



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Isabella de Almeida Moraes

**VACINA MENINGOCÓCICA C CONJUGADA BRASILEIRA: DA ESCALA DE BANCADA À
ESCALA INDUSTRIAL**

Rio de Janeiro

2022

Isabella de Almeida Moraes

**VACINA MENINGOCÓCICA C CONJUGADA BRASILEIRA: DA ESCALA DE BANCADA À ESCALA
INDUSTRIAL**

**Monografia apresentada à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo
Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial
para aprovação no Curso Técnico em
Biotecnologia.**

Orientador(a): Maria de Lourdes Moura Leal

Coorientador(a): Ivna Alana Freitas Brasileiro da
Silveira

Rio de Janeiro

2022

*“The good thing about
science is that is true
whether or not you believe
in it”
(Neil deGrasse Tyson)*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à toda minha família pelo suporte durante esse período de desenvolvimento do projeto, especialmente à minha mãe, Karla Lino, meu pai, Victor Moraes, e meu irmão, Victor Moraes, pelo amor e apoio emocional. Também aos meus avós, Guiomar, Ana Lucia e Ulisses pelo apoio de sempre. E em memória ao meu avô Wilson.

Aos docentes da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (EPSJV) e do Instituto de Aplicação Fernando Rodrigues da Silveira (Cap-UERJ), por fazerem parte do meu processo de formação básica e técnica, garantindo o constante desenvolvimento do meu pensamento crítico, o que possibilitou que eu chegasse até aqui nessa caminhada. Além de garantirem e persistirem na excelência do ensino público. Em especial à docente da EPSJV Tainah Galdino, membro da minha banca, pela base criada desde o início da minha trajetória na escola.

À minha orientadora Maria de Lourdes Moura Leal e à minha coorientadora Ivna Alana Freitas Brasileiro da Silveira por colaborarem de forma ativa e acolhedora no desenvolvimento da minha monografia.

Aos meus amigos que se fizeram necessários durante o período de produção do presente projeto, em especial, à Luísa Cruzeiro, que está comigo desde 2009 na vida acadêmica, Gabriella, Mariana, Rodrigo e Milena que me ajudaram no dia a dia de estudos. E ao meu melhor amigo João Pedro, que me ajuda diariamente com muito carinho e apoio emocional.

Ao meu afilhado Benjamin e minha prima Emma por proporcionarem o amor mais puro e sincero mesmo à distância.

RESUMO

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é a base da saúde pública, tal qual se resume às formas de agenciamento político-governamentais no sentido de dirigir intervenções voltadas às denominadas “necessidades sociais de saúde”. Neste sentido, em consonância ao SUS, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) atua de forma ativa no fornecimento de vacinas para toda a população, com o intuito de garantir qualidade de vida através de imunizações em massa, ressaltando a importância do investimento em ambas as organizações governamentais. Surgida em 1798, por meio dos estudos de Edward Jenner, a vacina se tornou a intervenção em saúde mais eficaz no que tange ao aumento de expectativa e qualidade de vida. Após longos séculos de aprimoramento, a vacina é produzida através de um complexo, cuidadoso e seguro processo de desenvolvimento, com a regulamentação de Agentes Regulatórios que preconiza a segurança em todas as etapas de produção da vacina. A tomar como exemplo a vacina meningocócica C conjugada brasileira, produzida por produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz, que contempla a bactéria *Neisseria meningitidis* do grupo C. Essa bactéria é a principal causadora de meningite, doença grave que possui um elevado índice de mortalidade. No Brasil, os grupos prevalentes são B e C, sendo o grupo C responsável por 55,6% dos casos notificados. Considerando que a vacinação é a estratégia mais efetiva para prevenir a doença meningocócica, e que as vacinas meningocócicas disponíveis comercialmente são produzidas por grandes empresas farmacêuticas estrangeiras, o desenvolvimento autóctone de uma vacina contra a bactéria é extremamente relevante. Através de uma abordagem quanti-qualitativa, utilizando as fontes Pubmed, Scielo, MEDLINE, Google Acadêmico e website da Anvisa, as informações obtidas durante o estudo foram utilizadas como subsídio para a confecção de um encarte educativo contemplando as etapas genéricas do desenvolvimento de uma vacina, com uma linguagem simples e didática para entendimento pleno do público-alvo de adolescentes e adultos, com o objetivo de conscientizar essa população acerca da complexidade de tais etapas e combater os ideais negacionistas presentes na sociedade brasileira.

Palavras-chave: Etapas de desenvolvimento de vacinas; ciclo de desenvolvimento de vacinas; vacinas meningocócicas; vacinas meningocócicas C conjugadas; testes de controle de qualidade em processo para Insumo Farmacêutico Ativo (IFA); testes de controle de qualidade do produto final da vacina; estudos pré-clínicos; estudos clínicos; SUS; PNI.

ABSTRACT

In Brazil, the Unified Health System (SUS) is the basis of public health, as it boils down to the forms of political and governmental agency in the sense of directing interventions aimed at the so-called “social health needs”. In this sense, in line with the SUS, the National Immunization Program (PNI) actively works in the supply of vaccines to the entire population, with the aim of guaranteeing quality of life through mass immunizations, emphasizing the importance of investment in both government organizations. Appeared in 1798, through the studies of Edward Jenner, the vaccine became the most effective health intervention in terms of increasing life expectancy and quality of life. After long centuries of improvement, the vaccine is produced through a complex, careful and safe development process, with the regulation of Regulatory Agents that advocates safety at all stages of vaccine production. As an example, the Brazilian meningococcal C conjugate vaccine, produced by Bio-Manguinhos/Fiocruz, which contemplates the *Neisseria meningitidis* group C bacterium. This bacterium the main cause of meningitis, a serious disease that has a high mortality rate. In Brazil, the prevalent groups are B and C, with group C responsible for 55.6% of the reported cases. Considering that vaccination is the most effective strategy to prevent meningococcal disease, and that commercially available meningococcal vaccines are produced by large foreign pharmaceutical companies, the autochthonous development of a vaccine against the bacteria is extremely relevant. Through a quantitative-qualitative approach, using Pubmed, Scielo, MEDLINE, Google Scholar and Anvisa's website, the information obtained during the study was used as a subsidy for the preparation of an educational insert covering the generic steps of the development of a vaccine, with a simple and didactic language for the full understanding of the target audience of adolescents and adults, with the objective of raising awareness of this population about the complexity of such stages and combating the negationist ideals present in Brazilian society.

Keywords: Vaccine development stages; vaccine development cycle; meningococcal vaccines; meningococcal C conjugate vaccines; in-process quality control tests for Active Pharmaceutical Ingredients (API); quality control tests of the final vaccine product; preclinical studies; clinical studies; SUS; PNI.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Neisseria meningitidis</i>	13
Figura 2 – Foto de Edward Jenner	27
Figura 3 – Foto de Louis Pasteur	28
Figura 4 – Principais marcos no desenvolvimento da Vacinologia	32
Figura 5 – Etapas de desenvolvimento de uma vacina	35
Figura 6 – Distribuição de <i>Neisseria meningitidis</i> grupos B, C e W no Brasil	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Tipos de vacinas existentes, vacinas licenciadas com a plataforma desenvolvida e data de introdução	30
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boas Práticas Clínicas
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPL	Boas Práticas de Laboratório
CEME	Central de Medicamentos
CEV	Campanha de Erradicação da Varíola
CNV	Calendário Nacional de Vacinação
CRIE	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
CTAI	Comitê Técnico Assessor em Imunizações
DM	Doença Meningocócica
DNEES	Divisão Nacional de Epidemiologia e Estatística de Saúde
DT&I	Desenvolvimento Tecnológico e Inovação
EVTE	Estudo de Viabilidade Técnica e Econômica
ICV	Índices de coberturas vacinais
MS	Ministério da Saúde
MenB	<i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B
NOB	Normas Operacionais Básicas
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
POP	Procedimentos Operacionais Padrão
RNA _m	Ácido nucleico mensageiro
SI-PNI	Sistema de informação do PNI
SUS	Sistema Único de Saúde
VLP	Partícula viral
VMCC	Vacina Meningocócica C Conjugada
VME	Vesícula de membrana externa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	16
2.1. OBJETIVO GERAL	16
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. METODOLOGIA	17
3.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
4. O SISTEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL COM A CRIAÇÃO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES E SUAS CARACTERÍSTICAS, PERPASSANDO PELA IMPORTÂNCIA DO INVESTIMENTO NESSAS INSTITUIÇÕES	18
4.1. SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)	18
4.2. PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES (PNI)	21
5. AS ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE UMA VACINA E RESPECTIVOS TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE EM PROCESSO E DO PRODUTO FINAL	27
5.1. VACINAS: UM BREVE HISTÓRICO E SEU FUNCIONAMENTO	27
5.2. ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA E RESPECTIVOS TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE EM PROCESSO E DO PRODUTO FINAL	34

6. CICLO DE DESENVOLVIMENTO DA VACINA MENINGOCÓCICA C CONJUGADA BRASILEIRA.....	43
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
APÊNDICE 1. ENCARTE EDUCATIVO SOBRE AS ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA	57

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Biblioteca de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz, 2021), a conotação veiculada ao termo “saúde pública” costuma se referir às “formas de agenciamento político/governamental (programas, serviços, instituições) no sentido de dirigir intervenções voltadas às denominadas “necessidades sociais de saúde”. Neste sentido, é possível compreender o Sistema Único de Saúde (SUS) e o Programa Nacional de Imunizações (PNI) como os principais veículos de interação entre os espectros político-governamental e sociedade, no que tange ao fornecimento de bem-estar social através das vacinas.

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), o SUS é um conjunto de ações e serviços prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais. Segue três princípios doutrinários; são eles universalidade, equidade e integralidade. A partir disso, desde sua oficialização na Constituição de 1988, o SUS encontra-se em estruturação e aprimoração constantes de seus serviços à sociedade, em consonância com a fluidez das necessidades da população.

Com esse mesmo intuito de servir à sociedade, o PNI foi criado em 1973, após o pleno êxito nas campanhas de erradicação da Varíola, objetivando a sistematização de ações de imunização, anteriormente descontínuas, abruptas e com uma pequena área de cobertura. Na época, o PNI contemplava sete vacinas: BCG, DTP (difteria, tétano e coqueluche), sarampo, poliomielite e antivariólica (HOMMA, *et al.* 2020). E, assim como o SUS, o Programa vêm evoluindo em concordância com as necessidades da população, fornecendo melhor qualidade de vida através de vacinas, soros e imunoglobulinas. As mais de 300 milhões de doses distribuídas anualmente em todo o território nacional contam com uma coordenação induzida através de calendários de vacinação, que consideram tanto as características da doença em questão, quanto as características sociais e/ou individuais da população em geral. Atualmente, o PNI oferece 19 vacinas diferentes para as diversas faixas etárias dos cidadãos brasileiros (Governo Federal, 2021).

Hoje o PNI tem 48 anos de existência exitosa, já tendo prevenido milhões de doenças e mortes, com benefícios intangíveis à população infantil, adolescentes, gestantes, adultos e idosos. O PNI brasileiro, reconhecido internacionalmente pela sua abrangência e pelo seu sucesso, é considerado um dos programas de Saúde Pública de maior efetividade e maior custo-benefício, com

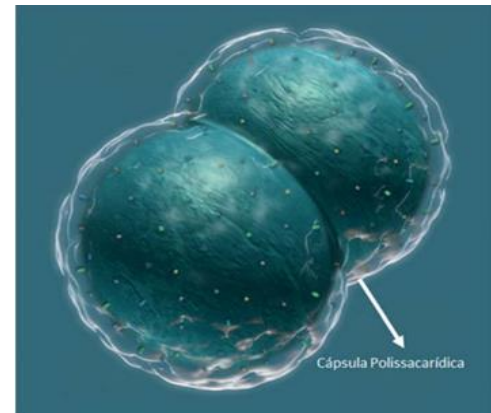
alta confiança da população em geral. É o programa de imunização considerado mais completo dentre aqueles dos países em desenvolvimento e de alguns países desenvolvidos (HOMMA, *et al.*, 2020).

Considerando o êxito gradual do Programa e sua representatividade de sucesso na Saúde Pública, é de extrema importância que cada vez mais esforços sejam depositados no mesmo, e, para além desses esforços, outros devem ser despendidos sobre a produção de vacinas autóctones¹, possibilitando menor dependência de empresas estrangeiras (Centro Brasileiro de Estudos de Saúde – CEBES, 2021).

Neste sentido, compreender o processo de desenvolvimento autóctone da vacina meningocócica C conjugada brasileira e o contexto geral da doença, é extremamente relevante (SILVEIRA, 2007). Principalmente quando se leva em conta o caráter endêmico da doença, e o fato de que, atualmente, as vacinas meningocócicas disponíveis comercialmente são produzidas por grandes empresas farmacêuticas estrangeiras.

