

VOTO Nº 246/2025/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.934203/2025-17
Expediente nº 1210865/25-4

Analisa a solicitação de **Liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade (TGR)** referente a 2.000.000 doses da vacina adsorvida Difteria e tétano Adulto (Vacina DT adulto) - 10 doses por frasco, fabricada pelo laboratório Serum Institute Inc (Índia) para atendimento à demanda 2025 do Programa Nacional de Imunizações, no âmbito do Sistema Único de Saúde, adquirido por intermédio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), LI (Nº 25/3047381-3/ 25-3223801), LPCO I2500814486.

Requerente: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS)

Posição do relator:
favorável

Área responsável: Gabinete do Diretor-Presidente (Gadip)

Relator: Leandro Pinheiro Safatle (Diretor-Presidente)

1. Relatório

Trata-se do Ofício nº N° 54/2025/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [N°3799548], em que o Ministério da Saúde (MS) encaminha a Nota Informativa nº 347/2025-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [N° 3799549] - que descreve a excursão de temperatura sofrida pela carga de 2.000.000 doses da vacina adsorvida Difteria e tétano Adulto (Vacina DT Adulto) - 10 doses por frasco, fabricada pelo laboratório Serum Institute of India Ltd- para avaliação desta Anvisa e solicita a liberação do Termo de Guarda da Licença de Importação - LI (Nº 25/3047381-3/ 25-3223801), LPCO I2500814486, cuja importação excepcional foi autorizada mediante o Voto nº131/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA processo nº25351.915400/2025-29.

A seguir apresenta-se uma síntese do que fora apresentado pela requerente.

1.1 Do objeto

Seguem abaixo as informações do objeto do pleito:

Descrição (dose/frasco):	Vacina adsorvida Difteria e tétano Adulto (Vacina DT Adulto) - 10 doses por frasco
Fabricante:	Serum Institute of India LTD
Ordem de Compra:	25-00010154
Licença de Importação:	25/3047381-3 (princ) 25/3223801-3(sub)
LPCO	I2500814486
Quantidade:	2.000.000 doses
No Processo SEI:	25000.105755/2025-97
Volume:	6 paletes
Faixa de temperatura ideal de conservação:	2°C a 8°C
Registro MS:	Dispensa de Registro amparado pelo inciso III do Art. 3º e pelo Art. 4º da Resolução RDC nº 203, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017, autorizada, em caráter excepcional nos termos do VOTO Nº 131/2025/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA Processo nº 25351.915400/2025-29.

FONTE: NOTA INFORMATIVA Nº 347/2025-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS [Nº3799549]

1.2 Informações sobre o transporte

AWB	125 17078832
Data de envio do país de origem:	23/08/2025
Data de chegada ao Brasil:	25/08/2025 15:30 (UTC -03:00)
Data de Recebimento CDL ICS MS:	29/08/2025 - 19:35

1.3 Lista de lotes e validades

LOTE	FABRICAÇÃO	VALIDADE	QUANTIDADE (doses)
2335L006C	03/2025	02/2028	1.078.500
2335L006D	03/2025	02/2028	921.500
TOTAL			2.000.000

1.4 Dos Monitores de Temperatura

Modelo:	Q-tag® CLm doc
Quantidade:	12 monitores (dois por caixa)
Intervalo de leitura	23/08/2025 a 30/08/2025
Alarme:	Nenhum monitor apresentou alarme.
Sem registro (defeito):	Nenhum monitor apresentou defeito.
Registro de temperatura abaixo de 2°C (nº caixas)	Não houve registro.
Registro de temperatura acima de 8°C (nº caixas)	4 caixas
Obs.:1 - Os monitores que acompanham a carga são pré-qualificados e padronizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS).2 - Lista de monitores e status segue em anexo.3 - Laudos de temperatura com registros completos seguem anexos em mídia digital.	

