



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Exma. Sra. Promotora de Justiça do MPDFT – 2ª PROSUS

Dra. Marisa Isar

Brasília, 10 de fevereiro de 2016.

NOTA TÉCNICA

Até o dia 9 de janeiro deste ano foram registrados 3.530 casos suspeitos de microcefalia relacionada ao vírus Zika. Os casos suspeitos da doença em recém-nascidos são computados desde o início das investigações (em 22 de outubro de 2015) e ocorreram em 724 municípios de 21 unidades da federação.¹

A proposta é desconstruir todo esse cenário padronizado, visível, resumido e raso que nos cerca. O pensamento deve partir do desconhecido, é imprescindível desconfiar mais, analisar mais e, sobretudo, aceitar que eventos raros e extremos existem e são eles que movem o mundo.²

Em atenção à sua solicitação atinente à questão que envolve onexo causal, já estabelecido pelo Ministério da Saúde, entre a infecção pelo **vírus Zika** e a epidemia de **microcefalia** observada no Brasil nos últimos meses, adiantando que se trata de uma questão tecnicamente complexa e ainda objeto de estudos, sob vários aspectos, passo a fazer as considerações abaixo descritas.

O vírus Zika foi isolado em Uganda, na floresta de Zika, em 1947, de macacos *Rhesus*, e do mosquito *Aedes africanus*, em 1948, sendo que o primeiro caso de infecção em seres humanos foi descrito na Nigéria, em 1954³.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. *Governo federal destina R\$ 500 mi extras para combate ao Aedes aegypti e a microcefalia*. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21750-governo-federal-destina-r-500-mi-extras-para-combate-ao-aedes-aegypti-e-a-microcefalia>>. Acesso em 22 jan 2016.

² TALEB, Nassim Nicholas. *A Lógica do Cisne Negro: o impacto do altamente improvável*. Trad. Marcelo Schild. São Paulo: Best Seller, 2012.

³ MUSSO Didier, NHAN Tu-Xuan. Emergence of Zika Virus. *Clinical Microbiology*, 2015, vol. 4, n. 5, p. 1-4.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Desde então, anticorpos contra o vírus Zika tem sido detectados em estudos científicos realizados em várias partes da África e da Ásia. O vírus também foi isolado em várias espécies de mosquitos nesses continentes, incluindo aqueles com larga distribuição em regiões tropicais e subtropicais, como o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*⁴.

A primeira epidemia de Zika ocorreu na remota ilha de Yap (7.500 habitantes), nos Estados Federados da Micronésia, quando se estima que 73% da população teria sido infectada. A segunda epidemia, na Polinésia Francesa, entre 2013 e 2014, atingiu 28.000 pessoas, cerca de 11% da população, e espalhou-se na Oceania para *New Caledonia*, *Cook Islands*, *Eastern Island*, *Vanuatu*, *Solomon* e *Fiji*⁵.

Durante essa epidemia na Polinésia Francesa, a incidência da síndrome de Guillain-Barré, doença neurológica causada por mecanismo autoimune e caracterizada por uma paralisia flácida, aumentou 20 vezes⁶.

O vírus Zika deve ser considerado um microrganismo emergente e uma nova ameaça para a América Latina. Felizmente, em regra, esse vírus causa uma doença que, até agora, tem sido leve e autolimitada. As manifestações clínicas podem ser difíceis de diferenciar da infecção por dengue e por chikungunya. Além disso, a co-infecção com o vírus da dengue tem também sido recentemente relatada⁷.

Os sintomas mais comuns da Zika são: erupção cutânea maculopapular que começa na face ou tronco e torna-se mais difusa, dores de cabeça, febre baixa, dor nas articulações, dores musculares e conjuntivite⁸.

A circulação autóctone⁹ do vírus Zika tem sido detectada nas Américas desde 2014, sendo que em fevereiro 2014 as autoridades do Chile confirmaram o primeiro caso.

Em maio de 2015, o Ministério da Saúde confirmou a transmissão autóctone do

4 Idem.

5 Idem.

6 Idem.

7 RODRÍGUEZ-MORALES. Alfonso J. Zika: the new arbovirus threat for Latin America. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2015, vol. 9, n. 6, p.684-685.

8 Idem.

9 Aquilo que se origina da região onde é encontrado.



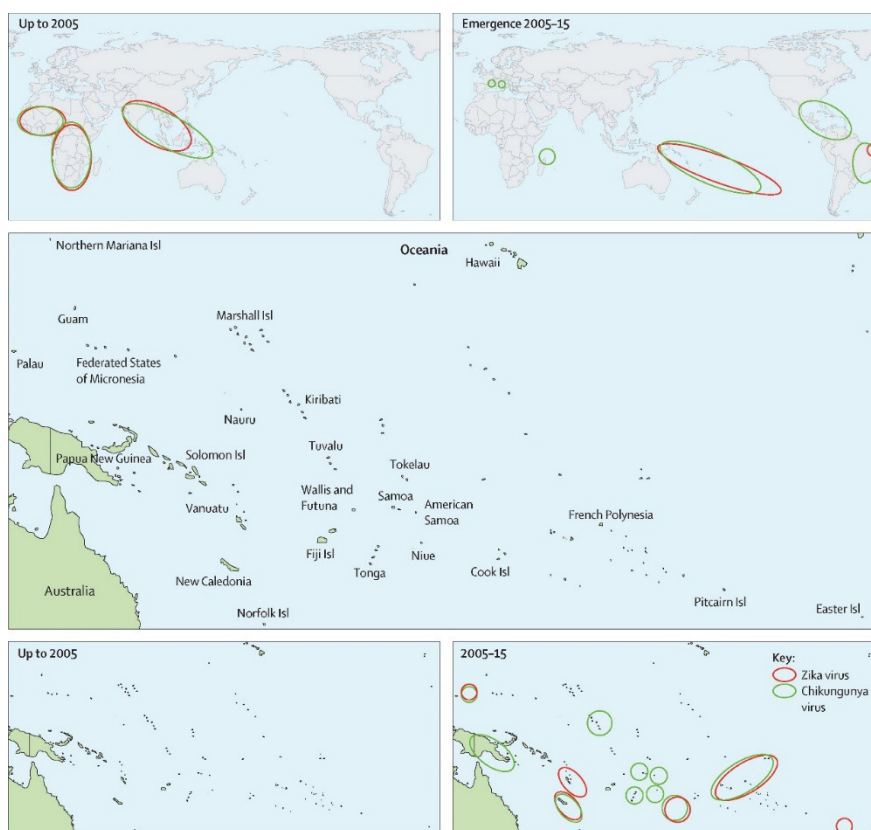
MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

vírus Zika no Nordeste brasileiro. Este foi o primeiro surto documentado no Brasil e nas Américas e, a partir de outubro de 2015, os estados brasileiros que confirmaram a presença da transmissão do vírus autóctone foram Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Roraima e São Paulo.

O vírus Zika possui características epidemiológicas semelhantes àquelas dos vírus da dengue e da chikungunya, notadamente, possuindo em comum o mesmo vetor, no Brasil - o *Aedes aegypti*.

Em recente publicação científica há ilustração¹⁰ demonstrando a distribuição geográfica e a expansão da febre chikungunya e do Zika vírus no mundo e na Oceania, entre os anos 2005 e 2015, que evidencia claramente a superposição dos territórios afetados por ambas doenças.



¹⁰ MUSSO, D., et al. Zika vírus: following the path of dengue and chikungunya? *The Lancet*, vol. 386, 18 jul 2015. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)61273-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)61273-9.pdf)>. Acesso em 22 jan 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Portanto, preliminarmente, seria adequada a composição de uma expectativa no sentido de que os territórios geográficos eventualmente associados a ocorrência de epidemias dessas três arboviroses¹¹ fossem relativamente superponíveis entre si, considerando-se, em tais territórios, a existência:

1. de população suscetível a tais doenças;
2. do vetor;
3. de pessoa(s) doente(s), que pode(m) até ser assintomática(s), funcionando como reservatórios temporários do vírus.