A bactéria *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) é “um diplococo gram-negativo, aeróbio, encapsulado, imóvel, pertencente à família *Neisseriaceae*” (BASTOS, 2016), sendo a principal causadora de meningite bacteriana, doença considerada endêmica no Brasil. A cápsula polissacarídica, que se associa à membrana externa, possui características químicas e antigênicas que permitem a classificação da bactéria em 12 grupos diferentes (A, B, C, W, E, H, I, K, L, X, Y, Z (HARRISON, *et al.*, 2013; TONJUM, 2015). No Brasil, o grupo C é responsável por 55,6% dos casos que são notificados (MINISTÉRIO DA SAÚDE / SVS, 2015; BASTOS, 2016 apud SÁFADI e CINTRA, 2010; SINAN, 2021). Tendo em conta o grave quadro epidemiológico, o elevado índice de mortalidade (10 a 20%) e a noção de que a vacinação é a estratégia mais efetiva para prevenir a doença meningocócica (DM), o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) vem trabalhando no desenvolvimento da vacina meningocócica C conjugada, com o intuito de inserir esse imunizante totalmente autóctone, através do SUS, no calendário vacinal do PNI.

Figura 1 - *Neisseria meningitidis*



Fonte:

http://www.novartisvaccines.com/images/products-diseases/meningococcal-disease/bexsero/Meningitis_bacteria.jpg

¹ Desenvolvimento próprio

O processo de desenvolvimento tecnológico de uma vacina vem se tornando cada vez mais minucioso e complexo desde o descobrimento da primeira vacina do mundo, em 1796, por Edward Jenner. Em consonância com os avanços científicos e tecnológicos, este tipo de processo de desenvolvimento requer cada vez mais testes de controle de qualidade, regulamentação, procedimentos etc., com o intuito de obter maior segurança em termos de reatogenicidade² e eficácia, antes que a vacina em questão seja disponibilizada para uso rotineiro em seres humanos. O tempo médio de desenvolvimento de uma vacina varia entre 10 e 15 anos, ou mais; considerando as várias etapas e os parâmetros e condições técnicas específicas para cada uma delas, esse tempo, muitas vezes, não configura um processo linear, direto e simples (HOMMA, *et al.* 2003). Porém, considerando que existem inúmeros microrganismos capazes de causar doenças e, ocasionalmente, de desestabilizar a sociedade através da alta transmissibilidade, tal como o cenário pandêmico causado pelo vírus SARS-CoV-2, iniciado em 2020, observou-se o desenvolvimento de vacinas contra a Covid-19 em tempo recorde, dentro do período de 12 meses. Isto só foi possível, em função da utilização de pesquisas pré-existentes acerca de vacinas virais, provenientes de plataformas de desenvolvimento de vacinas já estabelecidas nas grandes empresas farmacêuticas e também devido à sobreposição das fases do ensaio clínico e submissão contínua dos documentos do processo de desenvolvimento das vacinas aos órgãos regulatórios, o que acelerou a avaliação e aprovação dos imunógenos para uso emergencial. Cabe ainda salientar que a priorização dada a tais processos por parte das agências regulatórias, também foi primordial para dar celeridade à aprovação e distribuição do produto, uma vez que os pedidos de registro de novos produtos são complexos e ocupam bastante as agências (Sociedade Brasileira de Pediatria, Guia prático de atualização, Departamento Científico de Imunizações, 2021).

Homma e colaboradores (2003) caracterizaram o processo de Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (DT&I) de vacinas a partir de uma análise seletiva de cada etapa. De modo geral, elas se distribuem da seguinte forma: pesquisa e desenvolvimento; estudos de desenvolvimento tecnológico; estudos pré-clínicos; estudos clínicos de fase I (segurança); estudos clínicos de fase II (imunogenicidade³ e reatogenicidade); estudos clínicos de fase III (eficácia); registro da vacina; estudos de fase IV (pós-comercialização). Vale ressaltar que este processo é descontínuo e, caso necessário, pode haver a realização de estudos adicionais ou até mesmo a

² Capacidade de uma vacina gerar reações adversas no organismo do indivíduo inoculado.

³ Capacidade da vacina de induzir uma resposta imunológica no organismo de um ser humano e/ou animal.

repetição de estudos já realizados, sempre com o objetivo de obter resultados satisfatórios e seguros.

As vacinas são um dos instrumentos mais eficazes em Saúde Pública para redução da mortalidade, aumento da qualidade e expectativa de vida. Um exemplo atual que comprova esta afirmação é a redução do número de casos e mortes pela Covid-19 em todo o mundo após vacinação. Considerando que a DM é um problema de Saúde Pública, aliada à elevada prevalência do grupo C dentre os casos notificados, é pertinente o investimento no desenvolvimento de uma vacina autóctone que contemple tal patógeno, possibilitando sua inserção no PNI com custo reduzido e, conseqüentemente, o acesso igualitário para toda a população brasileira.

Desta forma, é de extrema relevância descrever o caminho percorrido do desenvolvimento até a escala industrial da vacina meningocócica C conjugada brasileira.

Sendo assim, o presente trabalho estudou o ciclo de desenvolvimento da vacina meningocócica C conjugada brasileira e elaborou um encarte educativo contemplando as etapas gerais de desenvolvimento tecnológico de uma vacina e os respectivos testes de controle de qualidade, utilizando uma linguagem didática que vai possibilitar a compreensão plena da totalidade do processo. Durante a elaboração deste trabalho foi destacada a importância do investimento na Saúde Pública, SUS e o PNI, através de uma abordagem metodológica quanti-qualitativa utilizando as fontes Pubmed, Scielo, MEDLINE, Google Acadêmico e website da Anvisa, com público-alvo nas faixas etárias de adolescentes e adultos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi elaborar um encarte educativo contemplando as etapas de desenvolvimento tecnológico de uma vacina com público-alvo nas faixas etárias de adolescentes e adultos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Descrever o sistema de Saúde Pública no Brasil com a criação do Sistema Único de Saúde e do Programa Nacional de Imunizações e suas características, perpassando pela importância do investimento nessas instituições.
- 2) Descrever as etapas de desenvolvimento tecnológico de uma vacina e respectivos testes de controle de qualidade em processo e do produto final.
- 3) Estudar o ciclo de desenvolvimento da vacina meningocócica C conjugada brasileira.

3. METODOLOGIA

3.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O presente trabalho teve um caráter exploratório de revisão bibliográfica de artigos, teses, monografias, dissertações e outros textos científicos publicados nos últimos 10 anos, empregando as seguintes palavras-chave “Etapas de desenvolvimento de vacinas; ciclo de desenvolvimento de vacinas; vacinas meningocócicas; vacinas meningocócicas C conjugadas; testes de controle de qualidade em processo para Insumo Farmacêutico Ativo (IFA); testes de controle de qualidade do produto final da vacina; estudos pré-clínicos; estudos clínicos; SUS; PNI”.

Baseou-se na abordagem metodológica quanti-qualitativa utilizando as fontes Pubmed, Scielo, MEDLINE, Google Acadêmico e website da Anvisa.

Contou com a elaboração de um encarte educativo contemplando as etapas de desenvolvimento tecnológico de uma vacina, baseada nas informações obtidas sobre o tema durante a revisão bibliográfica realizada ao longo da monografia.

4. O SISTEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO BRASIL COM A CRIAÇÃO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES E SUAS CARACTERÍSTICAS, PERPASSANDO PELA IMPORTÂNCIA DO INVESTIMENTO NESSAS INSTITUIÇÕES

4.1. SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

O SUS é uma das principais formas de representação do sistema de Saúde Pública brasileiro. Baseado na descentralização, o SUS é um conjunto de ações e serviços que visa a democratização do acesso à saúde, ou seja, através de órgãos/instituições públicas federais, estaduais e municipais, ele alcança universalmente à população e se desenvolve de acordo com a fluidez das necessidades da sociedade (Brasil, 2000).

Este Sistema oriundo da Constituição de 1988, foi precedido por uma área de saúde restrita e centralizada em dois poderes principais: MS e Ministério da Previdência Social; poderes estes baseados em ações preventivas e fornecimento de serviços médicos curativos, respectivamente. As restrições se davam na facilidade de acesso a esses serviços, considerando que apenas trabalhadores de carteira registrada faziam jus e, conseqüentemente, possuíam direitos sobre tais serviços “públicos” de saúde. Porém, a partir da chamada “Constituição Cidadã”, a saúde passou a ser considerada “Direito de Cidadania e dever do Estado”, e se materializou em forma de Política de Estado, conhecida como SUS. Suas práticas derivam de um conjunto de forças sociais em torno da luta pela Reforma Sanitária Brasileira, que, por meio dos secretários municipais de saúde, teve suas reivindicações catalisadas na 8ª Conferência Nacional de Saúde, em 1986; que serviram de parâmetro para a institucionalização do SUS através da Constituição de 1988, tal qual constatou a transferência de responsabilidade total da Saúde Pública, em plano federal, para o MS (Brasil, 2000; TEIXEIRA, 2011).

Com isso, foi oficializado um projeto que assume três princípios doutrinários para guiar sua atuação, são eles: universalidade, equidade e integralidade; que visam garantir acesso igualitário à saúde para toda a população, sem nenhum tipo de exceção. Vale ressaltar que o SUS é um sistema amplo e em constante aperfeiçoamento, caminhando ao lado do avanço tecnológico que auxilia nas incessantes transformações das necessidades individuais e coletivas de todo o povo, conseqüências da complexidade da sociedade dinâmica em que o sistema se insere. Para exemplificar o

aprimoramento contínuo dessas ações e serviços, observa-se a evolução crescente das três Normas Operacionais Básicas (NOB) que o SUS segue; a primeira ocorreu em 1991, a segunda em 1993, e a terceira em 1996, sendo a última que segue em vigor até o atual momento (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva, 2020).

Ainda no escopo de alcançar a universalidade no fornecimento de ações e serviços, vale ressaltar a importância da diretriz “integralidade” desse sistema. É um conceito que permite a compreensão do indivíduo em sua totalidade, ou seja, visa a abordagem do indivíduo considerando seu contexto familiar, social, político e histórico; evidenciando a importância do atendimento integral que abrange do individual ao coletivo de forma a garantir uma promoção de saúde baseada na equidade⁴. Resultando, assim, em um ambiente que requer democracia para que sua construção na arena sanitária seja possível (MACHADO, *et al.*, 2007).

Além de seus princípios doutrinários, existem os princípios que definem a operacionalização em âmbito nacional, estadual e municipal, entre eles estão: descentralização dos serviços, regionalização e hierarquização da rede e participação social; implantados com o intuito de capacitar, principalmente, os municípios para desenvolver ações que visem a prevenção e a promoção da saúde. Desta forma, através da descentralização máxima, o SUS alcança das áreas mais urbanas às mais remotas, garantindo o direito de acesso a saúde para toda a população. Sendo assim, através de estabelecimentos da prefeitura, estatais (estaduais ou federais) ou privados (contratados ou conveniados), os gestores municipais são capazes de garantir o acesso às ações e serviços de forma integral para a comunidade local (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva, 2020).

A partir dos princípios citados anteriormente, o SUS atua, desde sua criação, a favor da compreensão de que saúde é democracia, e vice-versa. Sendo assim, é possível notar a aplicação efetiva de tais diretrizes no atual momento pandêmico que se vivencia globalmente. Ao contrário de muitas potências mundiais, o Brasil confere à sua população um sistema gratuito de saúde que independe da situação socioeconômica do cidadão para fornecê-lo atendimento, situação tal que não seria diferente em um momento de crise sanitária mundial (Sociedade Brasileira de Pediatria, Guia prático de atualização, Departamento Científico de Imunizações, 2021). Apesar do descaso e desorientação do governo para com o investimento e valorização da área da saúde, situação que se

⁴ Julgamento justo; imparcialidade

agrava a cada governo desde o surgimento do SUS, o que se observa é uma luta diária de níveis menores do governo pela garantia do acesso ao atendimento integral de tratamento ou prevenção à Covid-19 (COSTA, *et al.*, 2020).

Essa prevenção é possível graças ao PNI, que vem disponibilizando vacinas que conferem imunidade contra a doença. Em consonância com o PNI, o SUS é o órgão garantidor de imunizantes para todos os brasileiros, de forma universal, igualitária e democrática.

Conclui-se que, mesmo com a situação adversa causada pelas diretrizes que o atual governo vem adotando desde o início da pandemia da Covid-19, o SUS continua a pregar seus princípios doutrinários com o intuito de garantir a imunização completa de toda a população brasileira, sendo esta a única forma de pôr fim à crise que a Covid-19 vem causando em todo o mundo.

