

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

Patrícia Condé de Lima

**AVALIAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL NAS VACINAS DE INFLUENZA TIPO A
(H1N1) NO ANO DE 2010**

Rio de Janeiro

2012

Patrícia Condé de Lima

**AVALIAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL NAS VACINAS DE INFLUENZA TIPO A
(H1N1) NO ANO DE 2010**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária

Orientadora: Kátia Christina Leandro

Orientadora: Mychelle Alves Monteiro

Rio de Janeiro

2012

Catálogo na fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Lima, Patrícia Condé de

Estudo da avaliação do teor de timerosal em vacinas de Influenza tipo A (H1N1) no ano de 2010./ Patrícia Condé de Lima. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2012.

42 f.: il.; tab. Cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2012.

Orientadores: Kátia Christina Leandro e Mychelle Alves Monteiro

1.Timerosal. 2.Vacinas H1N1. I. Título

Patrícia Condé de Lima

**AVALIAÇÃO DO TEOR DE TIMEROSAL NAS VACINAS DE INFLUENZA TIPO A
(H1N1) NO ANO DE 2010**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Especialização em Controle da Qualidade em Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Aprovado em : ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr Karen Friedrich

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / Fiocruz

Prof. Msc Maria Aparecida Affonso Boller

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / Fiocruz

Prof. Dr Silvia Maria Lopes Bricio

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / Fiocruz

Prof. Dr Kátia Christina Leandro - Orientadora

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / Fiocruz

Prof. Msc. Mychelle Alves Monteiro - Orientadora

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / Fiocruz

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado forças e coragem;

Às minhas orientadoras Kátia e Mychelle por me encorajar e incentivar e, pelo carinho, companheirismo e paciência comigo;

À minha família que me apoiou nesta nova oportunidade;

À minha amiga Vânia por toda paciência que teve comigo;

À minha amiga Carla pelo incentivo, apoio e conselhos dados nas nossas longas conversas de engarrafamento;

Às minhas amigas do Departamento de Química Rafaela, Betânia, Rosana, Michele e Renata pela torcida, incentivo e ajuda;

Ao meu amigo da Biblioteca Alexandre pela ajuda;

Aos meus amigos do curso de Especialização pela amizade e companheirismo, em especial a Ludmila, Patrícia, Deusenir, Dani, Jorge, Val e Denilson.

RESUMO

A vacinação é a melhor maneira de evitar diversas doenças imunopreveníveis, como varíola (erradicada), poliomielite (paralisia infantil), sarampo, tuberculose, rubéola, gripe, hepatite B, febre amarela, entre outras. Contra a Influenza é a melhor prevenção para a redução da ocorrência da doença. As vacinas Influenza A/H1N1 contém timerosal como conservante e cada fabricante da vacina estipula um valor diferente da concentração do timerosal na sua produção. No Brasil, a legislação não especifica o limite do teor de timerosal nas vacinas Influenza A/H1N1. O limite permitido é especificado pela Farmacopeia Europeia, que estipula o limite máximo de timerosal nas vacinas de \leq a 115% do declarado pelo fabricante. O estudo demonstrou uma grande variação na concentração de timerosal de um fabricante para outro, ocorrendo casos de maior incidência de eventos adversos em uma vacina devido à baixa concentração de timerosal, demonstrando ser necessário que a legislação brasileira estipule um limite para a concentração do timerosal nas vacinas Influenza A/H1N1 utilizadas no Brasil.

Palavras-chave: Vacinas Influenza A/H1N1, Vigilância Sanitária, Timerosal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição geográfica de países com óbitos confirmados de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009, no mundo	22
Figura 2: Representação da estrutura química do timerosal	24
Figura 3: O timerosal se transforma no organismo em etil-Hg e Tiosalicilato	25
Figura 4: Gráfico do percentual da demanda de vacinas por fabricante	33
Figura 5: Gráfico da avaliação do teor de timerosal das vacinas do fabricante A	34
Figura 6: Gráfico da avaliação do teor de timerosal das vacinas do fabricante B1	35
Figura 7: Gráfico da avaliação do teor de timerosal das vacinas do fabricante B2	36
Figura 8: Gráfico da avaliação do teor de timerosal das vacinas do fabricante C	36

LISTA DE SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCG	Bacilo Calmette Guérin
Cenepi	Centro Nacional de Epidemiologia
CEV	Campanha de Erradicação da Varíola
CGPNI	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
Crie	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
Ctai	Comitê Técnico Assessor em Imunizações
DDT	Dicloro-Difenil-Tricloroetano
Devep	Departamento de Vigilância Epidemiológica
DTP	Difteria, Tétano e Pertússis (coqueluche)
EAPV	Eventos Adversos Pós-Vacinação
FDA	Food and Drug Administration
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
Funasa	Fundação Nacional de Saúde
GT-MB	Grupo Técnico de Medicamentos Biológicos
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
Lacen	Laboratórios Centrais de Saúde Pública
LI	Limite inferior
LS	Limite superior
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
Opas	Organização Pan-Americana da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
Pnud	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
POP	Procedimento Operacional Padronizado
SGA	Sistema de Gerenciamento de Amostras
SNC	Sistema Nervoso Central

SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
Unicef	United Nations Children's Fund - Fundo das Nações Unidas para a Infância
USP	United States Pharmacopeia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 A HISTÓRIA DAS VACINAS	12
1.2 PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES	14
1.3 SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA	17
1.3.1 Vigilância sanitária e ANVISA	17
1.3.2 O INCQS e o Controle da qualidade das vacinas	18
1.4 O VÍRUS, A DOENÇA INFLUENZA E A VACINA	19
1.4.1 O vírus da Influenza e sua potogenicidade	19
1.4.2 Vacina contra o vírus Influenza tipo A (H1N1)	22
1.4.2.1 Os constituintes da vacina	24
1.4.2.1.1 <i>Timerosal</i>	24
1.4.2.1.2 <i>O controle da qualidade do timerosal</i>	27
2 OBJETIVOS	28
2.1 OBJETIVO GERAL	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3 METODOLOGIA	29
3.1. AVALIAÇÃO DAS LEGISLAÇÕES VIGENTES QUANTO AO TEOR DE TIMEROSAL EM VACINAS H1N1.....	29
3.2. COMPARAÇÃO DOS CONSTITUINTES DAS VACINAS	29
3.3. AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DOS DADOS DISPONÍVEIS NO SGA	30
3.3.1. Universo de amostragem	30
3.3.2. Tratamento de dados	30
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1. AVALIAÇÃO DAS LEGISLAÇÕES VIGENTES QUANTO AO TEOR DE TIMEROSAL EM VACINAS H1N1.....	31
4.2. COMPARAÇÃO DOS CONSTITUINTES DAS VACINAS	31
4.3. AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DOS DADOS DISPONÍVEIS NO SGA	33
4.3.1. Universo de amostragem	33
4.3.2. Tratamento de dados	34

5 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

1.1. A HISTÓRIA DAS VACINAS

Desde a China antiga, na tentativa de evitar a varíola, foi adotada a variolização, que é a inoculação de pus seco das lesões variólicas em indivíduos sãos. Esta prática passou da China à Índia, do Oriente Médio à Europa e da Inglaterra passou à América do Norte (MARTINS; MAIA; HOMMA, 2008).

Edward Jenner era um médico inglês, que clinicava na zona rural da Inglaterra e conhecia a crença popular de que a varíola das vacas (*cowpox*) protegia contra a varíola humana. Assim em 1796, Jenner na tentativa de proteger um menino de 8 anos contra a doença, inoculou no braço da criança o líquido extraído da mão de uma mulher que tinha cicatrizes decorrentes da ordenha de vacas com as tetas infectadas pela *cowpox*. Após seis semanas de inoculação, Jenner inoculou várias vezes pus de varíola humana nos braços do menino vacinado e este não contraiu a doença. Jenner chamou essa prática de *varíola vaccinae* (varíola da vaca), já que o material protetor provinha das vacas, *vacca* em latim. Posteriormente, o nome foi simplificado para vacina, estendendo-se a todas as outras inoculações destinadas a evitar doenças infecciosas (MARTINS; MAIA; HOMMA, 2008).

No início do século XX no Brasil, os altos índices de mortalidade estavam associados às doenças mais sérias de saúde pública: a febre amarela, a peste bubônica e a varíola. Com as epidemias no Rio de Janeiro, iniciou-se uma campanha de saneamento coordenada pelo médico Oswaldo Cruz, onde a obrigatoriedade da vacinação contra a varíola era imposta por decreto federal. Esta imposição gerou uma violenta revolta da população, conhecida como a “Revolta da Vacina” (1904). A vacinação foi suspensa imediatamente devido à reação da população, que, logo depois, acabou cedendo e aceitou a vacinação devido ao estado crítico em que o país se encontrava. Iniciava-se a aceitação pública ao produto vacinal (TEMPORÃO; NASCIMENTO; MAIA, 2005).

