandes etapas: *upstream*, transformação e *downstream*. Sendo respectivamente: O processo de tratamento da matéria-prima, a transformação da matéria prima em produtos via reações bioquímicas e a separação e purificação do produto de interesse<sup>1</sup>.

Conforme (Silva2005), “o controle de qualidade está presente em todo o processo de produção de uma vacina”. A divisão de etapas associadas ao



<sup>1</sup> Análise do Processo de Produção Industrial de Vacinas no Brasil - Universidade Federal De Minas Gerais, 2021.

controle de qualidade, citada anteriormente, pode ser exemplificada no fluxograma abaixo (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de produção de vacina inativada. (Adaptado de SILVA, 2005) com base no artigo Análise do Processo de Produção Industrial de Vacinas no Brasil - Universidade Federal De Minas Gerais, 2021).

Um exemplo notável, ao considerarmos as etapas de produção respaldadas pelos rigorosos processos de qualidade, é a vacina Influenza sazonal trivalente, fabricada pelo Instituto Butantan que, anualmente passa por um processo de atualização, para assegurar a melhor compatibilidade possível entre as cepas que compõem a vacina e os vírus em circulação. Isso se deve à notável capacidade de mutação do vírus, uma de suas características distintivas (Butantan, 2023).

A vacina desenvolvida pelo Butantan é trivalente, ou seja, contém as três principais cepas do vírus influenza predominantes no momento. Essas cepas consistem em dois vírus do subtipo A (H1N1 e H3N2) e um vírus do tipo B. Cada lote de monovalente precisa ser produzido separadamente e de forma integral. Somente quando todos os monovalentes estão prontos é que a mistura dos três é realizada e a vacina é finalmente envasada. (Butantan, 2017)

Desde antes do recebimento de matérias-primas, já existem recomendações mundiais estipuladas, pela OMS, em relação a produção de vacinas atualizadas anualmente. Como no caso da vacina de Influenza que para o Hemisfério Sul em 2023, foi determinada a produção da vacina a base de ovos, para as variantes de Influenza A (H1N1, H3N2) e influenza B. Sendo assim o Instituto responsável pela produção das vacinas, deve corresponder as recomendações, para realizar a manufaturação (WHO, 2022).

#### **4.2.1 Etapas iniciais**

A cadeia de produção da vacina vai além das etapas mencionadas anteriormente. Antes disso, há um processo adicional complexo que envolve o monitoramento dos vírus em circulação, em colaboração com outros fabricantes

de vacinas contra a influenza em todo o mundo. Primeiramente, reunindo mais de 150 laboratórios espalhados em todo o mundo temos a etapa de vigilância, cujo objetivo é a monitoração dos vírus influenza, suas variantes circulantes e potencialmente pandêmicas. A iniciativa é liderada pela Rede Global de Vigilância de Influenza, estabelecida em 1952 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa empreitada culmina anualmente com o anúncio dos tipos de influenza que serão incorporados à formulação do imunizante destinado à administração nas campanhas de vacinação do hemisfério Sul (Butantan, 2023).

A produção de cepas que, ocorre simultaneamente à etapa de vigilância, é realizada por laboratórios específicos, responsáveis pelo cultivo de cepas virais e a produção das cepas vacinais (Butantan, 2023).

Após autorização da OMS, ocorre a Importação das cepas vacinais produzidas, juntamente com os reagentes específicos, necessários para o processo de formulação e liberação das doses. (Butantan, 2023).

Com sua chegada ao Instituto Butantan, as amostras da cepa são encaminhadas para a área de Produção de Bancos Influenza, local inicial de armazenamento de amostras. No local é preparado um lote em pequena escala para amplificar o material importado, conhecido como banco semente. Nesse momento a cepa é misturada a uma solução e, depois, inoculada em ovos embrionados livres de patógenos e extremamente controlados. (Butantan, 2023).

A partir de uma porção do banco semente, inicia-se a fase de produção do banco de trabalho, a qual demanda aproximadamente 20 dias, incluindo as etapas de produção e análise. Assim como na fase anterior, o objetivo é aumentar a quantidade de material seguindo o mesmo processo de inoculação em ovos embrionados isentos de patógenos (Butantan, 2023).

#### **4.2.2 Etapas intermediárias**

A partir desse ponto, o processo de produção deixa a área de Produção de Bancos Influenza e avança para a área de produção dos monovalentes. Nesse local, uma ampola do banco de trabalho é usada diariamente para criar a solução de inóculo viral que será aplicada em cada um dos ovos controlados, que são utilizados na fabricação da vacina. (Butantan, 2023).

Nesse novo ciclo, o primeiro passo consiste na aquisição e recepção da matéria-prima, o que envolve aproximadamente o controle diário de 500 mil ovos. As compras são realizadas apenas em granjas certificadas e validadas pelo setor de garantia de qualidade do instituto, além disso são realizados teste de produção e controle como a Ovoscopia, inspeção visual em cada um dos ovos. (Butantan, 2023).

Nesse local, uma ampola do banco de trabalho é usada diariamente para criar a solução de inóculo viral que será aplicada em cada um dos 500 mil ovos controlados, que são utilizados diariamente na fabricação da vacina. (Butantan, 2023).

Paralelamente ao processo de recebimento e armazenamento dos ovos, a equipe técnica responsável pelo processo de multiplicação do vírus influenza, prepara uma solução conhecida como tampão de inóculo. Essa solução é elaborada a partir de uma ampola contendo a cepa vacinal oriunda do banco de trabalho, sendo diluída até alcançar um grande volume de solução. (Butantan, 2023).

