

Avaliação do controle da qualidade realizado nos produtos vacinais para sarampo, caxumba e rubéola utilizados no Programa Nacional de Imunizações do Brasil no período de 1999 a 2007

Evaluation of the quality control data records for the measles, mumps, rubella vaccine products used in the Brazilian National Immunization Program in the period from 1999 to 2007

RIALA6/1307

Eduardo Jorge Rabelo NETTO¹, Eduardo Chaves LEAL¹, Isabella Fernandes DELGADO¹, Katia Christina LEANDRO^{2*}

¹Departamento de Imunologia, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, FIOCRUZ-RJ. Telefone: (21) 3865-5180. E-mail: eduardo.netto@incqs.fiocruz.br, eduardo.leal@incqs.fiocruz.br, isabella.delgado@incqs.fiocruz.br

^{2*}Departamento de Química, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, FIOCRUZ-RJ. Avenida Brasil, 4365 - CEP: 21.045-900, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil. Telefone: (21) 3865-5180. email: katia.leandro@incqs.fiocruz.br

Recebido: 16.03.2010 – Aceito para publicação: 10.08.2010

RESUMO

Os registros de controle da qualidade dos produtos vacinais contra sarampo, caxumba e rubéola (VSCR), utilizados no Programa Nacional de Imunizações do Brasil, no período de 1999 a 2007, foram avaliados por meio de levantamento de dados provenientes do Sistema de Gerenciamento de Amostras do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da FIOCRUZ. Foram analisados 512 lotes da vacina, produzidos por nove laboratórios distintos, quanto ao registro de dados do controle de qualidade das VSCR, por meio dos seguintes parâmetros: (i.) análise dos protocolos de produção e de controle de qualidade do produto emitidos pelo fabricante; (ii.) ensaio de potência; (iii.) ensaio de identidade; (iv.) ensaio de termostabilidade; (v.) ensaio de esterilidade bacteriana e fúngica; e (vi.) teor de umidade residual. Resultados insatisfatórios foram encontrados nos lotes de vacinas utilizadas nos anos de 1999 e 2001, com desvios nos parâmetros de qualidade e de conformidade em 12 lotes utilizados em 1999 e 11 lotes, em 2001, produzidos por quatro diferentes laboratórios. Os registros da qualidade de lotes de vacinas, empregadas a partir de 2002, apresentaram parâmetros satisfatórios, o que indica conformidade com a Farmacopeia Brasileira e assegura a qualidade do produto utilizado no país.

Palavras-chave. controle da qualidade, vacina sarampo, caxumba, rubéola (VSCR), Brasil.

ABSTRACT

This study aimed at evaluating the quality control protocols attested on the measles, mumps and rubella vaccines by manufacturers, and being used in the Brazilian National Immunization Program from 1999 to 2007. Analytical data on the protocols of 512 vaccine batches attested by respective manufacturers, and kept at INCQS/FIOCRUZ - Sample Management System, were analyzed. Vaccines produced by nine different laboratories, were evaluated considering: (i) potency testing, (ii) identity assay, (iii) thermo stability, (iv) bacterial and fungal sterility assay, (v) residual humidity contents, and (vi) vaccine production and respective quality control protocols stated by manufacturers. Unsatisfactory findings on quality were detected in 12 and 11 vaccine batches, produced by four laboratories, which were employed by Vaccination Program in 1999 and 2001, respectively. From 2002 on, all the vaccines quality data have been satisfactory, and in compliance with the Brazilian Pharmacopeia parameters.

Key words. quality control, measles, mumps, rubella vaccine (MMR), Brazil.

INTRODUÇÃO

A história do controle da qualidade oficial dos imunobiológicos utilizados no Brasil se inicia em 1973¹, por determinação do Ministério da Saúde, com a institucionalização do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Essa iniciativa teve como objetivo principal estimular e expandir a utilização de agentes imunizantes, tanto de origem nacional quanto internacional, buscando a integridade e a uniformidade das ações relativas às imunizações realizadas no país. As legislações específicas sobre imunizações² e vigilância epidemiológica³ deram ênfase às atividades permanentes de vacinação e contribuíram para fortalecer institucionalmente o PNI, que passou, então, a coordenar as ações de imunizações, que até aquele momento se caracterizavam pela descontinuidade, pelo caráter episódico e pela reduzida área de cobertura^{4,5}.