Através dos primeiros resultados obtidos pelos estudos do Dr. Edward Jenner com a varíola e as descobertas de Pasteur no decorrer do século XX, novas vacinas começaram a ser desenvolvidas. Durante os anos 20, as vacinas DTP (vacina tríplice contra difteria, tétano e coqueluche) e a BCG (Bacilo Calmette Guérin, vacina contra a tuberculose) foram sendo introduzidas no país e ao final dos anos 30, a vacina contra a febre amarela (TEMPORÃO; NASCIMENTO; MAIA, 2005).

Em decorrência dos avanços tecnológicos ocorridos durante a Segunda Guerra Mundial, surgiu um grande entusiasmo em relação à resolução de vários problemas de saúde. Os principais símbolos desses avanços eram os antibióticos, especialmente a penicilina, o DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano) usado para proteger as tropas aliadas contra os mosquitos causadores do tifo e da malária, no Mediterrâneo e no Pacífico e outras “balas mágicas” desenvolvidas nos laboratórios da então nascente indústria químico-farmacêutica (AZEVEDO, 2007).

A partir de 1948, a saúde pública mundial passa a contar com a Organização Mundial da Saúde (OMS), que foi criada com a missão institucional de levar a todos os povos o mais alto nível de saúde e coordenar a luta internacional de combate a doenças passíveis de disseminação. No ano seguinte, a Organização Sanitária Pan-Americana passou a ser considerada a oficina regional da OMS; anos mais tarde (1958), recebeu a denominação de Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) (TEMPORÃO; NASCIMENTO; MAIA, 2005).

Na cidade do Rio de Janeiro, no ano de 1953, ocorreu o maior surto de poliomielite já registrado. Após este surto, as atividades de vacinação contra a poliomielite foram iniciadas em 1961, com a adoção oficial da vacina Sabin, pelo Ministério da Saúde (MS) (ALMEIDA; NASCIMENTO; MACIEL, 2005).

No ano de 1965, o Brasil integrou os esforços de erradicação mundial da varíola liderado pela OMS, onde foi imposto ao governo brasileiro, firmar um convênio com a Opas, que criou a Campanha de Erradicação da Varíola (CEV). A CEV contava com os produtores públicos nacionais, dentre os quais o Instituto Oswaldo Cruz (IOC), que desde a década de 20 fabricava a vacina antivariólica. Os principais elementos da bem sucedida estratégia adotada pela CEV foram: a vigilância epidemiológica intensiva, o confinamento de casos e as vacinações de indivíduos expostos à contaminação em um determinado território (AZEVEDO, 2007).

De 1966 a 1971, durante a fase de ataque contra a varíola, 135 milhões de doses foram aplicadas, e cerca de 84% da população brasileira tomou a vacina. Em 1967 e 1969 totalizaram 16,2 mil casos confirmados, e em 1970 chegou a 1,7 mil casos da doença. Em 1971, o Brasil registrava os seus últimos casos e em 1973 a erradicação nacional da doença foi certificada pela OMS (TEMPORÃO; NASCIMENTO; MAIA, 2005).

As políticas dos anos 70 foram marcadas pela modernização dos aparelhos estatais, pelo planejamento, racionalização, formação de recursos humanos, ampliação da capacidade gerencial e pela busca de universalidade do atendimento. E também houve o surgimento de programas no MS, desenvolvidos com novas bases estruturais técnicas e administrativas, e elaborados por competentes equipes intersetoriais e multidisciplinares, com rigorosa apreciação de comissões integradas por especialistas, secretários de saúde, universidades, institutos de pesquisa, Associação Médica Brasileira e Opas. Estes programas contavam com planejamento, recursos orçamentários da União e o apoio do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (Pnud) (TEMPORÃO; NASCIMENTO; MAIA, 2005).

Através destas políticas, foi criado o Programa Nacional de Imunizações (PNI), sendo um dos programas prioritários do Brasil, onde as vacinas estão à disposição de toda a população nos postos ou com equipes de vacinação, contribuindo assim para a redução das desigualdades regionais e sociais (BRASIL, 2003).

1.2. PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

O Programa Nacional de Imunizações foi criado em 18 de setembro de 1973 e tinha como objetivo contribuir para: a manutenção da erradicação da varíola, o controle da poliomielite, sarampo, tuberculose, difteria, tétano e coqueluche (BRASIL, 2003).

Na década de 70, o Brasil sofria com epidemias de meningite, poliomielite e sarampo que insistiam em ocorrer. O Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica foi instituído em 1975, através da Lei federal nº 6.259, onde foram estabelecidas as

normas técnicas para o funcionamento do PNI. Com isto, foi implementada a informatização na vigilância epidemiológica nos laboratórios de saúde pública, nos estoques, no controle da qualidade de medicamentos, nas pesquisas e nas imunizações, iniciando a implementação do Sistema de Registro de Doses Aplicadas, que favoreceu a partir de então informações padronizadas sobre a produtividade no setor, uma base de dados para análise e tomada de decisões. A amplitude dessas mudanças extrapolou fronteiras, prestando significativa colaboração à saúde pública latino-americana (TEMPORÃO; NASCIMENTO; MAIA, 2005).

Também no ano de 1975, 3.596 casos de poliomielite foram registrados em crianças e em 1979, 2.564 casos. Em 1980, o Brasil adotou uma estratégia de intensificação da vigilância e ações de controle, ampliando a vacinação de rotina e introduzindo as Campanhas Nacionais de Vacinação, levando à diminuição do número de casos confirmados nos anos de 1987 e 1988, culminando em 1989 na última notificação de caso com isolamento do polivírus selvagem no país. Em 1994, o país recebeu o certificado de erradicação da doença pela OMS (BRASIL, 2003; BRASIL, 2005).

O tétano neonatal e acidental, cujas notificações começaram em 1982, também é foco do PNI. Um declínio gradual na incidência de casos confirmados de tétano acidental foi registrado, com redução dos coeficientes de incidência de 1,8 por 100 mil habitantes (1982) para 0,02 por 100 mil habitantes (1997). Com o Plano de Eliminação do Tétano Neonatal, em 1992, implementaram-se as ações de vigilância epidemiológica, onde foram identificados os municípios de risco e a vacinação a todas as mulheres em idade fértil (de 15 a 49 anos), gestantes e não gestantes foram indicadas (BRASIL, 2003).

Antes do PNI, em 1970, o registro oficial do MS foi de 109.125 casos de sarampo. Casos da doença foram registrados nos anos de 1980, 1984, 1986 e 1990, quando então em 1992, foi iniciado o Plano de Controle e Eliminação do Sarampo e implementada a vigilância epidemiológica da doença em todo o país. Após a implementação do Plano, houve pequenos surtos em 1992, 1993 e 1994, onde mais de 50% dos casos ocorreu entre indivíduos maiores de 15 anos. Até que em 1995 não houve registros de surtos. Atualmente, o sarampo é uma doença em processo de erradicação no Brasil (BRASIL, 2003).

Com o crescimento das campanhas de vacinações em 1981, foi criado como órgão de referência técnica para os laboratórios produtores nacionais, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), onde as amostras dos imunobiológicos adquiridos pelo PNI foram analisadas, lote a lote, antes da sua distribuição, garantindo qualidade e segurança para o consumo (TEMPORÃO; NASCIMENTO; MAIA, 2005).

Através do PNI, houve a criação do Comitê Técnico Assessor em Imunizações (Ctai), que é composto por profissionais nomeados pelo MS, representantes de sociedades médicas das cinco macrorregiões do país, do INCQS, da Vigilância Epidemiológica Nacional e do PNI, e tem como finalidade assessorar o MS na identificação de prioridades, na formulação de diretrizes nacionais nas áreas de pesquisa, produção, aquisição, distribuição e utilização de imunobiológicos, fundamentado em avaliações sistemáticas e em dados técnico-científicos atualizados; e a implantação dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie), que são unidades de vacinação públicas e gratuitas que oferecem produtos especiais a indivíduos que necessitam de imunobiológicos específicos, mediante prescrição médica (BRASIL, 2003).

O PNI desenvolveu ações planejadas e sistematizadas com atuações em estratégias diversas, campanhas, varreduras, rotina e bloqueios, tendo como consequência a erradicação da febre amarela urbana em 1942, a varíola em 1973 e a poliomielite em 1989, além de controlar o sarampo, o tétano neonatal, as formas graves de tuberculose, a difteria, o tétano acidental e a coqueluche. (BRASIL, 2003).