Com a duração de alguns dias e posterior à incubação, ocorre a etapa de resfriamento dos ovos e coleta da cepa vacina. Interrompendo a replicação viral em seu ápice para que, posteriormente, possa ser realizada a coleta do líquido alantoico. (Butantan, 2023).

Em seguida, uma série de procedimentos é iniciada para purificação máxima do material coletado. A primeira etapa é denominada clarificação, na qual os macronutrientes são removidos. Na mesma sala ocorre a fase de concentração, na qual algumas das principais substâncias, como água e contaminantes microbiológicos, são descartadas. (Butantan, 2023).

Como etapa complementar à anterior, é realizada a purificação, uma das fases mais críticas de todo o processo de produção da vacina Influenza, e tem como objetivo o produto de forma concentrada. Essa etapa é realizada meticulosamente, respeitando as recomendações de volume médio (400L), rotação da centrífuga (35mil RPM) e volume final (3,5L). (Butantan, 2023).

Visto que esta vacina em específico é fabricada utilizando vírus fragmentados e inativados, é necessário a garantia de um controle mais rigoroso nas etapas de fragmentação e inativação. Para isso todos os lotes passam por um processo de padronização de concentração antes de avançarem para essas etapas. Esta etapa é denominada de Segurança e visa homogeneidade dos lotes, na relação de quantidade de vírus por mililitro. (Butantan, 2023).

Posteriormente à saída das câmaras frias, o produto é submetido a um processo de filtração mediante a utilização de micromembranas, as quais têm a capacidade de reter bactérias e outros microrganismos contaminantes. O desfecho desse procedimento resulta em um líquido de caráter inteiramente estéril e toda a operação ocorre nas instalações mais assépticas da fábrica. Para que esse processo seja executado, e esteja de acordo com os parâmetros e recomendações de qualidade, os profissionais dependem de qualificações específicas e são monitorados continuamente. Além disso, é necessário higienização pessoal (banho), de cada um dos responsáveis pela manipulação, também é necessário a utilização completa de EPIs (tais como luvas, máscara facial, jaleco, avental descartável, touca, óculos de proteção e propés) pois, não é permitido nenhum tipo de exposição da pele. (Butantan, 2023).

#### **4.2.3 Etapas finais**

Esta representa a fase final conduzida nas instalações da fábrica de produção de monovalentes. A partir deste ponto, os produtos são transferidos para câmaras frias, onde permanecem em quarentena até a aprovação dos lotes pelo Departamento de Controle de Qualidade. (Butantan, 2021).

Após a obtenção de um lote mínimo contendo os três monovalentes da vacina, os materiais são transportados para o edifício de Formulação e Envase. Neste local, os Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFA) são combinados com outras substâncias, como conservantes, que são adicionados para a formulação final do produto. Em seguida, é realizada uma nova etapa de filtração esterilizante, seguida por um período quarentena (15 dias) em uma câmara fria, para armazenamento e conservação da estabilidade da amostra. Após esse período, as vacinas são encaminhadas para as linhas de envase, onde serão

aconditionadas em frascos-ampolas contendo dez doses da vacina. (Butantan, 2023).

### **4.3 Atividades do controle de qualidade**

Participam do processo de controle de qualidade três diferentes laboratórios, sendo cada um responsável por um tipo de controle. Controle físico-químico, controle microbiológico e controle biológico (com experimentação animal). As avaliações, por meio destes laboratórios, não acontecem de forma linear, seguindo as etapas da produção da vacina. Ou seja, em uma mesma etapa de produção, o produto irá ser submetido aos diferentes laboratórios para validação do controle. As etapas de produção, podem ser divididas em três grandes blocos: Controle de matéria-prima, controle do processo e análise do produto (Silva 2005).

Conforme Patrícia Meneguello, diretora de assuntos regulatórios e de qualidade do Instituto Butantan, “existem várias etapas a serem seguidas no processo de produção da vacina, controle de qualidade, produção e estoque. É preciso que alguém avalie se todas essas etapas foram feitas corretamente, esse departamento é a garantia da qualidade” (Butantan, 2021).

As atividades do departamento de Controle de Qualidade no Brasil variam de acordo com a vacina em análise. Por exemplo, as vacinas "Influenza sazonal trivalente" e "CoronaVac", produzidas pelo Instituto Butantan, apresentam distintos estágios em seu processo de fabricação que, requerem a intervenção do controle de qualidade (Butantan, 2021).

No primeiro exemplo, relativo à Vacina Influenza sazonal trivalente, as atividades de controle de qualidade são meticulosamente acompanhadas desde as fases iniciais da fabricação, como no recebimento e o armazenamento das cepas. Já no caso da CoronaVac, as operações de controle de qualidade são iniciadas a partir do momento da recepção do IFA, sendo relevante observar que neste caso o IFA não é produzido pelo Instituto, mas sim pela parceira farmacêutica chinesa, Sinovac (Sinovac Biotech Ltd) (Butantan, 2021).

### **4.3.1 Recebimento da matéria prima e documentação**

A área de Planejamento e Controle de Processos (PCP) emite uma ordem de produção juntamente com a documentação técnica correspondente, conhecida como Registro de Produção de Lote (RPL), destinada ao setor de Formulação. Dado que todos os documentos serão utilizados em ambientes de altíssimo controle, é essencial que sejam preparados com antecedência para garantir sua esterilização antes de chegarem às áreas produtivas. (Butantan, 2023).

