



Quarta Diretoria
 Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária
 S.I.A. Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF, CEP 71.205.050
 Telefone: 0800 642 9782 - www.anvisa.gov.br

Ofício-Circular nº 18/2021/SEI/GGFIS/DIRE4/ANVISA

Ao Senhor
 Arnaldo Correia de Medeiros (Secretário de Vigilância em Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde)

Aos(Às) Senhores(as)
 Gestores(as) de Vigilância Sanitária Estaduais, Distrital e Municipais

Assunto: Queixas Técnicas sobre redução do volume na vacina CoronaVac® .

Referência: Caso responda este Ofício-Circular, indicar expressamente o Processo nº 25351.913807/2021-98.

Senhor Secretário de Vigilância em Saúde,
 Senhores(as) Gestores(as) de Vigilância Sanitária,

Desde o início da campanha de vacinação contra a Covid-19 a Anvisa tem recebido, triado e investigado todas as queixas técnicas recebidas acerca de vacinas de covid-19.

A prevalência de cada tipo de queixa é monitorada e, no início do mês de março, observou-se um aumento significativo no número de queixas relacionadas a redução do volume na vacina contra Covid-19 do Instituto Butantan (CoronaVac®) e, consequentemente, na impossibilidade de se aplicar as 10 doses previstas no frasco.

Apesar da alta incidência de casos, estas queixas foram classificadas como de baixo risco ao paciente, pelo fato de que não representam risco imediato à imunização individual. No entanto, as queixas são relevantes quando considera-se que a imunização é uma estratégia de saúde coletiva, e que a redução da disponibilidade de doses tem um impacto direto no sucesso da campanha.

Quando foi autorizada para uso emergencial no Brasil, a CoronaVac® tinha como alvo durante a produção um volume de enchimento de 6,2 mL por frasco. O processo foi validado com esse parâmetro. Na ocasião, houve diversas notificações relatando que era possível extraer doses extras de vacina, sendo reportados casos em que foram extraídas até 12 doses de um único frasco. Diante disso, foi emitida nota técnica por parte da Anvisa (NOTA TÉCNICA Nº 7/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA), na qual se manifestou que o enchimento de frascos multidose com volume extra não configura queixa técnica, pois se trata de estratégia da empresa para compensar eventuais perdas que possam ocorrer durante o processo produtivo, bem como na aplicação das vacinas. A Farmacopeia Brasileira 6ª edição, em seu item 5.1.2 traz as recomendações do volume mínimo requerido para frascos multidose, considerando a viscosidade do líquido. Para o caso específico da CoronaVac®, que tem um volume declarado de 5 mL, deve haver 0,5 mL de excesso em cada frasco. Idêntica recomendação figura na farmacopeia dos Estados Unidos (USP versão vigente).

Frente a essa situação, e com a justificativa de aumentar o rendimento do processo produtivo em até 8%, o Instituto Butantan (IB), seguindo as recomendações da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, reduziu o volume de enchimento alvo de 6,2 para 5,7 mL. Tal alteração foi comunicada à Anvisa e não carece de aprovação, sendo de livre implementação pela empresa desde que o processo com o novo

volume alvo seja validado, e que o produto siga atendendo a todas as especificações aprovadas no registro.

Assim, no início de março o IB realizou alteração no volume de enchimento do frasco para 5,7 mL, com uma tolerância de +/- 0,2 mL, representando uma faixa de 5,5 a 5,9 mL. Os lotes fabricados a partir desta data apresentam-se visualmente com volume inferior aos lotes fabricados anteriormente. Tal alteração foi prontamente notada pelos profissionais de saúde, que observaram a redução visual no volume do frasco. Contudo, tal redução não necessariamente representa um desvio no produto.

Além das diferenças visuais de volume, os profissionais de saúde detectaram que muitas vezes não era possível extrair 10 doses dos frascos, portanto, notificaram os milhares de casos identificados.

De modo a investigar se, de fato, a CoronaVac® estava apresentando desvio de qualidade no que tange ao volume envasado, todos os reportes dessa natureza foram colocados em investigação pela Anvisa. Como parte das investigações foi realizada inspeção investigativa no IB na data de 20/04/2021, da qual participaram inspetores da Vigilância Sanitária Municipal de São Paulo e Anvisa.