Todavia, ao se analisar os dados do Boletins Epidemiológicos publicados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde^{12,13}, temos que:

Em 2015, foram registrados 1.587.080 casos prováveis de dengue no país – casos notificados, incluindo todas as classificações, exceto descartados –, até a semana epidemiológica (SE) 48 (04/01/15 a 05/12/15) (Figura 1). Nesse período, a região Sudeste registrou o maior número de casos prováveis (997.268 casos; 62,8%) em relação ao total do país, seguida das regiões Nordeste (293.567 casos; 18,5%), Centro-Oeste (211.450 casos; 13,3%), Sul (53.106 casos; 3,3%) e Norte (31.689 casos; 2,0%) (Tabela 1). Foram descartados 574.682 casos suspeitos de dengue no período. A análise da incidência de casos prováveis de dengue (número de casos/100 mil hab.), segundo regiões geográficas, demonstra que as regiões Centro Oeste e Sudeste apresentam as maiores incidências: 1.389,3 casos/100 mil hab. e 1.171,7 casos/100 mil hab., respectivamente. Entre os estados, destacam-se Goiás (2.437,8 casos/100 mil hab.) e São Paulo (1.640,4 casos/100 mil hab.)

(...)

Em 2015, até a SE 48, foram notificados 17.765 casos autóctones suspeitos de febre de chikungunya. Destes, 6.784 foram confirmados, sendo 429 por critério laboratorial e 6.350 por critério clínico- epidemiológico; 9.055 continuam em investigação e 1.926 foram descartados. (...) Feira de Santana/BA 3.130 casos confirmados (...) Riachão do Jacuípe/BA 1.220 casos confirmados

Até 12 de dezembro de 2015, foi notificado à SVS/MS um total de 2.401

¹¹ Arbovírus (de *arthropod borne virus*) são vírus que podem ser transmitidos ao homem por vetores artrópodos. -Definição da Organização Mundial de Saúde: “vírus mantidos na natureza através da transmissão biológica entre hospedeiros vertebrados suscetíveis por artrópodos hematófagos, ou por transmissão transovariana e possivelmente venérea em artrópodos.”

¹² BRASIL.Ministério da Saúde, 2015. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico*, vol. 46, n. 46, 2015.

¹³ Idem. *Boletim Epidemiológico*, vol. 42, n. 46, 2015.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

casos suspeitos de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus **Zika**, identificados em 549 municípios distribuídos em 20 Unidades da Federação. Na SE 49/2015, seis novas Unidades da Federação (Espírito Santo, Mato Grosso, Minas Gerais, Pará, São Paulo e Rio Grande do Sul) notificaram casos suspeitos.

(...)

O incremento no número de casos em 2015 ocorreu majoritariamente na região Nordeste do país, passando de uma média anual de 44 casos, entre 2000 e 2014, para 576 casos em 2015, até a SE 49. As Unidades da Federação com maiores incrementos na prevalência de microcefalia ao nascer são Pernambuco, Sergipe, Paraíba, Maranhão e Piauí, com incrementos variando de 11,8 a 27,4 vezes a média registrada para o período de 2000 a 2014. **(grifamos e negritamos)**

No Brasil, observa-se, portanto, uma evidente assimetria entre as regiões de maior incidência de cada uma das três arboviroses: enquanto a dengue predomina massivamente no Sudeste, a febre chikungunya e, principalmente, o vírus Zika ocorrem com notável frequência na região Nordeste do Brasil.

Assim, emerge a percepção acerca da necessidade de se perquirir a eventual existência de outros aspectos epidemiológicos, específicos de cada uma dessas doenças, a justificar tais particularidades territoriais.

No caso do vírus Zika, há a possibilidade de outras formas de transmissão, distintas do vetor natural - *Aedes aegypti* – que tem sido descritas e estudadas como, por exemplo, as hemotransfusões¹⁴ e o contato sexual¹⁵.

E é nesse contexto de conhecimentos técnicos ainda significativamente escassos acerca do vírus Zika que o Ministério da Saúde vem sustentando a existência de um evidente (*sic*)nexo causal entre essa arbovirose e a epidemia de microcefalia que emergiu no segundo semestre de 2015. e ainda vem crescendo rapidamente no Brasil, notadamente na região Nordeste¹⁶.

14 MUSSO, D, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014, vol. 19, n. 14. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761>>. Acesso em 22 jan 2016.

15 MUSSO, D, et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 21, n. 2, fev 2015. Disponível em: <<http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/2/pdfs/14-1363.pdf>>. Acesso em 22 jan 2016.

16 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika, 2015*. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1---09dez2015-8h.pdf>>. Acesso em 22 jan 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Nesse passo, conforme dados do Ministério da Saúde, em 22 de outubro de 2015, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco notificou e solicitou apoio desse Ministério para¹⁷:

(...) complementar as investigações iniciais de 26 casos de microcefalia, recebida de diversos serviços de saúde nas semanas anteriores à notificação. Por se tratar de evento raro e comparando com o perfil clínico e epidemiológico dessa doença no Estado, concluiu-se que se tratava de evento de importância para a saúde pública estadual.

E, ainda segundo esse mesmo documento¹⁸:

Em 28 de novembro de 2015, com base nos resultados preliminares das investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais, além identificação do vírus em líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba com histórico de doença exantemática durante a gestação e fetos com microcefalia, identificação de vírus Zika em tecido de recém-nascido com microcefalia que evoluiu para óbito no estado do Ceará, o Ministério da Saúde reconheceu a relação entre o aumento na prevalência de microcefalias no Brasil com a infecção pelo vírus Zika durante a gestação. (grifamos)

Desde então, o Ministério da Saúde tem levantado dados epidemiológicos vinculando os casos emergentes de microcefalia no país ao vírus Zika, conforme registro datado de 15 de janeiro de 2016¹⁹:

ZIKA – Até o dia 9 de janeiro deste ano foram registrados 3.530 casos suspeitos de microcefalia relacionada ao vírus Zika. Os casos suspeitos da doença em recém-nascidos são computados desde o início das investigações (em 22 de outubro de 2015) e ocorreram em 724 municípios de 21 unidades da federação. Também estão em investigação 46 óbitos de bebês com microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika, todos na região Nordeste.

O estado de Pernambuco, o primeiro a identificar aumento de microcefalia, continua com o maior número de casos suspeitos (1.236), o que representa 35% do total registrado em todo o país. Em seguida, estão os estados da Paraíba (569), Bahia (450), Ceará (192), Rio Grande do Norte (181), Sergipe (155), Alagoas (149), Mato Grosso (129) e Rio de Janeiro (122). **(grifamos)**

17 Idem.

18 Idem.

19 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Saúde. *Governo federal destina R\$ 500 mi extras para combate ao Aedes aegypti e a microcefalia*. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21750-governo-federal-destina-r-500-mi-extras-para-combate-ao-aedes-aegypti-e-a-microcefalia>>. Acesso em 22 jan 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Mais uma vez, resta claro o marcado predomínio de acometimento da região Nordeste, de forma sustentada no tempo, desde outubro de 2015, com uma verdadeira explosão do número de casos de microcefalia.

Prima facie, conforme o conhecimento técnico disponível até o momento, inclusive na literatura médica internacional, parece não haver explicações bem definidas para esse fenômeno.

Segundo dados recentes do Ministério da Saúde²⁰, o vírus Zika está presente em todo Brasil²¹ e, sendo assim, torna-se inevitável a indagação: por que há uma incidência de microcefalia, que está presumidamente associada à infecção por esse vírus, predominaria, de forma tão ostensiva, na região Nordeste e, em especial, em Pernambuco?