1.3 Da descrição do desvio de temperatura

Assevera, o Ministério da Saúde, que a maior temperatura registrada foi de +11.1°C no monitor (CNNI14639) da caixa 6 e a menor foi de +3.5°C, registrada no monitor

(CNNI14638) da caixas 6. O monitor CCNI23183 registrou 1 pico de excursão, chegando a temperatura máxima de +11.1°C. A excursão começou às 13 horas e 09 minutos, do dia 29/08/2025, atingindo a temperatura máxima de 11.1°C às 14 horas e 20 minutos do mesmo dia e retornou à temperatura ideal (7.2°C) às 15 horas e 22 minutos também do dia 29/08/2025. No total, o Ministério da Saúde, informa que esta caixa permaneceu em excursão acima de 8°C por 2 horas e 13 minutos. Excursões similares sofridas por essa mesma vacina aconteceram com as cargas das APOs 1800018724 e 1800018720 [3799552e 3799553] . **Aponta, também, que nenhum monitor apresentou alarme para registros de temperatura nas faixas que inviabilizam a utilização da vacina, a saber: acima de 44.9°C por uma hora; acima de 29.9°C por 10 horas e abaixo de -0,4°C por uma hora.** (grifo nosso)

No Parecer Opas (Referência BRA/PRO/20/16/19 de 18 de março de 2019), referente ao " Relatório sobre a análise de dados de excursão de temperatura de 4 remessas de vacinas pentavalente e DT para o Brasil do Serum Institute da Índia Pvt. Ltd." [3799552] é informado:

(...)

Revisamos a remessa composta pelas vacinas adsorvidas contra Difteria, Tétano, Pertussis, Hepatite B e Hib (Pentavalente) em frascos de 1 dose, e pela vacina contra Difteria e Tétano (DT) toxóide, do fabricante Serum Institute of India Pvt. Ltd. Observamos que nenhum alarme de temperatura, conforme estabelecido pela OMS, foi registrado nesta remessa. O Fundo Rotatório da OPAS e a ANVISA estão buscando orientações sobre a usabilidade dessas vacinas pelo Programa Nacional de Imunizações.

As seguintes são as considerações e orientações da Equipe de Pré-qualificação de Vacinas da OMS, dependendo das duas condições abaixo:

1. Que as vacinas tenham sido mantidas a uma temperatura de 2-8 °C durante qualquer período de quarentena.

2. Que a cadeia de frio seja mantida em toda a cadeia de distribuição até o momento da administração da vacina.

Consideramos dois parâmetros principais para fazer uma avaliação sobre se a vacina foi danificada ou não, bem como o efeito que a excursão teve na vida útil, se houver:

O primeiro parâmetro é a **duração da excursão**. Isso é muito importante porque, quanto maior for a duração, maior será o potencial de impacto negativo na potência da vacina afetada.

O segundo parâmetro considerado foi a **temperatura máxima atingida durante a excursão**. Quanto maior for a temperatura máxima, maior será o risco de danos à vacina.

A temperatura máxima atingida foi de **18,6 °C**. A duração foi inferior a **10 dias**.

(...)

Resultados

A perda máxima estimada na vida útil das remessas analisadas é de, no máximo, 9 dias. Devemos considerar que essas análises são estimativas extremamente conservadoras, representando o pior cenário possível.

A temperatura indicada pelo dispositivo eletrônico de monitoramento de temperatura não reflete a temperatura real dos frascos de vacina, mas tem maior correlação com a temperatura do ar no interior das caixas de transporte. A temperatura dos frascos de vacina é sempre menor do que a temperatura do ar ao seu redor. Isso implica que, mesmo as estimativas derivadas usando este método, tendem a ser superestimadas. Esse fato é levado em consideração na recomendação à ANVISA sobre se a vacina pode ser utilizada até o final de sua vida útil.

