

**VACINA FEBRE AMARELA (ATENUADA): A EVOLUÇÃO DAS
METODOLOGIAS DE DOSEAMENTO VIRAL PARA O CONTROLE
DA QUALIDADE**

**VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA (ATENUADA):
EVOLUCIÓN DE LAS METODOLOGÍAS DE DOSIFICACIÓN VIRAL
PARA EL CONTROL DE CALIDAD**

**YELLOW FEVER VACCINE (ATTENUATED): THE EVOLUTION OF
VIRAL DOSING METHODOLOGIES FOR QUALITY CONTROL**

Vanessa Álvaro Diniz
Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos,
Analista da Qualidade,
Laboratório de Controle Microbiológico,
Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3187-6729>,
E-mail: vanessa.diniz@bio.fiocruz.br

Daniel da Silva Guedes Junior
Doutor em Ciências Veterinárias,
Tecnologista em Saúde Pública,
Departamento de Controle de Reativos para Diagnóstico,
Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7088-154X>,
E-mail: daniel.guedes@bio.fiocruz.br

Marcelo Luiz Lima Brandão
Doutor em Vigilância Sanitária,
Pesquisador em Saúde Pública,
Laboratório de Controle Microbiológico,
Bio-Manguinhos/Fiocruz, RJ, Brasil,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1121-7312>,
E-mail: marcelo.brandao@bio.fiocruz.br

ARTIGO CIENTÍFICO
Submetido em: 04.01.2024
Aprovado em: 09.01.2024

RESUMO: A febre amarela é uma doença viral transmitida por mosquitos infectados, principalmente os *Haemagogus* e *Aedes aegypti*. Apresenta três ciclos de transmissão: silvestre, intermediário e urbano. Destaca a reemergência da doença, particularmente no Brasil, com impactos na saúde pública. Atualmente, a maneira mais eficaz de prevenção da febre amarela ainda é a vacinação. Durante a pandemia de COVID-19, houve uma redução na administração da vacina contra a febre amarela, potencialmente aumentando os casos urbanos. A vacina atenuada, desenvolvida nos EUA em 1936, é produzida no Brasil pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) desde 1944. Este artigo descreve a produção da vacina, seus requisitos de qualidade e a evolução dos testes de potência, ressaltando a importância do controle de qualidade para garantir a eficácia e a segurança do produto. Destaca-se a expansão da capacidade produtiva de Bio-Manguinhos e os avanços na produção da vacina.

Palavras-chave: Febre amarela. Vacina. Controle de qualidade. Potência. Indústria farmacêutica.

RESUMEN: La fiebre amarilla es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos infectados, principalmente *Haemagogus* y *Aedes aegypti*. Tiene tres ciclos de transmisión: selvático, intermedio y urbano. Destaca la reemergencia de la enfermedad, sobre todo en Brasil, con repercusiones en la salud pública. Actualmente, la forma más eficaz de prevenir la fiebre amarilla sigue siendo la vacunación. Durante la pandemia de COVID-19, hubo una reducción en la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla, lo que potencialmente aumentó los casos urbanos. La vacuna atenuada, desarrollada en EE.UU. en 1936, es producida en Brasil por el Instituto de Tecnología Inmunobiológica (Bio-Manguinhos) desde 1944. Este artículo describe la producción de la vacuna, sus requisitos de calidad y la evolución de las pruebas de potencia, destacando la importancia del control de calidad para garantizar la eficacia y seguridad del producto. Se destacan la ampliación de la capacidad productiva de Bio-Manguinhos y los avances en la producción de vacunas.

Palabras clave: Fiebre amarilla. Vacuna. Control de calidad. Potencia. Industria farmacéutica.

ABSTRACT: Yellow fever is a viral disease transmitted by infected mosquitoes, mainly *Haemagogus* and *Aedes aegypti*. It has three transmission cycles: sylvatic, intermediate, and urban. It highlights the re-emergence of the disease, particularly in Brazil, with impacts on public health. Currently, the most effective way of preventing yellow fever is still vaccination. During the COVID-19 pandemic, there was a reduction in the administration of the yellow fever vaccine, potentially increasing urban cases. The attenuated vaccine, developed in the USA in 1936, has been produced in Brazil by the Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) since 1944. This article describes the production of the vaccine, its quality requirements, and the evolution of potency tests, highlighting the importance of quality control to guarantee the efficacy and safety of the product. It highlights the expansion of Bio-Manguinhos' production capacity and advances in vaccine production.

Keywords: Yellow fever. Vaccine. Pharmaceutical industry. Quality control. Pharmaceutical industry.