Neste ponto, cumpre retomar a perspectiva da necessidade de se rever outros aspectos epidemiológicos eventualmente envolvidos como fatores causais a ensejar o surto de microcefalia como, por exemplo, agentes tóxicos aos quais a população de gestantes dessa região esteja mais exposta, quando comparada ao restante do país.

A partir desse ponto, emerge uma das possibilidades a serem analisadas: o Ministério da Saúde promoveu, em novembro de 2014, uma mudança no calendário de vacinações das gestantes, com a introdução da vacina Tríplice Acelular (DTPa-adulto) contra coqueluche, difteria e tétano no Calendário Nacional de Vacinação do Sistema Único de Saúde (SUS), preferencialmente a partir da 27ª semana de gestação até a 36ª semana²².

Sobre a relação temporal entre essa vacinação e o nascimento de crianças com microcefalia, vale anotar que as primeiras gestantes que tiveram acesso a tal vacina em novembro de 2014, em sua 27ª semana de gestação (conforme o protocolo do Ministério da Saúde), em média, deram à luz pelo menos 12 semanas depois, ou seja, a partir do 2º trimestre de 2015.

Quanto à vacina contra a coqueluche, os seguintes aspectos devem ser destacados:

20 BRASIL. Ministério da Saúde, 2015. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico*, vol. 47, n. 3, 2016. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-dengue-se52.pdf>>. Acesso em 22 jan 2016.

21 Foi confirmada transmissão autóctone de febre pelo vírus Zika no país a partir de abril de 2015. Até a SE 52, 19 Unidades da Federação confirmaram laboratorialmente autoctonia da doença.

22 BRASIL. Ministério da Saúde. *Ministério da Saúde incorpora vacina tríplice ao calendário das gestantes*. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/11/ministerio-da-saude-incorpora-vacina-triplice-ao-calendario-das-gestantes>>. Acesso em 25 jan 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

- a) Em 2010, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC/Atlanta/EUA) registrou 27.550 casos de coqueluche, sendo 9.146 casos notificados na Califórnia (EUA), incluindo dez óbitos em bebês menores de três meses. Em 2011, a incidência permaneceu alta, com 2.462 casos relatados até setembro, apresentando uma taxa de 6,2 casos por 100 mil habitantes, sendo 8,8% (162) de hospitalizações e a maioria ocorreu em crianças menores de seis meses de idade (127,78%)²³.
- b) Segundo dados registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), foram notificados, até a última semana epidemiológica (SE 52) de 2012, 15.428 casos suspeitos de coqueluche no país. Destes, 4.453 (28,9%) foram confirmados, representando um incremento de 97% em relação ao mesmo período de 2011, em que foram confirmados 2.258 casos²⁴. (grifamos)
- c) O cenário epidemiológico da coqueluche no Brasil, desde a década de 1990, apresentou importante redução na incidência dos casos da doença na medida em que houve ampliação das coberturas vacinais de Tetravalente e DPT. No entanto, a partir de meados de 2011, observou-se um aumento súbito do número de casos da doença no país, cuja incidência quadruplicou em relação ao ano anterior (2010). O nível epidêmico vem se mantendo com incidência de 2,8/100.000 habitantes, em 2013²⁵. (grifamos)
- d) A faixa etária que apresenta o maior número de casos e incidência da doença é a dos menores de um ano de idade. Essa faixa etária corresponde a cerca de 70% dos casos de coqueluche no país²⁶.
- e) Situação Epidemiológica em Pernambuco: A mesma tendência no aumento de casos vem sendo observada em Pernambuco. No ano de 2013, foram notificados 663 casos de coqueluche, dos quais 142 foram confirmados. Em 2014, até a SE 15, foram 194 casos suspeitos e 67 confirmados, dos quais 95,5% eram crianças. É importante ressaltar que, dos 67 casos confirmados, 55,3% eram lactentes até quatro meses, cuja gravidade e letalidade da doença são maiores²⁷.

23 BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de controle de doenças. Centro de vigilância epidemiológica. *Informe técnico Coqueluche – 2011*. Disponível em:

<http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/pdf/IF11_COQUELUCHE.pdf>. Acesso em 25 jan 2016.

24 BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde do Mato Grosso. Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde. *Ministério da Saúde alerta sobre a situação epidemiológica da coqueluche no Brasil*. Disponível em: <<https://cievspalmas.wordpress.com/2013/02/08/ministerio-da-saude-alerta-sobre-a-situacao-epidemiologica-da-coqueluche-no-brasil/>>. Acesso em 25 jan 2016.

25 BRASIL. Ministério da Saúde. *Nota Informativa nº 03, de 2014 – CGDT/DEVIT/SVS/MS*. Disponível em: <[file:///C:/Users/afa65/Documents/ZIKA/nota_informativa_3_vigilancia_epidemiologica_da_coqueluche%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/afa65/Documents/ZIKA/nota_informativa_3_vigilancia_epidemiologica_da_coqueluche%20(1).pdf)>. Acesso em 28 jan 2016.

26 Idem.

27 BRASIL. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. *Nota Técnica DGCEA nº 017/2014*. Disponível em:



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

- f) Os menores de seis meses de idade, grupo etário mais atingido em todos os anos avaliados, foram os mais suscetíveis à doença, uma vez que não receberam o esquema básico completo da vacinação (pelo menos três doses da DTP), conforme preconizado no calendário de vacinação da criança do Ministério da Saúde²⁸.
- g) A vacina adsorvida de difteria, tétano e coqueluche (pertussis acelular) foi introduzida no início de novembro de 2014 no Calendário Nacional de Vacinação da gestante como reforço ou complementação do esquema da vacina dupla adulta (difteria e tétano)²⁹. (grifamos)
- h) A DTPa será disponibilizada para gestantes na rede pública de saúde. De acordo com o Ministério da Saúde, a dose será oferecida de forma gratuita e preferencialmente a partir da 27ª semana de gestação até a 36ª semana³⁰. (grifamos)
- i) O objetivo da inclusão da vacina é reduzir a transmissão da coqueluche entre recém-nascidos e garantir proteção indireta nos primeiros meses de vida, quando o bebê ainda não teve a oportunidade de completar o esquema vacinal. A expectativa é que 3 milhões de brasileiras sejam beneficiadas com a medida³¹.
- j) Na vacina DTP, o componente pertussis é o principal responsável por reações indesejáveis, tais como febre, choro e irritabilidade, além de outras potencialmente mais graves, como convulsões e síndrome hipotônico-hiporresponsiva. A suspeita de que pudesse estar associada a casos de encefalopatia e óbitos, atualmente questionável, levou à diminuição do uso dessa vacina em muitos países. Onde a cobertura vacinal diminuiu, ocorreram epidemias de coqueluche, com aumento de hospitalizações e de óbitos. Embora a vacina de células inteiras (celular) contra coqueluche seja bastante reatogênica, considera-se hoje que ela é segura e eficaz³². (grifamos)

<file:///C:/Users/afa65/Documents/ZIKA/nota_tecnica_vigilancia_epidemiologica_da_coqueluche.pdf>. Acesso em 28 jan 2016.

28 BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde do Mato Grosso. Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde. *Ministério da Saúde alerta sobre a situação epidemiológica da coqueluche no Brasil*. Disponível em: <<https://cievspalmas.wordpress.com/2013/02/08/ministerio-da-saude-alerta-sobre-a-situacao-epidemiologica-da-coqueluche-no-brasil/>>. Acesso em 25 jan 2016.