Outro ponto a ser destacado é que as temperaturas usadas no modelo são as máximas experimentadas pelas remessas. No entanto, para esta remessa, essa temperatura máxima ocorreu apenas por algumas horas

ou minutos, e a maior parte da exposição aconteceu em temperaturas abaixo do máximo. Isso implica, novamente, que as estimativas feitas com este modelo são muito exageradas, já que ele assume que a temperatura máxima ocorreu durante toda a duração da excursão, o que, conforme explicado acima, não reflete a realidade.

Além dos pontos mencionados, é importante ressaltar que os dados de estabilidade de longo prazo a 2-8 °C fornecidos pelos fabricantes não necessariamente refletem a estabilidade real de longo prazo das vacinas, mas apenas o máximo registrado durante os estudos de estabilidade. (grifo nosso)

A Tabela 1 abaixo mostra o possível impacto máximo das excursões no perfil de estabilidade de longo prazo da vacina.

Nº	APO	Product	Supplier	Max Temperature (°C)	Maximum estimated loss in shelf life due to the excursion (days)	WHO Recommendation
1	1800018723	DT 10 ADULTA	Serum India	18.6	8	Use normally till the end of the shelf life
2	1800018724	DT 10 ADULTA	Serum India	17.9	9	Use normally till the end of the shelf life
3	1800018973	Penta	Serum India	17.2	6	Use normally till the end of the shelf life
4	1800018977	Penta	Serum India	17.7	7	Use normally till the end of the shelf life

Recomendações à Anvisa :

Podemos observar que a extrapolação indica uma possível perda de vida útil de 9 dias. Com base nos resultados desta extrapolação, utilizando os dados de estabilidade fornecidos pelos fabricantes e os efeitos das excursões na vida útil da vacina, a OMS pode, com confiança, recomendar à ANVISA a liberação desta remessa de vacina para uso no programa de imunização até o final de sua vida útil.(Grifo nosso)

Ainda, no Parecer Opas referente ao "Relatório resumido sobre a análise de dados de excursões de temperatura para remessas de vacinas recebidas no Brasil e compartilhadas com a sede da OMS pela OPAS de janeiro de 2018 até o presente." referente ao [3799553] é esclarecido:

"Introdução

Desde janeiro de 2018, a pedido da OPAS, revisamos múltiplos lotes de vacinas, incluindo vacinas combinadas de Difteria, Tétano, Coqueluche, Hepatite-B e Hib (pentavalente), vacinas de toxóide diftérico e tetânico (DT), vacinas de dose adulta de Difteria e Tétano (dT), vacinas de Sarampo, Caxumba e Rubéola (SCR), bem como vacinas de Hepatite B (HepB) de quatro fabricantes.

Observamos que não foram registrados alarmes de temperatura, conforme estabelecido pela OMS, nessas remessas. O Fundo Rotativo da OPAS e a ANVISA estão buscando orientações sobre a usabilidade dessas vacinas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI).

A seguir, apresentamos as considerações e recomendações da Equipe de Pré-qualificação de Vacinas da OMS, que estão condicionadas a duas condições:

1-Que as vacinas tenham sido mantidas entre 2-8 °C durante qualquer período de quarentena.

2-Que a cadeia de frio seja mantida ao longo de toda a cadeia de distribuição até o momento da administração das vacinas.

Levamos em consideração dois parâmetros principais para avaliar se as vacinas foram danificadas e qual o impacto das excursões de temperatura na vida útil delas, caso haja:

Primeiro, a duração das excursões. Esse ponto é muito importante, pois quanto maior a duração da excursão,

maior o potencial de impacto negativo na potência da vacina afetada.

Segundo, a temperatura máxima atingida durante as excursões. Quanto mais alta for essa temperatura, maior é o risco de danos à vacina.

A temperatura máxima registrada em todas as remessas foi de 18,6 °C. A duração máxima em todas as remessas foi de 35 dias, enquanto a maioria foi inferior a 8 dias.

Metodologia

Os dados sobre estabilidade das vacinas disponíveis pela equipe de pré-qualificação da OMS foram utilizados para modelar os efeitos das excursões de temperatura nas vacinas.