Na prática, os documentos fornecidos pelo PCP são inseridos em um sistema de triplo invólucro, assemelhando-se a um envelope dentro de outro, e, em seguida, são submetidos ao processo de esterilização em um equipamento denominado autoclave. Este procedimento tem por finalidade eliminar quaisquer possíveis contaminantes. À medida que a documentação percorre as áreas de controle, os operadores removem os envelopes manipulados, assegurando que o material permaneça em condições estéreis até alcançar o ambiente de maior grau de classificação. (Butantan, 2023).

### **4.3.2 Controle de matéria-prima.**

Assim que o recebimento da IFA é concluído, tanto de origem externa, quanto na produção local pelo Instituto responsável, as atividades do controle de qualidade entram em cena de maneira expressiva. (Butantan, 2021).

Para a vacina CoronaVac, após a liberação do IFA pela Garantia da Qualidade, inicia-se o processo de envase. No âmbito deste setor, a matéria-prima é armazenada em uma câmara fria, e antes do envase, a vacina é transferida para um recipiente com agitação, a fim de homogeneizar o produto. (Butantan, 2021).

Dentro de frascos previamente esterilizados, a vacina é introduzida e esses frascos são posteriormente selados com tampas de borracha igualmente esterilizadas. Em seguida, eles são hermeticamente lacrados com selos de alumínio esterilizados. Esses procedimentos garantem um fechamento hermético, assegurando a integridade do produto. (Butantan, 2021).

Para garantir a qualidade dessas etapas, a produção realiza testes rigorosos, incluindo o controle do volume envasado e testes de vedação dos frascos. Esses testes são conduzidos com o objetivo de certificar-se de que o produto está em conformidade com as especificações estabelecidas, assegurando assim a qualidade e a segurança do produto final (Butantan, 2021).

Outro exemplo, na fase de controle de matéria-prima para a Vacina Influenza, se tem o processo que, compreende a mistura de três distintos Insumos Farmacêuticos Ativos, cada um correspondendo a um monovalente específico, além da solução salina e do conservante que compõem o imunizante. Esta tarefa é conduzida por operadores devidamente treinados, que devem estritamente obedecer às quantidades prescritas dos componentes, conforme delineado nos procedimentos operacionais. (Butantan, 2023).

Com o propósito de garantir a completa isenção de microrganismos indesejados, o produto é submetido a um rigoroso processo de filtração, seguido por etapas de homogeneização e coleta de amostras destinadas a ensaios de qualidade. Concluída essa operação, o reator contendo o produto é cuidadosamente armazenado em uma câmara fria. Este ambiente de armazenamento refrigerado visa manter a integridade e a estabilidade do produto, assegurando a qualidade e a eficácia do imunizante final. (Butantan, 2023).

Após esse processo é realizada a segunda etapa, de adição das matérias-primas e filtração. O Processo de Liberação de Produção (RPL) engloba uma espécie de "fórmula" que detalha as quantidades necessárias de cada uma das substâncias essenciais para a composição da vacina. A formulação envolve a combinação dos três monovalentes, juntamente com os outros componentes que compõem a vacina. Cada lote produtivo é composto por 600 litros, os quais, após serem formulados, devem passar pelo Controle de Qualidade antes de seguir para a etapa de envase. (Butantan, 2023).

#### **4.3.3 Controle do Processo**

Cada etapa do procedimento de envase, é monitorada pelo grupo de controle de processo, equipe especializada em assegurar a precisão e qualidade

do volume de produto depositado em cada frasco. Além da garantia na exatidão do processo de envasamento, o grupo desempenha um papel crucial na supervisão contínua de todos os estágios envolvidos.

Ao longo de todo o ciclo de produção, amostras são coletadas sistematicamente, e o volume de cada amostra é medido, visando a homogeneidade entre o conteúdo das amostras. Os resultados das medições são comparados aos parâmetros de controle predefinidos, garantindo que a quantidade de produto em cada frasco atenda aos padrões de qualidade exigidos para produção da vacina específica. Além da monitorização do volume, o grupo de controle de processo desempenha um papel vital na coleta de amostras dos subprodutos em diferentes estágios do processo, bem como dos produtos. Essas amostras são cuidadosamente catalogadas e preparadas, para posterior análise em laboratórios especializados. O resultado dessas amostras proporciona análise e compreensão, sobre a integridade do produto, identificando quaisquer variações que possam ocorrer durante as diversas etapas de produção.

A sinergia entre o grupo de controle de processo e os laboratórios é fundamental para garantir que cada lote de produtos atenda aos padrões de qualidade exigidos. Essa colaboração eficiente assegura, além da segurança para com o paciente, a conformidade regulatória e a consistência na entrega de produtos de alta qualidade. Portanto, o grupo de controle de processo não apenas monitora o envase, mas também contribui para a excelência geral da produção<sup>2</sup>.

O processo de envase da Vacina Influenza sazonal trivalente, pode ser dividido em duas etapas. A etapa inicial de lavagem e despirogenização dos frascos-ampola onde, após a análise e liberação do lote formulado do imunizante pelo Controle de Qualidade, e com toda a documentação necessária para o processo de envasamento devidamente preparada, inicia-se automaticamente a etapa de lavagem e despirogenização dos frascos-ampola. Nessa fase crítica, os frascos são submetidos a uma temperatura de 350 graus Celsius, garantindo

---

<sup>2</sup> O Planejamento e Controle de Produção para uma Fábrica de Vacinas - PUC-Rio, 2005.

a completa eliminação de qualquer partícula proveniente de microrganismos ou pirogênicos. (Butantan, 2023).