Recentemente, as crianças menores de dois anos passaram a receber a vacina contra a bactéria *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), uma das principais causadoras da meningite infantil sendo também implementada a vacinação de adultos. Os idosos receberam vacinas contra gripe, tétano e difteria, em todos os postos do país. Aqueles hospitalizados e residentes em asilos e casas geriátricas receberam vacina contra a pneumonia. As mulheres em idade fértil receberam a dupla bacteriana, contra tétano e difteria, além da campanha de vacinação contra a rubéola, que representou a implementação da vacina dupla viral (contra rubéola e sarampo), visando o controle da ocorrência da síndrome da rubéola congênita (UNESP, 2000).

De 1990 a 2003, o PNI fez parte do Centro Nacional de Epidemiologia / Fundação Nacional de Saúde (CENEPI/FUNASA). A partir de 2003, passou a integrar o Departamento de Vigilância Epidemiológica / Secretaria de Vigilância em Saúde (Devep/SVS), inserido na Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) (BRASIL, 2009).

O Programa Nacional de Imunizações é, hoje, parte integrante do Programa da Organização Mundial de Saúde, com o apoio técnico, operacional e financeiro da Unicef (United Nations Children's Fund - Fundo das Nações Unidas para a Infância) e contribuições do Rotary Internacional e do Pnud (BRASIL, 2009).

1.3. SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

1.3.1. Vigilância Sanitária e ANVISA

A primeira definição de Vigilância Sanitária dada pelo MS define ações de controle sanitário como “conjunto de medidas que visam elaborar, controlar a aplicação e fiscalizar o cumprimento de normas e padrões de interesse sanitário relativos a portos, aeroportos e fronteiras, medicamentos, cosméticos, alimentos, saneantes e bens, respeitada a legislação pertinente, bem como o exercício profissional relacionado com a saúde” (COSTA; ROZENFELD, 2000).

A Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990, chamada Lei Orgânica da Saúde, define Vigilância Sanitária como “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir, ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”. Esta nova lei é mais completa no sentido conjunto de ações, em relação à definição anterior do MS (COSTA; ROZENFELD, 2000; COSTA, 2004).

Esta nova lei destaca a abrangência das ações da Vigilância, incluindo as competências do Sistema Único de Saúde (SUS), a vigilância de produtos, de serviços, dos ambientes e dos processos de trabalho, através da execução direta ou mediante a participação de outros setores, além de atribuir à Vigilância o papel de

coordenar a Rede Nacional de Laboratórios para a Qualidade em Saúde (COSTA; ROZENFELD, 2000).

Com o passar dos anos, ocorreu uma crescente demanda do setor produtivo, gerando a entrada de produtos falsificados e defeituosos. Na tentativa de eliminar este problema, foram elaboradas normas, dando destaque para a Lei nº 9.677/98, que alterou dispositivos do Código Penal para incluir a falsificação, a corrupção, a adulteração ou a alteração de substâncias ou produtos de interesse da saúde, na classificação dos delitos hediondos, aumentando as penalidades por esses delitos. E em 27 de janeiro de 1999, o Congresso Nacional criou a Lei nº 9.782, que dispõe sobre o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (COSTA; ROZENFELD, 2000).

A Anvisa tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos e dos insumos e das tecnologias a eles relacionadas, bem como o controle de portos aeroportos e de fronteiras (BRASIL, 1999).

As atribuições da agência incluem a regulamentação, o controle e fiscalização de produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, sendo esta a primeira agência regulatória da área social, que combina a regulação técnica à regulação econômica. Inserida num sistema organizado em rede, a Anvisa integra-se a várias organizações, entre elas, as Vigilâncias Sanitárias estaduais e municipais, Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) e o INCQS (LOPES, 2008).

1.3.2 O INCQS e o Controle da Qualidade das Vacinas

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde é uma unidade da Fiocruz que está distribuída em quatro departamentos técnicos, de acordo com a área de conhecimento. Ele atua em áreas de ensino, de pesquisa e de tecnologias de laboratórios relativas ao controle da qualidade de insumos, produtos, ambientes e serviços sujeitos à ação da Vigilância Sanitária, desempenhando um papel importante na proteção da população (INCQS, 2008).

Desde 1983, o INCQS analisa os protocolos de produção e executa ensaios laboratoriais em lotes de imunobiológicos nacionais e importados, adquiridos pelo Ministério da Saúde e utilizados no Programa Nacional de Imunizações, coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, baseado em Normas Oficiais Nacionais ou Internacionais. E também realiza análises de controle da qualidade para exportadores nacionais. (INCQS, 2008a).

O Grupo Técnico de Medicamentos Biológicos (GT-MB) possui a responsabilidade oficial exclusiva sobre a fiscalização e o controle da qualidade dos imunobiológicos. Praticamente todas as análises do GT-MB vêm do PNI ou da Anvisa. Além das análises nos laboratórios, este coopera na atualização da legislação específica, participa de estudos para o estabelecimento de padrões de referência para o controle de vacinas e em programas de desenvolvimento tecnológico na área da Vigilância Sanitária (INCQS, 2008a; INCQS, 2011).

O GT-MB viabiliza as decisões técnico-científicas relacionadas às análises laboratoriais e documentais de cada lote de produto. A fiscalização dos imunobiológicos é feita lote a lote, de acordo com normas internacionais. No caso dos soros e das vacinas, quem faz os pedidos de análise é o PNI (INCQS, 2008a; INCQS, 2011).

1.4. O VÍRUS, A DOENÇA INFLUENZA E A VACINA

1.4.1. O Vírus da Influenza e sua patogenicidade

Os vírus da influenza são da família dos Ortomixovírus e dividem-se em três tipos, de acordo com sua diversidade antigênica (A, B e C), podendo sofrer alterações em sua estrutura genética e antigênica, por meio de mutações periódicas, o que propicia a ocorrência de surtos e epidemias anuais e, a intervalos de tempo não completamente previsíveis, pandemias de gripe (BRASIL, 2011).

O vírus do tipo A é mais susceptível a variações antigênicas, contribuindo assim para a existência de diversos subtipos. Os vírus influenza tipo B sofrem

menos variações antigênicas e por isso estão associados com epidemias mais localizadas. Os vírus influenza tipo C são antigenicamente estáveis, provocam doença subclínica e não ocasionam epidemias, sendo considerados menos relevantes em saúde pública (BRASIL, 2006).

Os vírus são encontrados na natureza em aves, principalmente as aquáticas, nos suínos, nos equinos, nas focas e no homem. Geralmente, a transmissão ocorre dentro da mesma espécie, exceto no caso do suíno, cujas células têm receptores para os vírus humanos e aviários (BRASIL, 2006).

O vírus da influenza é um dos principais agentes etiológicos, responsável por 75% das infecções respiratórias, que constituem um conjunto de doenças que estão frequentemente relacionadas aos idosos e às crianças (BRASIL, 2011).

Segundo o Plano de pandemia influenza (BRASIL, 2006), estas doenças podem aparecer de três formas distintas: a influenza sazonal, a influenza aviária e a pandemia de influenza:

a) Influenza Sazonal:

Geralmente ocorre nos meses mais frios em locais de clima temperado ou no período chuvoso nos locais de clima tropical. Este fenômeno torna propícia a ocorrência cíclica da doença na população, motivo de absenteísmo escolar e no trabalho e uma grande sobrecarga aos serviços de saúde. No Brasil, o padrão de sazonalidade varia entre as diversas regiões, destacando aquelas que têm estações climáticas bem definidas. A influenza sazonal apresenta-se por meio de surtos anuais, variando quanto à magnitude, gravidade e extensão, por este motivo, a vacinação anual é a melhor prevenção da doença;

b) Influenza Aviária:

É uma doença de aves, onde os vírus dessa espécie são classificados como de alta ou baixa patogenicidade, de acordo com a capacidade de provocar doença grave. A infecção de seres humanos com vírus da influenza aviária é um evento raro podendo resultar em doença de diferentes graus de gravidade, dependendo da patogenicidade e virulência da cepa viral. Atualmente, os continentes afetados com a existência de influenza aviária de alta patogenicidade são a Ásia, a África e a Europa, com consequências para a economia dos países afetados e para a saúde humana;

c) Pandemia de Influenza

Uma pandemia pode ser caracterizada pela circulação de uma nova cepa de um vírus da influenza humana com características antigênicas completamente distintas das cepas até então circulantes. Ele entra em circulação devido a um processo de mutação completo, geralmente por meio da recombinação de genes entre cepas de distintas espécies, ao qual a população apresenta pouca ou nenhuma imunidade, podendo infectar um grande número de pessoas (BRASIL, 2011).