A equipe de Pré-qualificação da OMS possui dados de estabilidade das vacinas em condições de longo prazo (2-8 °C), estabilidade acelerada (25 °C) e testes de estresse (37 °C). Os efeitos da temperatura nas vacinas seguem aproximadamente a equação de taxa de reação de Arrhenius. Essa equação foi usada para estimar a extensão da perda de vida útil das vacinas remessas de acordo com o seguinte modelo:

Nova vida útil (após excursão) = Vida útil original - (duração da excursão) * $\exp [E/RT_0 - E/RT]$

Onde:

E = Energia de ativação

R = Constante universal dos gases

T₀ = Temperatura de referência (normalmente 2-8 °C)

T = Temperatura durante a excursão

Isso foi aplicado aos envios e novas vidas úteis foram obtidas.

Resultados

A perda máxima estimada da vida útil em todas as remessas foi de 35 dias. Este valor foi uma exceção, pois a maioria das remessas teve uma perda máxima de vida útil igual ou inferior a 8 dias. É importante considerar que estas análises são estimativas muito conservadoras, representando o pior cenário possível.

A temperatura indicada pelo dispositivo eletrônico de monitoramento de temperatura não reflete a temperatura real dos frascos de vacina. Em vez disso, ela está correlacionada com a temperatura do ar dentro da embalagem de transporte. A temperatura do frasco da vacina é sempre mais baixa do que a temperatura do ar ao seu redor. Isso implica que mesmo as estimativas derivadas deste método estão superestimadas. Esse fato foi levado em consideração na recomendação à ANVISA sobre a utilização das vacinas até o final de suas vidas úteis.

Outro ponto a destacar é que as temperaturas usadas no modelo correspondem à temperatura máxima experimentada pelas remessas. No entanto, essa temperatura máxima permaneceu apenas por algumas horas ou minutos, sendo que a maior parte da exposição ocorreu em temperaturas abaixo do máximo registrado. Isso novamente implica que as estimativas provenientes deste modelo são altamente exageradas, já que o método presume que a temperatura máxima permaneceu constante por toda a duração da excursão, o que, como explicado acima, não corresponde à realidade.

Além dos pontos mencionados, é importante observar que os dados de estabilidade a longo prazo entre 2-8 °C apresentados pelos fabricantes não refletem necessariamente a estabilidade real a longo prazo das vacinas, mas apenas o máximo registrado durante os estudos de estabilidade.

Recomendação à ANVISA

Com base nos pontos acima, para as vacinas apresentadas na tabela abaixo, que foram previamente avaliadas quanto a excursões de temperatura, a OMS recomenda que, para desvios de temperatura positivos (além de 2-8°C) sem alarmes registrados, as vacinas podem ser utilizadas com segurança pelo programa de imunização até o final de suas vidas úteis. (grifo nosso)

Manufacturer	Product
Serum Institute of India	Pentavalent
	HepB
	DPT
	dT (adult)
	DT
	MMR BCG
Biological E	Pentavalent
	DT
	dT Adult
	DPT
LG Chem	HepB
Merck	MMR
Bul Bio	DT

Temperaturas baixas

A recomendação da OMS em relação às vacinas sensíveis ao congelamento expostas a temperaturas abaixo de <2°C é estritamente limitada à avaliação das vacinas no momento de sua chegada ao porto de entrada do país, uma vez que não há informações sobre as condições de armazenamento após o recebimento, e devido ao número de variáveis entre diferentes antígenos, formulações e apresentações.

No momento da chegada, se não houver alarmes de temperatura baixa, a OMS recomenda que a vacina possa ser usada normalmente durante sua vida útil, desde que seja armazenada entre 2-8°C." (grifo nosso)

2. Análise

O pleito foi analisado pela Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) e pela Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO), que se manifestaram, respectivamente, por meio da Nota Técnica nº 116/2025/SEI/PAFME/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA [3805144] e Despacho nº 239/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA [3812627].