4.2. PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES (PNI)

De acordo com Homma e colaboradores (2020), o PNI surgiu como consequência do êxito alcançado nas campanhas de vacinação contra varíola na década de 60. Antecedido por ações de imunizações descontínuas e com pouca área de cobertura, o PNI, através do MS, foi criado em 1973 com o intuito de sistematizar tais ações e fornecer imunizantes da forma mais igualitária possível. Inicialmente contemplava 7 vacinas, e atualmente avançou para 19 vacinas disponibilizadas, por meio do SUS, para toda a população brasileira de todas as faixas etárias. Além da vacina contra Covid-19, que está sendo disponibilizada em todo o território nacional de forma emergencial. E, como consequência de seus serviços, o PNI reduziu o índice de mortalidade infantil em 77% no Brasil em 22 anos, tendo como principal produtor e fornecedor de vacinas, Bio-Manguinhos/Fiocruz (PONTE, 2021).

Anteriormente à Campanha de Erradicação da Varíola (CEV), a instituição da Divisão Nacional de Epidemiologia e Estatística de Saúde (DNEES), incorporada ao Departamento Nacional de Profilaxia e Controle de Doenças, garantiu um espaço de desenvolvimento e aprimoramento de grandes campanhas de vacinação em todo o país, porém, apenas em 1973, com a criação do PNI, a DNEES foi funcionalmente vinculada ao Programa com a finalidade de auxiliar na formulação de estratégias de campanhas de vacinação em massa. Outro setor importante na concepção do PNI caracteriza-se como Central de Medicamentos (CEME), uma vez que foi o órgão responsável pela aquisição e suprimento de imunobiológicos para o MS. Desta forma, o PNI foi fundamentalmente formulado por uma ação conjunta entre a DNEES/MS e a CEME. Estes setores, criados no início da década de 1970, tiveram um papel importante no que tange às iniciativas voltadas para o controle de doenças preveníveis por imunização no Brasil (TEMPORÃO, 2003).

Apesar de ter sido criado e aprovado em 1973, o PNI foi institucionalizado apenas em 1975, em consequência de diversos fatores convergentes à estimulação e expansão da utilização das vacinas como principal ferramenta de saúde pública no país. Assim como o SUS, o Programa está em constante avanço de acordo com as necessidades da sociedade brasileira, mas sempre com o objetivo de fornecer melhor qualidade de vida à população através dos imunobiológicos⁵. As mais de 300 milhões de doses distribuídas anualmente em todo o território nacional ocorrem através dos

⁵ Substâncias terapêuticas produzidas por sistemas biológicos vivos

calendários de vacinação, formulados de acordo com as especificidades de cada doença e das faixas etárias a serem contempladas em cada caso. Vale ressaltar que o PNI conta com os serviços dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), que atendem grupos populacionais específicos com a utilização de imunobiológicos especiais, além de implantarem o Sistema de Informação e consolidarem os dados de cobertura vacinal em todo o país, ou seja, é de extrema importância o trabalho desta coordenação, no que se refere a computação dos dados adquiridos nas ações do PNI (Programa Nacional de Imunizações, 2021).

Desde sua criação, o PNI vem alcançando avanços importantes através de sua estratégia de vacinação em âmbito nacional, como por exemplo a eliminação do sarampo e do tétano neonatal, assim como o controle de doenças imunopreveníveis “como Difteria, Coqueluche e Tétano acidental, Hepatite B, Meningites, Febre Amarela, formas graves da Tuberculose, Rubéola e Caxumba em alguns estados, bem como, a manutenção da erradicação da Poliomielite” (Programa Nacional de Imunizações, 2021). Sendo assim, é uma política pública notoriamente eficaz, impactando positivamente no perfil de morbimortalidade de toda a população brasileira (DOMINGUES, et al., 2020).

Tal sucesso deve-se a uma gama de fatores, sendo um deles o funcionamento a partir dos princípios doutrinários do SUS, que abrangem a universalidade, equidade e integralidade, sendo esta a garantidora do princípio organizativo da descentralização com direção única em cada esfera do governo (federal, estadual e municipal), o que viabiliza o acesso à vacinação para todos os brasileiros, considerando que atinge o nível municipal, o mais específico entre as esferas; reduzindo as desigualdades regionais e sociais. Porém, essa logística vem se tornando cada vez mais complexa, ao passo que o Calendário Nacional de Vacinação (CNV) torna-se mais completo a partir da inclusão de novas vacinas com o decorrer dos anos; demandando o apoio do Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI), criado em 1991, com o intuito de garantir que as estratégias de vacinação, criadas pelo MS, tenham a credibilidade e adesão da população desejadas. A legislação sobre imunizantes e vigilância epidemiológica que dá ênfase à prática constante de vacinação e fortalece a institucionalidade do PNI baseia-se na Lei 6.259 de 30 de outubro de 1975 e pelo Decreto nº 78.231 de 12 de agosto de 1976 (LIMA, DOS SANTOS PINTO, 2017; DOMINGUES, et al., 2020).

O CTAI, dentre tantas outras organizações do PNI, trabalha para garantir os altos níveis nos índices de coberturas vacinais (ICV), tais quais vêm diminuindo gradualmente, principalmente a

partir do ano de 2016, devido a diversos fatores, como por exemplo a hesitação em se vacinar, a falta de conhecimento da importância da vacinação, notícias falsas sobre os possíveis malefícios à saúde que a vacina poderia trazer, e problemas operacionais como o registro de dados, acesso à unidade de saúde e capacitação adequada dos vacinadores; fatores esses que, se combatidos, garantem uma vacinação apropriada e eficaz. Vale ressaltar a relevância das redes sociais, e seu mau uso na disseminação das chamadas “Fake News” (notícias falsas), que, a cada dia mais, intensificam os grupos anti-vacinas e seu embasamento equivocado acerca dos imunizantes (DOMINGUES, et al., 2020).

A falta de conhecimento da importância da vacinação, provoca hesitação em se proteger através dos imunizantes. Isso se dá por meio da negligência de diversas doenças que, hoje em dia, possuem baixos números de casos; resultado de exitosas campanhas de vacinação muito bem estruturadas por todo o território nacional. Porém, apesar de contidas, doenças como o sarampo possuem consequências graves e podem ser fatais. A compreensão da gravidade das doenças contempladas pelas vacinas do PNI é de extrema importância, além do incentivo, por parte do governo, à vacinação de toda a população. Um elemento importante desse incentivo foi a criação do personagem “Zé Gotinha” em 1986, quando virou marca-símbolo da campanha contra a poliomielite; e, a partir daí, virou símbolo de incentivo à vacinação para todas as faixas etárias. Além disso, as campanhas de estímulo à vacinação partidas do governo federal, fazendo uso dos portais de mídia e/ou de importantes figuras públicas, são essenciais para que os altos níveis de cobertura vacinal sejam alcançados e mantidos, uma vez que a vacina é um elemento de atenção básica à saúde e a melhor forma de garantir qualidade de vida ao cidadão (Ministério da Saúde, 2003; Brasil, 2013).

Em contrapartida à era da “Fake News”, a Revolta da Vacina, iniciada em 1904 na então capital do Brasil, Rio de Janeiro, caracterizou-se como um período em que a obrigatoriedade da vacina foi baseada em uma ação autoritária e violenta por parte do governo. Vivendo um cenário sanitário caótico, o Rio de Janeiro contava com o trabalho do médico e sanitarista Oswaldo Cruz, que tinha como intuito a melhoria das condições sanitárias da cidade através de medidas drásticas, como por exemplo a obrigatoriedade da vacina que, apesar de bem-intencionada, acabou seguindo um caminho que causou revolta da população, a qual não possuía conhecimento das intenções e vantagens do processo de vacinação. Em contrapartida, o quadro atual das “Fake News” conta com o fácil acesso à informação, fácil ao ponto de disseminar incessantemente informações errôneas

acerca da eficácia e procedência das vacinas hoje utilizadas; baseadas principalmente no negacionismo. Essas notícias não fazem uso dos fatos constatados pela ciência, fatos estes que também estão, cada vez mais, de prontidão ao conhecimento da população (LIMA, DOS SANTOS PINTO, 2017).

Neste contexto, o PNI busca constantemente avanços em seu funcionamento. A criação do SI-PNI (sistema de informação do PNI), em 1992, garante uma avaliação dinâmica do Programa por parte de seus gestores, e, conseqüentemente, um melhoramento fluído de acordo com as necessidades da sociedade. Ainda no âmbito digital, por intermédio no MS, foi institucionalizado o Programa Conecte SUS através da Portaria GM/MS nº 1.434, de 28 de maio de 2020, um aplicativo que objetiva registrar toda a trajetória de quem busca atendimento no SUS, e materializar a Estratégia de Saúde Digital no Brasil, ou seja, através de uma integração das informações de saúde do cidadão em uma grande rede de dados, o governo fornece, de forma prática e simples, registros como vacinas tomadas, internações, medicamentos usados etc. ao paciente e ao profissional de saúde, com o intuito de aprimorar os serviços de saúde pública no país (LIMA, DOS SANTOS PINTO, 2017; O Programa Conecte SUS, 2020; Governo Federal, 2020).

Algumas práticas também garantem a boa qualidade em seus serviços, como por exemplo: o processo de rede de frio e a rotina na sala de vacinação. A rede de frio trata-se de um conjunto de etapas que tem como objetivo garantir a estabilidade dos imunobiológicos, uma vez que a variação de temperatura pode alterar sua composição e os inativar; seu armazenamento vai do nível nacional ao municipal de distribuição, seguindo o princípio de descentralização de serviços do SUS. Esta descentralização, que ocorre devido à estratégia complexa, visa garantir o acesso à vacinação a todo e qualquer cidadão, ou seja, da cidade grande à tribo indígena mais distante, o PNI se mostra presente para assegurar que toda a população tenha tido acesso à saúde de alguma forma. Sendo assim, o Programa conta com uma estrutura importante de rede de frio que é crucial para que as campanhas e estratégias de vacinação sejam cumpridas em todos os municípios e bairros do Brasil. Vale evidenciar a obrigatoriedade de aprovação dos imunizantes por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão responsável pelo controle dos imunobiológicos, entre outros, disponibilizados para toda a população brasileira (LIMA, DOS SANTOS PINTO, 2017).

Além disso, equipamentos, cuidados e capacitação do pessoal são parte importante deste processo. Concomitantemente, a rotina na sala de vacinação deve seguir certas orientações com o

intuito de promover uma vacinação correta e eficaz, gerando dados coerentes que são encaminhados diariamente para centrais de vigilância em saúde através de sistemas informatizados (LIMA, DOS SANTOS PINTO, 2017).

A partir disso, após 48 anos de uma caminhada exitosa, é possível afirmar que o PNI é um dos melhores programas de Saúde Pública do mundo, considerando efetividade e custo-benefício. Reconhecido internacionalmente, ele é integrante do Programa da Organização Mundial da Saúde, contando com apoio da UNICEF e outras contribuições do Rotary Internacional e do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). E, apesar dos obstáculos advindos de conflitos sociais, burocráticos e políticos, durante seus anos de existência “o PNI ampliou a cobertura vacinal média da população, em menores de um ano, para 90%” (TEMPORÃO, 2003), garantiu o certificado internacional de erradicação da poliomielite em 1994, e estabeleceu os dias nacionais de vacinação que, desde 1980, permitem a ampliação significativa da cobertura vacinal da população brasileira. Ademais, a experiência advinda das campanhas de controle da poliomielite e da meningite com relação à construção de consciência sanitária dentre a população é extremamente importante, uma vez que fundamentou uma vertente importante no campo de informação em saúde que se mantém até os dias atuais. Tal consciência fortalece a visão das vacinas como um bem público de caráter universal; visão que vem sendo fortemente, e erroneamente, questionada pelos grupos anti-vacina, intensificados através da disseminação de “Fake News”, principalmente, nas redes sociais, o que vem afetando os altos níveis nos ICVs anteriormente alcançados. Apesar disso, de acordo com o MS, o PNI disponibiliza mais de 300 milhões de doses de vacinas anualmente, que contemplam mais de 30 doenças e são distribuídas em cerca de 38 mil salas de vacinação; contando com o apoio de Bio-Manguinhos/Fiocruz, que produz mais de 100 milhões de doses de vacinas anualmente, através do notório esforço de milhões de profissionais envolvidos em todo o processo, desde o desenvolvimento até a vacinação (TEMPORÃO, 2003; HOMMA, et al., 2020; Governo Federal, 2021; PONTE, 2021).