Apesar dos esforços, a cobertura vacinal cresceu de forma lenta nos primeiros anos de criação do PNI. Assim, em 1979, a fim de minimizar os problemas enfrentados pelo governo brasileiro, criou-se uma comissão interministerial, que recomendava maior apoio ao desenvolvimento de vacinas nacionais, bem como a criação de estratégias para avaliação da qualidade destes produtos.

Nesse contexto, em 1983, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), integrante pleno da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), como órgão público federal que atende ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, assume a responsabilidade pelo controle oficial da qualidade de todos os lotes de imunobiológicos a serem utilizados pelo PNI^{4,5}. A partir desse momento, seguindo critérios preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), passa a haver a obrigatoriedade de análise laboratorial (*i.e.* ensaios físicos, químicos e biológicos) e também documental (*i.e.* protocolo resumido de produção e controle de qualidade emitido pelo fabricante) pelo laboratório oficial de controle nacional, previamente à distribuição de tais produtos destinados ao consumo humano. Tal obrigatoriedade não se restringe unicamente aos produtos imunobiológicos de produção nacional; diz respeito também aos produtos importados.

Já em 1985, o INCQS realizava análises laboratoriais de uma diversidade de vacinas virais, entre elas poliomielite, sarampo, febre amarela e raiva; das vacinas bacterianas BCG, DTP, dT e de soros hiperimunes (antitóxicos, anti-peçonhentos e anti-rábico) adquiridos pelos programas oficiais de imunização⁶. No período entre 1989 e 2006, esse instituto passa a integrar o grupo de laboratórios

colaboradores da OMS e, como tal, começa a atuar na realização de análises laboratoriais de uma variedade de vacinas (BCG, meningite meningocócica, pertussis, raiva e pólio) utilizadas em programas oficiais de imunizações de outros países, participando também na avaliação da qualidade de vacinas candidatas à pré-qualificação junto a OMS⁷.

A vacina sarampo, caxumba, rubéola (VSCR) foi registrada no início da década de 1970 e é utilizada no Brasil desde 1992^{8,9}. A introdução desta vacina representou um avanço em termos de eficiência da imunização infantil, uma vez que, a partir de uma única injeção, confere-se proteção contra três doenças distintas, diminuindo custos e simultaneamente aumentando a cobertura vacinal¹⁰. Esta abordagem é especialmente vantajosa em países como o Brasil, com dimensões continentais e regiões de difícil acesso. Desde o início de sua utilização, a VSCR é avaliada quanto a sua qualidade pelo INCQS. Esta vacina, preparada a partir de vírus vivos atenuados de sarampo (cepas Edmonston - Zagreb, Schwarz, AIK-C ou CAM-70), vírus vivos atenuados de caxumba (cepas Jeryl Lynn, Urabe AM/9, Leningrado-Zagreb ou Rubini) e vírus vivos atenuados de rubéola (RA 27/3, TO-336), é indicada a partir dos 12 meses de idade, preferencialmente aplicada aos 15 meses, em dose única, com reforço a ser aplicado entre 4 a 6 anos de idade¹¹. Todos os três componentes desta vacina são altamente imunogênicos e eficazes, conferindo imunidade duradoura por praticamente toda a vida. A proteção inicia-se cerca de duas semanas após a vacinação e a soroconversão é de aproximadamente 95%¹². Sua implantação no país iniciou-se em 1992 no estado de São Paulo para faixa etária de 1 a 10 anos. No ano seguinte, a vacina foi implantada no Distrito Federal sendo oferecida para crianças a partir de 1 ano de idade. Em 1995 foi implantada no Espírito Santo e no Paraná, para a faixa etária de 1 a 11 anos, e em 1996 nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e Santa Catarina, preconizada, para esta mesma faixa etária. No ano de 1997, Piauí, Ceará, Bahia e Rio Grande do Sul receberam pela primeira vez a VSCR, também preconizada para a faixa etária compreendida entre 1 a 11 anos¹³. Em 1998, foi a vez dos estados brasileiros Rio Grande do Norte, Paraíba, Mato Grosso do Sul e Mato Grosso e, em 1999, do Maranhão, Goiás e Sergipe. Finalmente, em 2006, através da Portaria nº 1.602, de 17 de Julho de 2006, institui-se em todo o território nacional, o calendário de vacinação da criança, do adolescente, do adulto e do idoso, contemplando a VSCR como uma das vacinas integrantes destes calendários⁸.