29 PORTAL BRASIL. Saúde. *Tire suas dúvidas sobre a vacinação contra a coqueluche*. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/11/tire-suas-duvidas-sobre-a-vacinacao-contra-a-coqueluche>>. Acesso em 23 jan 2016.

30 PORTAL BRASIL. Saúde. *Ministério da Saúde incorpora vacina triplice ao calendário das gestantes*. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/11/ministerio-da-saude-incorpora-vacina-triplice-ao-calendario-das-gestantes>>. Acesso em 25 jan 2016.

31 Idem.

32 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde*. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde,



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

k) No início da década de 80, foram desenvolvidas no Japão as vacinas acelulares contra coqueluche. Elas são preparadas com componentes antigênicos de *Bordetella pertussis*, purificados por tratamento químico ou por engenharia genética, sendo por isso chamadas de vacinas acelulares. Como as vacinas de células inteiras (celulares), elas também se prestam a combinações com outras vacinas, além da combinação tradicional com os toxóides diftérico e tetânico. (...) Estudos demonstraram que as vacinas acelulares são eficazes e menos reatogênicas do que as celulares, sendo assim adotadas em vários países da Europa, nos EUA e no Japão³³. (grifamos)

l) A vacina DTPa foi licenciada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2005 para imunização de reforço contra o tétano, difteria, coqueluche e para os indivíduos 10-64 anos de idade, e está disponível no Estados Unidos a partir de 2 fabricantes: *Adacel*[®] (*Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA*) e *Boostrix*[®] (*GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica*).

Desde 2008, o Comitê Consultivo em Práticas de Imunização do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) vinha recomendando o uso da vacina DTPa no pós-parto imediato, nas mulheres que ainda não haviam recebido e em casos selecionados, que incluíam grávidas com vacinação incompleta para tétano e difteria, ou em situação de risco aumentado para contrair coqueluche (por exemplo, adolescentes com idades entre 11-18 anos, profissionais de saúde e mulheres que trabalhavam em instituições ou que viviam em uma comunidade na qual um surto de coqueluche estivesse ocorrendo). (grifamos)

Em outubro de 2011, porém, ao concluir que tal estratégia, com foco no período perinatal, não atingira o objetivo pretendido, no sentido de reduzir a incidência da coqueluche em bebês, esse Comitê publicou uma recomendação para que a DTPa fosse administrada após 20 semanas de gestação e, para fornecer provas de segurança desse procedimento, foi realizada uma revisão dos relatórios *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), das grávidas que usaram DTPa entre 2005 e 2010. (grifamos)

Nessa revisão, nada de incomum ou inesperado modificou o padrão de saúde materna, infantil ou fetal.

Todavia, os relatórios VAERS tem limitações inerentes a todos os sistemas de vigilância passiva, incluindo subnotificação, relatando e ensejando inconsistências em sua qualidade. Os eventos que ocorrem temporalmente mais perto do momento da vacinação são mais propensos a ser comunicados, enquanto defeitos congênitos diagnosticados meses após a vacinação, podem ser subnotificados. (grifamos)

Portanto, esses dados devem ser interpretados com cautela e podem não refletir a verdadeira gravidade da situação analisada. É importante continuar o monitoramento de segurança nas grávidas

2006. p. 135-136. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centro_referencia_imunobiologicos.pdf>. Acesso em 20 jan 2016.

33 Idem.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

vacinadas com DTPa³⁴. (negritamos) (traduzimos)

- m) **Objetivo: avaliar a segurança e a eficácia da vacinação com DTPa (Adacel[®], Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA) durante a gravidez. Esta avaliação preliminar segurança não encontrou um aumento do risco de eventos adversos nos bebês e entre as mulheres que receberam a vacina após 30-32 semanas de gestação.** A imunização materna resultou em altas concentrações de anticorpos nos lactentes durante os primeiros 2 meses de vida. **Mais pesquisas são necessárias para fornecer evidência definitiva da segurança e da eficácia da vacinação DTPa durante a gravidez³⁵. (negritamos) (traduzimos)**
- n) **A vacinação para coqueluche durante a gravidez é recomendada em um crescente número de países (por exemplo, no Reino Unido, EUA, Bélgica, Nova Zelândia, etc.). Essa pesquisa foi realizada acerca dos aspectos estratégicos de segurança e eficácia imunogênica. Muitos aspectos são ainda desconhecidos e a possível interferência de anticorpos maternos com as respostas imunes infantis é uma das preocupações. O principal objetivo foi medir os efeitos da utilização combinada da vacina do tétano, difteria e coqueluche acelular, Boostrix[®] (GSK, Rixensart, Bélgica), durante gravidez³⁶. (negritamos) (traduzimos)**

Após anotar todas essas observações, tão pontuais quanto relevantes, sobre a vacina contra a coqueluche, já encaminhando a conclusão do presente texto, a fim de ampliá-lo sob uma perspectiva técnico-científica, no contexto das alterações neurológicas que vem sendo notificadas de forma crescente em nosso país, nas últimas semanas, ocorrendo notadamente em recém-nascidos, temporalmente localizada após a modificação do calendário de vacinação das gestantes, determinada pelo Ministério da Saúde, em novembro de 2014, torna-se relevante fazer, em paralelo, uma breve compilação histórico-evolutiva sobre as atividades do Instituto Butantan nesta seara, no Brasil.

Conforme informações publicadas em artigo científico no ano de 2009, de autoria de pesquisadores desse Instituto, ele vinha disponibilizando a vacina DTP há 15 anos, sendo que mais de 50 milhões de doses foram utilizadas, sem relatos de significativos efeitos

34 BRODER, Karen R. et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2012, vol. 207, n. 59, p. e1-7.

35 MUNOZ, Flor M. et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, vol. 311, n. 17, p. 1760–1769.

36 MAERTENS, Kirsten et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine*, 2016, vol. 34, p. 142–150.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

adversos e nesse período, de acordo com o Ministério da Saúde, a incidência da coqueluche caiu de 10,8, em 1990, para 0,55 por 100.000, em 2005. No mesmo período, a incidência da difteria diminuiu de 0,45 para 0,01 por 100.000, e incidência do tétano para 1,0, a partir de 0,25 por 100.000³⁷.

Segundo essa publicação, a vacina DTP “variava de fabricante para fabricante”, pois eram utilizadas diferentes cepas de *Bordetella pertussis* para sua produção e, algumas vezes, um mesmo fabricantes chegava até a usar duas cepas diferentes³⁸.

Sabia-se que existia um raro, embora sério, risco de ocorrência de um evento adverso grave, relacionado com o componente *pertussis* da DTP, e que a possibilidade de encefalopatia e de convulsões variava de acordo com a origem da vacina e a cepa utilizada para sua produção. Este risco era estimado em 1/19.496 para convulsões febris, 1/76.133 para convulsão sem febre e 3/106 para a encefalopatia³⁹.

O medo da toxicidade da vacina *pertussis* celular (tradicional), nos anos 1970, levou ao declínio na cobertura vacinal em alguns países e o aumento incidência coqueluche e, a fim de superar o problema, foi desenvolvida, no Japão, uma vacina acelular, contendo apenas os dois principais fatores de virulência da bactéria, a toxina da coqueluche (PT) e a hemaglutinina filamentosa (FHA), relacionada à colonização bacteriana⁴⁰.

Tecnicamente, neste ponto, é oportuno registrar a informação de que a *Bordetella pertussis* apresenta alguns outros fatores de virulência: fimbrias (FIM), aglutinógenos e pertactina (proteína da membrana exterior 69kD), presentes na superfície bacteriana, que permitem a ligação e a invasão das células hospedeiras.

Assim, algumas vacinas acelulares incluem a pertactina e as fimbrias, e todas são inativadas por formaldeído ou glutaraldeído e água oxigenada⁴¹.