Sendo assim, no decurso de sua trajetória, o PNI enfrentou e vem enfrentando conflitos no sistema de saúde brasileiro, e na repercussão de seus serviços dentre a sociedade; além de atender a demanda crescente de vacinas no país, decorrente do sucesso nas campanhas de vacinação e da expansão da rede básica de serviços de saúde. Vale ressaltar que é de extrema relevância o monitoramento de eventos adversos Pós-Vacinais que o PNI executa; é ele que garante o controle

da efetividade em massa dos imunizantes distribuídos para a população (TEMPORÃO, 2003; HOMMA, et al., 2020; Governo Federal, 2021).

5. AS ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE UMA VACINA E RESPECTIVOS TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE EM PROCESSO E DO PRODUTO FINAL

5.1. VACINAS: UM BREVE HISTÓRICO E SEU FUNCIONAMENTO

As vacinas são produtos biológicos capazes de induzir uma resposta imunológica que confere proteção contra infecções e/ou doenças imunopreveníveis causadas por um patógeno específico. Para isto, elas devem conter antígenos com baixa virulência⁶, sejam eles diretamente derivados do patógeno ou produzidos sinteticamente com o intuito de representar um ou mais componentes do agente etiológico, que, a partir do contato com o indivíduo, estimulam a produção de linfócitos e anticorpos sem que ele desenvolva a doença (POLLARD, BIJKER, 2021). A partir disso, é importante levar em consideração o longo período de desenvolvimento das vacinas, repleto de pesquisas empíricas, ou seja, procedimentos experimentais e muita observação.

Apesar de tentativas de “vacinação” serem muito anteriores à Edward Jenner, foi a partir de seus estudos, mais precisamente no ano de publicação dos resultados de sua *Variolae Vaccinae*, em 1798, que o conceito de vacina passou a ser utilizado. Ele vem para substituir rapidamente o conceito de variolação, que consistia na administração de material purulento de pústulas variólicas da pele de pacientes em indivíduos saudáveis, com o objetivo de promover imunidade contra o vírus da varíola. A partir disso, Jenner foi o primeiro a introduzir com sucesso a prevenção de uma doença infecciosa através da vacina, nesse caso, contra o vírus da varíola (smallpox) após a imunização de humanos com o vírus da varíola bovina (cowpox) (PLOTKIN, PLOTKIN, 2004).

Porém, foi apenas na década de 1880, através dos estudos de Louis Pasteur, que o conhecimento acerca das vacinas teve um avanço considerável, a partir do desenvolvimento da primeira vacina contra raiva humana. Além disso, Pasteur

Figura 2 – Foto de Edward Jenner



Fonte: PLOTKIN, PLOTKIN, 2004.

⁶ Capacidade de um vírus ou bactéria de se multiplicar dentro de um organismo, provocando doença.

Figura 3 – Foto de Louis Pasteur



Fonte: PLOTKIN, PLOTKIN, 2004.

utilizou a terminologia de vacina, “matéria vaccinia”, que em latim significa material proveniente de vaca, para se referir aos agentes imunizantes, prestando homenagem à Jenner; também desenvolveu pesquisas acerca da cólera aviária em galinhas, causada pela bactéria *Pasteurella septica*, após observar redução de patogenicidade em culturas de duas semanas. O pesquisador, ao inocular os animais, não observou o desenvolvimento da doença, mas sim, proteção contra ela, como consequência de posterior inoculação com material da mesma cepa recém-semeado e altamente virulento. Através desse estudo, e de outro estudo








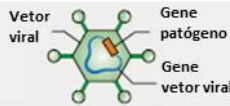

relacionado à vacina contra antraz, Pasteur comprovou que tais microrganismos poderiam ser cultiváveis e que esse método poderia ser generalizado, facilitando a produção de vacinas e anunciando ao mundo o começo de uma nova era científica na vacinação (PLOTKIN, PLOTKIN, 2004).

A partir daí, inúmeros estudos de diversos pesquisadores vêm aprimorando as várias áreas de conhecimento dentro do universo das vacinas. Como por exemplo o desenvolvimento da primeira vacina bacteriana para uso humano, liderado por Jaime Ferran, em 1884, contra *Vibrio cholera*. E, como consequência de inúmeros avanços, nas décadas de 1970 e 1980, vacinas bacterianas de polissacarídeos capsulares purificados começaram a ser desenvolvidas, resultando no surgimento das vacinas meningocócicas de subunidade, que, posteriormente, evoluíram para vacinas conjugadas meningocócicas do grupo A e/ou do grupo C, inicialmente. (PLOTKIN, PLOTKIN, 2004). Destaca-se, também, a introdução da vacina no Brasil, que ocorreu em 1859, constatada a partir dos estudos de Joaquim Manuel de Macedo e Joaquim Norberto de Souza Silva, membros da Comissão Subsidiária de Trabalhos Históricos do Instituto Histórico e Geográfico Brasileiro, que elaboraram um “Parecer sobre a introdução da vacina no Brasil”. Com o intuito de esclarecer quando, e por quem, a vacina foi introduzida no país, o documento explica que o mérito pertence ao Marquês de Barbacena, que foi o primeiro a, de fato, utilizar a técnica criada por Edward Jenner em 1798, no Brasil. Em 1804, o Marquês trouxe o vírus vaccínico de Portugal nos braços de

escravos e o espalhou no país. Desta forma, ocorreram as primeiras vacinações contra varíola no Brasil (Ministério da Saúde, 2003; Instituto Butantan, 2022).

Sendo assim, como resultado do avanço tecnológico, as vacinas se diferenciaram em diversos tipos, visando a melhor resposta imunológica de acordo com cada patógeno a ser contemplado, sempre buscando indução de poucos eventos adversos. Baseado nas características biológicas e químicas dos agentes causadores de doenças e no tipo de imunidade desejada, vários pesquisadores desenvolveram diversas metodologias para obtenção de tipos diferentes de vacinas. Esses tipos são: células vivas (atenuada), células mortas (inativada), toxinas bacterianas destoxificadas (anatoxinas), de subunidades (polissacarídica, proteína recombinante e peptídeos sintéticos), partícula viral (VLP – *virus-like particle*), vesícula de membrana externa (VME), vacina conjugada, vetor viral e de ácido nucleico mensageiro (RNAm). No quadro 1 estão apresentados os tipos de vacinas, exemplos de vacinas comerciais e suas respectivas plataformas de obtenção, e quando foram introduzidas para uso humano. Vale ressaltar que, de maneira geral, as vacinas de células inteiras são mais imunogênicas, mas também podem ser altamente reatogênicas. Por outro lado, as vacinas de subunidades, contendo um ou mais componentes do patógeno, são mais seguras, entretanto, induzem uma resposta imunológica mais fraca, sendo necessário o uso de adjuvantes (POLLARD, BIJKER, 2021).

Quadro 1 - Tipos de vacinas existentes, vacinas licenciadas com a plataforma desenvolvida e data de introdução.

Tipos de vacina	Vacinas licenciadas usando a tecnologia	Introduzida pela 1ª vez	
Viva atenuada (enfraquecida ou Inativada)		Sarampo, caxumba, rubéola, febre amarela, influenzae, pólio oral, tifoide, encefalite japonesa, rotavírus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
Organismo inteiro morto		Pertussis célula inteira, pólio, influenza, encefalite japonesa, hepatite A, raiva	1896 (tifoide)
Anatoxina		Difteria, tétano	1923 (difteria)
Subunidade (proteína purificada, proteína recombinante, polissacarídeo e peptídeo)		Pertussis, influenzae, hepatite B, meningococo, pneumococo, tifoide, hepatite A	1970 (antraz)
Partícula viral		Vírus papiloma humano	1986 (hepatite B)
Vesícula de Membrana externa		Meningococo grupo B	1987 (meningococo grupo B)
Conjugado Polissacarídeo-proteína		<i>H. influenzae</i> tipo B, meningococo, pneumococo, tifoide	1987 (<i>H. influenzae</i> tipo b)
Vetor viral		Ebola	2019 (Ebola)
Vacina de ácido nucleico		SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)

Fonte: Adaptado de POLLARD, BIJKER, 2021.

As formulações vacinais contêm o patógeno, ou parte do mesmo, e são capazes de induzir a produção de anticorpos ou ativação de resposta celular através de linfócitos T, sendo a indução de resposta humoral mediada por anticorpos, a principal forma de promover proteção. A imunização com vacinas é uma estratégia de estimulação do sistema de defesa do hospedeiro com o intuito de estabelecer memória imunológica e, de modo consequente, proteção contra as

consequências de determinada infecção ou doença a longo prazo (CUNNINGHAM, et al., 2016; POLLARD, BIJKER, 2021).

A escolha da estratégia vacinal pode ocorrer de diferentes formas, resultando nos tipos de vacinas listados anteriormente. No caso das vacinas conjugadas, há a utilização de polissacarídeos derivados da cápsula de determinada bactéria (sendo este o principal fator de virulência), mas, nesse caso, diferente das vacinas de subunidade (polissacarídicas), essas moléculas são quimicamente conjugadas à uma proteína carreadora, sendo elas, na maioria das vezes, anatoxinas tetânica ou diftérica. Desta forma, através do mecanismo de conjugação, esse tipo de vacina é capaz de induzir imunidade mais longa do que as polissacarídicas, além de proteger crianças menores de 2 anos. Um exemplo deste tipo de vacina é a vacina meningocócica C conjugada, empregada para proteção de doença causada pelo meningococo do grupo C. As vantagens deste tipo de vacina, resultam em um maior esforço despendido sobre seu desenvolvimento, quando comparada às vacinas polissacarídicas, considerando melhores resultados na resposta imunológica e ampliação da faixa etária a ser imunizada. Vale ressaltar a importância do contínuo estudo acerca da imunologia humana, que permite o desenvolvimento de novos mecanismos de imunização (POLLARD, BIJKER, 2021).

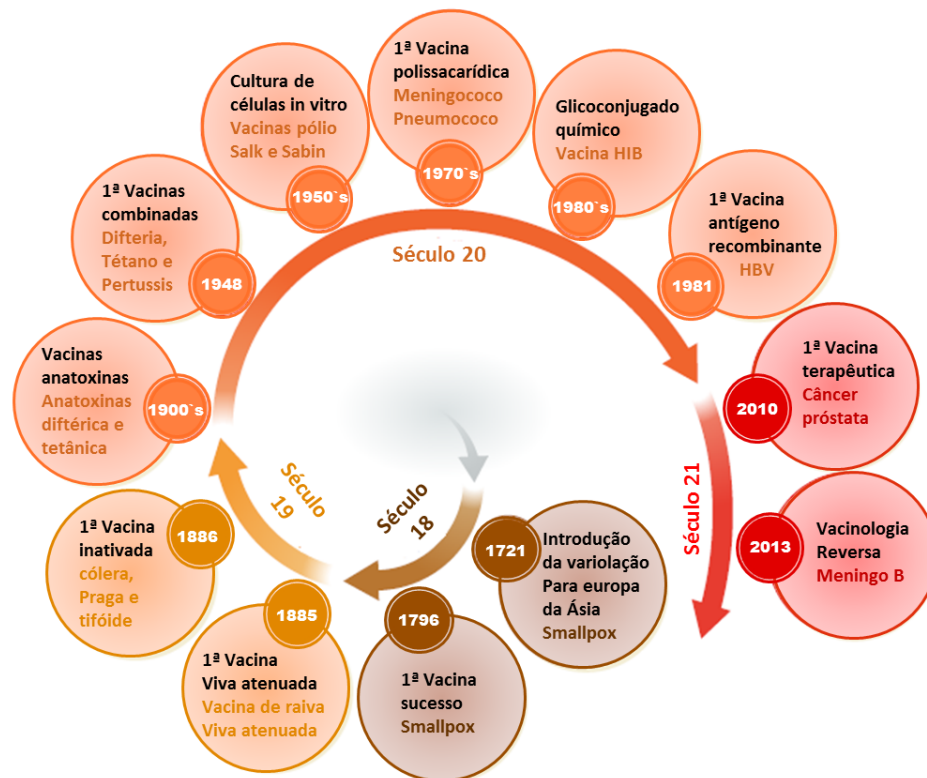
Ainda no escopo de desenvolvimento tecnológico, é possível observar a evolução das vacinas ao longo dos séculos na figura 4. E, como citado anteriormente, os tipos de vacina se diferenciam de forma a alcançar um melhor resultado no produto final, considerando sempre as características do patógeno a ser contemplado e analisando a formulação com melhor custo-benefício. A partir disso, é extremamente importante citar as promissoras tecnologias de vacinas surgidas no século 21, a ter como exemplo a chamada vacinologia reversa. Atualmente, um de seus principais patógenos-alvo é a bactéria *Neisseria meningitidis* do grupo B (MenB), que possui polissacarídeo capsular com estrutura química semelhante a alguns tecidos humanos, tornando-o pouco imunogênico; ao contrário dos outros grupos de meningococos (A, C, W e Y), que possuem a cápsula polissacarídica como principal fator de virulência. Considerando isso, a cápsula polissacarídica do MenB, exclusivamente, não pode ser utilizada na formulação de uma vacina glicoconjugada; resultando na utilização de uma abordagem que se baseia na análise de genoma, com o intuito de identificar o repertório completo de antígenos de superfície (epítos⁷) que são

⁷ Menor porção de um antígeno com potencial de gerar uma resposta imunológica.

antigênicos e altamente conservados em múltiplas cepas. Ao selecionar os epítomos com maior imunogenicidade, eles foram sequenciados, patenteados e avaliados em diferentes formulações vacinais. No caso do MenB, objetivou-se alcançar uma vacina universal utilizando o genoma da cepa MC58, o que significou desenvolver uma vacina que possa ser utilizada para a proteção deste grupo de meningococo no mundo todo. Inicialmente, 350 proteínas foram expressas e purificadas para utilização em imunização pré-clínica; em seguida, vinte e oito dessas proteínas foram selecionadas como capazes de induzir anticorpos com atividade bactericida, necessário para promover a lise bacteriana, além de serem conservadas entre cepas do grupo B. Cinco dos epítomos mais promissores foram escolhidos para serem incluídos em uma vacina experimental, o que resultou na vacina atualmente licenciada em diferentes países, que possui três proteínas recombinantes formuladas com a vesícula de membrana externa da cepa NZ98/254 da Nova Zelândia (DELANY, RAPPUOLI, DE GREGORIO, 2014; BARBOSA, et al., 2019).