O controle da qualidade da VSCR, assim como dos demais produtos imunobiológicos, é realizado lote a lote e segue a Farmacopeia Brasileira, onde estão estabelecidos os requisitos que a vacina deve obrigatoriamente obedecer¹⁴.

O presente estudo teve como objetivo principal conduzir uma análise retrospectiva dos dados relacionados ao controle da qualidade de todos os lotes de VSCR analisados pelo instituto oficial de controle nacional, no período compreendido entre 1999 e 2007, no âmbito do PNI. Para isso, dados oriundos do Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) do INCQS foram avaliados, contemplando as diversas etapas do processo de controle da qualidade, entre elas, (i.) a análise documental do protocolo resumido de produção e controle de qualidade do fabricante e (ii.) a análise dos resultados provenientes dos ensaios físicos, químicos e biológicos realizados em nosso instituto. Assim esperamos, através da avaliação dos resultados, verificar a qualidade e segurança de VSCR utilizada no Brasil, comprovando a importância desse estudo para a saúde pública do país.

MATERIAL E MÉTODOS

O Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) do INCQS permitiu o acompanhamento das análises de produtos, desde seu ingresso no instituto até a emissão do laudo de análise, que é liberado somente após análise laboratorial e/ou análise de protocolo resumido de produção e controle de qualidade emitido pelo fabricante. Foram analisados 512 lotes, no período de 1999 a 2007, de nove laboratórios produtores distintos, designados por A, B, C, D, E, F, G, H e I. Compuseram a análise relativa ao controle de qualidade da VSCR, os seguintes parâmetros: (i.) análise do protocolo resumido de produção e controle de qualidade do produto emitido pelo fabricante, (ii.) ensaio de potência, (iii.) ensaio de identidade, (iv.) ensaio de termoestabilidade, (v.) ensaio de esterilidade bacteriana e fúngica e (vi.) teor de umidade residual. No caso dos itens (ii.), (iii.) e (iv.), os ensaios são realizados individualmente para cada um dos três componentes (sarampo, caxumba e rubéola) presentes na vacina. Todos os ensaios laboratoriais, a partir do ano de 2000, passaram a obedecer aos valores de referência citados na Farmacopeia Brasileira¹⁴. Antes desse ano, estes valores estavam descritos nos compêndios OMS^{15,16}, conforme Tabela 1.

Através de consultas ao SGA, tivemos acesso ao acompanhamento das análises, levantamento de dados históricos e aos demais relatórios gerenciais, permitindo uma avaliação detalhada das informações provenientes

de cada lote de produto analisado pelo INCQS. Foram obtidos os dados das amostras de VSCR de 1999 a 2007, que possibilitaram a realização de análises críticas dos parâmetros estudados, como: número de lotes recebidos, características de cada lote (e.g. tamanho do lote, número de doses e procedência), frequência de resultados satisfatórios e insatisfatórios, causas da insatisfatoriedade, concordância dos resultados analíticos entre INCQS e o laboratório produtor (através de análise dos dados presentes no protocolo resumido de produção e controle de qualidade), consistência de produção, entre outros.

Tabela 1. Natureza das análises realizadas para a VSCR e seus valores de referência¹⁴⁻¹⁶

| Natureza das Análises | Valores de Referência |
|--|--|
| Análise Documental Protocolo de produção e controle da qualidade | — |
| Potência e Identidade | |
| Sarampo | $\geq 10^{3.0}$ CCID ₅₀ ^a /dose |
| Caxumba | $\geq 10^{3.7}$ CCID ₅₀ /dose |
| Rubéola | $\geq 10^{3.0}$ CCID ₅₀ /dose |
| Termoestabilidade | |
| Sarampo | Perda $\leq 1,0$ log10 e título $\geq 10^{3.0}$ CCID ₅₀ /dose |
| Caxumba | Perda $\leq 1,0$ log10 e título $\geq 10^{3.7}$ CCID ₅₀ /dose |
| Rubéola | Perda $\leq 1,0$ log10 e título $\geq 10^{3.0}$ CCID ₅₀ /dose |
| Esterilidade bacteriana e fúngica | Ausência de bactérias e fungos |
| Teor de umidade residual | $\leq 2,0\%$ |

^aCCID₅₀: quantidade de vírus que infecta 50% de cultura de células

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Verificou-se que no período estudado foram analisados 512 lotes de VSCR de nove laboratórios produtores distintos, designados por A, B, C, D, E, F, G, H e I. Detalhes sobre as cepas de vírus vivo atenuado, usadas para cada um dos componentes presentes nas vacinas analisadas, estão descritos na Tabela 2.