Uma vez que os frascos estão prontos, eles são posicionados de forma estratégica na envasadora, prontos para receber o imunizante. Essa abordagem rigorosa e controlada assegura que os frascos-ampola estejam em condições ideais para o envase, contribuindo para a preservação da integridade do produto. (Butantan, 2023).

A segunda etapa presente é o envasamento e recravação, O reator é removido da câmara fria e transferido para uma sala designada, onde são efetuadas as conexões com a máquina de envase por meio de tubulações. Este é um estágio crítico do processo, conduzido mediante ligações assépticas e executado por operadores altamente treinados. A partir deste ponto, o processo torna-se totalmente automatizado: os frascos são alinhados em uma esteira e as bombas dosadoras preenchem cada um deles com precisos 6,2 ml da vacina influenza. Posteriormente, as ampolas recebem uma tampa de borracha e são lacradas por intermédio de um sistema de recrave. (Butantan, 2023).

Antes do início desta etapa, todos os testes de liberação do processo, como a medição do volume de envase e a avaliação da vedação dos frascos, são conduzidos. O propósito principal é assegurar que as especificações estejam corretas e garantir que os frascos contenham exatamente as dez doses do imunizante, além de estarem devidamente vedados para evitar qualquer contaminação. Conseqüentemente, após a confirmação desses critérios, o processo de envasamento prossegue de forma contínua, com controles estabelecidos sendo executados durante todo o processo. (Butantan, 2023).

Conforme Ênio Xavier, para as vacinas CoronaVac na etapa de envase, são realizados testes para garantir a qualidade desse processo. Após a introdução da vacina, em frascos esterilizados com tampas de borracha, que serão lacrados com selos de alumínio também esterilizados, efetuam-se os testes: Controle de volume envasado e teste de vedação dos frascos. Certificando-se de que as especificações necessárias para o produto, estão sendo devidamente cumpridas. (Butantan, 2021).

#### 4.3.4 Análise do Produto Final

O último estágio do processo de fabricação de cada item ou componente engloba a etapa crítica da avaliação qualitativa. Amostras representativas são coletadas e direcionadas aos três laboratórios designados, os quais conduzem uma série abrangente de testes. O objetivo central desses testes é avaliar tanto a eficácia quanto a segurança do produto em questão.

Uma vez que os testes são finalizados, um certificado de análise do produto é emitido. Esse certificado atesta a conformidade dos resultados com os parâmetros pré-definidos na especificação do produto. O certificado é então agregado aos documentos de registro da produção, compreendendo o compêndio do lote. Esse conjunto de informações é submetido à avaliação do departamento de garantia de qualidade, responsável por conferir a aprovação definitiva do lote<sup>3</sup>.

Como última verificação, antes da etapa de rotulagem dos frascos, se tem a inspeção visual automática e manual. Após o preenchimento com o líquido da vacina e a selagem, os frascos-ampola prosseguem para um sistema de inspeção visual automatizado, equipado com dez câmeras capazes de detectar qualquer partícula estranha presente no vidro. Durante essa seleção, o equipamento separa da linha os produtos que apresentam algum tipo de desvio. Por outro lado, os frascos-ampola que atendem aos critérios de qualidade passam por uma última avaliação visual, conduzida por operadores do Departamento de Controle de Qualidade. Este estágio marca a conclusão do processo de envase, que geralmente demanda cerca de 12 horas (Butantan, 2023).

Após esse período, ocorre a preparação da linha para o início de um novo lote, conhecida como "setup". Esse processo de parada tem uma duração aproximada de seis horas e inclui a limpeza das máquinas e das instalações, bem como a reconfiguração dos equipamentos para a produção do próximo lote

---

<sup>3</sup> O Planejamento e Controle de Produção para uma Fábrica de Vacinas - PUC-Rio, 2005.

No caso das vacinas líquidas, o processo de fechamento é integral, e os frascos são encaminhados por meio de uma esteira até a “máquina fechadora de tampas”, especializada para a fixação das tampas de alumínio. Por outro lado, no caso das vacinas liofilizadas, o fechamento é parcial, e os frascos são transportados em bandejas até um equipamento denominado liofilizador (Butantan, 2021).

#### **4.3.4.1 Liofilização**

A vacina líquida é um produto altamente suscetível à instabilidade, o que requer medidas para mitigar essa característica indesejada. Para enfrentar esse desafio, um estabilizador é incorporado durante o processo de produção do concentrado vacinal ou na formulação da vacina. No entanto, essa estratégia pode ser insuficiente em alguns casos. Nessas situações, é empregada uma técnica de desidratação da vacina em um ambiente de baixa temperatura, transformando a vacina líquida em uma pastilha de pó (FIOCRUZ, 2019).

Após a conclusão do ciclo de liofilização, os frascos são completamente vedados com as rolhas que foram inseridas durante o processo de envase. Ao serem retirados do liofilizador, os frascos são imediatamente encaminhados para uma máquina que aplica individualmente um selo de alumínio, garantindo o lacramento adequado de cada frasco. Esses frascos são, então, armazenados em câmaras frias, separados por lotes, até que estejam prontos para seguir para a fase de rotulagem e embalagem (FIOCRUZ, 2019).