1 INTRODUÇÃO

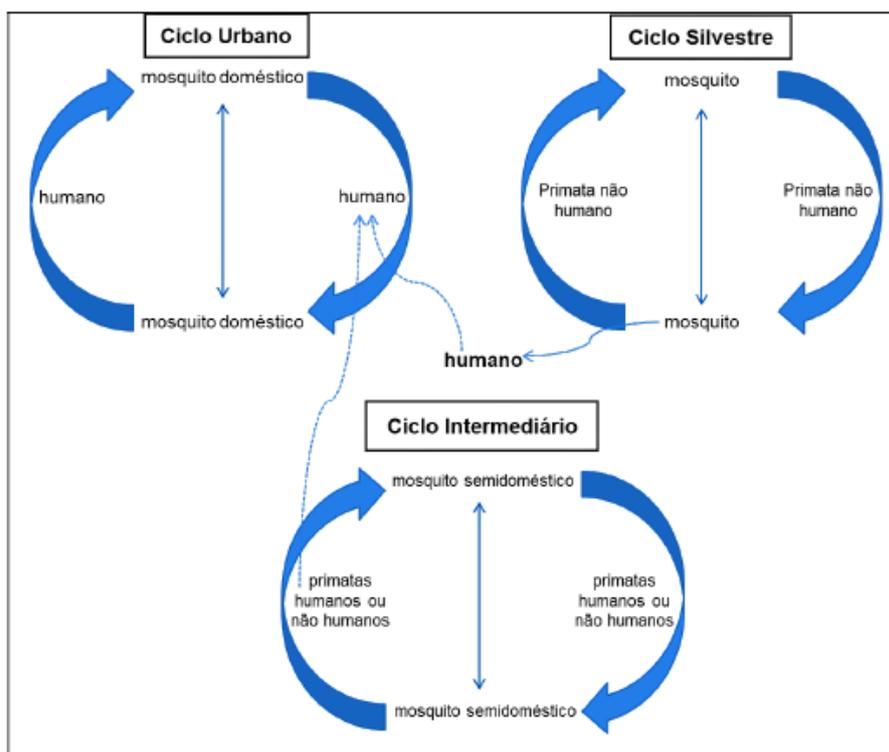
A febre amarela é uma doença infecciosa febril aguda, causada por um arbovírus da família Flaviviridae, sendo transmitida pela picada de mosquitos infectados, principalmente os mosquitos *Haemagogus* e *Aedes aegypti* (MONATH, 2005; BRASIL, 2023b; WHO, 2023).

Os sintomas iniciais incluem febre alta, calafrios, dor de cabeça, dor nas costas, dor muscular, náuseas, vômitos e fraqueza. Em alguns casos, os sintomas podem ser mais graves e

incluir icterícia (pele e olhos amarelados), sangramento e insuficiência renal e geralmente começam 3 a 6 dias após a picada do mosquito infectado (BRASIL, 2023b).

A febre amarela pode ser transmitida por mosquitos em três ciclos epidemiológicos diferentes: silvestre, intermediário e urbano, conforme ilustrado na Figura 1. No ciclo silvestre, os macacos são o principal reservatório do vírus da febre amarela. Quando picados por mosquitos selvagens infectados, os macacos transmitem o vírus a outros macacos. A transmissão ocasional a humanos também pode ocorrer, caso estes adentrem as áreas de mata. No ciclo intermediário, os mosquitos semi-domésticos podem infectar tanto macacos quanto pessoas. Já no ciclo urbano, o homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica. A transmissão do vírus ocorre de pessoa para pessoa, por meio da picada de mosquitos *A. aegypti* infectados (BRASIL 2023b; WHO, 2023).

Figura 1 - Ciclos de transmissão do vírus da febre amarela.



Fonte: Adaptado de Simões (2018).

Nas duas últimas décadas, foram registradas transmissões de febre amarela além dos limites da área considerada endêmica. Processos de reemergência do vírus da febre amarela produziram importante impacto na saúde pública (OPAS/OMS, 2022; BRASIL, 2023b, OPAS, 2023).

A febre amarela silvestre reemerge no Brasil de tempos em tempos, produzindo surtos de magnitude e extensão variáveis. Após a expansão da área de circulação viral ocorrida entre 2007 e 2009, quando o vírus atingiu as regiões Sudeste e Sul do país e causou mais de 100 casos da doença, iniciou seu monitoramento epidemiológico constante. No período de monitoramento 2014/2015, a reemergência do vírus da febre amarela foi registrada além dos limites da área considerada endêmica (OPAS/OMS, 2022; BRASIL, 2023b).

Registros de epizootias e casos humanos isolados na região Centro-Oeste (GO) e Sudeste (SP e MG) demonstraram o avanço da área de circulação do vírus, aproximando-se de grandes regiões metropolitanas densamente povoadas, com populações não vacinadas e infestadas por *A. aegypti*. Esta expansão da circulação do vírus está associada à ocorrência do ciclo silvestre da doença, não havendo nenhum indício da sua urbanização (OPAS/OMS, 2022; BRASIL, 2023b).

No período 2017/2018, foi registrado um dos eventos mais expressivos da história da febre amarela no Brasil. A dispersão do vírus alcançou a costa leste brasileira, na região do bioma Mata Atlântica, que abriga uma ampla diversidade de primatas não humanos e de potenciais vetores silvestres e onde o vírus não era registrado há décadas (OPAS/OMS, 2022; BRASIL, 2023b).

Mediante o exposto acima, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do MS iniciou em novembro de 2017 o monitoramento sazonal da febre amarela, no qual vem publicando boletins semanais com a atualização dos casos humanos notificados no País (OPAS/OMS, 2022; BRASIL, 2023b, OPAS, 2023).

