

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Angelo Abreu Martins

**O CONTROLE DA QUALIDADE DA VACINA TRÍPLICE VIRAL – SARAMPO,
CAXUMBA E RUBÉOLA – UTILIZADA NO PROGRAMA NACIONAL DE
IMUNIZAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE NO PERÍODO DE 2015 A 2018**

Rio de Janeiro

2019

Angelo Abreu Martins

**O CONTROLE DA QUALIDADE DA VACINA TRÍPLICE VIRAL – SARAMPO,
CAXUMBA E RUBÉOLA – UTILIZADA NO PROGRAMA NACIONAL DE
IMUNIZAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE NO PERÍODO DE 2015 A 2018**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do título de Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária.

Orientadora: Maria Aparecida Affonso Boller

Rio de Janeiro

2019

Catálogo na fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

ABREU MARTINS, ANGELO

O CONTROLE DA QUALIDADE DA VACINA TRÍPLICE VIRAL – SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA – UTILIZADA NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE NO PERÍODO DE 2015 A 2018. / ANGELO ABREU MARTINS. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2019.

37 f.: fig.; tab.

Monografia (Curso de Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços vinculados à Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2019.

Orientadora: Maria Aparecida Affonso Boller.

Bibliografia: Inclui Bibliografias

1. Vacina Sarampo-Caxumba-Rubéola 2. Controle da Qualidade 3. Imunização. I. Título

QUALITY CONTROL OF THE VIRAL TRIPLE VACCINE - SARAMPO, MUSH AND RUBELLA - USED IN THE NATIONAL IMMUNIZATION PROGRAM OF THE MINISTRY OF HEALTH FROM 2015 TO 2018.

Angelo Abreu Martins

**O CONTROLE DA QUALIDADE DA VACINA TRÍPLICE VIRAL – SARAMPO,
CAXUMBA E RUBÉOLA – UTILIZADA NO PROGRAMA NACIONAL DE
IMUNIZAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE NO PERÍODO DE 2015 A 2018**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para a obtenção do título de Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária.

Aprovado em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Jarbas Emilio dos Santos (Mestre)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Gabriele Fátima de Souza (Mestre)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Fábio Henrique Dias Martins Lima (Mestre)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Maria Aparecida Affoso Boller (Mestre) - Orientador

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu amigo, irmão de fé e colega de trabalho Domingos Temistocles dos Santos Neto (Dominguinhos) in memoriam.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, ao meu pai Xangô e a todos os Orixás por me darem sabedoria e forças para alcançar meu objetivo. À Lúcia Palmira, pessoa com quem amo partilhar a vida, minha esposa e amiga por estar sempre ao meu lado me incentivando. À minha família pelo apoio sempre. Agradeço infinitamente ao senhor Antônio Eugênio pelo incentivo e apoio inicial e por acreditar em mim. À minha chefe Angela Cristina Spera, por ter compreendido as minhas ausências no trabalho e ter me apoiado para que eu pudesse chegar até aqui. À minha orientadora Maria Aparecida Affonso Boller, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

RESUMO

No ano de 1983 o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) assume a responsabilidade pelo controle oficial de todos os produtos e lotes dos imunobiológicos a serem utilizados pelo Programa Nacional de Imunização (PNI). Conforme critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), os produtos nacionais e importados passaram a ser liberados para consumo somente após a análise laboratorial e análise de protocolo resumido de produção e controle da qualidade emitido pelo fabricante. A qualidade e a segurança indispensáveis aos imunobiológicos devem ser avaliadas pelo cumprimento de quesitos de conformidade, eficácia, efetividade e desempenho no momento da utilização. A Vacina Tríplice Viral utilizada no PNI é adquirida pelo Ministério da Saúde (MS) e o INCQS realiza análises de orientação para fins de controle. O presente estudo apresenta os dados referentes a 377 lotes (74.084.940 doses) da Vacina Tríplice Viral utilizada no PNI e analisados pelo INCQS, no período de 2015 a 2018, através dos dados constantes no Sistema Harpya. O fato de o INCQS ter analisado em 2018 quase três vezes o quantitativo de doses analisados em 2017, demonstra que o PNI disponibilizou para a população alvo a referida vacina e que o INCQS cumpriu satisfatoriamente seu papel de controle da qualidade para esse imunobiológico. Em todas as amostras de imunobiológicos recebidas pelo INCQS no período do estudo foi feita a Análise de Protocolo. O INCQS não conseguiu realizar todos os ensaios de esterilidade por problemas técnicos, já sanados no ano de 2019. Por outro lado, houve um aumento nas análises de potência e termoestabilidade nos três componentes da Vacina Tríplice Viral, pois o analista sugeriu a análise lote a lote para o produto fabricado por um laboratório que já havia apresentado desvio na qualidade, demonstrando assim o importante papel que realizamos no controle da qualidade. Em um total de 377 amostras, observamos uma com o Laudo de Insatisfatoriedade no ensaio de termoestabilidade para o componente sarampo. O Laboratório responsável pela análise recomendou que para esse produtor sempre seja feita a análise de potência e termoestabilidade até que complete o quantitativo de vinte lotes sem insatisfatoriedade para esse produto.