Mais recentemente, avanços tecnológicos no campo da vacinologia resultaram na primeira vacina de ácido nucleico a ser utilizada amplamente em toda a população mundial, a vacina de RNA mensageiro (RNAm) para COVID-19, das empresas farmacêuticas Pfizer/BioNtech.

Figura 4 - Principais marcos no desenvolvimento da Vacinologia.



Fonte: Adaptado de DELANY, RAPPUOLI, DE GREGORIO, 2014.

Porém, uma vacina só é efetiva se utilizada, principalmente, por uma parcela considerável da população de determinada comunidade, induzindo a imunidade coletiva. Apesar da proteção direta de indivíduos ser muito importante, a imunidade coletiva é uma peça-chave da proteção induzida pela vacina. Ela ocorre através da imunização de indivíduos suficientes ao ponto de interromper a transmissão do patógeno, ocasionando a queda de incidência de determinada doença, como um resultado da proteção indireta de indivíduos que não podem se vacinar, como por exemplo os portadores de imunodeficiência, aqueles que estão fora da faixa etária alvo e os que não foram suficientemente imunizados pela vacinação. No caso de patógenos altamente transmissíveis, 95% da população deve estar vacinada para que surtos da doença não ocorram (POLLARD, BIJKER, 2021).

Portanto, considerando os 200 anos de pesquisa contemplando as vacinas, e os diversos ganhos resultantes de sua utilização em massa, vistos na erradicação da varíola e na restrição de doenças como poliomielite, tétano, difteria e sarampo, além do fato da vacinação ser um pilar da saúde pública, com ótimo custo-benefício; é extremamente importante conhecer sua origem, seus desdobramentos e como ocorre, atualmente, o desenvolvimento de uma vacina. Pois, a partir da descrição didática das etapas de desenvolvimento e dos respectivos testes de controle de qualidade, é possível garantir a disseminação de informações cientificamente embasadas para toda a população (RAUCH, et al., 2018).

5.2. ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA E RESPECTIVOS TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE EM PROCESSO E DO PRODUTO FINAL

A indústria da vacina é uma das mais desafiadoras entre todas. Porém, apesar disso, governos e iniciativas privadas têm investido cada vez mais no desenvolvimento e produção de vacinas, considerando sua importância no contexto da saúde pública, uma vez que elas são a intervenção mais eficaz na redução de morte e morbidade⁸ causadas por doenças infecciosas (DELANY, RAPPUOLI, DE GREGORIO, 2014; PLOTKIN, et al., 2017).

A partir disso, deve-se compreender a complexidade do processo que abrange as etapas de desenvolvimento de uma vacina, assim como os respectivos testes de controle de qualidade em processo e do produto final. Mesmo as etapas de fabricação mais simples são difíceis de executar, pois, considerando a variabilidade dos resultados, a consistência é um aspecto importante do processo de produção de vacinas. Desta forma, gerenciar esses riscos é extremamente importante, uma vez que a falha no gerenciamento pode afetar não apenas o pleno andamento da produção, mas também o fornecimento de imunizantes à população e, conseqüentemente, a manutenção da saúde pública. Com o intuito de garantir segurança e eficácia, os órgãos regulatórios, no caso do Brasil, a Anvisa, aprovam não apenas a vacina a ser comercializada, mas também os processos pelos quais ela é produzida, testada e liberada para uso (PLOTKIN, et al., 2017). Salienta-se a descontinuidade a que essas etapas estão sujeitas, visto que nem sempre os resultados são satisfatórios. Porém, é essencial que tais resultados sejam revistos e, caso necessário, que os processos realizados sejam refeitos até que se alcance o resultado adequado, sempre seguindo à risca todas as normas, procedimentos, regulamentos etc.; o que significa que tal desenvolvimento não configura um processo linear, direto e simples, mas sim, um processo complexo e que garante etapas e produto final obtidos com qualidade (HOMMA, *et al.* 2003).

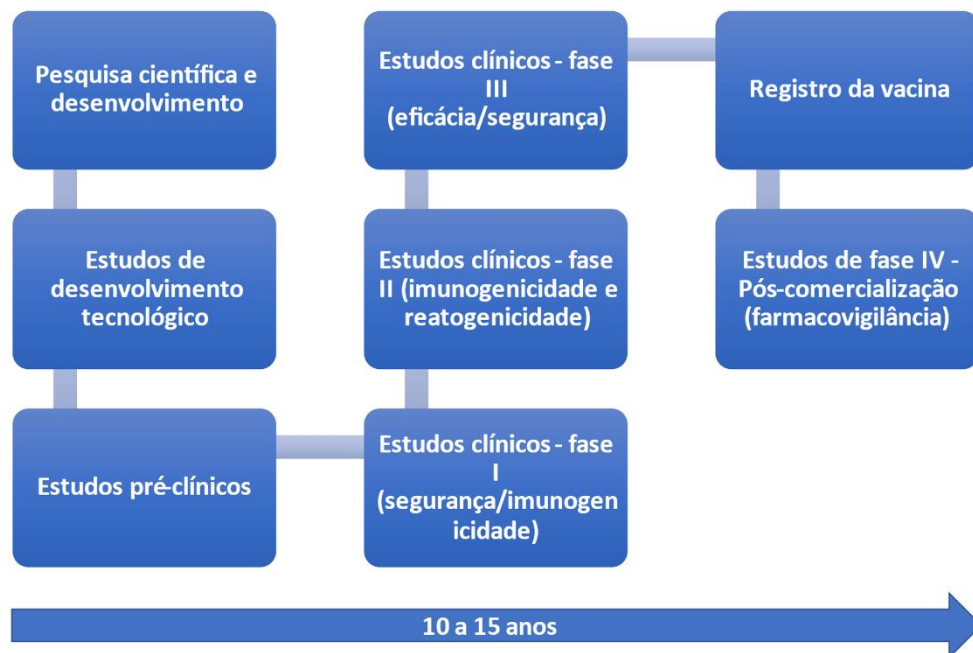
Os avanços tecnológicos também impactam no processo de desenvolvimento de uma vacina, ou seja, deve haver atualização dos processos presentes nas etapas de desenvolvimento de acordo com as novas tecnologias, com o intuito de garantir maior segurança e eficácia e também deve possuir um fornecimento sustentado de matérias-primas de qualidade de fornecedores de confiança. Além disso, a vacina a ser desenvolvida deve estar de acordo com especificações de liberação que

⁸ Variável que aborda o comportamento das doenças e agravos à saúde em determinada população, durante um determinado período de tempo.

garantem armazenamento e estabilidade do produto, que deve ser confirmada através de estudos de estabilidade a longo prazo. As atividades sempre devem ser realizadas de acordo com o processo produtivo da vacina em questão, uma vez que os diferentes tipos de vacina requerem diferentes desenvolvimentos com complexidades distintas (PLOTKIN, et al., 2017).

A partir disso, analisa-se de forma geral o processo de DT&I de vacinas através das seguintes etapas: pesquisa científica e desenvolvimento; estudos de desenvolvimento tecnológico; estudos pré-clínicos; estudos clínicos de fase I (segurança); estudos clínicos de fase II (imunogenicidade e reatogenicidade); estudos clínicos de fase III (eficácia); registro da vacina e estudos de fase IV (pós-comercialização) (HOMMA, et al., 2003). Vale ressaltar que, apesar da descrição fluida e linear da realização das etapas de desenvolvimento de uma vacina, estas ocorrem, muitas vezes, de forma parcialmente integrada e descontínua, considerando que o progresso nas etapas só ocorre com resultados satisfatórios e, uma vez não atingidos, é necessário um retrocesso à fase anterior para garantir melhor qualidade no produto. Na figura 5 pode-se observar as etapas de desenvolvimento de uma vacina.

Figura 5 - Etapas de desenvolvimento de uma vacina



Fonte: Elaboração própria.

A fase de pesquisa científica e desenvolvimento tem como objetivo avaliar a segurança e a imunogenicidade do antígeno alvo, que foi descoberto/selecionado através da interdisciplinaridade

e da capacitação científica de alto nível de todas as áreas participantes. Nesta etapa, ainda se trabalha com bioprocessos em uma escala de bancada, e se busca ampliar o conhecimento do microrganismo a ser contemplado na vacina, gerando novos dados científicos e, conseqüentemente, o primeiro passo de um longo processo de desenvolvimento de uma vacina. A partir desta etapa, as Boas Práticas de Laboratório (BPL) devem ser implementadas com a finalidade de garantir a diminuição de riscos no ambiente do laboratório. As BPLs também visam assegurar a qualidade no desenvolvimento e, conseqüentemente, no produto final, através da preconização da existência de organização e instalação laboratorial que possibilitem que as atividades de pesquisa sejam realizadas de forma adequada, com a utilização de instrumentos e equipamentos calibrados, insumos certificados, animais de laboratório em condições sanitárias conhecidas e registro das atividades, possibilitando rastreabilidade de todos os dados obtidos. Sendo assim, as práticas de BPL são usadas principalmente para garantir a melhoria dos processos e, também, para fazer a validação de qualquer resultado proveniente de toda e qualquer pesquisa que foi realizada (HOMMA, et al., 2003; PLOTKIN, et al., 2017).

Em seguida, ocorrem os estudos de desenvolvimento tecnológico. Após o estabelecimento da utilização de um antígeno específico, é imprescindível que haja a padronização de uma metodologia de produção que guie corretamente o andamento dos processos seguintes; além da especificação de todos os insumos necessários, já visando a possibilidade de reprodução do processo. Também nesta fase do desenvolvimento, ocorrem estudos de procedimentos laboratoriais que visam ampliar os conhecimentos acerca do aumento da escala do cultivo do organismo de interesse, com seleção dos parâmetros para o escalonamento do bioprocessos, experimentos para determinar os rendimentos em diferentes condições de cultivo, além de procedimentos de purificação em volumes maiores, com o objetivo de avaliar o potencial da produção de um produto. Concomitantemente, a reprodutibilidade dos resultados deve ser testada através da repetição dos procedimentos para garantir estabilidade do processo de desenvolvimento (HOMMA, et al., 2003).

Ainda no desenvolvimento tecnológico, são realizadas as caracterizações físico-química e biológica do antígeno em questão para possibilitar a comparação com os resultados das etapas de escala piloto e industrial, e garantir a reprodutibilidade nos processos de produção. Vale ressaltar a importância de submeter o antígeno a condições distintas da original, verificando estabilidade e outras propriedades. Algumas dessas condições são: meios de cultura, substrato celular, temperatura, pH etc., além disso, diferentes aspectos importantes do antígeno também são

analisados. Em consonância, o escalonamento dos processos ocorre de forma gradativa (bancada, piloto e industrial). Alguns aspectos importantes analisados no estudo de escalonamento são: “reprodutibilidade dos resultados da experimentação em escala maior; caracterização do antígeno obtido em escala maior; estudo da estabilidade do antígeno - genética, química, bioquímica, molecular, quando submetido a temperaturas diferentes; estudo da termoestabilidade acelerada: temperatura ambiente, 37°C, 45°C e estabilidade em tempo real; estudo do rendimento de produção; estudo dos procedimentos de purificação”. A partir disso, o potencial para transformação em produto é demonstrado nessa etapa (HOMMA, et al., 2003). Ao mesmo tempo, os testes de controle de qualidade em processo, desenvolvidos com base em diferentes metodologias, começam a ser aplicados e servem para averiguar se os resultados desejados estão sendo alcançados. Deve-se sempre utilizar os testes de controle de qualidade para possibilitar a continuidade estável do desenvolvimento da vacina em questão, independente da escala em que o projeto se encontra, seja ela de bancada, piloto ou industrial.