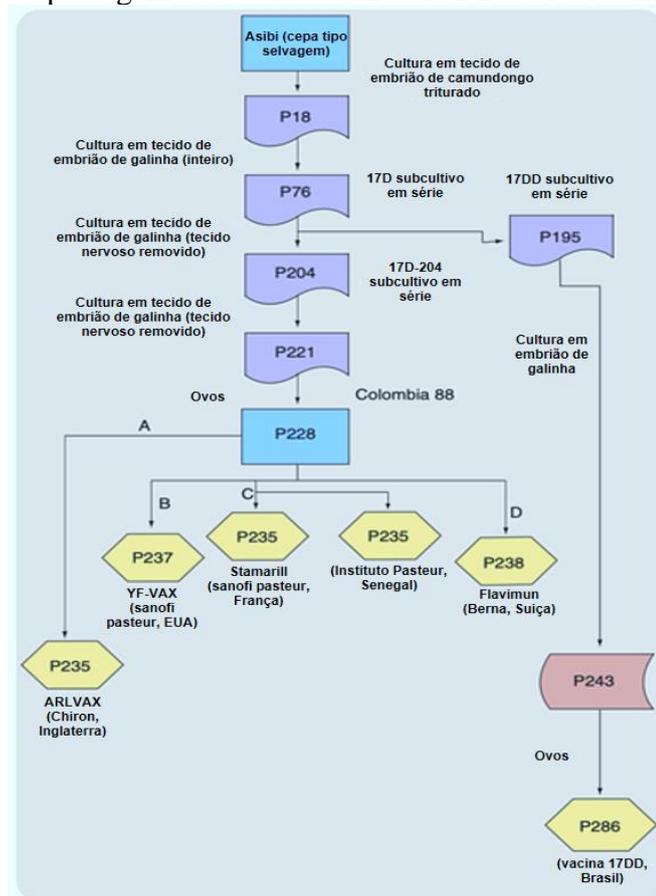
Um fato importante a ser mencionado, foi que durante a pandemia de Covid-19 no Brasil (abril/2020 a março/2021), ocorreu uma diminuição significativa no número de doses da VFA administrada em todo o país, o que pode favorecer o ressurgimento de casos de febre amarela urbana no país (SILVA et al., 2022).

O tratamento da febre amarela é apenas sintomático, ficando a conduta médica condicionada aos achados clínicos e laboratoriais, sendo a doença de notificação compulsória e imediata (BRASIL, 2023b). Atualmente, a maneira mais eficaz de prevenção da febre amarela ainda é a vacinação (WHO, 2023).

2 A VACINA DE FEBRE AMARELA

A VFA (atenuada) foi desenvolvida nos Estados Unidos da América (EUA), em 1936, a partir do vírus isolado em 1927, originária de sangue humano, proveniente da África Ocidental e denominado de cepa Asibi. Foram realizadas passagens sequenciais do vírus Asibi em culturas de tecido embrionário murino e, após 18 passagens, o vírus passou a ser cultivado em embrião de frango picado, sendo a partir da passagem 58, mantido em embrião de pinto, do qual cérebro e medula espinhal foram removidos. A partir desta passagem, o vírus passou a ser designado como subcultura 17D. Neste mesmo ano, iniciaram-se os estudos preliminares com esta vacina em humanos (THEILER; SMITH, 1937; MONATH, 2005). A série de subculturas 17D foi utilizada para fabricação de vacinas em diversos países, como pode ser observado na Figura 2.

Figura 2 – Histórico de passagem das vacinas 17D e 17DD de febre amarela.

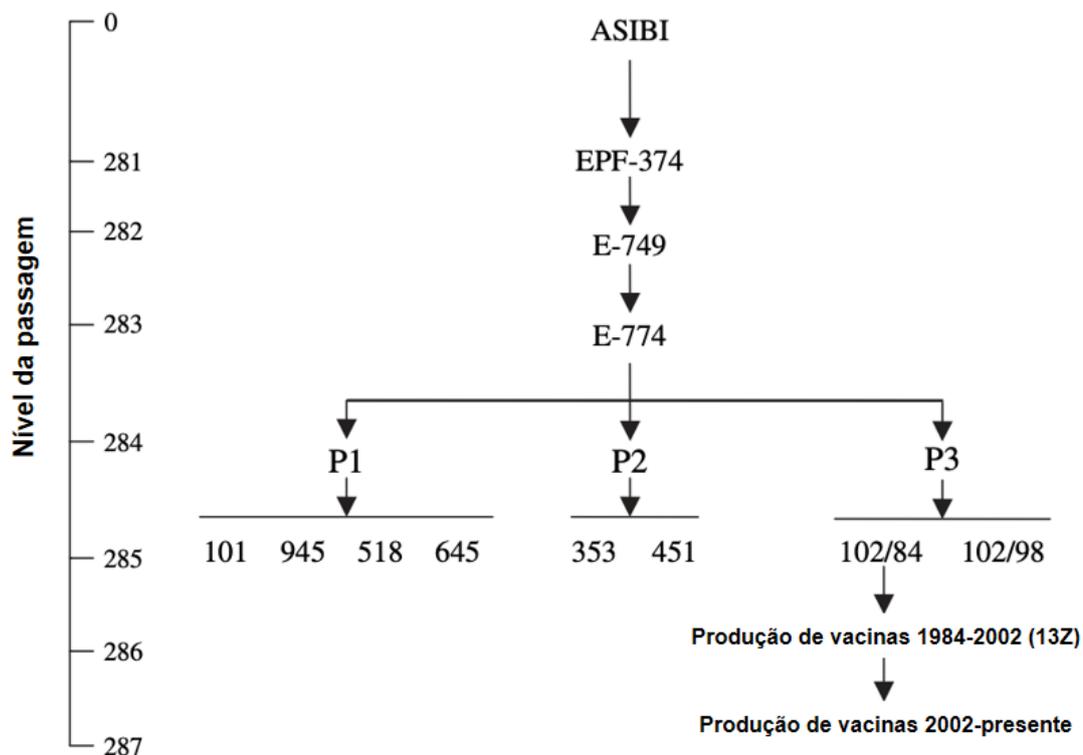


Legenda: As designações de letras (A – D) representam séries de passagens separadas de cepas 17D do ancestral comum Colômbia 88. Fonte: Ajório, 2021.

No Brasil, a VFA (atenuada) é produzida pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), que é a unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) responsável pela produção de vacinas, reativos e biofármacos, pesquisa de inovação e desenvolvimento tecnológico e realiza uma função estratégica no país por garantir autossuficiência em vacinas essenciais do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde (MS) (BIO-MANGUINHOS, 2023a). A produção é baseada no sistema de lote semente, que foi implementado com a finalidade de diminuir a variabilidade genética do vírus vacinal ao realizar as passagens (WHO, 1998, BENCHIMOL, 2001, POST et al., 2001, MARCHEVSKY et al., 2006).