Nos últimos anos, observa-se na literatura científica um intenso debate a respeito da reatogenicidade das

diferentes cepas vacinais presentes na VSCR^{13,17-20}. Entre os eventos adversos associados a algumas cepas de caxumba, destaca-se a meningite asséptica pós-vacinal, que, embora apresente um curso benigno, representa um aumento no número de internações e exames laboratoriais complementares, sobretudo após as campanhas de vacinação em massa. Segundo Tesovic e Lesnikar²¹, as cepas L. Zagreb e Urabe se equivalem em termos de neurovirulência, *i.e.* cerca de 50 casos de meningite asséptica em cada 100.000 doses de vacina, índice bem maior que o observado para as cepas de baixa reatogenicidade, como Jeryl Lynn e RIT4385.

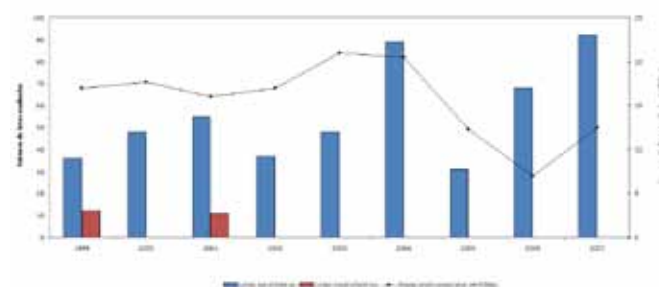
Tabela 2. Cepas de vírus vivos atenuados das VSCR analisadas pelo INCQS

| Laboratório | Sarampo | CEPAS | |
|-------------|------------------|------------|---------|
| | | Caxumba | Rubéola |
| A | Schwarz | Urabe | RA27/3 |
| B | Edmonston-Zagreb | L. Zagreb | RA27/3 |
| C | Schwarz | Urabe | RA27/3 |
| D | Schwarz | Urabe | RA27/3 |
| E | Schwarz | Urabe | RA27/3 |
| F | Schwarz | Jeryl Lynn | RA27/3 |
| G | Schwarz | Urabe AM-9 | RA27/3 |
| H | Schwarz | Urabe | RA27/3 |
| I | Edmonston-Zagreb | Jeryl Lynn | RA27/3 |

A Figura 1 mostra a variação do número de lotes e doses de VSCR analisados no INCQS no período de 1999 a 2007. Pode-se observar que nem sempre há uma relação direta entre o número de lotes/ano e o número de doses/ano. Tal fato deve-se às diferenças existentes entre os diversos laboratórios produtores em termos de apresentação do produto (unidose ou 10 doses) e tamanho dos lotes. Observa-se, ainda, um acréscimo de doses nos anos de 2003 e 2004, que se deveu a um plano de intensificação de ações preventivas e de vigilância do sarampo. Assim, visando evitar a reintrodução do vírus no país, houve campanhas de vacinação da população brasileira nas unidades de saúde e nos locais de grande circulação de pedestres, como em feiras livres, comércios, mercados, rodoviárias e outros. Além disso, à época ainda existia, em diversas unidades federadas do Brasil, a transmissão do vírus e surtos de rubéola de grande importância, apesar dos esforços de vacinação dirigida às mulheres de idade fértil^{22,23}. Deste modo, em 2003 foi estabelecida a meta de eliminação da rubéola e da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC)

nas Américas até o ano de 2010^{24,25}, sendo fundamental não só assegurar uma vigilância de qualidade, mas manter coberturas vacinais altas e homogêneas para interromper a circulação viral, reduzindo o risco de exposição de gestantes suscetíveis.