A influenza é uma infecção viral que afeta o sistema respiratório, mais precisamente o nariz, garganta e brônquios. Seu contágio pode ocorrer por meio das secreções das vias respiratórias da pessoa contaminada ao falar, tossir ou espirrar ou pelas mãos, que após contato com superfícies recém-contaminadas por secreções respiratórias, podem levar o agente infeccioso direto à boca, aos olhos e ao nariz (BRASIL, 2011).

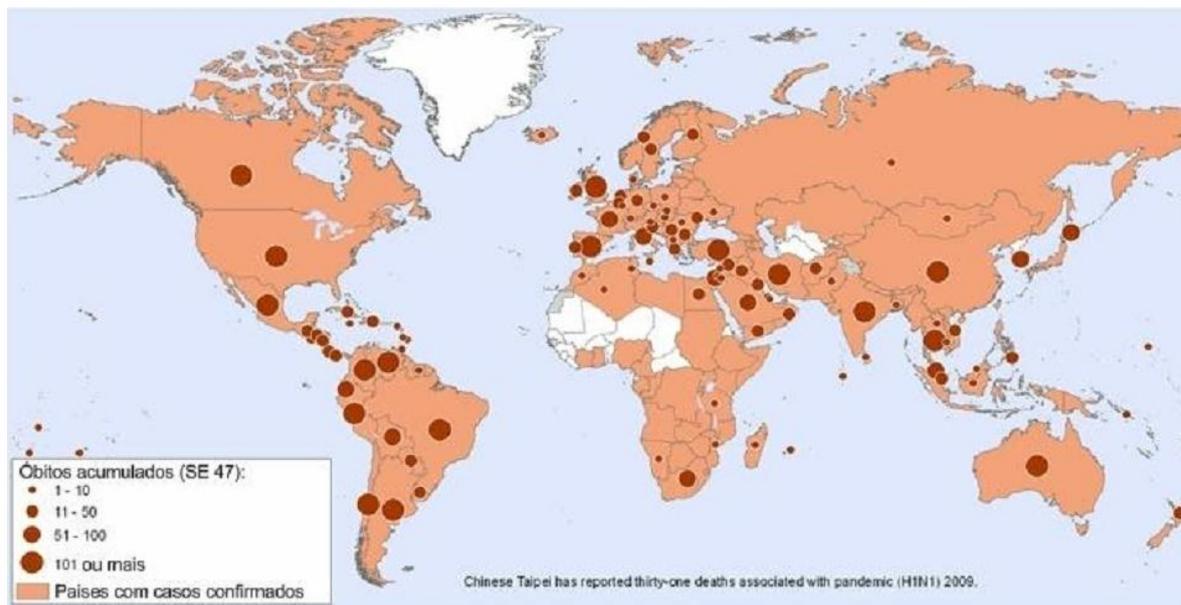
Clinicamente, o primeiro sintoma da doença é o aparecimento de febre alta, em geral acima de 38 °C, seguida de mialgia, dor de garganta, prostração, dor de cabeça e tosse seca. A febre é o sintoma mais importante e dura cerca de três dias. Com o grau evolutivo da doença, os sintomas respiratórios tornam-se mais evidentes e mantêm-se em geral por três a quatro dias após o desaparecimento da febre (BRASIL, 2009a).

A doença se apresenta de uma forma leve e de curta duração ou de forma clinicamente grave e complicada. Os sintomas são semelhantes aos do resfriado, porém o quadro do resfriado é mais brando, de evolução benigna (BRASIL, 2011).

Mesmo sendo considerada por muitos como uma doença benigna, a influenza é capaz de causar efeitos devastadores na população de um país. Os casos graves da doença estão frequentemente associados à síndrome respiratória aguda grave (SRAG), podendo levar até mesmo ao óbito. Essas complicações são mais comuns entre os grupos de maior vulnerabilidade, que incluem os idosos, crianças, povos indígenas, trabalhadores de saúde e gestantes. A OMS considera a vacinação desses grupos, sendo a estratégia de prevenção mais custo-efetiva, para a redução da ocorrência da doença, internações e óbitos (BRASIL, 2011).

A figura 1 mostra a distribuição geográfica dos países com casos de óbitos confirmados da doença Influenza.

Figura 1: Distribuição geográfica de países com óbitos confirmados de Influenza Pandêmica (H1N1) 2009, no mundo. OMS, SE 16 a 47 (28/11/2009b).



Fonte: Informe Epidemiológico Influenza Pandêmica (H1N1) 2009 • Ano 1 • nº 11 • Dezembro 2009 • pagina 3

1.4.2. Vacina contra o vírus Influenza tipo A (H1N1)

A OMS define anualmente a composição das vacinas para os Hemisférios Sul e Norte, através do Sistema de Vigilância Global da Influenza, que monitora as mudanças antigênicas dos vírus influenza circulantes anualmente. Após esta definição, a vacina entra em fase de produção industrial. (BRASIL, 2006).

As vacinas contra o vírus influenza diferem quanto à natureza do agente, se inativado ou atenuado. No Brasil utilizam-se atualmente vacinas inativadas contra a influenza, do tipo fracionada ou “split”, fragmentada pela exposição a detergentes e purificada, de forma a conter os antígenos de superfície do vírus e algumas nucleoproteínas virais. De modo geral, este tipo de vacina induz boa resposta sorológica e é menos reatogênica, sendo seu uso aprovado para crianças menores de oito anos de idade (BRASIL, 2006).

A vacina é inativada pelo formaldeído, apresenta timerosal como conservante, é produzida por crescimento viral em ovos embrionados de galinha e são

necessários de quatro a seis meses para a produção de doses em número suficiente para a demanda mundial, purificada e ajustada à concentração internacionalmente determinada em normas de produção (BRASIL, 2011).

Estas vacinas contêm somente vírus mortos e há comprovação que não podem causar a doença, o que significa que são inativadas. O surgimento de gripes e resfriados após a administração da vacina, não estão relacionados à vacina, são um processo de coincidência, pois estas vacinas são bem toleradas e possuem um bom perfil de segurança (BRASIL, 2010).

Dentro de um quantitativo de milhões de pessoas vacinadas, podem surgir eventos adversos, incluindo eventos raros não detectados nos ensaios clínicos, o que torna necessário vigiar rigorosamente a segurança desse produto (BRASIL, 2010).

Segundo as notificações recebidas de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV), pelos países que iniciaram vacinação contra a influenza, estão as manifestações locais como vermelhidão, endurecimento da pele e/ou dor e sensibilidade no local da injeção, ocorrem em 10% a 64% dos pacientes e geralmente desaparecem espontaneamente pouco tempo depois da vacinação. Os abscessos normalmente encontram-se associados a infecção secundária ou erros na técnica de aplicação. As manifestações sistêmicas leves como febre, mal estar e mialgia podem começar entre 6 e 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias (BRASIL, 2010).

Segundo uma estimativa da OMS, existe uma incidência aproximada de 10 a 100 EAPV por 100.000 doses de vacinas influenza (H1N1) distribuídas e dentre esses uma incidência de 0,5 a 2 eventos adversos graves/100.000 doses distribuídas (BRASIL, 2010).

Ainda de acordo com a OMS, registrou-se no ano de 2009 um número reduzido de óbitos na população vacinada. Os resultados das notificações avaliadas e concluídas apontam que não houve qualquer relação de casualidade entre a vacina e os óbitos, embora alguns desses casos estejam ainda em investigação (BRASIL, 2010).

1.4.2.1. Os constituintes da vacina

As vacinas H1N1 usadas no Brasil foram adquiridas de três laboratórios autorizados pela OMS: A, B, que tem parceria somente de envase das vacinas com o Instituto Butantan, e C. O nome comercial da Vacina no Brasil é Vacina Influenza A/H1N1 (Fragmentada e Inativada) (INFLUENZA, 2010).

Os fabricantes A, B e C da vacina H1N1 possuem em sua composição o antígeno propagado em ovos, cepa A/Califórnia/7/2009 (H1N1), sais de cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dissódico, fosfato de potássio monobásico, timerosal e água para injeção (INFLUENZA, 2010).

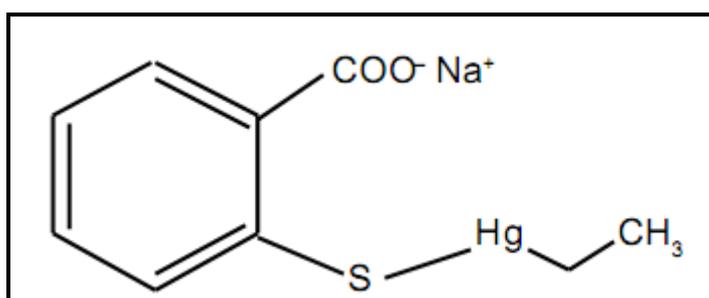
Os adjuvantes auxiliam a formação de uma resposta imune de maior intensidade, de maior duração e mais rápida com uma quantidade menor de antígeno, podendo assim diminuir custos na produção das vacinas (RESENDE, 2004).