Desde 1944, a cepa 17DD E.P. (*egg passage*) é a única empregada em vacinações no Brasil (BENCHIMOL, 2001). O lote semente EPF374 representa a 281º passagem do vírus Asibi em cultura e 38º passagem consecutiva em ovo embrionado de galinha. Passagens subsequentes realizadas exclusivamente em ovos embrionados deram origem ao lote semente E749 que, por sua vez, gerou o lote E774. Deste, nove lotes-semente foram produzidos - E-816, M1, M2, M3, M5, M6, P1, P2 e P3 – a partir da 41º passagem em ovos. O lote semente primário P3 foi utilizado para preparar o lote semente secundário 102/84. Este lote semente secundário foi utilizado para produção de vacinas comerciais entre 1984 e 2002. Neste período, foi produzido o lote de vacina 993FB013Z, referente a 286º passagem (43º passagem em ovos) que foi denominado lote semente trabalho e atualmente é utilizado como fonte de vírus para a produção de VFA (atenuada) em Bio-Manguinhos (Figura 3) (MARCHEVSKY et al., 2006).

Figura 3 – Histórico das passagens do vírus da febre amarela 17DD utilizados para a produção de vacinas no Brasil.



Fonte: Ajório, 2021.

Bio-Manguinhos tem sido o maior produtor mundial da VFA e o único produtor nacional que, além de suprir a demanda do PNI, exporta o excedente para governos e instituições públicas estrangeiras. Seguido pelo Sanofi Pasteur – França, e em menor escala China National Biotec Group - China, Bharat Biotech – Índia (WHO, 2023).

2.1 PRODUÇÃO DE VFA EM BIO-MANGUINHOS

A VFA (atenuada) é considerada segura e eficaz, e proporciona, em 95% dos vacinados, imunidade efetiva contra a doença no prazo de uma semana (WHO, 2023). Segundo o calendário básico de vacinação determinado pelo PNI, sendo indicada para pessoas com idade superior a 9 meses de idade que vivem ou viajam para áreas onde a febre amarela é endêmica (BRASIL, 2023a).

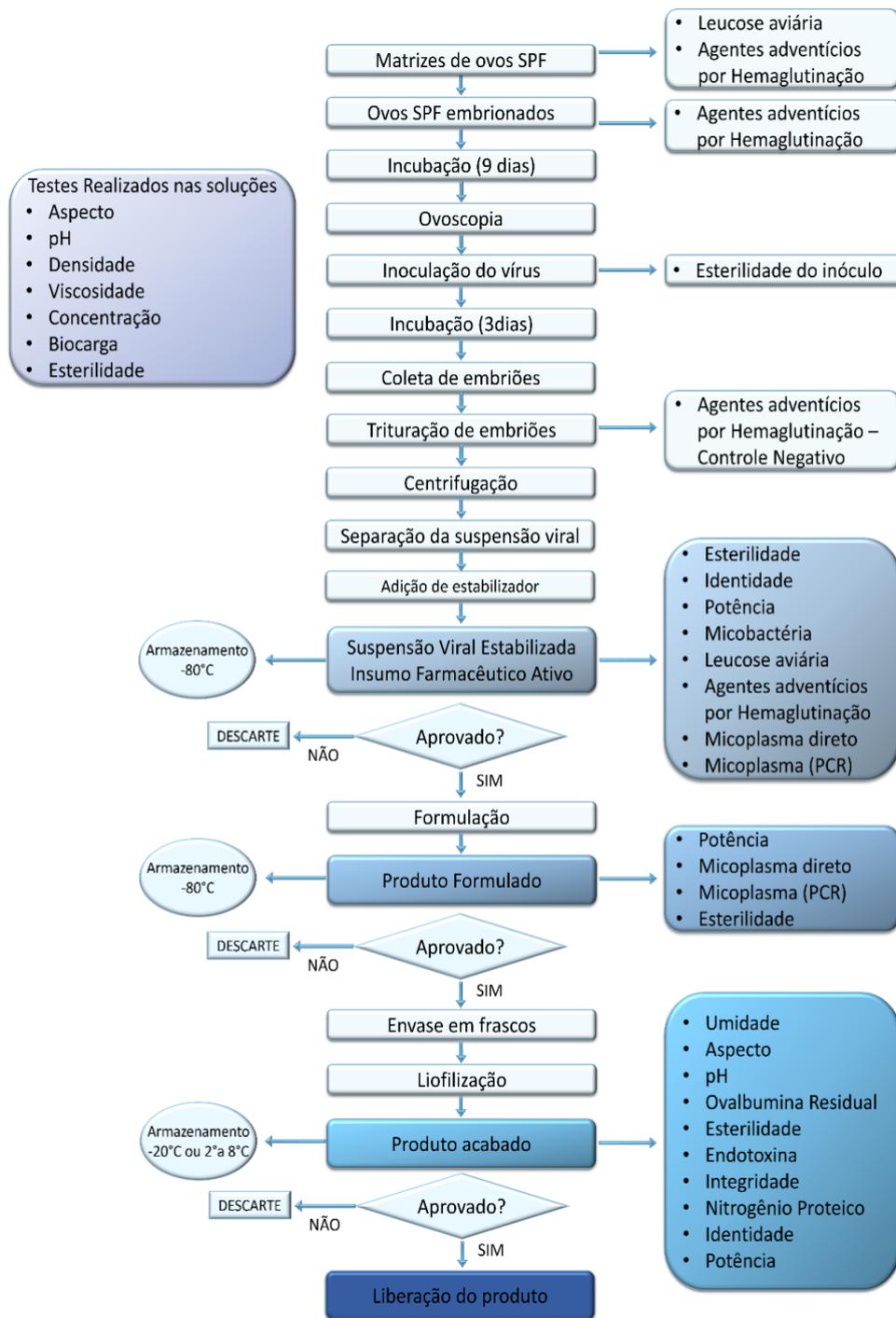
O Instituto é o principal fornecedor de vacinas do MS e sua produção é realizada a partir da previsão anual do PNI. A produção mensal da VFA é de 4 milhões de doses, entretanto possui capacidade para produzir até 9 milhões de doses por mês, o que representa 108 milhões de doses anuais (FIOCRUZ, 2017). O aumento da capacidade produtiva do instituto foi possível