2.1 Da manifestação da GGPAF/DIRE5

Transcreve-se, abaixo, parte da manifestação exarada pela GGPAF:

"De acordo com a RDC nº 81, de 5 de novembro de 2008, o transporte, movimentação e armazenagem dos bens ou produtos importados sob vigilância sanitária devem atender às especificações de temperatura de acondicionamento e de armazenagem, níveis de umidade tolerados, sensibilidade à luminosidade, entre outros, definidas pelo fabricante, ou em conformidade com a legislação sanitária. Ainda, a RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020, prevê que em caso de desvio de temperatura durante o transporte ou armazenamento do produto biológico deverá ser apresentado estudo de ciclagem de temperatura para fins de liberação da carga. O estudo de ciclagem deve ser representativo do desvio de temperatura ocorrido durante o transporte ou armazenamento, as amostras submetidas aos ciclos de temperatura devem ser mantidas nas condições de armazenamento de longa duração e avaliadas até o final do prazo de validade do produto.

(...)

Não foi informada a existência de estudo de ciclagem de temperatura, conforme preconiza o art. 28 da RDC nº 412, de 2020, para os desvios de temperatura acima do recomendado detectados durante o transporte ou armazenamento de produto biológico. Cabe ressaltar que compete ao importador apresentá-los, no processo de importação, caso tenham sido realizados.

(...)

2.2 Da manifestação da GPBIO/GGBIO/DIRE2

A GPBIO destaca o seguinte:

"Neste processo foi encaminhado um parecer da OPAS/OMS referente a desvio ocorrido anteriormente, sobre a avaliação de desvio de temperatura da mesma vacina que atingiu até 18,6°C, com duração de até 35 dias. No documento, a OPAS/OMS informa que neste caso a redução do prazo de validade pode ser de até 8 dias (baseado numa estimativa conservadora) e informa que a vacina pode ser utilizada até o final de seu prazo de validade. A vacina deve ter sido conservada de 2-8°C ao longo do período de quarentena e a cadeia fria deve ser mantida ao longo da cadeia de distribuição até o momento da administração da vacina.

Considerando o parecer OPAS emitido para a vacina DT, observamos que o desvio da carga objeto deste processo foi aparentemente menos crítico, portanto, é possível aplicar o mesmo racional. Ressalta-se que não foi feita qualquer avaliação sobre a qualidade, eficácia e segurança da vacina importada, visto não se tratar de produto registrado." (grifo nosso)

2.3 Da análise de mérito

Além do que fora apontado pelas unidades organizacionais da Anvisa, deve-se ressaltar que é responsabilidade do Ministério da Saúde o monitoramento do uso e adoção dos procedimentos para manutenção da qualidade do produto importado, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 203/2017, que dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa, conforme segue:

Art. 5º Caberá ao Ministério da Saúde e entidades vinculadas:

I - solicitar, previamente à aquisição dos produtos de que trata esta Resolução, por meio de requerimento eletrônico e de apresentação da documentação pertinente, a expressa autorização da importação, em caráter de excepcionalidade, informando cronograma pretendido para a importação;

II - atestar, quando for o caso, a indisponibilidade dos produtos a serem importados, bem como de alternativas terapêuticas ou produtos usados para a mesma finalidade, devidamente regularizadas no mercado nacional;

III - verificar prazos de validade e estabelecer mecanismos para garantir condições gerais e manutenção da qualidade dos produtos importados, do transporte ao recebimento e armazenamento;

IV - prestar orientações aos serviços de saúde e pacientes sobre uso e cuidados de conservação dos produtos importados, bem como sobre como notificar queixas técnicas e eventos adversos a eles relacionados;

V - criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso dos produtos importados pelos serviços de saúde e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à Anvisa, por meio dos sistemas de informação adotados;

VI - responsabilizar-se pelo recolhimento dos produtos importados, em caráter de excepcionalidade, quando determinado pela Anvisa.