As figuras 2 e 3, representam dois fluxogramas que demonstram as diferenças, no processamento final, entre vacinas líquidas e liofilizadas<sup>4</sup>.

---

<sup>4</sup> O Planejamento e Controle de Produção para uma Fábrica de Vacinas - PUC-Rio, 2005.

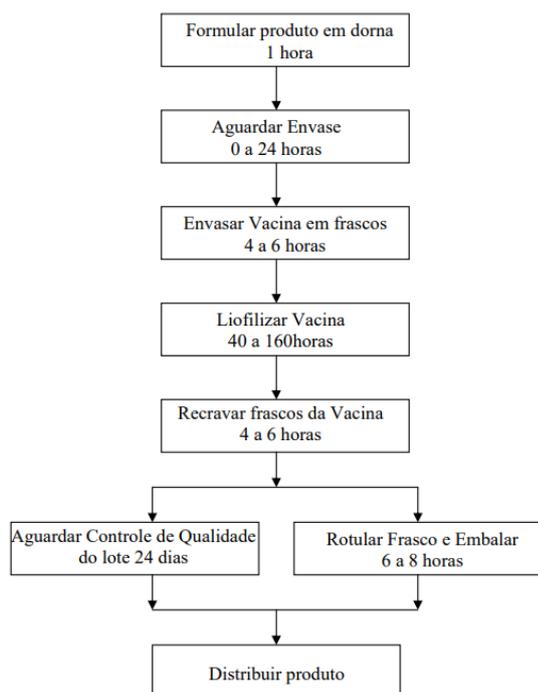


Figura 2 - fluxograma básico do processamento final de um lote de vacina liofilizada (Silva, 2005).

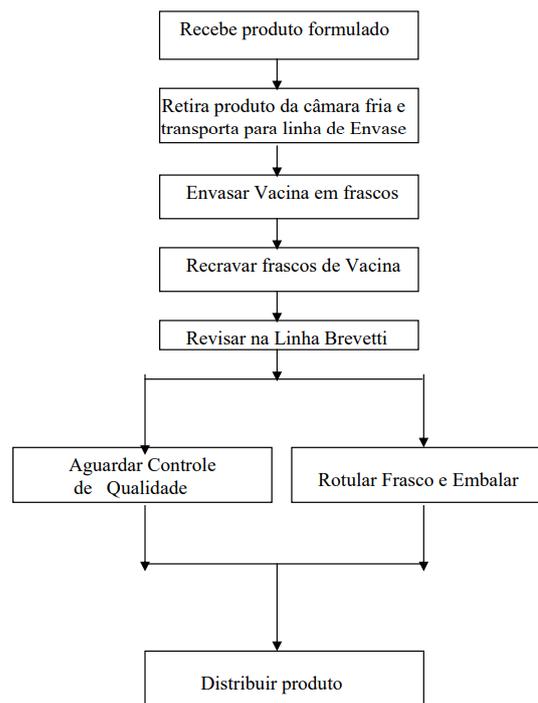


Figura 3 - fluxograma básico do processamento final de um lote de vacina líquida (Silva, 2005).

#### 4.3.5 Rotulagem e embalagem

A etapa final do processo consiste na embalagem da vacina. Os frascos que contêm a vacina liofilizada, a vacina líquida ou o diluente para a vacina liofilizada são devidamente rotulados com informações essenciais, tais como a identificação do produto, número do lote, data de fabricação e prazo de validade (FIOCRUZ, 2019).

Para a vacina influenza, por exemplo, após a rotulagem com as informações necessárias, os frascos de vacina Influenza são encaminhados para uma estação de acondicionamento, onde são inseridos de forma manual em uma bandeja de plástico denominada "berço". Essa bandeja é projetada para assegurar a estabilidade dos frascos durante o transporte, minimizando o risco de quebras ou danos. Subsequentemente, o conjunto composto pelo frasco, kit e bula é acondicionado dentro de um cartucho apropriado. Como garantia de qualidade e segurança dos cartuchos, é utilizada uma balança de alta precisão que, retira da linha de montagem, qualquer um dos cartuchos que não conste

um dos elementos necessários, configurada para analisar a diferença de pesos, entre o padrão e o divergente (Butantan, 2023).

Os cartuchos são cuidadosamente colocados em caixas de papelão e, em seguida, encaminhados para o almoxarifado de produtos acabados. No entanto, eles permanecem em uma área segregada designada para produtos em quarentena até que todo o processo de controle de qualidade seja concluído e o certificado de liberação do produto seja emitido.

Essa prática garante que todos os produtos sejam submetidos a uma rigorosa avaliação de qualidade antes de serem liberados para distribuição, assegurando assim que apenas os itens que atendem aos padrões estabelecidos sejam disponibilizados no mercado (FIOCRUZ, 2019).

#### **4.3.6 Conferência Final**

Após a conclusão de todas as etapas, envase, rotulagem e embalagem, são realizados os testes finais, por meio da equipe de controle de qualidade, antes da liberação do produto para a distribuição. Entram em ação os testes físicos, físico-químicos, biológicos e microbiológicos, que avaliarão cada lote individualmente.