Conforme essa publicação de 2009⁴², a vacina *pertussis* acelular, tem eficácia semelhante à *pertussis* celular e menor reatogenicidade, sendo amplamente utilizada pelos

37 HIGASHI, Hisako G., et al. Acellular and “low” pertussis vaccines: adverse events and the role of mutations. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, May-June, 2009, vol. 51, n. 3, p.131-134. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v51n3/v51n3a02.pdf>>. Acesso em 31 jan 2016. Traduzimos.

38 Idem.

39 Idem.

40 Idem.

41 Idem.

42 Idem.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

países industrializados, em combinação com os toxóides do tétano e da difteria. Porém, o lucro relacionado à produção da vacina acelular é cerca de dez vezes menor do que a vacina tradicional e sua substituição, de acordo com o preço do Fundo Rotatório da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), faz aumentar seu custo de US\$ 0,15 para US\$ 8,15.

Nessa época, o Brasil administrava cinco doses de vacina *pertussis* para cada criança e a vacina acelular representaria um custo de 163 milhões de dólares/ano, o que causaria um aumento de 50 vezes nessa despesa. Foi nesse cenário que o Conselheiro do Comitê Técnico em Imunizações da OPAS e os membros da Organização Mundial da Saúde (OMS) se reuniram em Washington e concluíram: "Não há nenhuma razão para que os países substituam a vacina tradicional contra coqueluche pela vacina acelular. O uso da primeira apresenta uma relação custo-eficácia muito maior"⁴³.

E prossegue a publicação⁴⁴:

Um erro na produção de vacinas pode colocar em risco toda a população infantil nascido naquele ano. Não menos grave é a importação da vacina a granel, sem atividade, como aconteceu com o Instituto Butantan, antes da produção de sua própria preparação da vacina ter sido otimizada. Felizmente, o lote inativo foi detectado em tempo, evitando a administração de uma vacina que, embora inofensiva, não daria a proteção esperada.

A OMS recomenda que cada país tenha um procedimento para garantir o controle de qualidade, antes de liberar cada lote de vacina. Infelizmente, a aplicação de tais procedimentos continua a ser limitada. Países não produtores, normalmente os mais pobres, estão sujeitos a confiar no fornecedor. O Brasil criou, em 1984, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), que opera juntamente com a Fundação Oswaldo Cruz. O INCQS mostrou que várias vacinas nacionais e importadas, e os soros hiperimunes, especialmente contra venenos de serpentes, eram inativos e frequentemente contaminados, o que levou ao encerramento de muitos pequenos produtores. Recentemente, eventos semelhantes ocorreram na Índia com fábrica da vacina DTP.

A toxicidade da vacina é mais frequentemente devida à presença do lipopolissacarídeo (LPS), que existe nas paredes celulares de todas as bactérias Gram-negativas. O LPS liga-se a receptores *Toll-like* encontrados na superfície de leucócitos, ativando simultaneamente dois ramos de sinalização intracelular: um mediado pelo adaptador MyD88, o qual induz a produção de citocinas inflamatórias e de outros mediadores da cascata inflamatória, e o segundo mediado pelo adaptador TRIF, que induz o interferon- β e conduz à ativação de células T, promovendo a resposta imunitária.

Durante o isolamento e purificação dos antígenos de proteínas para a produção de vacina acelular, um objetivo importante é a remoção do LPS. O

43 Idem.

44 Idem.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Instituto Butantan recentemente desenvolveu um processo que remove mais de 95% dos LPS, sem alterar a estrutura ultramicroscópica da bactéria, o que resulta numa vacina *pertussis* celular (P_{low}), que é muito menos tóxica e igualmente eficaz. A nova vacina, combinada com os toxóides do tétano e da difteria (DT) demonstrou, em ensaio clínico, induzir resposta imune humoral e celular semelhantes ao DTP e, provavelmente, igual ou superior a DTPa. Importante, a produção desta vacina não alterou o custo do DTP tradicional, permitindo a sua utilização em países em desenvolvimento.

Por muitos anos, preocupações foram levantadas sobre o risco de encefalopatia infância e epilepsia induzidas pela vacina. Recentemente, "O caso Poling Hannah" nos Estados Unidos teve cobertura extensa pela mídia. Quando Hannah tinha 19 meses de vida, recebeu cinco vacinas: difteria, tétano-coqueluche; *Haemophilus influenza* tipo b (Hib); sarampo, caxumba e rubéola (MMR); varicela; e poliomielite inativada. Dois dias depois, ela estava letárgica, irritável e febril. Dez dias após a vacinação, ela desenvolveu uma erupção cutânea consistente com a induzida pela vacina varicela. Meses mais tarde, com atraso neurológico e no desenvolvimento psicológico, foi diagnosticada com encefalopatia causada por um defeito enzimático mitocondrial. Seus sintomas eram compatíveis com espectro do autismo. Como os pais Hannah acreditavam que as vacinas tinham desencadeado sua encefalopatia, processaram o *Department of Health and Human Services* (DHHS) pedindo indenização ao *Vaccine Injury Compensation Program* (VICP) e ganharam. Definitivamente, a encefalopatia não foi causada pelas vacinas, mas a sua aparição após a vacinação pode sugerir que as vacinas aceleraram o aparecimento dos sintomas desta doença genética.

Uma outra preocupação associada à vacinação é a observação de doenças neurológicas, tais como a epilepsia, encefalite e encefalopatia, alguns dias após a DTP. Amplos estudos desta questão produziram resultados conflitantes, embora o consenso mais recente seja de que o risco de encefalopatia e/ou epilepsia induzida por vacina, se é que existe, é extremamente baixo. (grifamos)

Nesse contexto, são ilustrativos os apontamentos registrados em dissertação de mestrado, apresentada na área de biotecnologia, no Instituto Butantan, em 2008⁴⁵:

Há quase 20 anos, o Centro de Biotecnologia do Instituto Butantan vem desenvolvendo pesquisa e desenvolvimento para a produção de novas vacinas *pertussis*, com vistas à obtenção de produtos menos tóxicos e tão eficientes na prevenção da coqueluche quanto a vacina tradicional. Assim, foi desenvolvido um processo inédito de produção de uma vacina *pertussis* acelular, em processo simples e acoplado ao da produção da vacina celular tradicional, com preparações semi purificadas do filtrado de cultivo, compostas por uma mistura e antígenos excretados para o meio de cultura (Dias et al., 2002a, Furuyama, 2001). A vacina *pertussis* acelular do Instituto

45 PRESTES, Ana Fabíola Rollo de Oliveira. *Avaliação de adjuvantes em novas formulações de vacina tríplice bacteriana*. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia USP/Instituto Butantan/IPT, 2008. Disponível em: <file:///C:/Users/afa65/Downloads/AnaFabíolaRolloOliveiraPrestes_Mestrado.pdf>. Acesso em 05 fev 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Butantan vem sendo exaustivamente testada em estudos pré-clínicos e tendo-se mostrado segura e imunogênica (Dias et al., 1994, 2004a, 2007).

Mais recentemente, foi desenvolvida uma nova vacina *pertussis* celular (Dias et al., 20014a; Kubrusly et al., 2006), que inclui etapas de detoxificação do componente lipopolissacarídico (LPS) da bactéria, um dos principais responsáveis pela toxicidade residual das vacinas *pertussis* celulares. Nesse processo, é obtido como subproduto o monofosforil lipídeo A (MPL) (Raw et al., 2006), um componente não tóxico que vem sendo avaliado como adjuvante em formulações vacinais. **Esses quatro produtos, a vacina *pertussis* celular tradicional (P), a vacina *pertussis* acelular (Pa), a vacina *pertussis* celular com baixa toxicidade de LPS (P_{low}) e o MPL são obtidos na mesma linha de produção, em processos simples e de baixo custo.** (grifamos e negritamos)

(...)