devido a assinatura do acordo de transferência de tecnologia (TT) firmado entre Bio-Manguinhos e a indústria farmacêutica Libbs a fim de aumentar a capacidade de processamento final da VFA e atender a totalidade de doses solicitadas pelo MS. Bio-Manguinhos continuou produzindo o insumo farmacêutico ativo (IFA) estabilizado e manteve a responsabilidade pela formulação do produto, enquanto a empresa Libbs ficou responsável pelo envase, liofilização e embalagem das doses (FIOCRUZ, 2018).

Entretanto essa não é a única alternativa que Bio-Manguinhos está buscando para o aumento da sua capacidade produtiva. O Instituto vem trabalhando continuamente em parcerias para a construção do Complexo Industrial de Biotecnologia em Saúde (CIBS), em Santa Cruz, Zona Oeste do Rio de Janeiro, visando prioritariamente atender aos programas públicos nacionais de saúde como também a demanda externa das Nações Unidas (BIO-MANGUINHOS, 2023b). A construção servirá como apoio e sustentação para a ampliação do PNI, representando um marco nas iniciativas estratégicas do MS. O futuro CIBS abrigará o NCPFI, além das áreas dedicadas à garantia e controle da qualidade (CQ) e outras áreas de apoio à plena operação do complexo (BIO-MANGUINHOS, 2023b). Além disso, em 11 de novembro de 2023, foi assinado um Termo de Compromisso entre Bio-Manguinhos e a Administração Nacional de Laboratórios e Institutos de Saúde Dr. Carlos Malbrán (ANLIS), com o objetivo de capacitar a ANLIS a produzir e fornecer a VFA em território Argentino, visto que a doença é endêmica no país vizinho (FIOCRUZ, 2023).

A VFA é produzida a partir da inoculação do vírus vivo atenuado, subcepa 17DD, em ovos livres de germes e patógenos (SPF do inglês “specific pathogen free”), sendo imediatamente incubados, coletados e seus embriões triturados e centrifugados para a obtenção da suspensão, dando origem ao IFA, a qual será submetida posteriormente a etapa de formulação, onde ocorre a adição de estabilizadores, seguido ao envase e liofilização do produto a granel. (Figura 4). Todas as etapas descritas são testadas pelo Controle de Qualidade e, somente após a sua aprovação, os frascos de vacina podem ser rotulados e embalados (WHO, 1998; REISDÖRFER, 2011; BRASIL, 2019a,b).

Figura 4 – Fluxograma de produção e controle da VFA (atenuada) em Bio-Manguinhos.



SPF - livre de micro-organismos contaminantes.
 Fonte: Adaptado de REISDÖRFER, 2011.

Como a produção da VFA é uma tecnologia que utiliza processos biológicos, o qual possui uma variabilidade intrínseca, a natureza dos produtos intermediários não é constante. O cumprimento das recomendações estabelecidas pelas Boas Práticas de Fabricação (BPF) durante todas as etapas de produção é crítica (BRASIL, 2019a,b; 2022a).

2.2 REQUISITOS DE QUALIDADE

A fabricação de medicamentos biológicos envolve considerações específicas decorrentes da natureza dos produtos e dos processos, devendo seguir determinações estabelecidas pela legislação nacional. A produção de vacinas envolve processos e materiais biológicos, sendo que os processos biológicos apresentam variabilidade inerente, de modo que a extensão e a natureza dos produtos intermediários podem oscilar (BRASIL 2022a,b).

Os princípios de Gerenciamento de Risco de Qualidade são particularmente importantes para esta classe de medicamentos e devem ser utilizados para desenvolver a estratégia de controle em todas as etapas de fabricação, minimizando a variabilidade e reduzindo a possibilidade de contaminação e contaminação cruzada (BRASIL, 2022a,b).

O CQ está envolvido em todo o processo para garantir as BPF, iniciando na coleta de amostras, especificações dos produtos, execução de testes e procedimentos de liberação do produto, desde a matéria prima utilizadas em todas as etapas dos processos, de modo a garantir a qualidade do produto acabado que irá chegar à população (BRASIL 2022a). Possui como principal objetivo na produção de vacinas garantir que: 1) os ingredientes e os materiais utilizados na produção da vacina sejam de alta qualidade; 2) o processo de produção seja realizado de acordo com as normas e padrões estabelecidos; e 3) o produto acabado atenda aos requisitos de segurança e eficácia. O CQ deve ser realizado por uma equipe de especialistas, que utilizam uma variedade de métodos e técnicas para avaliar a qualidade das vacinas. Esses métodos podem incluir testes físico-químicos, microbiológicos e biológicos, onde os testes biológicos, em sua maioria, avaliam a potência da vacina e sua capacidade de gerar imunidade (BRASIL, 2022b).