Todas as vacinas usadas no Brasil foram produziram em frascos de 10 doses pelos três fabricantes (INFLUENZA, 2010).

1.4.2.1.1. Timerosal

O timerosal ou tiosalicilato de etilmercúrio sódico é um composto organomercural, onde 49,6% do seu peso correspondem ao mercúrio. Sua fórmula molecular é $C_9H_9HgNaO_2S$ e sua estrutura química está representada na Figura 2.

Figura 2: Representação da estrutura química do timerosal.



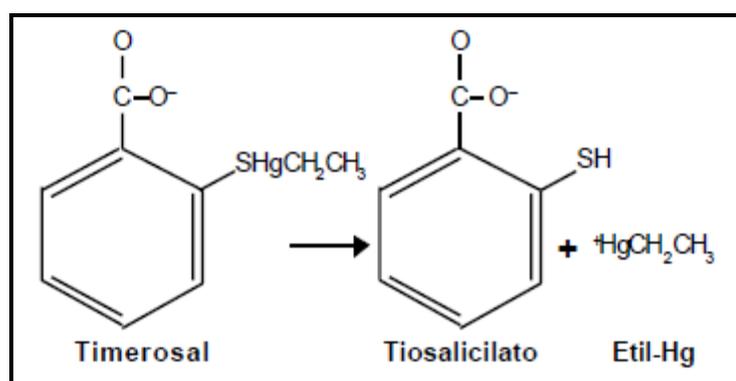
Fonte: Zambrano, 2004

Em produtos cosméticos, como sombra para os olhos, medicações tópicas, soluções para os ouvidos e lentes de contato, colírios para os olhos, corticosteroides tópicos e sprays antissépticos o timerosal é utilizado como agente antisséptico, e em vacinas, testes intradérmicos e de escarificação é usado como conservante (OLIVEIRA, REBECHI, QUAGLIARA, 2006).

Na fabricação de algumas vacinas, como por exemplo, a da Influenza, o timerosal é usado como um agente conservante, com a finalidade de evitar a contaminação bacteriana durante a produção e a contaminação bacteriana e fúngica das vacinas durante o seu uso, particularmente em frascos multidose. Na Austrália, em janeiro de 1928, durante uma campanha de vacinação contra a difteria, em um grupo de 21 crianças vacinadas por via subcutânea, 12 morreram entre 24 e 48 horas por estafilococemia, devido à contaminação de frascos multidose não contendo conservantes. Após esse acontecimento, em 1930, o uso de conservante em vacinas foi implementado (ZAMBRANO, 2004).

O timerosal também foi usado como fungicida e antibacteriano em aplicações tópicas. A atividade antibacteriana está relacionada com a liberação do etilmercúrio (etil-Hg), depois da quebra espontânea e enzimática do timerosal em etil-Hg e tiosalicilato (Figura 3). Em pH ácido, o timerosal é bactericida e no pH alcalino e neutro, o timerosal é bacteriostático e fungistático (ZAMBRANO, 2004).

Figura 3: Transformação do timerosal no organismo em etil-Hg e Tiosalicilato.



Fonte: Zambrano, 2004

Os compostos orgânicos do mercúrio são quimicamente muito instáveis. O metilmercúrio (Me-Hg) tem uma estrutura química muito equivalente a do etil-Hg, por isto, consideram que o etil-Hg também se transforma em mercúrio inorgânico. Em altas doses, estes compostos estão associados a neurotoxicidade. O Me-Hg pode ser absorvido por ingestão, inalação ou pela pele, se distribuir em todos os tecidos, porém se concentrando mais no sistema nervoso central (SNC) e no sangue. Cerca de 90% do Me-Hg é expelido pelas fezes através da bÍlis normalmente como Hg inorgânico, e menos de 10% aparece na urina. O Me-Hg danifica o cérebro, rins e fÍgado, causa problemas de desenvolvimento, desordem no sistema reprodutivo, distúrbios cognitivos, prejudica a fala e a visão, causa dificuldades para ouvir e caminhar, distúrbios mentais e a morte (SIEGEL et al, 2005). Não se tem estabelecido a comparação da toxicidade do etil-Hg com o Me-Hg, porém existem algumas informações disponíveis relatando que os efeitos nocivos do Me-Hg podem ser similares aos do etil-Hg. (ZAMBRANO, 2004).

Existe uma tendência nos EUA em eliminar o timerosal de vacinas e medicamentos, devido à sua alta toxicidade. Algumas pesquisas sugeriram que o mercúrio, principal componente do timerosal, causa autismo em crianças, porém, nada foi comprovado (VACINAS, 2001).

A OMS defendeu o conservante timerosal para o uso nas vacinas, baseando-se em estudos que concluíram não existir evidências de contaminação em crianças ou adultos expostos ao timerosal, e que as vacinas que contém essa substância não aumentam a quantidade de mercúrio no organismo, pois este é expelido rapidamente, não se acumulando em função de repetidas injeções (BRASIL, 2010a).

A CGPNI/Devep/SVS/MS preconiza que a quantidade de timerosal contida nas vacinas não causa autismo ou qualquer outro problema para as pessoas vacinadas, não acarretando, portanto, efeitos danosos (Brasil, 2010a).

A Farmacopeia Brasileira define o limite de timerosal de ≤ 200 ppm nas vacinas Tetravalente indicada contra Difteria, Tétano, Coqueluche, Meningite e na Tríplice Viral, vacina contra Caxumba, Rubéola e Sarampo, porém para as vacinas Influenza ainda não tem limite (FARMACOPEIA, 2010).

1.4.2.1.2. O controle da qualidade do timerosal

A análise do teor de timerosal é realizada por polarografia em pulso diferencial, através da redução do mercúrio (INCQS, 2008b).

Justificativa

Em virtude da importância do controle da qualidade das vacinas distribuídas para a população brasileira, é de suma importância a Legislação Brasileira definir o limite máximo do teor de timerosal nas vacinas H1N1.

O levantamento de dados de análise do teor de timerosal das vacinas H1N1 no ano de 2010 poderá trazer subsídios para uma futura revisão da legislação.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o teor de timerosal nas vacinas de Influenza Tipo A (H1N1) analisadas no INCQS no ano de 2010.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar as legislações vigentes sobre o teor de timerosal nas vacinas H1N1;
- Realizar um estudo retrospectivo através do levantamento das informações disponíveis no SGA / INCQS de todas as vacinas H1N1;
- Comparar os diferentes constituintes das vacinas H1N1;
- Comparar o teor de timerosal entre cada fabricante da vacina H1N1;
- Avaliar os resultados do teor de timerosal dentro dos limites definidos por cada fabricante da vacina H1N1.

3. METODOLOGIA

A metodologia para realização deste estudo foi dividida em duas partes. Na primeira etapa procedeu-se o levantamento das legislações vigentes quanto aos limites do teor de timerosal nas vacinas H1N1 e a comparação entre os constituintes das vacinas. Na segunda etapa, foram avaliados os dados disponíveis no Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) do INCQS no ano de 2010, de modo a obter o histórico em relação a fabricantes, composições e resultados obtidos nas análises de teor de timerosal nas vacinas.

As análises de teor de timerosal foram realizadas no INCQS, no laboratório de contaminantes através do Procedimento Operacional Padronizado (POP) de Determinação de Timerosal em Vacinas por Polarografia em Pulso Diferencial, onde a metodologia utilizada é da Farmacopeia Americana (USP 23 NF 19, 2000; INCQS, 2008b).

3.1. AVALIAÇÃO DAS LEGISLAÇÕES VIGENTES QUANTO AO TEOR DE TIMEROSAL EM VACINAS H1N1

Nesta etapa, foram identificadas as legislações vigentes oficiais que especificavam os limites de timerosal, foi realizada uma comparação entre as especificações definidas por cada legislação e depois os limites especificados foram comparados com os resultados obtidos nas amostras analisadas no ano de 2010.

3.2. COMPARAÇÃO DOS CONSTITUINTES DAS VACINAS

Nesta etapa, foram identificados os constituintes das vacinas usadas e foi realizada uma comparação entre os fabricantes.

3.3. AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DOS DADOS DISPONÍVEIS NO SGA

3.3.1. Universo de amostragem

A avaliação retrospectiva foi realizada utilizando os dados das amostras analisadas no programa de imunobiológicos do INCQS disponíveis no SGA, que deram entrada no ano de 2010.