Como exemplo, desses testes, temos: validação do aspecto visual, determinação do pH, medição do volume extraível, cálculo do volume médio, quantificação do teor de alumínio, análise da eficácia da vedação, mensuração da osmolaridade, verificação do conteúdo antigênico, ensaio de toxicidade, avaliação da esterilidade e detecção de endotoxinas. Estes testes meticulosos são conduzidos para assegurar a integridade, segurança e qualidade do produto, conforme padrões regulatórios rigorosos e exigências específicas do setor (Butantan, 2021)

#### **4.4 Etapas da distribuição e transporte**

Para garantir que as vacinas e soros estejam prontamente disponíveis para a população na rede pública de saúde do país, o Ministério da Saúde (MS) assume a responsabilidade de adquirir esses produtos e efetuar sua distribuição até os postos de vacinação. No entanto, a rede logística que abrange todo o

trajeto, desde os laboratórios de produção até as salas de vacinação, é intrincada e de natureza complexa.

Essa rede é constituída por uma interligação de laboratórios e depósitos de armazenagem, conectados através de arcos que representam os diversos sistemas de transporte disponíveis. No âmbito nacional, no Brasil, há diferentes níveis de armazenagem, abrangendo o nível central (nacional) e os intermediários (estadual, regional, municipal e local). É relevante ressaltar que os níveis regionais são de responsabilidade de cada estado ao qual estão vinculados. A subdivisão dos estados em regiões visa aprimorar a gestão dos serviços de saúde.

O fluxo de produtos ao longo da rede de distribuição segue a hierarquia dos diversos níveis de gestão governamental no setor de saúde brasileiro. Essa estrutura organizacional é essencial para garantir a eficiência da distribuição de vacinas e soros, de modo a atender às demandas da população de maneira coordenada e eficaz.

O Ministério da Saúde (MS) desempenha um papel fundamental na aquisição de imunobiológicos, que são centralizados em um depósito central (DC). A partir desse ponto central, ocorre a distribuição dos produtos para os depósitos estaduais (DE) e o Distrito Federal (DF). A partir desse estágio, a responsabilidade pela distribuição para os depósitos municipais (DMs) dentro de sua respectiva jurisdição recai sobre cada estado e o DF. Essa distribuição pode ser realizada diretamente ou por meio de instalações intermediárias conhecidas como depósitos regionais.

Essa estrutura hierárquica e descentralizada garante uma distribuição eficiente e eficaz dos imunobiológicos em todo o país, permitindo que as vacinas e outros produtos de saúde cheguem aos pontos de atendimento e postos de vacinação, atendendo às necessidades de saúde da população em todas as regiões<sup>5</sup>.

#### **4.4.1 Conservação das vacinas**

---

<sup>5</sup> Planejamento Estratégico-logístico da Rede de Frio para a Distribuição de Vacinas de Covid-19 no Brasil – Fatec-JB, 2021.

Segundo a Sociedade Brasileira de Imunização (SBIM) e a WHO (2020), as vacinas têm a possibilidade de perder sua eficácia caso não sejam devidamente mantidas em ambientes cuja temperatura seja mantida dentro da faixa estrita de +2°C a +8°C. Essa faixa de temperatura representa um critério fundamental para garantir a preservação da eficácia e integridade das vacinas, uma vez que desvios significativos dessa faixa podem resultar na deterioração do produto, comprometendo assim sua capacidade de proporcionar a imunização adequada à população (FUNASA, 2001).

Nesse contexto, é imperativo instituir uma "cadeia de frio", terminologia que se refere à sequência de fornecimento responsável por manter a temperatura das vacinas sob controle, desde o momento de sua produção até sua administração no indivíduo (FUNASA, 2001).

O processo de cadeia de frio, conta com recorrentes controles e parâmetros a serem seguidos. Porém em muitos casos, por exemplo a exposição das vacinas a temperaturas abaixo de +2°C, são apresentados erros no processo de armazenamento, prejudicando a qualidade do produto. Dentre falhas mais comuns no processo temos: 31% das ocorrências de falhas estão relacionadas ao excesso de precaução na proteção das vacinas contra o calor, o que, paradoxalmente, acaba por expô-las ao congelamento. Em 21,9% dos casos, falhas ocorrem devido ao uso de refrigeradores específicos para vacinas que operam em temperaturas inferiores a 0°C, comprometendo a eficácia dos imunobiológicos. Em 75% das situações de falhas, observa-se o congelamento das vacinas durante o transporte, prejudicando sua viabilidade e eficácia<sup>6</sup>.

Essas estatísticas ressaltam a importância de um rigoroso controle da temperatura ao longo de toda a cadeia de frio para garantir a integridade das vacinas e, por conseguinte, o sucesso das campanhas de imunização.

Para garantia da qualidade, o Ministério da Saúde, em 2013, emitiu uma revisão mais recente do Manual da Rede de Frio<sup>7</sup>.

---

<sup>6</sup> Análise da Cadeia de Suprimento de Vacinas no Brasil - PUC-Rio, 2017.

<sup>7</sup> Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação - Ministério da Saúde, 2014.

#### **4.4.1.1 Instrumentos para monitoramento e controle da temperatura**

Conforme delineado no Manual da Rede de Frio de 2013, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) preconiza o uso de dispositivos capazes de efetuar o registro contínuo das temperaturas máxima e mínima atingidas nos equipamentos durante um intervalo de tempo específico, nas salas de vacinação.

Utilizados na supervisão e regulamentação da temperatura em equipamentos de refrigeração e caixas térmicas destinadas ao armazenamento de imunobiológicos, se tem diferentes tipos de termômetros disponíveis, tais como: Termômetro de momento (podendo ser analógico ou digital), termômetro infravermelho com mira laser e termômetro de registro gráfico<sup>8</sup>.