Ressalta-se a necessidade incontestável da elaboração de um dossiê que descreva metodologia, insumos, condições de trabalho, resultados etc. Estas ações garantem a rastreabilidade de todo e qualquer procedimento realizado durante o andamento do estudo, o que possibilita um processo de desenvolvimento mais fluido com melhores resultados (HOMMA, et al., 2003).

Posteriormente, os estudos pré-clínicos começam a ser realizados para verificar toxicidade, número de doses, estudo de dose-resposta, via de inoculação e desenvolver a vacina experimental para uso em estudos clínicos, através de procedimentos aplicados a animais de laboratório. Os estudos em animais preconizam a utilização segura do produto em seres humanos, ou seja, a segurança clínica é analisada através do máximo de dados obtidos nas atividades com os animais, com o intuito de garantir um risco mínimo na aplicação do produto em seres humanos. Vale ressaltar a importância da identificação de modelos animais adequados ao antígeno, uma vez que devem ser relevantes para o estudo em questão. Nesta etapa, através de pessoal especializado e instalações adequadas, as atividades são realizadas e é imprescindível o desenvolvimento de uma monografia⁹ do produto e de um dossiê que especifique dados, metodologia de produção, testes de controle de qualidade, resultados e testes pré-clínicos, por exemplo. Tais protocolos devem ser desenvolvidos levando em consideração diversos aspectos importantes que garantam um

⁹ Documento básico para o registro da vacina; inclui informações acerca da doença contemplada pela vacina, documentação laboratorial, formulação da vacina, dados pré-clínicos e clínicos.

desenvolvimento seguro e eficaz. É importante destacar que qualquer alteração no processo produtivo acarreta, obrigatoriamente, na realização de novos estudos pré-clínicos para avaliar as novas condições utilizadas (HOMMA, et al., 2003).

A partir disso, se os estudos pré-clínicos tiverem resultados satisfatórios, é desenvolvida uma vacina experimental para uso nos estudos clínicos, que acontecerão posteriormente. Nesse caso, já se faz uso de instalações que atendam às normas e procedimentos das Boas Práticas de Fabricação (BPF), conhecidas como plantas piloto. O uso desta regulamentação preconiza um alto padrão de qualidade para uso de todos os equipamentos, insumos, Procedimentos Operacionais Padrão (POP), operações etc. Sendo assim, considerando as exigências rigorosas nas normas de BPF para as instalações de produção de material para uso em estudo clínico, tem-se como objetivo, ao final do processo, um produto de alta qualidade (HOMMA, et al., 2003).

Posteriormente, iniciam-se as etapas dos estudos clínicos, que visam avaliar, principalmente, segurança, imunogenicidade e eficácia da vacina candidata. Quando uma vacina aperfeiçoada está sendo estudada, ou seja, uma vacina que visa melhorar a resposta de outra vacina já existente, esta deve ser utilizada como referência (vacina comparadora), além da utilização do placebo¹⁰. Entretanto, aspectos éticos limitam o uso de placebos na área de vacinas e estimulam o emprego de vacinas desenvolvidas para outros patógenos, para que os voluntários possam se beneficiar da proteção contra doenças com importância epidemiológica no país. A partir desta etapa, é fundamental a atuação da Anvisa no que tange à aprovação de todos os procedimentos realizados anteriormente, garantindo o prosseguimento para aprovação/regulamentação das fases seguintes do processo de desenvolvimento da vacina e a “segurança, qualidade e padronização na condução da pesquisa e do produto investigacional” (Brasil, 2020). Tais estudos se dividem em três fases diferentes (I, II e III) e configuram um processo delicado e complexo, uma vez que envolve o estudo da vacina candidata em seres humanos e, conseqüentemente, alto rigor na inclusão e segurança dos participantes, que devem satisfazer os critérios de inclusão e são submetidos à coleta de amostras, sempre com base nas normas e procedimentos das Boas Práticas Clínicas (BPC). Vale ressaltar que no Brasil, a participação da pesquisa deve ocorrer de forma voluntária, e o participante tem direito de solicitar que seja retirado dos estudos a qualquer momento. Sendo assim, junto aos protocolos detalhados de cada fase dos estudos clínicos, deve-se anexar o termo "consentimento

¹⁰ Substância inerte empregada como se fosse um ativo, com o intuito de mimetizar a droga real a ser estudada e servir de comparação.

livre e esclarecido", que garante a adesão consentida e esclarecida do participante, incluindo informações e dados relevantes (como por exemplo, objetivos do estudo, possíveis eventos adversos, monitoramento após a vacinação etc.) descritos de forma fácil e simples para que a compreensão de todos seja plena. (HOMMA, et al., 2003; Brasil, 2020).

Os estudos clínicos de fase I são de menor duração e envolvem um pequeno grupo (20-30 pessoas) de adultos saudáveis; têm como objetivo, principalmente, avaliar a segurança da vacina candidata e, de forma preliminar, sua imunogenicidade, além de verificar respostas à dose e via de administração. É importante destacar que qualquer resultado que não seja satisfatório induz a necessidade de repetição dos mesmos estudos, com as alterações necessárias, para que o produto final tenha a mais alta qualidade possível (MITCHELL, PHILIPOSE, SANFORD, 1993; HOMMA, et al., 2003; PLOTKIN, et al., 2017; Brasil, 2020).

Após obter resultados satisfatórios nas etapas anteriores, os estudos clínicos de fase II são iniciados. Eles possuem maior duração e utilizam um grupo ampliado de voluntários (centenas de pessoas) com o intuito de produzir dados estaticamente significativos para os estudos desejados, visando avaliação da imunogenicidade e, em segundo plano, da reatogenicidade da vacina. O grupo estudado deve ser a população-alvo da vacina em desenvolvimento, com a inclusão de menores faixas-etárias e/ou de grupos de maior risco de forma gradual. Nesta etapa, há uma melhor avaliação da dose e da via de administração escolhidas anteriormente, com o intuito de alcançar uma resposta imunológica mais eficaz ao produto, que devem ser as mesmas que foram utilizadas na etapa anterior. Ressalta-se a importância da utilização de uma vacina comparadora, caso a pesquisa em andamento seja referente a um produto similar a outro existente no mercado (MITCHELL, PHILIPOSE, SANFORD, 1993; HOMMA, et al., 2003; PLOTKIN, et al., 2017; Brasil, 2020).

Posteriormente, ocorrem os estudos clínicos de fase III, ou os estudos de fase II/III, que utilizam um grupo de voluntários com milhares de pessoas que formam a população-alvo da vacina candidata, que será incluída na submissão do registro do produto, podendo conter grupos variados de indivíduos (crianças, idosos etc.). Tem-se como principal objetivo a confirmação de eficácia, avaliando também a segurança do imunizante (avaliação de eventos adversos raros – mais dados sobre imunogenicidade). A eficácia é medida através da diferença de incidência da doença entre os vacinados e não vacinados, divididos previamente para receber imunizante ou placebo, respectivamente. Entretanto, quando não existem muitos casos de doença que possibilitem o

cálculo de eficácia, os estudos de fase II/III avaliam a imunogenicidade ampliada, em um maior número de voluntários. Ademais, por se tratar da última etapa antes do registro concedido pela Anvisa, a consistência de fabricação do produto é confirmada através de testes de controle de qualidade, nesse caso, do produto final, garantindo, também, sua estabilidade, o que valida os processos, testes analíticos do produto etc. A utilização da vacina comparadora, caso existente, é imprescindível para obtenção dos resultados finais, sempre visando um produto de alta qualidade e seguro para distribuição para toda a população (MITCHELL, PHILIPPOSE, SANFORD, 1993; HOMMA, et al., 2003; PLOTKIN, et al., 2017; DOUGLAS, SAMANT, 2018; Brasil, 2020).

Por fim, analisa-se a etapa de estudos clínicos como complexa, não-linear e extremamente delicada, considerando o manejo de material biológico e/ou dados pessoais de participantes voluntários e os diversos procedimentos e normas a serem seguidos, sempre com a supervisão e aprovação de órgãos regulatórios (Anvisa). Desta forma, configura-se um processo de alto custo e que demanda infraestrutura de saúde avançada, o que inclui equipe de profissionais e laboratórios especializados, de acordo com normas de BPC. Além da integralidade entre as etapas, que pode ser observada no caso de otimização de algum processo, havendo a necessidade de retorno à etapa anterior, uma vez que todos os processos novos devem ser validados e aprovados antes que haja o avanço para a etapa seguinte. Existe também a possibilidade de sobreposição das fases de estudo, como por exemplo fase I/II ou fase II/III, de forma concomitante à geração de novos dados (HOMMA, et al., 2003; Brasil, 2020).

Após a conclusão dos estudos clínicos, o registro da vacina acontece através da submissão e aprovação do produto por meio dos órgãos regulatórios vigentes do local, no caso do Brasil, a Anvisa. Esta etapa acontece após a obtenção de resultados satisfatórios na fase III e é necessária a elaboração de um documento a ser submetido à Anvisa, possibilitando o registro do produto contendo informações pertinentes como a monografia do produto, dados sobre a termoestabilidade da vacina, prazo de validade, bula, responsável técnico pelo desenvolvimento etc. A partir disso, constata-se a qualidade do produto através de testes que validam as condições citadas anteriormente, além de revisar documentação contendo métodos de fabricação e analíticos, validar instalações, equipamentos etc. Esta documentação tem o objetivo de desenvolver protocolos de produção e liberação de lotes do produto licenciado para uso comercial, entre toda a população. O que no caso do Brasil acontece, na maioria das vezes, através do PNI, mediado por instalações do

SUS, que fornece saúde por meio de vacinas de forma universal para toda a população (HOMMA, et al., 2003; PLOTKIN, et al., 2017).

Por fim, os estudos de fase IV caracterizam estudos de grande porte que focalizam o período de pós-comercialização (após registro da vacina – médio/longo prazo). Estes estudos também são conhecidos como estudos de farmacovigilância, que têm como objetivo principal o monitoramento dos efeitos da vacinação após aplicação em larga escala na população-alvo, além de analisar regularmente instalações de fabricação e análises. Nesta fase são coletadas informações sobre segurança e efetividade da vacina sob condições “normais” (não-estudo), ou seja, o impacto determinado pelo uso sobre a morbidade da doença em questão. Para garantir a consistência do uso da vacina, é feita uma comparação com resultados previstos durante os estudos clínicos/processo de finalização e liberação do produto. Neste sentido, o PNI possui o Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação, propiciando um melhor conhecimento acerca dos problemas envolvidos nas vacinações disponibilizadas pelo Programa (MITCHELL, PHILIPPOSE, SANFORD, 1993; HOMMA, et al., 2003; PLOTKIN, et al., 2017; DOUGLAS, SAMANT, 2018; Brasil, 2020).

Conclui-se que as etapas de desenvolvimento de uma vacina, observadas na figura 5, configuram um processo longo, em torno de 10 a 15 anos, complexo, de alto custo e minucioso no que se refere ao cumprimento de normas e procedimentos cada vez mais exigentes, que necessitam de equipes multidisciplinares e diferentes para que seja possível atender a todos os requerimentos de regulamentação, garantindo, assim, um desenvolvimento seguro e um produto final eficaz e de alta qualidade. Porém, vale ressaltar que o aumento na demanda por vacinas e os avanços tecnológicos têm influenciado fortemente no desenvolvimento de novas vacinas e tecnologias de fabricação, resultando em um aprimoramento nas tecnologias de obtenção de vacina. Citam-se como exemplo as vacinas destinadas a Covid-19, que foram desenvolvidas em tempo recorde e com tecnologias inovadoras, como a vacina da Pfizer/BioNTech, que utiliza a tecnologia de RNA mensageiro (vacina de ácido nucleico). Ressalta-se ainda a importância das plataformas de tecnologia, que disponibilizam informações acerca de vacinas que já vêm sendo desenvolvidas há anos, e possibilitam, desta forma, um rápido desenvolvimento de novos produtos em situações sanitárias emergenciais. Sendo assim, é extremamente relevante compreender a complexidade das etapas de desenvolvimento de uma vacina para que o conhecimento científico seja cada vez mais disponibilizado de forma didática à população. Por isto, baseado nas informações coletadas na

revisão bibliográfica deste trabalho, foi elaborado um encarte educativo sobre as etapas de desenvolvimento de uma vacina, contendo uma linguagem de fácil acesso aos adolescentes e adultos, com o objetivo de facilitar a compreensão do processo necessário ao desenvolvimento tecnológico de uma vacina (Apêndice 1) (HOMMA, et al., 2003; PLOTKIN, et al., 2017; RAPPUOLI, HANON, 2018; Brasil, 2020).