As vacinas *pertussis* de células inteiras estão sendo substituídas gradualmente pelas vacinas *pertussis* acelulares, menos reatogênicas e igualmente imunogênicas e eficazes. Os componentes que normalmente fazem parte das vacinas *pertussis* acelulares são o toxóides *pertussis* (PT), a hemaglutinina filamentosa (FHA), a pertactina (PRN) e fimbrias (FIM) (Denöel, 2005), com variações qualitativas e quantitativas, de acordo com cada produtor.

(...)

Entretanto, a epidemiologia da *pertussis* está mudando, e apesar da alta cobertura de vacinação da população, foi observado um aumento significativo na incidência dessa doença em crianças, adolescentes e adultos, em vários países durante as duas últimas décadas (Denöel, et al., 2005; Leung et al., 2007). Até 25% dos adultos com tosse prolongada podem apresentar evidências de infecção recente por *Bordetella pertussis*, e agem como reservatório da infecção ara crianças vulneráveis. Isso antecipou, em alguns países, o licenciamento da vacina tríplice bacteriana com componente *pertussis* acelular (DTPa) (Barreto et al., 2007; Cherry, 1999; Pachichero e Casey, 2005), que vem se mostrando segura, imunogênica e efetiva quando administrada como reforço em adolescentes e adultos, reduzindo a carga da coqueluche entre receptores vacinais e impedindo a transmissão da *B. pertussis* aos recém-nascidos. (CDC, 2006; von König et al., 2002).

(...)

No Brasil, a vacina DTPa licenciada, até o momento, é constituída por três componentes imunogênicos de *B. pertussis*, PT, PRN e FHA (Carvalho e Pereira, 2006). A vacina *pertussis* acelular nos moldes similares a de outros países tem custo de produção consideravelmente mais elevado do que a celular, inviabilizando sua distribuição gratuita pelo Sistema Único de Saúde



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

no Brasil. Na tecnologia inédita desenvolvida pelo Instituto Butantan para produção de vacina *pertussis* acelular prevalece a utilização de etapas simples de processamento, resultando em um produto final de baixo custo.

A vacina DTP_{low}, com componente *pertussis* com baixo teor de LPS (Dias et al., 2004b), produzida pelo Instituto Butantan foi avaliada em vários experimentos animais, no próprio Instituto e no *Nederlands Vaccin Institut* – Holanda (Sakahushi MA, 2008 – em fase de elaboração), apresentando resultados seguros e menor reatogenicidade, quando comparada à vacina *pertussis* celular tradicional. Em ensaio de campo Fase I, em recém-nascidos, a DTP_{low} induziu resposta imune humoral e celular semelhante à DTP, sem efeitos colaterais relevantes (Zorzeto et al., 2007a, 2007b). (grifamos)

É oportuno, neste ponto, registrar que o estudo clínico, ou ensaio de campo, em Fase I é o primeiro estudo realizado em seres humanos, em pequenos grupos de voluntários, em geral sadios, de um novo princípio ativo, ou nova formulação. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança, do perfil farmacocinético e, quando possível, um perfil farmacodinâmico, avaliando maior dose tolerável, menor dose efetiva, relação dose/efeito, duração do efeito e efeitos colaterais⁴⁶.

No Brasil, foi publicada, em 2009⁴⁷, a descrição do estudo comparativo com um total de 234 bebês que foram vacinados aos 2, 4, e 6 meses com a vacina *pertussis* celular convencional e com a DTP_{low}, produzida pelo Instituto Butantan.

Também sobre esse tema, há publicação de resumo do trabalho científico apresentado por pesquisadores do Instituto Butantan, durante o XXVII Congresso Brasileiro Microbiologia - CBM 2013, realizado em Natal – RN, entre 29 de setembro e 03 de outubro de 2013⁴⁸, acerca da produção em escala industrial de vacina DTP_{low}, naquele Instituto:

⁴⁶ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Medicamentos*. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>. Acesso em 08 fev 2016.

⁴⁷ ZORZETO, Tatiane Queiroz et al. Immunogenicity of a whole-cell pertussis vaccine with low lipopolysaccharide content in infants. *Clinical And Vaccine Immunology*, 2009, vol. 16, n. 4, p. 544–550.

⁴⁸ Disponível em: <<http://www.sbmicrobiologia.org.br/cd27cbm/resumos/R1721-1.html>>. Acesso em: 22 jan 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

27º Congresso Brasileiro de Microbiologia

Resumo:1721-1

Prêmio

1721-1 Caracterização da produção em escala industrial da Vacina Pertussis Low

Autores: Carmo, C.V. (IBU - Instituto ButantanVAE - Secao de Vacinas Aerobicas) ; Akamatsu, M.A. (IBU - Instituto ButantanVAE - Secao de Vacinas Aerobicas) ; Darini, E. (IBU - Instituto ButantanVAE - Secao de Vacinas Aerobicas) ; Sakauchi, M.A. (IBU - Instituto ButantanS. BACTERIOLOGIA - Servico de Bacteriologia) ; Carvalho, B.P. (IBU - Instituto ButantanVAE - Secao de Vacinas Aerobicas) ; d'Epiro, T.T.S. (IBU - Instituto ButantanVAE - Secao de Vacinas Aerobicas) ; Oliveira, M.L.S. (IBU - Instituto ButantanBIOTECNOLOGIA - Centro de Biotecnologia) ; Jr. Ferreira, J.M.C. (IBU - Instituto ButantanIMUNOQUIMICA - Laboratório de Imunoquímica) ; Miyaji, E.N. (IBU - Instituto ButantanBIOTECNOLOGIA - Centro de Biotecnologia) ; Raw, I. (IBU - Instituto ButantanBIOTECNOLOGIA - Centro de Biotecnologia) ; Ho, P.L. (IBU - Instituto ButantanDDTP - Divisão de Desenvolvimento Tecnológico e Produção)

Resumo

A associação de eventos adversos ocorridos na imunização com a Vacina Pertussis Celular (P) tem levado ao desenvolvimento de vacinas menos reatogênicas como a Vacina Pertussis Acelular (aP). Entretanto, sabe-se que a imunização com aP não tem a mesma eficiência quando comparada a imunização da Vacina P. As reações adversas da vacina celular são atribuídas a presença de moléculas de Lipopolissacarídeos (LPS) que fazem parte da constituição da membrana externa da *Bordetella pertussis*. Neste sentido, o Instituto Butantan desenvolveu a Vacina Pertussis Low (PLOW) com reduzida quantidade de LPS, que é menos tóxica que a vacina celular tradicional. O seu custo de produção é menor que a Vacina aP e possui a imunogenicidade da vacina celular tradicional. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a produção em escala industrial da Vacina Pertussis Low. A atividade endotóxica, conteúdo de LPS e dos principais antígenos foram avaliados, quando comparados com a vacina celular convencional produzida no Instituto Butantan. Através de ensaios de Western Blot comparou-se os principais antígenos da *B. pertussis* como: PT, FHA, Pertactina e Fimbrias, não sendo observadas diferenças significativas no conteúdo destes antígenos entre as duas vacinas. Para medir a eficiência da remoção do LPS, foram feitos ensaios de KDO nos quais nota-se uma redução média de 25% na nova vacina. A atividade endotóxica foi medida pelo teste de LAL (Limulus Amebocyte Lysate) e observou-se uma redução no número de unidades endotóxicas. Ensaios de citometria de fluxo também foram realizados, a fim de comparar a correspondência das unidades opacimétricas das duas vacinas, cujos resultados preliminares se mostraram semelhantes. Esses resultados apontam que houve redução da atividade endotóxica e remoção do conteúdo de LPS na Vacina Pertussis Low quando comparada com a Vacina Pertussis celular tradicional e que não parece ter havido perda significativa de antígenos de superfície importantes para a imunogenicidade da vacina.