#### **4.4.1.2 Equipamentos de refrigeração e insumos aplicáveis à Cadeia de Frio**

Na sala de vacinação, acondicionam-se os imunobiológicos em dispositivos como câmaras refrigeradas, aparelhos de refrigeração de uso doméstico e recipientes como as caixas térmicas.

Como exemplo desses dispositivos se tem, as câmaras refrigeradas, refrigeradores de uso doméstico e Freezers (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

#### **4.4.1.3 Procedimento para garantia de qualidade e redução de danos**

Quando houver suspeita ou confirmação de que um determinado imunobiológico tenha sido exposto a condições que possam afetar sua qualidade, como armazenamento ou manutenção fora dos padrões de temperatura recomendados, é imperativo que o profissional da sala de vacinação comunique imediatamente o incidente ao responsável técnico pelo serviço de vacinação. Subsequentemente, é essencial que o imunobiológico em questão seja identificado, segregado e armazenado nas condições apropriadas da Cadeia de Frio.

---

<sup>8</sup> Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação - Ministério da Saúde, 2014.

Após essas medidas iniciais, o profissional deve preencher o formulário de "alterações diversas" (Desvio de Qualidade), disponível no Manual da Rede de Frio de 2013, e encaminhá-lo à Coordenação Municipal de Imunizações. Este formulário, por sua vez, deverá ser submetido à Coordenação Estadual de Imunizações, que posteriormente o encaminhará à Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) para análise e providências necessárias<sup>9</sup>.

#### **4.4.2 Transporte**

O objetivo primordial da rede de frio é assegurar que todos os medicamentos imunobiológicos, ao serem administrados, mantenham a temperatura adequada até chegarem ao seu destino. No contexto brasileiro, o transporte de vacinas envolve diversas etapas, começando nos laboratórios, tanto nacionais quanto internacionais, e seguindo uma rota que inclui o Centro de Distribuição e Armazenagem Nacional (Cenadi) a nível federal, antes de serem encaminhadas para os centros de distribuição estaduais, regionais e municipais. Finalmente, esses imunobiológicos alcançam as salas de vacinação.

A transferência dos produtos do Centro de Distribuição Cenadi para os centros de distribuição estaduais ocorre por meio de modalidades de transporte rodoviário, com veículos especialmente adaptados, ou transporte aéreo. Vale mencionar que todo o trajeto de transporte é conduzido por empresas transportadoras contratadas especificamente para esse propósito, atendendo às rigorosas exigências estabelecidas para o transporte seguro e adequado na rede de frio<sup>10</sup>.

Para acondicionar os imunobiológicos durante o transporte, são empregadas caixas térmicas fabricadas com poliestireno expandido ou poliuretano. Além disso, essas caixas são acompanhadas por documentação essencial, incluindo a Nota de Fornecimento, o Formulário de Detalhamento de Carga (que contém informações como data e horário de embalagem, temperatura de saída, quantidade de volumes e assinatura do responsável), bem

---

<sup>9</sup> Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação - Ministério da Saúde, 2014.

<sup>10</sup> Planejamento Estratégico-logístico da Rede de Frio para a Distribuição de Vacinas de Covid-19 no Brasil – Fatec-JB, 2021.

como o Formulário Comprovante de Recebimento de Imunobiológicos (que registra a temperatura na chegada, data e horário, quantidade de volumes e assinatura do responsável pelo recebimento)<sup>11</sup>.

---

<sup>11</sup> Análise da Cadeia de Suprimento de Vacinas no Brasil - PUC-Rio, 2017.

## **5. Considerações Finais**

De modo geral, com base na revisão bibliográfica realizada, é possível compreender o papel fundamental do controle de qualidade em todo o processo de desenvolvimento, produção e distribuição de vacinas. Evidenciando não só, o papel específico na realização de um produto funcional e que atende todas as suas recomendações e qualificações, mas também de grande importância para a segurança da população que terá acesso a ele.

Com o desenvolvimento desse trabalho, foi possível analisar cada etapa do processo de fabricação de uma vacina, até a sua etapa final de distribuição, visualizando a inserção do controle de qualidade em cada uma dessas etapas. Analisando diferentes exemplos de vacinas e diferentes regulamentações ao longo dos anos, é possível traçar padrões de qualidade admitidos pelos institutos produtores de vacina e como, as regulamentações específicas para cada vacina específica e regimentos gerais nos âmbitos de armazenamento, manuseio, transporte e distribuição, são fatores determinantes na garantia de que as vacinas produzidas sejam eficazes, seguras e livres de impurezas ou contaminações que, possam representar riscos para a saúde pública

Além disso, o rigoroso controle de qualidade contribui para a conformidade com as regulamentações e normas estabelecidas pelas autoridades de saúde, como a ANVISA no Brasil e a Organização Mundial da Saúde (OMS) internacionalmente. Auxiliando diretamente no avanço e qualidade, do Programa Nacional de Imunizações do Brasil. Sendo de extrema importância, para erradicação de doenças transmissíveis e manutenção da saúde pública em todas as faixas etárias. Em última instância, o controle de qualidade desempenha papel de suma importância para assegurar que as vacinas se tornem um alicerce essencial para a saúde pública, atuando na prevenção de doenças, na contenção da disseminação de agentes infecciosos e no aprimoramento da qualidade de vida de comunidades em escala global. Dessa forma, sua relevância transcende a mera produção de vacinas, abraçando a missão mais ampla de promover a saúde pública e o bem-estar global como um todo.