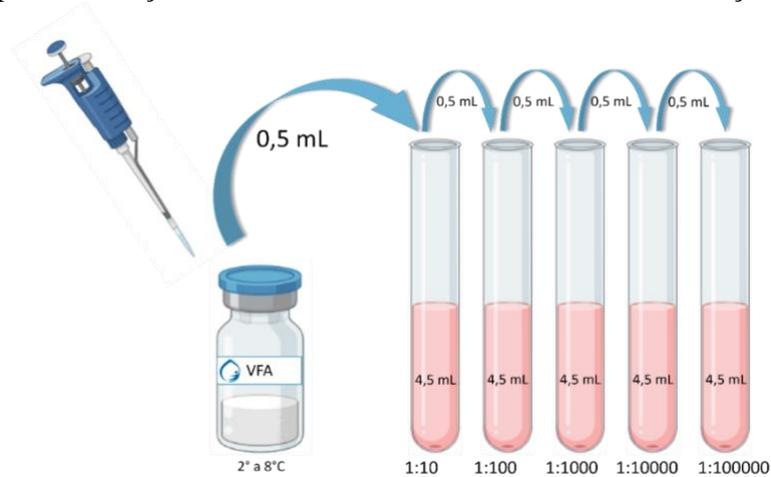
2.3 HISTÓRICO DO TESTE DE POTÊNCIA DA VFA

Inicialmente o teste de potência da VFA era realizado em camundongos da linhagem NIH ou Albino Suíço, de 3 a 4 semanas de idade, com peso variando entre 11 a 14 g que, sob anestesia, eram inoculados de forma intracerebral; 0,03 mL para cada diluição da vacina a ser testada (WHO, 1959, THEILER; SMITH, 1937; BENCHIMOL, 2001).

A cada lote de vacina analisado, eram testados pelo menos três frascos do produto acabado da vacina. Onde se realizava cinco diluições de cada frasco em fator 10 (1:10, 1:100, 1:1.000, 1:10.000 e 1:100.000), e cada uma delas inoculada em grupo de, pelo menos, seis

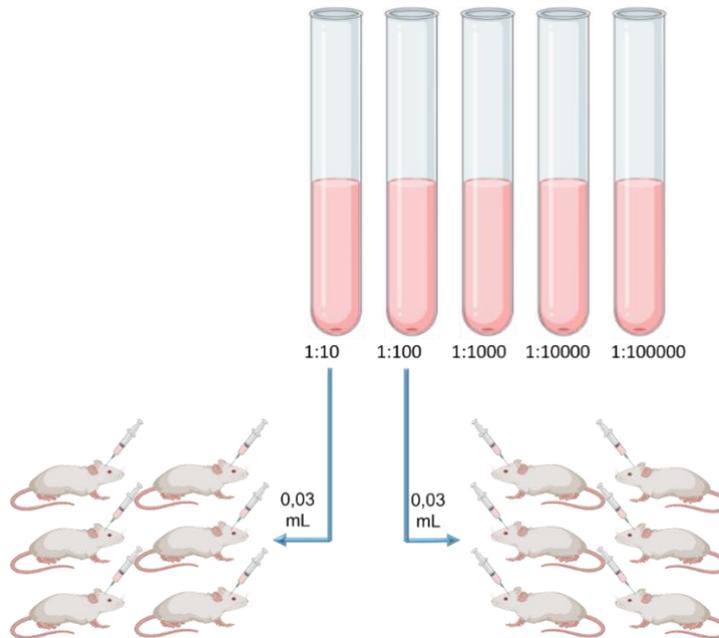
camundongos para cada diluição conforme exemplificado nas Figuras 5 e 6 (WHO, 1959; THEILER; SMITH, 1937; BENCHIMOL, 2001).

Figura 5: Exemplo de diluição de um frasco da vacina com fator 10 diluição.



Legenda: VFA: Vacina febre amarela. Fonte: próprio autor (criado com BioRender.com).

Figura 6: Exemplo de inoculação das diluições nos camundongos.



Fonte: próprio autor (criado com BioRender.com).

Após a inoculação, os camundongos eram observados pelo período de 21 dias e todas as mortes eram registradas, para a realização do cálculo de potência pelo método de dose letal 50 (LD₅₀) em camundongo, a fim de determinar a quantidade de vírus da vacina capaz de

produzir encefalite fatal específica em 50% dos camundongos (WHO, 1959; THEILER; SMITH 1937; BENCHIMOL, 2001).

Sendo realizado o cálculo pela metodologia de Reed e Muench (1938), que se baseia na determinação da maior diluição viral capaz de causar efeito expressa em LD₅₀, na Tabela 1, na coluna “mortos” são registrados o número de animais que morreram no período, em sua respectiva diluição, na coluna “vivos” é realizada a fórmula: seis (N total de animais) menos a coluna de “mortos”. Em “valores acumulados”, coluna “mortos” está o somatório do número de “mortos” de baixo para cima. Em “valores acumulados”, coluna “vivos” está o somatório do número de “vivos” de cima para baixo; e na coluna “total”, o somatório de “mortos” + “vivos” em valores acumulados. Na coluna “Razão” encontra-se a divisão dos “mortos” pelo “Total” que irá gerar a % correspondente (REED; MUENCH, 1938).

Tabela 1: Exemplificação de cálculo de um frasco da vacina.