Como pode ser observado na Figura 1, somente nos anos de 1999 e 2001 foram encontrados resultados insatisfatórios para VSCR adquiridas pelo PNI. Somando os anos de 1999 e 2001, foram detectados desvios de qualidade e conformidade em 23 lotes (12 lotes em 1999 e 11 lotes em 2001) de vacinas provenientes de quatro diferentes laboratórios produtores (A, B, C e G).



No ano de 1999, dos resultados insatisfatórios obtidos, 50% corresponderam ao laboratório produtor B (6 lotes) que apresentou resultados insatisfatórios para o componente caxumba, sendo 42% em relação ao ensaio de termoestabilidade e 8% nos ensaios de potência e termoestabilidade. Ainda no mesmo ano, 25% das insatisfatoriedades (3 lotes) foi do Produtor G, que apresentou resultado insatisfatório em relação à análise documental, e 25% do Produtor A (3 lotes), que apresentou resultados insatisfatórios em relação ao ensaio de potência de caxumba (cujas amostras foram enviadas para análise prévia com objetivo de petição de registro junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária); estimando-se um total de 2.750.000 doses insatisfatórias nesse ano.

Em 2001, o laboratório produtor C apresentou 100% de seus lotes insatisfatórios (11 lotes) em relação à análise documental, correspondendo a 2.200.000 doses, aproximadamente.

A porcentagem de doses insatisfatórias, em relação ao total de doses fornecidas ao PNI, relativa aos anos de 1999 e 2001 foi de 4,04% e 3,44%, respectivamente.

As Tabelas 3 e 4 demonstram o número de lotes de VSCR analisados pelo INCQS nos anos de 1999 a 2007. De acordo com o Ministério da Saúde do governo brasileiro, as prioridades de produção no âmbito nacional

e aquisição de imunobiológicos importados são para produtos que atendam às necessidades epidemiológicas nacionais. Assim, podemos observar que, a partir do ano de 2004, o laboratório produtor F assume a liderança no fornecimento da VSCR, atendendo à demanda gerada pelo quadro epidemiológico do país. No triênio de 2005 a 2007, mais de 80% dos lotes de VSCR analisados pelo INCQS foram provenientes deste laboratório produtor (Tabela 4).

O monitoramento permanente da qualidade de todos os lotes de vacinas foi fundamental para uma diminuição do percentual de reprovação dos produtos imunobiológicos, utilizados pelos programas oficiais no Brasil, e utilizados em larga escala pela população brasileira. Neste contexto, vale lembrar que, embora a

vacinação contra doenças infecciosas seja provavelmente uma das intervenções em saúde pública de maior efetividade e que apresente uma ótima relação custo-benefício, deve-se sempre considerar a importância tanto do processo de controle da qualidade destes produtos, como da vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinais. Associada ao controle de qualidade, a vigilância epidemiológica desses produtos é de extrema importância, já que na maioria dos casos, os programas de vacinações destinam-se a um grande número de indivíduos e à população saudável^{26,27}. Sendo assim, falhas neste processo e eventos adversos sérios, ainda que pouco frequentes, podem impactar negativamente a credibilidade nessa e em outras políticas públicas de saúde.

Tabela 3. Lotes de vacina sarampo, caxumba, rubéola analisados pelo INCQS – 1999 a 2007

| Produtores | Número de lotes analisados/ano | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----|
| | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | |
| A | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| B | 14 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| C | - | - | 26 | - | - | 1 | 2 | - | - | - |
| D | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| E | - | - | 10 | 21 | 23 | 21 | - | - | - | 16 |
| F | - | - | - | - | - | 49 | 29 | 52 | 75 | |
| G | 30 | 33 | 30 | 16 | 25 | 18 | - | - | - | |
| H | - | 15 | - | - | - | - | - | - | - | |
| I | - | - | - | - | - | - | - | 16 | - | |
| Total de lotes analisados/ano | 48 | 48 | 66 | 37 | 48 | 89 | 31 | 68 | 91 | |

Tabela 4. Percentual de lotes de vacina sarampo, caxumba, rubéola analisados pelo INCQS - 1999 a 2007

| Produtores | % lotes analisados | | |
|------------|--------------------|-------------|-------------|
| | 1999 a 2001 | 2002 a 2004 | 2005 a 2007 |
| A | 1,8 | 0 | 0 |
| B | 8,6 | 0 | 0 |
| C | 16,1 | 0,6 | 1,1 |
| D | 0,6 | 0 | 0 |
| E | 6,2 | 37,3 | 8,4 |
| F | 0 | 28,2 | 82,1 |
| G | 57,4 | 33,9 | 0 |
| H | 9,3 | 0 | 0 |
| I | 0 | 0 | 8,4 |