A seleção do universo de análise foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa obteve-se um grupo de amostras baseado nas consultas das informações técnicas das vacinas de Influenza, como produto, detentor, avaliação e outros. Na segunda etapa, esses dados foram avaliados por meio de sucessivos filtros, sendo escolhidas para o estudo as vacinas monovalentes por possuírem somente cepas H1N1 (Influenza A/Califórnia/7/2009 H1N1) e excluídas as vacinas bivalentes e trivalentes por possuírem além da cepa H1N1, cepas da H3N2 e do tipo B (Influenza A/Perth/16/2009 H3N2 e Influenza B/Brisbane/60/2008).

3.3.2. Tratamento de dados

Para a avaliação dos dados foram utilizadas as variáveis de fabricantes e limites especificados por cada fabricante. Os resultados obtidos foram descritos através de gráficos com auxílio do programa Microsoft Office Excel® versão 2007.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. AVALIAÇÃO DAS LEGISLAÇÕES VIGENTES QUANTO AO TEOR DE TIMEROSAL EM VACINAS H1N1

Para as vacinas para influenza A/H1N1 a Farmacopeia Brasileira não define valores limites de timerosal. Existem duas referências oficiais que determinam os limites permitidos para o teor de timerosal: a Farmacopeia Americana define os mesmos limites de timerosal do Food and Drug Administration (FDA), onde a concentração é de 0,01% p/v, ou seja, aproximadamente, 50 microgramas de timerosal por dose de 0,5 mL; e a Farmacopeia Europeia que define que o teor de timerosal deve ser \leq a 115% do valor declarado pelo fabricante.

No Brasil, os limites de timerosal nas vacinas H1N1 seguem o estabelecido pela Farmacopeia Europeia. As análises realizadas tiveram seus resultados avaliados de acordo com o limite de \leq a 115% do valor declarado pelo fabricante.

4.2. COMPARAÇÃO DOS CONSTITUINTES DAS VACINAS

As vacinas utilizadas no Brasil têm praticamente a mesma composição, todas possuem a cepa A/Califórnia/7/2009 (H1N1), sais de cloreto e fostato, timerosal e água para injeção, conforme descrito nas bulas (INFLUENZA, 2010). O quadro 1 demonstra os constituintes das vacinas por cada fabricante.

Quadro 1: Constituintes das vacinas por fabricante.

Fabricante A	Fabricante B	Fabricante C
-	-	Ácido cítrico
Cepa A/Califórnia/7/2009 (H1N1)	Cepa A/Califórnia/7/2009 (H1N1)	Cepa A/Califórnia/7/2009 (H1N1)
-	-	Citrato de sódio
-	-	Cloreto de cálcio. 2 H ₂ O
-	-	Cloreto de magnésio. 7 H ₂ O
Cloreto de potássio	Cloreto de potássio	Cloreto de potássio
Cloreto de sódio	Cloreto de sódio	Cloreto de sódio
Fosfato de potássio monobásico	Fosfato de potássio monobásico	Fosfato de potássio monobásico
Fosfato de sódio dibásico	Fosfato de sódio dibásico	Fosfato de sódio dibásico
Timerosal	Timerosal	Timerosal
Água para injeção	Água para injeção	Água para injeção
Adjuvante AS03	-	-

As principais diferenças foram encontradas nos fabricante A e C, onde o fabricante A possui na composição da vacina o adjuvante: AS03 composto de esqualeno, DL- α tocoferol e polissorbato 80, e o fabricante C possui uns constituintes a mais como cloreto de magnésio hexahidratado, cloreto de cálcio dihidratado, citrato de sódio e ácido cítrico (INFLUENZA, 2010).

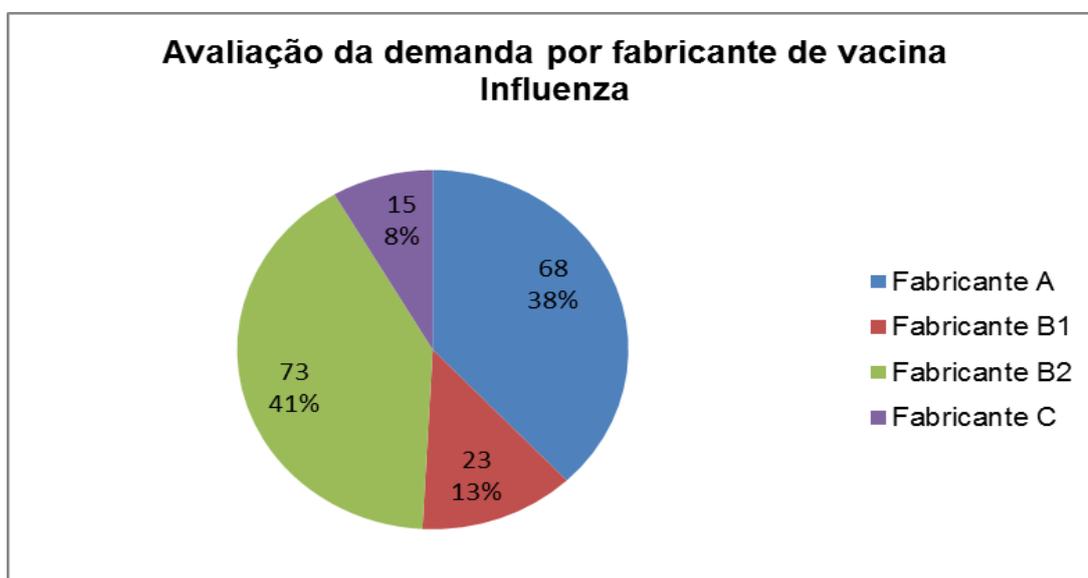
O constituinte adjuvante encontrado na vacina do fabricante A são substâncias que estimulam a resposta imunitária, permitindo reduzir a quantidade de material viral utilizado em cada dose e conferir proteção de longa duração. São produtos entre os quais se incluem certos sais de alumínio e emulsões (esqualeno e seus derivados) que são utilizados na composição de vacinas. E não causam danos ao ser humano (BRASIL, 2010a).

4.3. AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DOS DADOS DISPONÍVEIS NO SGA

4.3.1. Universo de amostragem

No ano de 2010 foram analisadas 179 vacinas monovalentes Influenza A / H1N1 (fragmentada e inativada), sendo 68 destas do fabricante A, 96 do fabricante B, e 15 do fabricante C. O maior número de amostras analisadas foi do fabricante B, este produz suas vacinas em dois países diferentes, Estados Unidos e França. Por este motivo, o fabricante B teve seu resultado representado de duas formas: B1 para a produção na França e B2 para os Estados Unidos, desta forma, 23 amostras foram do fabricante B1 e 73 do fabricante B2. O gráfico da Figura 4 representa a distribuição da demanda de vacinas por fabricante.

Figura 4: Gráfico do percentual da demanda de vacinas por fabricante.



Somente uma vacina teve seu resultado insatisfatório, de acordo com o especificado pela Farmacopeia Europeia, que descreve um limite máximo de 115% do valor declarado pelo fabricante.