E, logo a seguir, em 12 de dezembro de 2013, foi publicada a seguinte notícia⁴⁹:

⁴⁹ G1. Ciência e saúde. *Instituto Butantan produzirá vacina contra coqueluche para grávidas*. Disponível em: <<http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2013/12/instituto-butantan-produzira-vacina-contracoqueluche-para-gravidas.html>>. Acesso em 29 jan 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

12/12/2013 11h38 - Atualizado em 12/12/2013 14h46

Instituto Butantan produzirá vacina contra coqueluche para grávidas

Nova vacina deverá beneficiar 7 milhões de mulheres em 2014, diz Instituto. Vacina será oferecida pelo Sistema Único de Saúde.

Do G1, em São Paulo



FACEBOOK



saiba mais

Ministério assina 15 parcerias e vacina contra HPV será produzida no Brasil

Saiba quais os sintomas e formas de prevenção para a coqueluche

Coqueluche pode ser prevenida com vacina

O **Instituto Butantan**, em São Paulo, anunciou nesta quinta-feira (12) o início de produção de uma vacina que em 2014 deverá imunizar 7 milhões de grávidas brasileiras contra a coqueluche.

Trata-se de uma versão acelular da vacina contra a coqueluche, que será desenvolvida a partir da produção local do componente acelular do imunobiológico *pertussis*, com transferência de tecnologia da empresa GlaxoSmithKline

(GSK).

Dessa forma será possível aplicá-la em mulheres grávidas e proteger os bebês em gestação. A imunização contribuirá tanto para diminuir a transmissão da doença de mãe para filho quanto para proteger recém-nascidos que ainda não completaram as três doses da vacina recomendado pela rede pública de saúde, informa o Butantan.

A diferença entre a nova vacina acelular para a produzida com células inteiras, também pelo Butantan, é que esta pode dar reação pós-vacinal, explica Jorge Kalil, diretor do Instituto. Por isso, a nova poderá ser aplicada em mulheres gestantes.

A nova vacina será oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que já oferece a vacina com o componente *pertussis* de células inteiras para crianças de até seis anos de idade.

O instituto também está desenvolvendo outra versão contra a coqueluche com células inteiras, mas com menor toxicidade.

Em janeiro de 2014, o sítio eletrônico do Butantan estampava⁵⁰:

⁵⁰ BRASIL. *Instituto Butantan*. < <http://www.institutobutanta.com.br/instituto-butanta-tera-vacina-contr-a-coqueluche-para-imunizar-gravidas/>>. Acesso em 23 jan 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Instituto Butantã terá vacina contra a coqueluche para imunizar grávidas

admin 8 de janeiro de 2014 Nenhum Comentário

O Instituto Butantã vai iniciar em breve a produção de uma **vacina contra a coqueluche para proteger gestantes**. O componente será desenvolvido graças a um termo firmado com a GlaxoSmithKline (GSK), que será responsável por transferir a tecnologia para o Butantã. A estimativa é de que aproximadamente... [Clique para ler o texto completo](#)

Todavia, em maio de 2015, foi anunciada a redução da produção do Instituto Butantan, em razão de “obras inacabadas em seus laboratórios”, a fim de “atender exigências da ANVISA e do Ministério da Saúde”⁵¹:

PLANEJAMENTO

Problemas no Butantan comprometem metas de plano plurianual paulista

Com fábricas paradas, produção de soros e de vacinas está longe de objetivos traçados para o quadriênio 2012-2015

por Cida de Oliveira, da RBA | publicado 09/05/2015 16:07, última modificação 09/05/2015 17:47

São Paulo – Com obras inacabadas em seus laboratórios, sem condições de atender às exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e do Ministério da Saúde, o Instituto Butantan compromete grande parte das metas do Plano Plurianual 2012-2015. O órgão é vinculado à Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo e administrado pela Fundação Butantan.

Instituído pela Lei estadual 14.676, de dezembro de 2011, o plano contém programas e ações que constituem uma das principais ferramentas de planejamento para guiar as políticas a serem executadas pelo governador de São Paulo, Geraldo Alckmin (PSDB). Informações sobre os resultados da execução dos programas aprovados no Plano até 2014, publicadas no *Diário Oficial* no último dia 29, mostram que uma das ações, a produção de soros, não tinha sido executada.

A justificativa da paralisação era a área fabril, com obras ainda em andamento para atender às exigências da Anvisa. Outra ação, de produção de vacinas, foi cumprida parcialmente (82%) até 2014. O motivo é que o Ministério da Saúde não assinou convênio com o Butantan para produzir vacinas contra a raiva e hepatite B.



BUTANTAN / DIVULGAÇÃO

Ministério da Saúde não assinou convênio com o Butantan para produzir vacinas contra a raiva e hepatite B

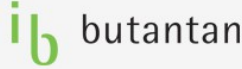
⁵¹ REDE BRASIL ATUAL. Saúde e ciência. *Problemas no Butantan comprometem metas de plano plurianual paulista*. Disponível em: <<http://www.redebrasilatual.com.br/saude/2015/05/problemas-no-butantan-comprometem-metas-de-plano-plurianual-paulista-3501.html>>. Acesso em 27 jan 2016.




MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Nada obstante, atualmente, ainda se encontra publicado no sítio eletrônico do Instituto Butantan:



pesquisar 

o butantan	produção	pesquisa	cultura	saúde	educação
------------	----------	----------	---------	-------	----------

produtos em desenvolvimento


produtos	vacinas	soros	controle de qualidade
embalagens	produtos em desenvolvimento	assuntos regulatórios	
unidades	dengue	production	producción
ensaios clínicos			

Vacina

- dengue
- rotavírus
- pneumococo
- DTP_{low}

Uma inovação na produção de vacina pertussis celular (Plow) foi desenvolvida no Instituto Butantan, com a redução do teor de lipopolissacarídeo (LPS), que é o componente responsável pela febre e reações inflamatórias da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP). A extração química do LPS resultou na diminuição significativa da reactogenicidade, sem afetar a potência da vacina, além de não acrescentar custo significativo à vacina tradicional. Este novo processo permite a recuperação do LPS, o qual é transformado em monofosforil lípido A (MPLA), um poderoso adjuvante de vacinas. O custo da produção é compartilhado entre os dois produtos, vacina pertussis low e MPLA.

- vacina heptavalente
- BCG recombinante-Pertussis - vacina neonatal contra coqueluche
- Onco-BCG Recombinante- Tratamento de câncer de bexiga
- hemófilos - novo método de conjugação para vacina



Desenvolvimento de novos produtos

Outrossim, atualmente, também é possível encontrar no sítio eletrônico do Instituto Butantan⁵²:

52 BRASIL. Instituto Butantan. *Vacinas*. Disponível em: <<http://www.butantan.gov.br/producao/vacinas/Paginas/default.aspx>>. Acesso em 05 fev 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

ib butantan

o butantan	produção
------------	----------

vacinas

As vacinas são recursos indispensáveis para a saúde individual e pública. Através da imunização é possível prevenir infecções e impedir que várias doenças se espalhem por um território. Atuam estimulando o organismo a produzir sua própria proteção (por exemplo, a produção de anticorpos) contra doenças. É a maneira mais eficaz de controlar e até erradicar doenças.

O Instituto Butantan é responsável pela produção de importantes vacinas: vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (DTP), vacina adsorvida difteria e tétano adulto (dT), vacina adsorvida difteria e tétano infantil (DT), vacina adsorvida hepatite B (recombinante), vacina influenza sazonal trivalente (fragmentada e inativada) e vacina raiva inativada (VR/VERO).