Na ocasião foram inspecionadas as linhas produtivas, bem como revisada a documentação referente à validação do processo produtivo, controle de qualidade, qualificação e calibração de equipamentos, estudos de estabilidade, dentre outros. De toda a documentação avaliada, não foram encontradas não-conformidades nem resultados questionáveis. Ainda, foram selecionados dois lotes de amostras de retenção para serem testados na presença dos inspetores. O critério de seleção se deu com base no número de queixas técnicas reportadas (lotes mais reclamados) e na linha de fabricação (um lote de cada linha). Foram realizados os ensaios aplicáveis ao caso: volume médio e volume extraível. Todos os resultados obtidos encontraram-se dentro das especificações.

Com base no resultado da inspeção investigativa concluiu-se que falhas no processo de envase não parecem ser a causa do volume inferior reportado nas queixas técnicas.

O IB se pronunciou sugerindo que a causa do volume inferior seria um somatório de fatores como a utilização de seringas com volume acima de 1 mL e técnica de aplicação inadequada. Em decorrência disso, a empresa protocolou junto à Anvisa alteração no texto de bula, incluindo a indicação da utilização de seringas de 1 mL para a aplicação da CoronaVac® e um QR code com tutoriais para profissionais de saúde.

Dessa maneira, e conforme apontado pelo IB, os dados sinalizam para um possível problema nas seringas, seja por desvio, ou por utilização de seringas de volume inadequado para a dose a ser aspirada, em termos do erro de medição permitido ou volume morto perdido para cada aspiração, considerando tratar-se de frascos multidose.

A existência de pouco mais de 80 queixas técnicas relativas a seringas possivelmente associadas parece ser inexpressiva diante da grande quantidade de seringas utilizadas para aplicação das 48,2 milhões de doses de vacinas utilizadas até o momento, conforme o Vacinômetro do SUS (*consulta realizada em 12/05/2021: https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19Vacina/DEMAS_C19Vacina.html.*

Corrobora para a validade dessa hipótese o fato de que também há notificações de volume faltante referentes às vacinas Fiocruz/Covishield/AstraZeneca. Cerca de 20% destas foram recebidas no período epidemiológico de 16/04 a 01/05/2021. Isso demonstra um crescimento das notificações que coincide com o aumento da distribuição dessas vacinas para a campanha.

Em relação à utilização de seringas de especificação inadequada para a dose, identificamos que, conforme a norma ABNT NBR 7886 (RDC 03/2011), para cada dose de 0,5 mL, uma seringa de 1 mL pode ter uma tolerância na medição de 0,025ml. Para seringas de 3 mL (que são as distribuídas em sua maioria na campanha e utilizadas nos estoques dos estados), cada dose de 0,5 mL poderia ter uma variação de 0,055 mL.

O frasco ampola da CoronaVac® é envasado com volume final que varia de 5,5 mL a 5,9 mL no frasco. Com isso, considerando o pior caso dos limites estipulados pela norma, em que a seringa tem o erro máximo positivo de tolerância (+0,055 mL), e o volume residual máximo (0,07 mL): para 10 doses o frasco deveria ter 6,25 mL ((10 * 0,555) + (10 * 0,07) = 6,25 mL). Portanto, a seringa de 3 mL não seria a mais adequada para a aplicação da Coronavac e esse problema ficou evidente quando houve a redução de volume, mesmo dentro do preconizado pela Farmacopeia, com o aumento de notificações. Esse

fato coaduna com a evidência de que a Coronavac, quando testada para volume extraível utilizando-se seringa de 1 mL na presença dos inspetores, possibilitou a extração das 10 doses preconizadas.

Prosseguem ainda investigações sobre possíveis desvios nas seringas e agulhas utilizadas na campanha, mas que, até o momento, não parecem estar associadas às queixas técnicas de redução de volume ou de uso da CoronaVac®.

Diante dos fatos apresentados, conclui-se que não há indícios que corroborem para a hipótese de que o IB esteja fabricando a vacina CoronaVac® com volume inferior ao preconizado. Portanto tal hipótese foi descartada e as investigações referente ao produto foram concluídas.

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **Ana Carolina Moreira Marino Araujo, Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária**, em 13/05/2021, às 14:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1448374** e o código CRC **93A196C1**.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25351.913807/2021-98

SEI nº 1448374