Dentre os nove laboratórios produtores avaliados, quatro apresentaram resultados insatisfatórios nos anos de 1999 e 2001, mas, a partir de 2002, todos os resultados obtidos foram satisfatórios em relação às análises laboratoriais e documentais, assegurando qualidade ao produto utilizado no país, sob o ponto de vista do processo industrial e em conformidade com a Farmacopeia Brasileira. Embora este processo tenha como objetivo avaliar as especificações definidas em normas oficiais e/ou no registro sanitário, a relação de ensaios preconizados nos compêndios oficiais, e conduzidos mundialmente nos laboratórios oficiais de controle da qualidade para fins de liberação de lote de imunobiológicos, não apresenta potencial preditivo para detecção de todo e qualquer tipo de evento adverso; alguns destes eventos serão detectados apenas em campo. Assim sendo, destaca-se a necessidade de um sistema de farmacovigilância ágil, seguro e eficiente

Neste contexto, vale lembrar que no Brasil, durante a campanha de vacinação de 2004, foram constatados mais de 200 casos de reações alérgicas, incluindo *rash* cutâneo, urticária, angioedema e choque anafilático (sem registro de óbitos), em crianças com idade entre 0 e 4 anos que haviam recebido a VSRC. As autoridades brasileiras da área da saúde, através da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), identificaram que os eventos adversos notificados estavam associados a um dos laboratórios produtores (Laboratório G) e que, neste caso, tais eventos foram significativamente mais frequentes entre crianças que receberam a vacina deste laboratório produtor (7,40/100.000 doses aplicadas), do que dos laboratórios produtores E (0,78/100.000 doses) e F (0,21/100.000 doses) [*dados não publicados*]. Na ocasião, a SVS recolheu 5,7 milhões de doses produzidas pelo laboratório produtor G²⁸. Em 2005, este mesmo laboratório forneceu cerca de 5 milhões de doses do produto, sobretudo para países em desenvolvimento, por meio do Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) e da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS). Porém, no ano de 2006, o próprio laboratório produtor G anunciou o recolhimento dos lotes de VSCR por ele produzidos, alegando como motivação para tal decisão os altos níveis de eventos adversos pós-vacinação.

Assim, mais uma vez, destaca-se: (i.) a necessidade da estreita relação entre as esferas de atuação responsáveis pelo “controle da qualidade pré-vacinal” e “farmacovigilância”; (ii.) que esta parceria é fundamental para assegurar a qualidade do produto, sob o ponto de vista do seu processo produtivo, e também para prevenir e/ou minimizar a morbidade relacionada a eventos adversos;

e (iii.) quanto mais eficiente tal parceria, mais ágeis serão as decisões regulatórias e as intervenções resultantes deste processo. Tal estratégia é fundamental para a garantia da qualidade do produto final, além de fortalecer os programas oficiais de imunização e torná-los aptos a atenderem efetivamente às necessidades da população, contribuindo como medida pronta, eficaz e segura de promoção da saúde e proteção individual e coletiva.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. PNI 25 anos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde/MS, 1998.
2. Brasil. Lei nº 6259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o programa nacional de imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e da outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 31 out. 1975. Seção 1. p. 014433.
3. Brasil. Decreto nº 7.8231, de 12 de agosto de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o programa nacional de imunizações, estabelece normas relativas a notificação compulsória de doenças, e da outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 13 ago. 1976. Seção 1. p. 010731.
4. Buss PM, Temporão JG, Carneiro JR. Vacinas, soros e imunizações no Brasil. Capítulo 5: Programa Nacional de Imunizações (PNI): história, avaliação e perspectivas. Temporão JG, Nascimento MVL, Maia MLS, p.101-123. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005.
5. Ponte, CF. Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. História, Ciência, Saúde - Manguinhos 2003; 10 (suppl.2): 619-53.
6. Temporão JG. Brazil's national immunization program: origins and development. História, Ciência, Saúde - Manguinhos 2003; 10 (suppl.2): 601-17.
7. Gemal AL, Leal EC. Vacinas, soros e imunizações no Brasil. Capítulo 7: Controle de Qualidade dos Imunobiológicos: participação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS). Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2005. p. 131-44.
8. Weckx LY, Carvalho ES. Calendário Vacinal: dinâmica e atualização. J Pediat. 1999; 75 (supl.1): 149-54.