Novas vacinas entraram no calendário nacional de vacinação a partir de acordos de transferência de tecnologia de parceiros privados com o Ministério da Saúde e o Instituto Butantan:

- HPV, em parceria com a MSD – para meninas de 11-13 anos
- Hepatite A em parceria com a MSD – para crianças de até 1 ano
- dTpa em parceria com a GSK (GlaxoSmithKline) – para gestantes

A seguir, em consulta à bula da vacina *Refortrix*[®], da GlaxoSmithKline, sobre o uso da vacina durante a gravidez, observa-se que, “estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais ou indiretos”. Essa bula está disponível no sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com data de junho de 2015⁵³:

53 GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA. *Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) reforço – dTpa-R (Refortrix)*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4672262015&pIdAnexo=2650231>. Acesso em 10 fev 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

Refortrix®

vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular) reforço - dTpa-R

Modelo de texto de bula - paciente



Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais em relação à fertilidade feminina.

Gravidez

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Assim como com todas as vacinas inativadas, não se prevê dano ao feto pelo uso de **Refortrix®**. No entanto, não estão disponíveis dados adequados sobre o uso de vacinas que contêm pertussis em seres humanos durante a gravidez. Portanto, este produto deve ser usado durante a gravidez somente quando recomendado pelo médico.

Lactação

Não foi avaliada a segurança de **Refortrix®** quando administrada a mulheres em fase de amamentação. Desconhece-se se **Refortrix®** é excretada no leite materno.

Refortrix® só deve ser utilizada durante a amamentação quando as possíveis vantagens superam os riscos potenciais.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

A bula da vacina *Adacel®*, contra difteria, tétano e *pertussis* (acelular), produzida pela empresa Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., também faz advertências quanto ao seu uso em gestantes. Essa bula está disponível no sítio eletrônico da ANVISA, com data de março de 2015⁵⁴.

⁵⁴ Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1752172015&pIdAnexo=2483858>. Acesso em 10 fev 2016.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

SANOPI PASTEUR
A DIVISÃO DE VACINAS DA SANOFI

Página 3 de 7

Modelo de Bula

contendo toxoide tetânico, a decisão de administrar a **ADACEL®** ou qualquer outra vacina contendo toxoide tetânico deve-se basear em considerações cuidadosas dos potenciais benefícios e possíveis riscos.

Como para qualquer vacina, a aplicação da **ADACEL®** pode não proteger 100% das pessoas suscetíveis.

Antes da aplicação de qualquer produto biológico, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções conhecidas para prevenir uma reação alérgica. Supervisão e tratamento médico apropriado devem estar prontamente disponíveis em caso de um evento anafilático raro após a administração da vacina.

- Uso na gravidez e lactação:

Não se sabe se a **ADACEL®** pode causar dano ao feto quando administrada em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Não foram conduzidos estudos completos de reprodução animal com esta vacina.

A **ADACEL®** deve ser aplicada em mulheres grávidas apenas quando realmente necessária, baseando-se na avaliação dos benefícios e riscos.

Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica.

Não se sabe se as substâncias ativas presentes na **ADACEL®** são excretadas no leite materno. O efeito da **ADACEL®** em crianças amamentando quando realizada a administração desta vacina em suas mães não foi estudado. Os riscos e benefícios da vacinação devem ser avaliados antes da tomada de decisão de imunizar mães amamentando.

Enfim, uma apertada síntese dos dados elencados até o momento, evidencia que:

1. Há, desde o final do ano de 2015, um aumento incomum e crescente do número de casos de microcefalia no Brasil, notadamente no estado de Pernambuco;
2. Não há sobreposição evidente entre os territórios envolvidos nas epidemias de dengue, febre chikungunya e vírus Zika, embora todas essas arboviroses sejam transmitidas pelo mesmo vetor – o *Aedes aegypti*;
3. Não há relatos documentados de aumento da incidência de microcefalia, comparável ao registrado no Brasil, em outros países que vivenciaram epidemias do vírus Zika, antes do nosso país;
4. Não há comprovação científica, até o momento, acerca donexo causal entre a infecção pelo vírus Zika e a ocorrência de microcefalia sendo, portanto, em tese,



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

admissível a possibilidade dessa virose tratar-se de um **epifenômeno**⁵⁵, em relação a essa malformação;

5. A vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche foi introduzida, por decisão do Ministério da Saúde, no calendário nacional de vacinação das gestantes, a partir de novembro de 2014;
6. A vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche celular possui toxicidade documentada sobre o sistema nervoso central;
7. A toxicidade da vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche é mais frequentemente devida à presença do lipopolissacarídeo (LPS), que existe nas paredes celulares de todas as bactérias Gram-negativas;
8. O Instituto Butantan, em São Paulo, já vem produzindo, além de vacina tríplice bacteriana celular, dita convencional, uma outra vacina tríplice contra difteria, tétano e coqueluche, chamada de vacina *pertussis* celular com baixa toxicidade de LPS (P_{low}), ambas na mesma linha de produção, em processos ditos simples e de baixo custo;
9. O Instituto Butantan está em crise financeira desde 2015, com comprometimento dos parâmetros de qualidade de sua produção, segundo definições da ANVISA e do Ministério da Saúde;
10. Para uso nas gestantes, o Ministério da Saúde adquiriu as vacinas tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche acelular do laboratório farmacêutico GlaxoSmithKline, o qual transferiu a tecnologia para produção dessa mesma vacina para o Instituto Butantan;
11. As vacinas, assim como os fármacos em geral, são produzidas em lotes que permitem seu rastreamento para fins de controle de qualidade e de efeitos adversos.

Diante de tal cenário, preliminarmente, parece haver pertinência em sugerir a implementação das seguintes medidas, visando o deslinde da questão:

- I. Identificar quais foram, uma a uma, todas as possibilidades etiológicas consideradas e

⁵⁵ Fenômeno que apenas vem juntar-se a outro, porém sem influenciá-lo.



MINISTÉRIO PÚBLICO DA UNIÃO

Ministério Público do Distrito Federal e Territórios

avaliadas durante o inquérito epidemiológico instaurado pelo Ministério da Saúde para avaliar o expressivo aumento do número de casos de microcefalia no país, especialmente em Pernambuco;

- II. Identificar, detalhadamente, as informações técnicas acerca da vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche utilizada nas gestantes brasileiras, desde sua introdução no calendário nacional de vacinações: fabricante, composição, execução do controle de qualidade, destinação topográfica de lotes específicos e sua correlação com as áreas de maior incidência de casos de microcefalia, bem como se foi observado o intervalo de idade gestacional recomendado para sua administração;
- III. Observar se há homogeneidade entre as vacinas oferecidas para as gestantes em todo Brasil, desde o início da vacinação, e fazer o cotejamento das informações coletadas com aquelas atinentes a vacinas equivalentes, aplicadas em países desenvolvidos;
- IV. Investigar as condições técnicas de funcionamento e do controle de qualidade, no Instituto Butantan, da linha de produção da vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche utilizada nas gestantes brasileiras e se há alguma possibilidade de, eventualmente, ter sido utilizada a vacina DTP_{low} nessas gestantes;
- V. Esclarecer como se justifica que a vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche utilizada nas gestantes brasileiras não possua autorização da ANVISA para esse tipo de utilização clínica;
- VI. Perquirir as razões pelas quais, no Brasil, observa-se uma evidente assimetria entre as regiões de maior incidência de cada uma das três arboviroses: enquanto a dengue predomina massivamente no Sudeste, a febre chikungunya e, principalmente, o vírus Zika ocorrem com notável frequência na região Nordeste do Brasil;
- VII. Arguir se tem sido pesquisada evidências da existência de infecção por *Bordetella pertussis* nas vítimas de microcefalia.

Adriana da Fontoura Alves

Analista de Saúde – MPDFT
Mat. 3755-9

CRM/DF 7048