Diluição	Mortos	Vivos	Valores acumulados				
			Mortos	Vivos	Total	Razão	%
-1	6	0	20	0	20	20/20	100%
-2	6	0	14	0	14	14/14	100%
-3	6	0	8	0	8	8/8	100%
-4	2	4	2	4	6	2/6	33,33%
-5	0	6	0	10	10	0/10	0%

Ao se determinar a porcentagem, deve-se utilizar o valor mais próximo ou igual ao 50% para a realização dos cálculos, seguindo a fórmula abaixo:

$$LD_{50} = \frac{\text{Percentual acima ou igual a 50\%} - 50}{\text{Percentual acima ou igual a 50\%} - \text{Percentual abaixo de 50\%}}$$

Fator de inoculação = 30 µL (inoculação animais) → 500 µL (dose humana) → 16,66 vezes →
Log 16,66 = 1,22 (*)

Título em Log₁₀ LD₅₀ = Diluição acima ou igual a 50% + Fator em LD₅₀ (maior diluição – menos diluição) + 1,22(*)

(*) = transformação em logaritmo / dose humana

Exemplo:

$$\text{Log LD}_{50} = \frac{100 - 50}{100 - 33,33}$$

Log LD₅₀ = 0,75 / 0,03 mL

$$\text{Título} = 3 + 0,75 \times (4 - 3) + 1,22 = \boxed{4,97 \log_{10} \text{LD}_{50} / \text{DH}}$$

$$\text{Título} = 3 + 0,75 \times (4 - 3) = \boxed{3,75 \log_{10} \text{LD}_{50} / 0,03 \text{ mL}}$$

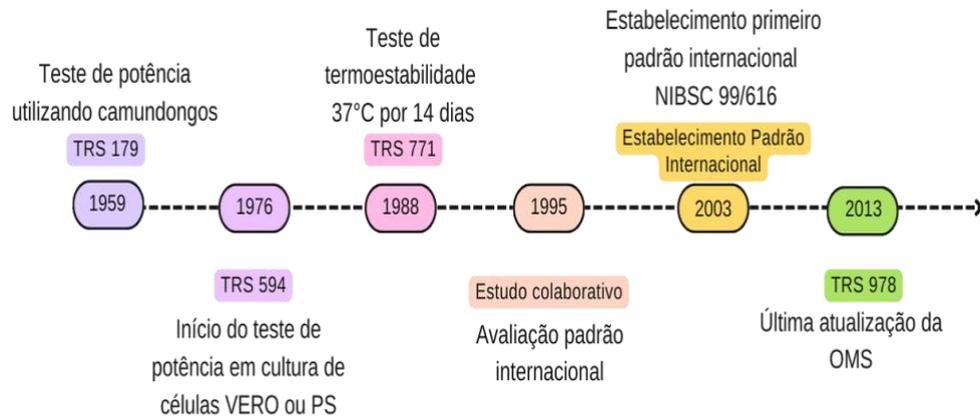
Em 1976, a OMS publicou um novo Technical Report Series (TRS) N° 594, em que se iniciaram os testes de potência em cultura de células de linhagem. Pelo menos três frascos do lote a ser testado eram diluídos em fator quatro em meio Leibovitz, utilizando monocamada de célula PS (célula infectada de forma latente com o vírus da peste suína), cuja importação é proibida em alguns países, ou célula VERO (células de rim de macaco verde Africano). As culturas celulares eram preparadas em placa de Petri de 35 mm, onde se inoculavam 200 µL, utilizando três placas por diluição. Após a inoculação, procedia-se à incubação por 1 h a 35 °C para a absorção viral. Após esse período, completava-se com 3 mL de meio Leibovitz com 5% de soro fetal bovino (SFB) e 0,5% agarose e incubava de 5 a 6 dias. Para o cálculo dos títulos, eram utilizadas todas as diluições que apresentassem de 1 a 3 *plaques* (lesões de forma arredondadas causada pela ação do vírus nas células). Quando utilizado o teste em cultura de células, deveriam ser realizados ensaios comparativos entre os ensaios *in vivo* e *in vitro*, juntamente com o regulador nacional (WHO 1976).

Uma nova atualização da OMS foi realizada no TRS n.º 771, adicionando ao TRS n.º 594 a realização do ensaio de termoestabilidade, onde, no mínimo, 3 frascos eram mantidos a 37 °C por 2 semanas e testados concomitantemente com os frascos armazenados a -20 °C no teste de potência. Após o teste, não poderia haver uma perda superior a 1 log₁₀ entre essas amostras (WHO, 1988).

Em 1995, foi realizado um estudo colaborativo para avaliar a adequação de um candidato a Padrão Internacional, para balizar a conversão da unidade de medida utilizada para liberação da potência da vacina de Unidades formadoras de plaque (UFP) para Unidades Internacionais (UI) e assim ocorrer uma concordância de resultados entre os laboratórios (WHO, 1995; FERGUSON; HEATH, 2004).

Dessa maneira, em 2003, foi estabelecido o primeiro padrão internacional – National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) 99/616 – com potência de 104,5 UI por ampola. Com isso foi proposto a alteração dos requisitos de especificação da VFA para UI, sendo a dose recomendada para a utilização em humanos não ser inferior a 3,0 log₁₀ UI (FERGUSON; HEATH, 2004; WHO, 2013). Em 2013, a OMS publicou uma nova atualização da VFA sem modificações para o teste de potência (WHO, 2013). Na Figura 7 é apresentada uma linha do tempo do ensaio de potência da VFA.

Figura 7: Linha do tempo com a evolução do teste de potência da Vacina febre amarela.



Legenda: TRS: *Technical Report Series*; VERO: Células de rim de macaco verde Africano; PS: Célula infectada de forma latente com o vírus da peste suína; NIBSC: *National Institute for Biological Standards and Control*; OMS: Organização Mundial de Saúde. Fonte: próprio autor.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A VFA é de grande importância para o controle da febre amarela, e sua produção nacional e em larga escala é de suma importância. Neste sentido, o CQ exerce papel crucial, que inclui o ensaio de doseamento viral (potência), para garantir que o produto esteja dentro de especificações determinadas. Desta forma, esta metodologia veio se aperfeiçoando com o passar do tempo, de forma a cada vez mais ser confiável para liberação dos produtos ao longo da cadeia produtiva.