6. CICLO DE DESENVOLVIMENTO DA VACINA MENINGOCÓCICA C CONJUGADA BRASILEIRA

A doença meningocócica (DM) é resultado de uma infecção invasiva causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*). Este patógeno exclusivamente humano, possui um alto poder de disseminação e um amplo espectro clínico, incluindo meningite¹¹, meningococemia¹² ou ambas, sendo a meningite a manifestação clínica mais frequentemente observada, tendo como principais sintomas febre, dor de cabeça, fotofobia, mialgias e mal-estar e possuindo rápido curso de progressão (HARRISON, *et al.*, 2013; BEREZIN, 2015). As características de *N. meningitidis* e a sua classificação em grupos foram mencionadas na introdução da monografia (item 1). Os grupos A, B, C, W, X e Y são responsáveis por praticamente todos os casos de DM no mundo. Vale ressaltar que a cápsula polissacarídica é o principal fator de virulência do patógeno em questão, esta estrutura permite a invasão do trato respiratório do hospedeiro, potencializando o desenvolvimento da doença. No Brasil, a incidência dessa doença é de 1,8 casos para cada 100.000 habitantes, sendo os grupos mais prevalentes B e C. O grupo C é responsável por 55,6% dos casos que são notificados, enquanto os grupos B, W e Y são responsáveis por 32,1%, 8,7% e 3,4%, respectivamente, pelos demais casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE / SVS, 2015; SINAN, 2021).

Epidemias de meningite meningocócica foram primeiramente descritas em 1805 em Genebra, Suíça, e, deste então, essa enfermidade vem impactando severamente toda a população mundial, tornando-se um problema de saúde pública global. No Brasil, a DM foi primeiramente descrita em 1906.

varia de acordo com as estratégias de imunização adotadas em cada local e variações naturais,

Figura 6 - Distribuição de *Neisseria meningitidis* grupos B, C e W no Brasil



Fonte: SINAN, 2021.

¹¹ Inflamação nas meninges (membranas que revestem o cérebro e a medula espinhal), nesse caso, causada pela *N. meningitidis*.

¹² Infecção generalizada, em que já se atingiu a corrente sanguínea, causada pela *N. meningitidis*.

destacando a importância do grupo capsular nas diversas incidências em todo o mundo E, assim como na maioria dos países, no Brasil ela é endêmica com surtos esporádicos durante todo o ano. Sendo assim, considerando o grave quadro epidemiológico, o elevado índice de mortalidade (10 a 20%) e o impacto positivo da vacinação nas taxas de incidência da doença, diversos governos incluíram em seus programas nacionais de imunização, as vacinas contra a DM. Ressalta-se a crescente substituição das vacinas polissacarídicas pelas vacinas conjugadas, o que possibilita a indução de resposta imunológica em crianças menores de 2 anos (SILVEIRA, et al., 2007; BASTOS, 2016; HARRISON, GRANOFF, POLLARD, 2018).

Deste modo, baseando-se na situação epidemiológica do país, em 2010, as autoridades brasileiras incluíram no PNI uma vacina meningocócica C conjugada (VMCC) de origem estrangeira, porém, com público-alvo formado apenas por crianças menores de 2 anos, não contemplando adolescentes e adultos jovens. Apesar disso, a partir da análise de surtos ocorridos no país, sendo a maioria associada ao grupo C, notou-se mudança na distribuição etária da doença, que passou a atingir um número maior de adolescentes e adultos jovens. Como efeito, motivada pelo caráter endêmico da doença e pela vasta experiência na área de vacinas polissacarídicas contra os meningococos, Bio-Manguinhos/Fiocruz vem desenvolvendo uma nova VMCC. Ela é obtida através do método de aminação redutiva modificado, que promove a conjugação química entre o polissacarídeo e a proteína carreadora protéica (anatoxina tetânica). Antes da reação de conjugação, os dois componentes sofrem um processo de ativação para introdução de grupamentos funcionais e consequente aumento da eficácia de reação. Para que isso aconteça de forma eficaz, é de extrema importância compreender que a potência desse tipo de vacina depende diretamente da eficácia do processo de conjugação, que deve ser feito de forma a preservar a integridade da molécula conjugada durante o período de validade. Sendo assim, fatores adversos que afetem a estabilidade do conjugado podem diminuir a eficácia e, conseqüentemente, a qualidade da vacina; e por isso, diversos testes físico-químicos são usados durante todo o processo de desenvolvimento como controle de qualidade em processo e no produto final, para garantir, não só efetividade em todas as etapas do desenvolvimento, mas também conformidade entre especificações de fabricação e consistência nos lotes produzidos (SILVEIRA, 2007; BASTOS, et al., 2015; BASTOS, 2016; BASTOS, et al., 2017).

A partir disso, é possível analisar o processo de desenvolvimento da VMCC brasileira, produzida localmente por Bio-Manguinhos/Fiocruz, como complexo e multidisciplinar, uma vez

que, quando a vacina for registrada, será pioneira no desenvolvimento autóctone de uma vacina no país (SILVEIRA, 2007). Além disto, este projeto proporcionou o investimento na capacitação profissional de um grupo multidisciplinar apto a trabalhar desde a escala de bancada até a escala industrial, resultando em uma vasta produção científica.

O ciclo de desenvolvimento dessa vacina já ocorre há mais de 20 anos. Com base em determinações internas da Instituição, ele foi dividido de maneira geral da seguinte forma: pré-desenvolvimento (nível I), desenvolvimento experimental (nível II), produção de lotes piloto (nível III) e estudos clínicos (nível IV) (BASTOS, 2016).

O nível I do projeto começou em janeiro de 2000 e passou por diversas etapas até maio de 2004. Inicialmente, como parte do pré-desenvolvimento, houve a definição de um sistema teste que serviu de base para a elaboração de um Estudo de Viabilidade Técnica e Econômica (EVTE); a partir disso, em 2004, ocorreu a etapa da prova princípio que antecede o início do desenvolvimento experimental (nível II) (BASTOS, 2016).

O nível II iniciou no mesmo ano de 2004, no mês de agosto, a partir da definição de métodos de controle de qualidade que, uma vez desenvolvidos, foram empregados para o estabelecimento do processo de produção. Em seguida, em dezembro de 2006, os estudos pré-clínicos começaram a ser realizados, dando origem a uma atualização do EVTE em outubro de 2007. Porém, assim como acontece com a maioria dos processos de desenvolvimento de vacina, observou-se um paralelismo entre as etapas, considerando que o nível III (produção de lotes piloto) começou em novembro de 2005, antes que o nível II terminasse por completo (BASTOS, 2016).

Sendo assim, em 2005 a produção de lotes piloto foi iniciada com o escalonamento dos processos, incluindo as etapas de “upstream” e “downstream” dos bioprocessos; e em julho de 2006, foi demonstrada a consistência do processo através da produção de 3 lotes piloto. Em janeiro de 2008, ocorreu uma nova atualização no EVTE, que precedeu um estudo pré-clínico de avaliação da potência do lote de vacina em animais antes dos estudos clínicos de fase I. Entre os anos de 2010 e 2015, ocorreram estudos do ciclo de liofilização do produto; e entre os anos de 2013 e 2015, os estudos de estabilidade do IFA e do produto final (BASTOS, 2016). Baseado nestes estudos, em 2015, foi obtida a concessão de uma patente americana do processo de produção e purificação das vacinas meningocócicas conjugadas grupos A e C, tendo como inventores dois pesquisadores americanos e três pesquisadores de Bio-Manguinhos.

A partir do desenvolvimento tecnológico da vacina, os estudos clínicos (fases I, II e III) começaram a ser executados de forma integrada em 2006. Neste ano, a fase I (1º estudo de campo) utilizou um grupo de participantes saudáveis entre 18 e 50 anos, todavia, ele precisou ser interrompido devido ao aparecimento de eventos adversos inesperados. O processo de produção foi reavaliado e após a obtenção de um novo lote de vacina, foi iniciado outro estudo clínico de fase I (2º estudo de campo) em 2009 com a mesma faixa etária de jovens/adultos saudáveis utilizada anteriormente. Os resultados foram satisfatórios, uma vez que demonstraram ausência de eventos adversos importantes e altos títulos de IgG com atividade bactericida elevada, utilizando como vacina comparadora uma vacina comercial produzida pela BAXTER (atual Pfizer) (BASTOS, 2016).

Em seguida, os estudos clínicos de fase II começaram a ser executados em grupos de participantes com idade de 1 a 9 anos. Foram concluídos em 2011 e demonstraram ausência de eventos adversos importantes, já no que tange à imunogenicidade, a VMCC de Bio-Manguinhos apresentou soroconversão global satisfatória, porém inferior à da vacina similar comercial usada como referência (BAXTER). Desta forma, foi realizada uma fase II complementar (2012) que visou uma imunização adicional das crianças para avaliação de memória e persistência dos anticorpos induzidos. Após dose única das duas vacinas, a queda da imunidade foi rápida, tendo sido mais acentuada no grupo da vacina em teste. Após revacinação, a resposta imunológica tipo *booster*, com ambas as vacinas, demonstrou que foi induzida memória imunológica altamente eficaz (BASTOS, 2016).

Em função destes resultados, foi necessária uma otimização do processo produtivo que contemplou a taxa de conjugação para melhoria da resposta imunológica e o estabelecimento do processo de produção e de um novo processo de purificação do polissacarídeo, com o aumento de 6 vezes no rendimento. Em seguida, foi realizado o escalonamento da produção da vacina para obtenção de lotes industriais produzidos em BPF (BASTOS, 2016).

Em 2014, seguindo exigência da Anvisa, após definição da nova metodologia de purificação do polissacarídeo e da otimização da taxa de conjugação, foi realizado o 3º estudo de campo de fase I, após a formulação, envase e controle de 3 lotes da vacina liofilizada e 3 lotes de diluente, em comparação com a vacina comercial da BAXTER. A análise dos soros dos voluntários foi realizada em 2015 e os resultados de reatogenicidade demonstraram ausência de eventos adversos

importantes e imunogenicidade similar para ambas as vacinas, com elevada soroconversão (BASTOS, 2016).

Por fim, estudos clínicos de fase II/III tiveram início em 2018 com grupos de participantes de diversas faixas etárias (1 a 10 anos, 11 a 19 anos e crianças menores de 1 ano), além da utilização da vacina adsorvida meningocócica C (Conjugada-CRM197) – FUNED/GSK como comparadora, incluída no PNI. Em 2021 esta fase foi concluída, com a inclusão de todos os voluntários e obtenção de todas as amostras.

Atualmente, as amostras coletadas estão sendo analisadas e o projeto está aguardando disponibilidade na área produtiva de Bio-Manguinhos para a produção dos lotes de consistência da vacina e diluente, com validação concorrente, e posterior submissão do registro do produto à Anvisa. Vale lembrar que todas as etapas do projeto requisitaram rigorosos testes de controle de qualidade em processo e do produto final que garantissem a qualidade, através deles foi possível garantir o progresso seguro do projeto.

Concluindo, define-se, de forma geral, as etapas de produção de uma vacina conjugada através das seguintes etapas: suspensão da bactéria; semeadura em meio sólido; pré-cultivos em meio líquido; cultivo em biorreator; purificação do polissacarídeo: líquido fermentado, separação do polissacarídeo do líquido, floculação/filtração – estocagem a -20°C; ativação do polissacarídeo e da proteína carreadora; conjugação do polissacarídeo; purificação do conjugado; obtenção do IFA; controle de qualidade; processamento final: formulação, envase, liofilização, recravação, revisão e rotulagem; embalagem; armazenamento; mercado.

Em suma, ao analisar o quadro epidemiológico da DM no Brasil, a gravidade das manifestações clínicas e alta transmissibilidade da *N.meningitidis*, conclui-se que a imunização através da vacina é essencial para garantir memória imunológica, imunidade de rebanho e, conseqüentemente, proteção a longo prazo contra a doença. Sendo assim, o desenvolvimento de vacinas bacterianas é importante pois pode prevenir infecções de diversos patógenos resistentes a medicamentos, reduzir diretamente o consumo de antibióticos e, por conseguinte, o desenvolvimento de resistência do microrganismo, além de proteger indivíduos de todas as idades (POOLMAN, 2020).