9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 61, de 25 de agosto de 2008. Dispõe sobre critérios para harmonização de nomenclatura de soros e vacinas. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 26 de agosto de 2008.
10. Jefferson T, Price D, Demicheli V, Bianco E. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. *Vaccine*. 2003; 21: 3954-60.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasil livre da Rubéola: Campanha Nacional de Vacinação para Eliminação da Rubéola, Brasil, 2008: relatório. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 196p.
12. Forleo Neto E, Carvalho ES, Fuentes ICP, Precivale MS, Forleo LHA, Farhat CK. Soroconversão da vacina tríplice viral em crianças de 9 e 15 meses de idade. *Rev Paul Pediat*. 1998; 16(2): 99-103.
13. Lucena R, Gomes I, Nunes L, Cunha S, Dourado I, Teixeira MG et al. Características clínicas e laboratoriais da meningite asséptica associada à vacina tríplice viral. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Publ Health*. 2002; 12 (4): 258-61.
14. Farmacopéia Brasileira (2000). 4ed. pt 2, fasc. 2. São Paulo: Editora Atheneu; 2000.
15. World Health Organization. WHO Technical Report Series 840. Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine. 1997; p. 104-6.
16. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization – WHO Technical Report Series 840. 1994; 224p.
17. Cunha SC, Dourado I. MMR mass vaccination campaigns, vaccine-related adverse events, and the limits of the decision making process in Brazil. *Health Pol*. 2004; 67: 323-8.
18. Bonnet MC, Dutta A, Weinberger C, Plotkin SA. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine*. 2006; 24: 7037-45.
19. Kulkarni PS, Phadke MA, Jadhav SS, Kapre SV. No definitive evidence for L-Zagreb mumps strain associated aseptic meningitis: a review with special reference to the da Cunha study. *Vaccine*. 2005; 23: 5286-8.
20. Cunha SC, Barreto ML, Dourado MI, Rodrigues LC. On “No definitive evidence for L-Zagreb mumps strain associated aseptic meningitis: a review with a special reference to the da Cunha study, *Vaccine* 2005; 23:5286-8 by Kulkarni PS et al. *Vaccine*. 2006; 21: 4261-2.
21. Tesovic G, Lesnikar V. Aseptic meningitis after vaccination with L-Zagreb mumps strain – virologically confirmed cases. *Vaccine*. 2006; 24: 6371-3.
22. Faversani MCSS, Kupek E, Westrupp MHB. Perfil epidemiológico do sarampo no Estado de Santa Catarina, Brasil, de 1996 a 2000. *Cad S Públ (RJ)*. 2005; 21(2): 535-44.
23. Campos RMC, Sandini E. Resultados obtidos na campanha de vacinação contra rubéola e sarampo, em mulheres, por região do município de Taubaté, São Paulo. *Acta Paul Enf*. 2004; 17(1): 25-30.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica nº 99: Modificações a serem feitas no calendário básico de vacinação do Programa Nacional de Imunizações a partir de janeiro de 2004, de 26 de dezembro de 2003, Brasília, Brasil.
25. Secretaria de Estado da Saúde e Defesa Civil. Informe Técnico: Rubéola – Rio de Janeiro – 2007, de 18 de maio de 2007, Rio de Janeiro, Brasil.
26. Silva LJ. Vacinação, segurança de imunobiológicos e direitos do cidadão. *Rev S Públ (SP)*. 1996; 30(4): 297-8.
27. Succi RCM, Farhat CK. Vaccination in special situations. *J Pediat*. 2006; 82 (3): S91-S100.
28. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Portal do consumidor - Notícias (20/03/2006): Fabricantes de vacina tríplice anuncia recall; Brasil teve problemas. [acesso 17 set. 2009]. Disponível em: [<http://www.portaldoconsumidor.gov.br/noticias.asp?busca=sim&id=5457>].