Parágrafo único. Para os produtos importados nos termos do § 2º do art. 4º desta Resolução, deverá ser elaborado plano de gerenciamento de riscos, para identificação de problemas decorrentes do uso desses produtos e descrição de medidas a serem adotadas. (grifo nosso)

Salienta-se, portanto, que nessas situações o Ministério da Saúde é responsável por avaliar o benefício/risco da utilização do medicamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o monitoramento de quaisquer eventos

adversos ou queixas técnicas.

Assim, considerando: a) que os dados apresentados indicam um potencial perfil estável do produto; e b) os princípios da razoabilidade e proporcionalidade, entendo que os **benefícios se sobrepõem aos riscos** para a aprovação da excepcionalidade, atendendo, portanto, ao **interesse público**.

Ademais, cabe destacar que o Ministério da Saúde deve atender a **todos os requisitos regulatórios/sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil, desse modo, após o recebimento do comunicado da Anvisa informando da concessão da presente excepcionalidade, o Ministério da Saúde deve protocolar a petição "Verificação do cumprimento de exigências sanitárias relativas à Liberação de Termo de Guarda e Responsabilidade de produtos em processo de anuência de importação Anvisa, em LI/LPCO, armazenados fora do armazém alfandegado" e anexar na aba "Documentos Anexados" da LPCO o referido comunicado e os documentos previstos no art. 7º da RDC nº 669, de 2022.

3. Voto

Considerando a documentação encaminhada pelo Ministério da Saúde, o interesse público e a missão da Anvisa, **manifesto-me FAVORÁVEL** à liberação do Termo de Guarda e Responsabilidade de Produto (TGRP) referente a 2.000.000 doses da vacina adsorvida Difteria e tétano Adulto (Vacina DT adulto) - 10 doses por frasco, fabricada pelo laboratório Serum Institute Inc (Índia) para atendimento à demanda 2025 do Programa Nacional de Imunizações, no âmbito do Sistema Único de Saúde, adquirido por intermédio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), LI (Nº 25/3047381-3/ 25-3223801), LPCO I2500814486.

Ressalta-se que:

- ✦ O Ministério da Saúde deve **realizar a distribuição prioritária dos frascos que sofreram excursão de temperatura**, a fim de garantir o uso do produto antes do prazo de 6 (seis) meses previstos nos estudos de estabilidade acelerada (stress) enviados pelo fornecedor da OPAS/OMS;

- ✦ O Ministério da Saúde **não** fica isento da apresentação da petição de *baixa do termo de guarda* e demais documentos previstos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 669/2022, devendo ainda atender a **todos os requisitos regulatórios/sanitários vigentes** necessários à internalização e utilização do produto no Brasil;

- ✦ O Ministério da Saúde é responsável pelo monitoramento do uso e pelos procedimentos para manutenção da qualidade da vacina. Deve, ainda, avaliar o benefício/risco da utilização da vacina no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas.

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa por meio de **Circuito Deliberativo**.

Leandro Pinheiro Safatle

Diretor-Presidente
Anvisa

Subsídios para a análise:

Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO) - Nº SEI 3812627
Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME/COPAF/GCPAF/GGPAP) - Nº SEI 3805144

Referências MS:

Ordem de compra - APO 25-00010154
Licença de Importação - LI Nº25/3047381-3 (princ) e 25/3223801-3 (sub)
NUP-MS 25000.105755/2025-97
Nota Informativa 347/2025-DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - Nº 3799549
Ofício nº Nº 54/2025/DIIMP/CGLOG/DLOG/SE/MS - Nº SEI 3799548

Documento assinado eletronicamente por **Leandro Pinheiro**



Safatle, Diretor-Presidente, em 26/09/2025, às 16:37,
conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º



do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código
verificador **3818347** e o código CRC **874CB2B0**.

Referência: Processo nº
25351.934203/2025-17

SEI nº 3818347