Ademais, levando em consideração o alto-custo do processo de uma vacina, principalmente quando ocorre a transferência de tecnologia de empresas farmacêuticas estrangeiras, destaca-se a importância do desenvolvimento autóctone, principalmente, de uma vacina para prevenção de uma doença relevante em determinada população, como é o caso da vacina meningocócica C conjugada.

Desta forma, é de extrema importância o estabelecimento de uma plataforma nacional para atender o PNI, com o desenvolvimento de vacinas acessíveis para ampliação da imunização da faixa etária mais susceptível à doença, de forma a combater as altas taxas de mortalidade e o sério problema público que a DM configura (HOMMA, et al., 2003; DE SOUZA, 2013; PLOTKIN, et al., 2017; RAPPUOLI, HANON, 2018; Brasil, 2020).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O contexto de saúde pública no Brasil, apesar das adversidades originadas principalmente da negligência governamental, possui um sistema universal de saúde que provém acesso à saúde para toda a população, abrangendo dos grupos mais remotos aos mais urbanos. Sendo assim, é fundamental o investimento no SUS o que, conseqüentemente, resulta maior prioridade dada ao fornecimento de qualidade de vida para a população brasileira. Concomitantemente, o PNI, o programa de imunizações mais bem sucedido do mundo, atua em conjunto ao SUS na garantia da saúde através das vacinações em massa, considerando que as vacinas são a intervenção em saúde mais eficaz no que tange ao aumento de expectativa de vida e garantia de qualidade de vida.

Sendo assim, considerando a importância da ação das vacinas, tal processo de desenvolvimento é aprimorado de acordo com os avanços científicos no campo da vacinologia, que também atuam de forma ativa no desenvolvimento de novas tecnologias de vacina, possibilitando a proteção da população de novas doenças imunopreveníveis. Em concomitância, o rigor na validação e regulamentação dos métodos e procedimentos progride de modo a garantir a liberação de um produto seguro e eficaz que possa cumprir os resultados previstos nas etapas de estudo clínico.

A partir disso, exemplifica-se tal processo através da análise do ciclo de desenvolvimento da vacina meningocócica C conjugada brasileira, produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz com início em 2000, evoluindo até os dias atuais, onde o estudo se encontra em etapa de análise das amostras coletadas na última fase do estudo clínico, no ano de 2021. Destaca-se a importância do desenvolvimento desse projeto, uma vez que, caso obtenha registro do produto pela Anvisa, fornecerá ao PNI a primeira vacina produzida de forma totalmente autóctone, resultando em uma vacina com um preço acessível ao Programa, além de promover autonomia na produção, podendo garantir o abastecimento do CNV. Ao mesmo tempo, o investimento no desenvolvimento autóctone viabiliza a capacitação de uma equipe profissional especializada nos procedimentos abordados, permitindo o desenvolvimento de produtos futuros que abordem etapas similares.

Nesse sentido, através do encarte elaborado no presente projeto, pretende-se disseminar o conhecimento adquirido na revisão de literatura realizada, conscientizando o público-alvo acerca da complexidade do desenvolvimento tecnológico de uma vacina e, ao mesmo tempo, combatendo os ideais negacionistas que vêm permeando cada vez mais a sociedade brasileira. Contribuindo assim, através do acesso fácil, rápido e eficaz a um produto com linguagem simples e didática e

possibilitando a compreensão plena da população. Agindo de acordo com a responsabilidade social da comunidade científica no que tange a defesa e promoção da compreensão do valor da vacinação (RAPPUOLI, SANTONI, MANTOVANI, 2019).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, Antonio P. R. et al. Desenvolvimento e produção de vacinas para uso humano. In: **Biotecnologia Industrial-Vol. 3: Processos fermentados e enzimáticos**. Urgel de Almeida Lima. (Eds.), Blucher, p. 427-463, 2019.

BASTOS, Renata Chagas et al. Brazilian meningococcal C conjugate vaccine: Scaling up studies. **Vaccine**, v. 33, n. 35, p. 4281-4287, 2015.

BASTOS, R. C. **Escalonamento da produção de uma nova vacina meningocócica c conjugada**. 2016. 206 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2016.

BASTOS, Renata Chagas et al. Brazilian meningococcal C conjugate vaccine: physicochemical, immunological, and thermal stability characteristics. **Glycoconjugate Journal**, v. 35, n. 1, p. 3-13, 2017.

BEREZIN, E. N. **Epidemiologia da infecção meningocócica**. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2015. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/publicacoes/Folheto_Meningite_Fasciculo1_111_115.pdf. Acesso em 15 mar. 2022.

Biblioteca de Saúde Pública, Fiocruz, Rio de Janeiro. **O que é Saúde Pública?** Disponível em: <http://www.fiocruz.br/bibsp/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=107>. Acesso em: 5 jul. 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégico em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Relatório Técnico – Monitoramento de vacinas em desenvolvimento contra Sars-CoV-2**. Brasília, Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/ptbr/coronavirus/vacinas/pdfs/20201030_cgpcclin_decit_sctie_ms_relatorio_tecnico_monitoramento_vacinas_sars-cov-2_final-1.pdf. Acesso em: 22 mar. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. **Sistema Único de Saúde (SUS): princípios e conquistas**. Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2000. 44 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sus_principios.pdf. Acesso em: 23 fev. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 236 p.: il. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/sismob2/pdf/programaimunizacao/Programa_Nacional_Imunizacoes_pni40.pdf. Acesso em: 23 fev. 2022.

Centro Brasileiro de Estudos de Saúde (CEBES). **Muito pouco desenvolvimento de tecnologia original autóctone (de vacina) tem sido observado até hoje**. Disponível em: <http://cebes.org.br/2020/04/tecnologias-de-ponta-terao-cada-vez-menos-possibilidade-de-ser-compradas-e-transferidas/>. Acesso em: 30 jul. 2021.

COSTA, Ana Maria; RIZZOTTO, Maria Lucia Frizon; LOBATO, Lenaura de Vasconcelos Costa. **Na pandemia da Covid-19, o Brasil enxerga o SUS**, 2020.

CUNNINGHAM, Anthony L. et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. **Vaccine**, v. 34, n. 52, p. 6655-6664, 2016.

DELANY, Isabel; RAPPUOLI, Rino; DE GREGORIO, Ennio. Vaccines for the 21st century. **EMBO molecular medicine**, v. 6, n. 6, p. 708-720, 2014.

DE SOUZA, Iaralice Medeiros et al. Single validation of CE method for determining free polysaccharide content in a Brazilian meningococcal C conjugate vaccine. **Electrophoresis**, v. 34, n. 22-23, p. 3221-3226, 2013.

DOMINGUES, Carla Magda Allan Santos et al. 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

DOUGLAS, R. Gordon; SAMANT, Vijay B. The vaccine industry. In: **Plotkin's Vaccines**. Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, Paul A. Offit & Kathryn M. Edwards. (Eds.), Elsevier Health Sciences, p. 41, 2018.

Governo Federal, Ministério da Saúde. **O Programa Conecte SUS**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-digital/o-programa-conecte-sus/o-programa-conecte-sus#:~:text=Conecte%20SUS%2C%20institucionalizado%20pela%20Portaria,Sa%C3%BAde%20Digital%20para%20o%20Brasil>. Acesso em: 23 fev. 2022.

Governo Federal, Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Imunizações - Vacinação**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/programa-nacional-de-imunizacoes-vacinacao>. Acesso em: 24 jan. 2021.

HARRISON, Lee H.; GRANOFF, Dan M.; POLLARD, Andrew J. Meningococcal capsular group A, C, W, and Y conjugate vaccines. In: **Plotkin's vaccines**. Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, Paul A. Offit & Kathryn M. Edwards. (Eds.), Elsevier, 2018. p. 619-643. e11.

HARRISON, O. B., CLAUS, H., JIANG, Y., BENNETT, J. S., BRATCHER, H. B., JOLLEY, K. A., CORTON, C., CARE, R., POOLMAN, J. T., ZOLLINGER, W. D., FRASCH, C. E., STEPHENS, D. S., FEAVERS, I., FROSCH, M., PARKHILL, J., VOGEL, U., QUAIL, M. A., BENTLEY, S. D., e MAIDEN, M. C. **Description and nomenclature of Neisseria meningitidis capsule locus**. *Emerg Infect Dis.* 19, 566–573, 2013.

HOMMA, A. *et al.* **Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil**. Rio de Janeiro: 2003.

HOMMA, A. *et al.* **Vacinas e Vacinação no Brasil: horizonte para os próximos 20 anos.** 1ª ed. Rio de Janeiro: Edições Livres, 2020.

Instituto Butantan. **Imunização, uma descoberta da ciência que vem salvando vidas desde o século XVIII.** Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/imunizacao-uma-descoberta-da-ciencia-que-vem-salvando-vidas-desde-o-seculo-xviii>. Acesso em: 14 mar. 2022.

LIMA, Adeânio Almeida; DOS SANTOS PINTO, Edenise. **O contexto histórico da implantação do Programa Nacional de Imunização (PNI) e sua importância para o Sistema Único de Saúde (SUS).** *Scire Salutis*, v. 7, n. 1, p. 53-62, 2017.

MACHADO, Maria de Fátima Antero Sousa et al. Integralidade, formação de saúde, educação em saúde e as propostas do SUS: uma revisão conceitual. **Ciência & saúde coletiva**, v. 12, p. 335-342, 2007.

MITCHELL, Violaine S.; PHILIPPOSE, Nalini M.; SANFORD, Jay P. Stages of Vaccine Development. In: **The children's vaccine initiative: achieving the vision.** (Eds) The National Academies Press. Washington, DC, 1993.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações. 30 Anos. Série C. Projetos e Programas e Relatórios.** Brasília; 2003.

PLOTKIN, Stanley et al. The complexity and cost of vaccine manufacturing—an overview. **Vaccine**, v. 35, n. 33, p. 4064-4071, 2017.

PLOTKIN, Susan L.; PLOTKIN, Stanley A. A short history of vaccination. In: **Vaccines.** Stanley A. Plotkin & Walter A. Orenstein. (Eds.), Elsevier Health Sciences, v. 5, p. 1-16, 2004.

POLLARD, Andrew J.; BIJKER, Else M. **A guide to vaccinology: from basic principles to new developments.** *Nature Reviews Immunology*, v. 21, n. 2, p. 83-100, 2021.

POOLMAN, Jan T. **Expanding the role of bacterial vaccines into life-course vaccination strategies and prevention of antimicrobial-resistant infections.** *npj Vaccines*, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2020.

PONTE, Gabriella. **Programa Nacional de Imunizações comemora 48 anos.** Portal Fiocruz, 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/programa-nacional-de-imunizacoes-comemora-48-anos>. Acesso em: 23 fev. 2022.

RAPPUOLI, Rino; HANON, Emmanuel. Sustainable vaccine development: a vaccine manufacturer's perspective. **Current opinion in immunology**, v. 53, p. 111-118, 2018.

RAPPUOLI, Rino; SANTONI, Angela; MANTOVANI, Alberto. Vaccines: an achievement of civilization, a human right, our health insurance for the future. **The Journal of experimental medicine**, v. 216, n. 1, p. 7, 2019.

RAUCH, Susanne et al. New vaccine technologies to combat outbreak situations. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1963, 2018.

SILVEIRA, I. A. F. B. et al. Characterization and immunogenicity of meningococcal group C conjugate vaccine prepared using hydrazide-activated tetanus toxoid. **Vaccine**, v. 25, n. 41, p. 7261-7270, 2007.

SILVEIRA, I. A. F. B. **Obtenção, caracterização físico-química e avaliação imunológica de vacinas conjugadas de polissacarídeo meningocócico sorogrupo C com toxóide tetânico.** 2007. Tese (Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Imunologia) – Instituto de Microbiologia Prof. Paulo Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.

SINAN Health. BMo. **Notifiable Diseases Information System –Sinan 2021.** <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe/sinannet/cnv/meninbr.def>. Acesso em: 2 fev. 2021.

Sociedade Brasileira de Pediatria. **Guia prático de atualização**. Departamento Científico de Imunizações, 2021. Disponível em: [22908d-GPA-Vacinas COVID19 - Atualizacao.indd \(sbp.com.br\)](#).

TEIXEIRA, Carmen. Os princípios do sistema único de saúde. **Texto de apoio elaborado para subsidiar o debate nas Conferências Municipal e Estadual de Saúde**. Salvador, Bahia, 2011.

TEMPORÃO, José Gomes. **O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento**. História, ciências, saúde-manguinhos, v. 10, p. 601-617, 2003.

TONJUM, T. Neisseria, p 1–48. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (ed), **Manual of clinical microbiology, 5th ed American Society for Microbiology**, Washington, DC, 2015.

APÊNDICE 1. ENCARTE EDUCATIVO SOBRE AS ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA