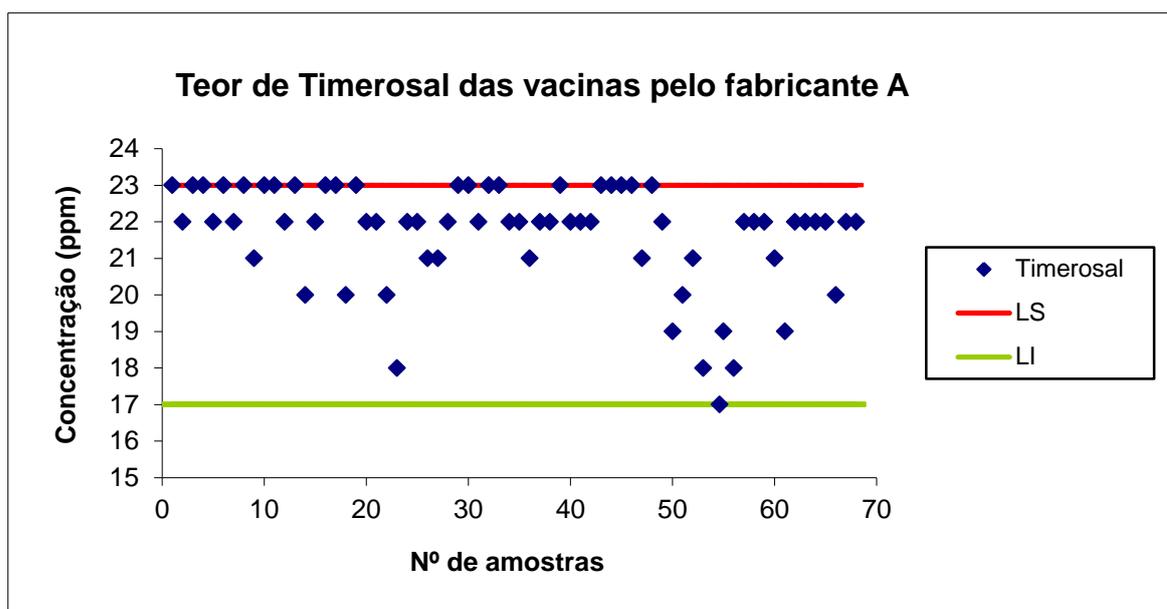
4.3.2. Tratamento de dados

Os fabricantes da vacina Influenza tipo A/H1N1 usadas no Brasil declararam valores de teor de timerosal diferentes. O fabricante A declarou uma faixa limite do teor de timerosal na vacina, como limite inferior (LI) de 17 $\mu\text{g/mL}$ e o limite superior de 23 $\mu\text{g/mL}$. O fabricante B1 declarou o limite do teor de timerosal na vacina de 90 $\mu\text{g/mL}$ e o fabricante B2 declarou o limite do teor de timerosal na vacina de 100 $\mu\text{g/mL}$. O fabricante C declarou o limite do teor de timerosal na vacina de 100 $\mu\text{g/mL}$.

O teor de timerosal declarado pelo fabricante A é cinco vezes menor que o declarado pelos demais fabricantes. Segundo o grupo técnico de medicamentos biológicos do INCQS, o maior registro de eventos adversos ocorreu com as vacinas deste fabricante. Sendo a concentração desse constituinte, o timerosal, a única diferença significativa desse produtor com relação aos demais produtores, esse fato sugere que pode ter ocorrido problemas na conservação da vacina que justifique os eventos adversos ocorridos no período de vacinação do ano de 2010.

As amostras das vacinas do fabricante A obtiveram resultados satisfatório, todas tiveram resultados dentro da faixa limite de teor de timerosal declarada pelo fabricante, conforme demonstra o gráfico da Figura 5.

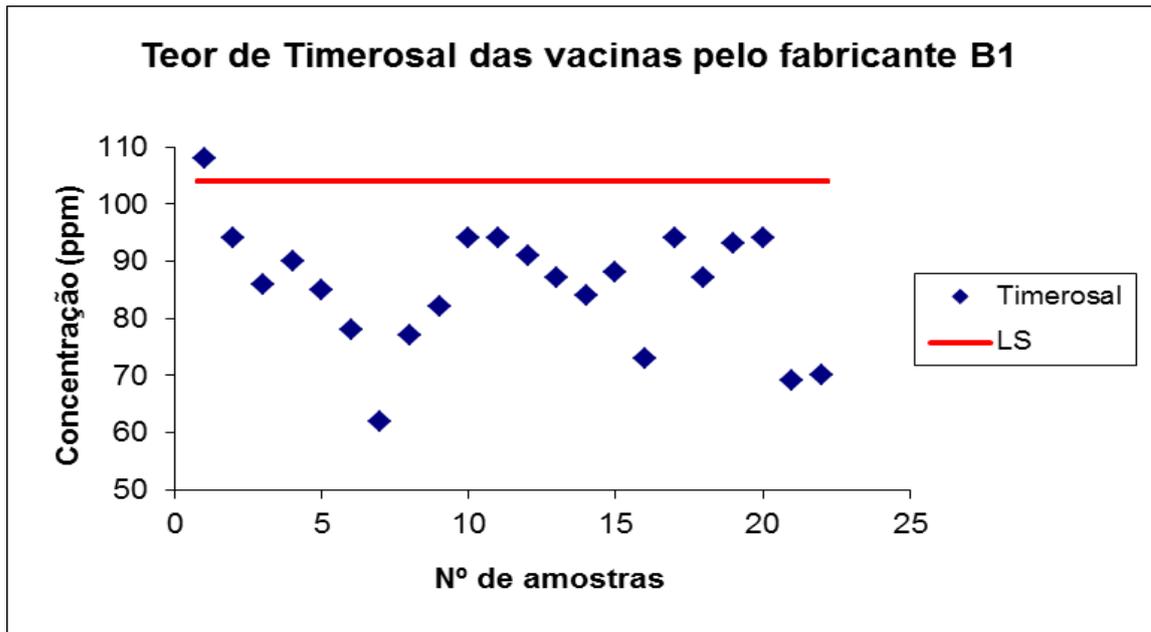
Figura 5: Gráfico da avaliação do teor de timerosal das vacinas do fabricante A.



LS – Limite superior, LI – Limite inferior.

O fabricante B1 teve uma amostra reprovada por possuir o limite de timerosal acima dos 115% de 90 µg/mL, que é o valor declarado. Ou seja, este fabricante teve uma amostra com o teor de timerosal acima de 103,5 µg/mL, como pode ser visualizado na Figura 6.

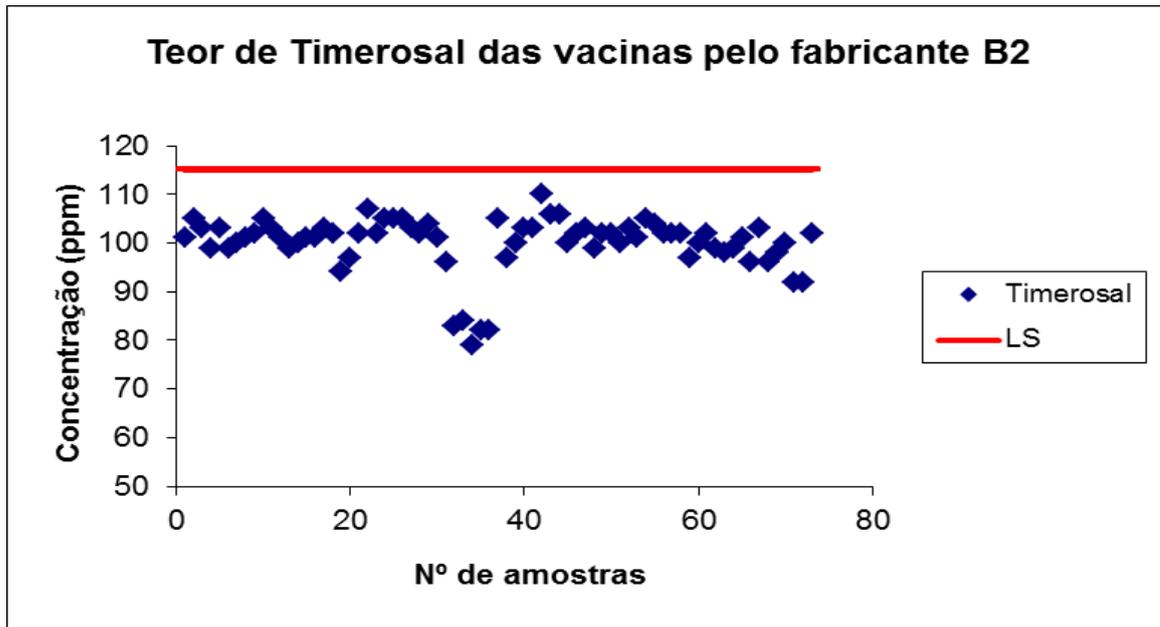
Figura 6: Gráfico da avaliação do teor de timerosal das vacinas do fabricante B1.



LS – Limite superior.

Já o fabricante B2, teve todas as suas amostras aprovadas, por possuir seu limite de timerosal abaixo dos 115% do declarado, este declarou o limite do teor de timerosal de 100 µg/mL na vacina. Seus resultados estão demonstrados no gráfico da Figura 7.