## Referências Bibliográficas

FILHO, A. de S. V.; BIANCHETTI, B. M.; PEIXER, C. M.; CORDÓN, M. S.; ROCHA, M. de O. F.; VASCONCELOS, V. C. R. Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura / Covid-19 Vaccines: A Literature Review. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 1880–1901, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n1-121. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/42433>.

Acesso em: 18 nov. 2022.

FERNANDES DE LIMA, J. .; RIBEIRO DE MORAIS, S.; OLIVEIRA, T. L. S. . TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218*, [S. l.], v. 3, n. 1, p. e311097, 2022. DOI: 10.47820/recima21.v3i1.1097. Disponível em:

<https://www.recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/1097>. Acesso em: 18 nov. 2022.

HOCHMAN G Imunização, vacinas: passado e futuro. *REVISTA CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA*. 2019;24(9). Disponível em: <https://cienciaesaudecoletiva.com.br/edicoes/vacinas-imunizacao-passado-e-futuro/80>. Acesso em: 20 nov. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2019. In: Vacinação, sobre o programa. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/sobre-o-programa>. Acesso em 20 nov. 2022.

AVELINO-SILVA, Vivian lida; BARROS FILHO, Mario Thadeu Leme de. Avaliação de novas tecnologias em saúde—o uso off label de fármacos e a ética do uso e da distribuição de vacinas contra a COVID-19. *Einstein (São Paulo)*, v. 19, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/tpMb65NxdhdsTwFCZfTwXnSC/?lang=pt>. Acesso em: 10 nov. 2022.

MARTINS KM, et al. A importância da imunização: revisão integrativa. Revista de Iniciação Científica e Extensão, 2019; 2(2): 96–101. Acesso em 20 nov. 2022

WHO. World Health Organization - Manufacturing, safety and quality control of vaccines, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/manufacturing-safety-and-quality-control>. Acesso em: 18 nov. 2022

National Institutes of Health (NIH). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 June 22]. Disponível: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em 21 nov 2022

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde.- Boletim de Imunização, v.44, n.3, set. 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/es/phr-56652>. Acesso em 1 Dez 2022

WHO. World Health Organization - How Are Vaccines Developed?, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>. Acesso em 12 jul 2023

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Vacina Hepatite B, 2023. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-hepatite-b>. Acesso em 12 jul 2023

INSTITUTO BUTANTAN. Bula da Vacina Influenza Trivalente. 2021. Disponível em: [https://butantan.gov.br/assets/arquivos/soros-e-vacinas/Vacina%20influenza%20trivalente\\_bula\\_1660766298293.pdf](https://butantan.gov.br/assets/arquivos/soros-e-vacinas/Vacina%20influenza%20trivalente_bula_1660766298293.pdf). Acesso em 12 jul 2023

INSTITUTO BUTANTAN. Vacinas. 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/soros-e->

vacinas/vacinas#:~:text=A%20vacina%20Influenza%20do%20Butantan,em%20ovos%20embrionados%20de%20galinhas. Acesso em: 22 ago 2023

WHO. World Health Organization - New recommendations for the composition of influenza vaccines in 2023 for the southern hemisphere. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/23-09-2022-new-recommendations-for-the-composition-of-influenza-vaccines-in-2023-for-the-southern-hemisphere>. Acesso em 22 ago 2023

INSTITUTO BUTANTAN. Como é feita a vacina da gripe? Parte 1: Da chegada da cepa à multiplicação do vírus. 2023 Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/como-e-feita-a-vacina-da-gripe-parte-1-da-chegada-da-cepa-a-multiplicacao-do-virus>. Acesso em: 22 ago 2023

INSTITUTO BUTANTAN. Entenda o que significa dizer que o Butantan garante a qualidade da Coronavac. 2023. Disponível em: <https://www.butantan.gov.br/noticias/entenda-o-que-significa-dizer-que-o-butantan-garante-a-qualidade-da-coronavac>. Acesso em: 22 ago 2023

INSTITUTO BUTANTAN. Como é feita a vacina da gripe? Parte 3: Da formulação à embalagem. 2023. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/como-e-feita-a-vacina-da-gripe-parte-3-da-formulacao-a-embalagem>. Acesso em: 22 ago 2023

SILVA, Flávio Isidoro da. O Planejamento e Controle de Produção para uma Fábrica de Vacinas. 2005. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/33602/ve\\_flavio\\_isidoro\\_da\\_silva\\_biomanguinhos\\_2005.pdf;jsessionid=F0DAF1065F42625225078D3A78C36682?sequence=2](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/33602/ve_flavio_isidoro_da_silva_biomanguinhos_2005.pdf;jsessionid=F0DAF1065F42625225078D3A78C36682?sequence=2). Acesso em: 23 ago 2023

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Produção de vacinas: entenda o processamento. 2022. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1665-producao-de-vacinas-entenda-o-processamento-fi>. Acesso em: 23 ago 2023

SAADE, F. ; PETROVSKY, N Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines. 2012 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309668/>. Acesso em: 12 dez 2022

CHAHAL, JS ; KHAN ,OF ; COOPER, CL; Dendrimer-RNA nanoparticles generate protective immunity against lethal Ebola, H1N1 influenza, and Toxoplasma gondii challenges with a single dose. 2016 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382155/>. Acesso em: 12 dez 2022