REFERÊNCIAS

- AJÓRIO, A. C. F. B. Estabelecimento de um material de referência certificado da vacina febre amarela (atenuada) de Bio-Manguinhos para uso no ensaio de doseamento pelo método de unidade formadora de “plaque”. Dissertação (**Dissertação em Tecnologia de Imunobiológicos**) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Imunobiológicos, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, Fiocruz. Rio de Janeiro, 2021.
- BENCHIMOL, J. L. **Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada**. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2001. p. 470
- BIO-MANGUINHOS. [online]. **Qualidade, uma marca institucional**. Rio de Janeiro, Brasil. 2023a. [capturado em 09 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/qualidade>.
- BIO-MANGUINHOS. [online]. **Campus Santa Cruz (RJ)**. Rio de Janeiro, Brasil. 2023b. [capturado em 17 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/crescimento-institucional/santa-cruz-rj>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – Instrução Normativa nº 35, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Estéreis. **Diário Oficial da União**. Brasília, 22 de agosto de 2019. Edição 162, Seção 1, p. 74. 2019a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – Instrução Normativa nº 36, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 22 de agosto de 2019. Edição 162, Seção 1, p. 79. 2019b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. **Diário Oficial da União**. Brasília. Edição 62, Seção 1, p. 320. 2022a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – Instrução Normativa nº 127, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Insumos e Medicamentos Biológicos. **Diário Oficial da União**. Brasília, 31 de março de 2022. Edição 62, Seção 1, p. 350. 2022b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Calendário de vacinação infantil**. 2023a. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/calendario_vacina_Infantil.asp. Acesso em: 4 jan. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Febre amarela**. 2023b. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela>. Acesso em: 4 jan. 2024.
- FERGUSON, M.; HEATH, A. Collaborative Study to Assess the Suitability of a Candidate International Standard for Yellow Fever Vaccine. **Biologicals**, v. 32, n. 4, p. 195-205, 2004.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Bio-Manguinhos. **Febre amarela: Bio-Manguinhos produz até 9 milhões de doses da vacina por mês**. Rio de Janeiro. 2017. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/febre-amarela-bio-manguinhos-produz-ate-9-milhoes-de-doses-da-vacina-por-mes>. Acesso em: 4 jan. 2024.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Agência Fiocruz de notícias. Rio de Janeiro. **Inaugurada nova linha de produção da vacina de febre amarela**. 2018. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/inaugurada-nova-linha-de-producao-da-vacina-de-febre-amarela>. Acesso em: 4 jan. 2024.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Febre amarela: Fiocruz e Anlis assinam acordo para produção de vacina na Argentina**. Agência Fiocruz de notícias. Rio de Janeiro: 2023. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/febre-amarela-fiocruz-e-anlis-assinam-acordo-para-producao-de-vacina-na-argentina>. Acesso em: 4 jan. 2024.

MARCHEVSKY, R. S.; et al. Molecular and phenotypic analysis of a working seed lot of yellow fever virus 17DD vaccine strain produced from the secondary seed lot 102/84 with an additional passage in chicken embryos. **Biologicals**, v. 34, n. 3, p.191-7, 2006.

MONATH, T. P. Yellow fever vaccine. **Expert Rev Vaccin**, v. 4, p.553–574, 2005.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Febre amarela**. 2023. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/febre-amarela>>. Acesso em: 4 jan. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Alerta Epidemiológico: Febre Amarela**. 31 de agosto de 2022, Washington, D.C.: OPAS/OMS; 2022.

POST, P. R.; et al. The early use of yellow fever virus strain 17D for vaccine production in Brazil - a review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 6, p. 849-57, 2001.

REED, L. J.; MUENCH, H. A Simple Method of Estimating Fifty Percent Endpoints. **American Journal of Hygiene**, v. 27, p. 493-497, 1938.

REISDÖRFER, F. C. Estudo visando à extensão do prazo de validade da vacina febre amarela (atenuada) 05 e 10 doses (**Dissertação em Tecnologia de Imunobiológicos**) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Imunobiológicos, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, Fiocruz. Rio de Janeiro, 2011.

SILVA T.M.R.; et al. Yellow fever vaccination before and during the covid-19 pandemic in Brazil. **Rev Saude Publica**; v. 56, p. 45, 2022.

SIMÕES, M. Otimização, Padronização, Validação e Avaliação Comparativa de Testes de Quantificação dos Anticorpos Neutralizantes para o Vírus da Febre Amarela. 2018. 183 f. Tese (**Doutorado em Medicina Tropical**) -Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2018.

THEILER, M.; SMITH, H. H. The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. **J Exp Med**, v. 65, n. 6, p. 787-800, 1937.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Requirements Biological Substances (**WHO technical report series, no 179, Annex 1**). Requirements for yellow fever vaccine Geneva, 1959.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Expert Committee on Biological Standardization (**WHO technical report series, no 594, Annex 1**). Requirements for stability of yellow fever vaccines (live) Geneva, 1976.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Expert Committee on Biological Standardization (**WHO technical report series, no 771**). Requirements for stability of yellow fever vaccines (live) Geneva, 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Biologicals Unit. Manual of laboratory methods for potency testing of vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization**. World Health Organization, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Technical Report Series (TRS) n° 872**. Requirements for yellow fever vaccine. Geneva: WHO; 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Expert Committee on Biological Standardization (**WHO technical report series, no 978, Annex 5**). Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines Geneva, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Febre amarela**. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>>. Acesso em: 4 jan. 2024.