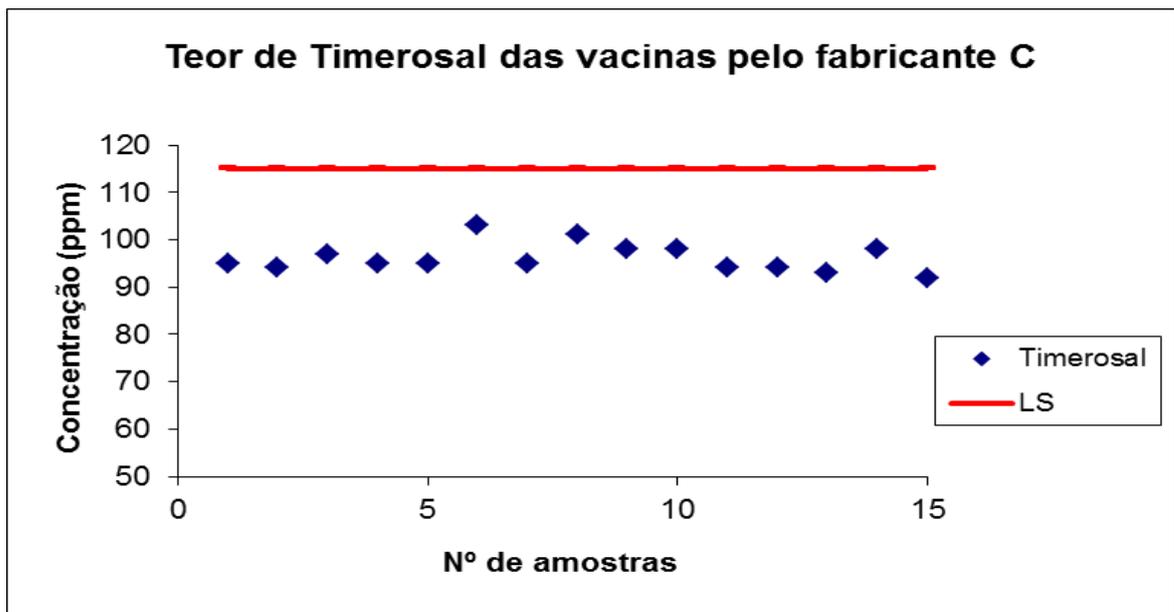
Figura 7: Gráfico da avaliação do teor de timerosal das vacinas do fabricante B2.



LS – Limite superior.

O fabricante C declarou o limite do teor de timerosal na vacina de 100 µg/mL. Este fabricante teve todas as suas amostras aprovadas, por possuir seu limite de timerosal abaixo dos 115% do declarado. Seus resultados estão demonstrados no gráfico na Figura 8.

Figura 8: Gráfico da avaliação do teor de timerosal das vacinas do fabricante C.



LS – Limite superior.

4. CONCLUSÃO

A legislação brasileira não estabelece um limite fixo da concentração do timerosal nas vacinas Influenza A/H1N1. A recomendação é utilizar os limites descritos na Farmacopeia Europeia, que também não estabelece um limite fixo e sim, um limite de tolerância menor ou igual a 115% do valor declarado pelo fabricante.

As informações disponibilizadas no SGA permitiram a obtenção de um quantitativo de 179 amostras de vacinas Influenza A/H1N1 monovalentes, que demonstrou uma variação do teor de timerosal pelos quatro diferentes fabricantes das vacinas.

O fabricante A teve todas as suas amostras aprovadas por estarem dentro da faixa de limites de teor de timerosal declarado. Este declarou um teor de timerosal cinco vezes menor que os outros fabricantes. Esta baixa concentração de timerosal na vacina pode ter levado a ocorrência de vários relatos de eventos adversos ocorridos com as pessoas que se vacinaram com a vacina desse produtor.

O fabricante B1 teve uma amostra reprovada por apresentar o teor de timerosal acima de 115% do valor declarado. Os fabricantes B2 e C declararam o mesmo valor de timerosal e tiveram todas as suas amostras aprovadas.

É necessário que a legislação brasileira estipule um valor de tolerância para que o controle da qualidade das vacinas para Influenza A/H1N1 seja eficaz, garantindo a proteção da população.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. B. S.; NASCIMENTO, D. R.; MACIEL, L. R. (Org.). **Memória da poliomielite**: acervo depoimentos orais. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2005.

AZEVEDO, N. Bio-Manguinhos na origem: um capítulo da história da auto-suficiência tecnológica em saúde no Brasil. In: AZEVEDO, N. (Org.). **Inovação em saúde**: dilemas e desafios de uma instituição pública. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2007. p. 53 – 82.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, 27 jan. 1999. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações**: 30 anos. Brasília, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação da prevenção e controle das doenças transmissíveis no Brasil**. Brasília, 2005. Cap. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano brasileiro de preparação para uma pandemia de influenza**: 3ª versão. Brasília, 2006. Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/plano_pandemia_influenza.pdf>. Acesso em: 08 dez 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. **Apresentação**. Brasília, [2009]. Disponível em: <<http://pni.datasus.gov.br/APRESENTACAO.ASP>>. Acesso em: 9 nov. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da saúde. **Histórico da Influenza**. Brasília, [2009a]. Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31255&janela=1>. Acesso em: 9 nov. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Influenza Pandêmica (H1N1) 2009**. Brasília, 2009b. Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_influenza_se_47.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional em Vigilância Sanitária. **Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. Estratégia de vacinação contra o vírus influenza pandêmica (H1N1). Brasília, 2010. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_eapv_influenza_01_03_10.pdf>. Acesso em: 07 dez. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Esclarecimentos sobre a vacina contra Influenza H1N1**. Brasília, [2010a]. Disponível em: <http://www.sba.com.br/comunicacao/nota_de_esclarecimentos_de_boatos_ms_24_03.pdf>. Acesso em: 07 dez. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. **Vacinação contra a gripe**: campanha nacional de vacinação contra a influenza 2011: informe técnico. Brasília, 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_campanha_influenza_2011.pdf>. Acesso em: 08 dez. 2011.

COSTA, E. A. **Vigilância Sanitária Proteção e defesa da saúde**. 2. ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, 2004.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In: ROZENFELD, S. (Org.). **Fundamentos da vigilância sanitária**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2000.

FARMACOPEIA Brasileira. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010, 2v.

INCQS. **Apresentação**. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <http://www.incqs.fiocruz.br/Index.php?option=com_content&view=article&id=61&Itemid=57>. Disponível em: 17 nov. 2011.

INCQS. **Análises – Produtos Biológicos**. Rio de Janeiro, 2008a. Disponível em: <http://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=87&Itemid=95>. Disponível em: 17 nov. 2011.

INCQS. **POP 65.3120.052**: Determinação de timerosal em vacinas por polarografia em pulso diferencial. Rev. 6. Rio de Janeiro, 2008b. (Manual da Qualidade. Seção 4.3).

INCQS. **POP 65.1000.002**: Manual de organização. Rev. 13. Rio de Janeiro, 2011. (Manual da Qualidade. Seção 4.1.5).

Influenza A H1N1 2009. 2010. Disponível em: <<http://www.h1n1online.com/2010/03/vacina-influenza-ah1n1-usada-no-brasil.html>>. Acessado em: 9 dez. 2011.

LOPES, C. D.; LOPES, F. F. P. **Do risco à qualidade: a vigilância sanitária nos serviços de saúde**. Brasília: Editora Anvisa, 2008. P. 74 – 89. (Uma vigilância sanitária federal para os serviços de saúde)

MARTINS, R. M.; MAIA, M. L. S.; HOMMA, A. Breve história das vacinações. In: FARHAT, K. K. et al. **Imunizações: fundamentos e práticas**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 3 – 23.

OLIVEIRA, C. H.; REBECHI, M.; QUAGLIARA, P. C. Sensibilidade ao timerosal e seu uso em colírios no Brasil. **Rev. bras. alerg. Immunopatol**, São Paulo, v. 29, n.1, p.1-3, 2006.

RESENDE, F. C. B. et al. Adjuvantes de vacinas: possibilidades de uso em seres humanos ou animais **Rev. bras. alerg. Immunopatol**, São Paulo, v. 27, n.3, p.2, 2004. Disponível em: < <http://www.asbai.org.br/revistas/Vol273/Adjuvantes.pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2012.

SIEGEL, S. et al. Exposição ao mercúrio. **Associação de combate aos poluentes**, 22ª Reunião do Conselho Diretivo do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente. Quênia, [2005].

TEMPORÃO, J. G.; NASCIMENTO, M. V. L.; MAIA, M. L. S. Programa Nacional de Imunizações (PNI): história, avaliação e perspectivas. In: BUSS, P. M.; TEMPORÃO, J. G., CARVALHEIRO, J. R. (Org.). **Vacinas, Soros & Imunizações no Brasil**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2005. p. 101-123.

THE UNITED States Pharmacopeia 23. National Formulary 29: 2000. Rockville: U.S. Pharmacopeia, 2000.

UNESP. CEVAP. **Programa Nacional de Imunizações Brasileiro (PNI)**. São Paulo, [2000]. Disponível em: <<http://www.vacinas.org.br/vacinas37.htm>>. Acesso em: 9 nov. 2011.

VACINAS que contêm mercúrio devem ser evitadas. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 1 nov. 2001. Ciência. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/folha/ciencia/ult306u4979.shtml>>. Acesso em: 19 jan. 2012.

ZAMBRANO, B. Consideraciones generales sobre el mercurio, el timerosal, y su uso en vacunas pediátricas. **Rev Med Uruguay**, Uruguay, v.20, n. 1, p.1-8, Março, 2004.