Palavras-chave: Vacina Sarampo-Caxumba-Rubéola. Controle da Qualidade. Imunização.

ABSTRACT

In 1983 INCQS assumes the responsibility for the official control of all immunobiological products and lots to be used by the PNI. According to WHO criteria national and imported products are only released for consumption after laboratory analysis and protocol analysis summary production protocol analysis and quality control issued by the manufacturer. The quality and safety indispensable for immunobiologicals must be assessed by compliance with the requirements of compliance, efficacy, effectiveness and performance at the time of use. The Triple Viral Vaccine used in the National Immunization Program is purchased by the Ministry of Health and INCQS conducts guidance analyzes for control purposes. The present study presents data for 377 lots (74,084,940 doses) of the Triple Viral Vaccine used in the PNI and analyzed by INCQS from 2015 to 2018 using data from the Harpya System. The fact that the INCQS analyzed in 2018 almost three times the number of batches analyzed in 2017 demonstrates that the PNI made the vaccine available to the target population and that the INCQS satisfactorily fulfilled its quality control role for this immunobiological. In all immunobiological samples received by INCQS during the study period, Protocol Analysis was performed, which is included in the analysis. The INCQS was unable to perform all sterility tests due to technical problems already remedied in 2019. On the other hand, there was an increase in potency and thermostability analyzes in the three components of the Triple Viral Vaccine, as the analyst suggested batch-to-batch analysis. Batch for the product manufactured by a laboratory that had already deviated in quality, thus demonstrating the important role we play in quality control. In a total of 377 samples, we observed one with the Unsatisfactory Report in the thermostability assay for the measles component. The Laboratory responsible for the analysis recommended that for this producer always be made the analysis of power and thermostability until completing the quantity of twenty batches without unsatisfactoriness for this product.

Keywords: Measles-Mumps-Rubella Vaccine. Quality Control. Immunization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Sarampo: manchas avermelhadas pelo corpo	14
Figura 2 Caxumba: aumento da parótida (glândula salivar)	15
Figura 3 Rubéola: manchas vermelhas pelo corpo	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Calendário de vacinação para crianças do Programa Nacional de Imunizações	19
Tabela 2 Calendário de vacinação para adolescentes do Programa Nacional de Imunizações	20
Tabela 3 Calendário de vacinação para adultos do Programa Nacional de Imunizações	20
Tabela 4 Calendário de vacinação para idosos do Programa Nacional de Imunizações	20
Tabela 5 Calendário de vacinação para gestantes do Programa Nacional de Imunizações	21
Tabela 6 Calendário de vacinação para crianças de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações	21
Tabela 7 Calendário de vacinação para adolescentes de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações	22
Tabela 8 Calendário de vacinação para adultos de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações	22
Tabela 9 Calendário de vacinação para idosos de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações	22
Tabela 10 Calendário de vacinação para gestantes de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações	23
Tabela 11 Número de amostras de Vacina Tríplice Viral analisadas (Lotes e Doses) pelo INCQS no período de 2015 a 2018	31
Tabela 12 Análises de protocolo e ensaios analíticos efetuados pelo INCQS na Vacina Tríplice Viral no período de 2015 a 2018	32
Tabela 13 Número de amostras da Vacina Tríplice Viral analisadas pelo INCQS com laudo emitido com satisfatoriedade no período de 2015 a 2018	32

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Bio-Manguinhos	Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos
CCID ₅₀	Dose 50% infectante em cultura de célula
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CGPNI	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
COADI	Coordenadoria de Armazenamento e Distribuição de Insumos
CRIE	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
DEVEP/MS	Departamento de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
Funasa	Fundação Nacional de Saúde
FSESP	Fundação Serviços de Saúde Pública
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
LCCDMA	Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos e Alimentos
MS	Ministério da Saúde
NT/PB	Núcleo Técnico de Produtos Biológicos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PASNI	Programa de Autossuficiência Nacional de Imunobiológicos
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
POP	Procedimento Operacional Padronizado
PRPCQ	Protocolo Resumido de Produção e Controle da Qualidade
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do MS
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Origem da Vacina.....	13
1.2	As doenças – Sarampo, Caxumba, Rubéola.....	14
1.2.1	Sarampo.....	14
1.2.2	Caxumba.....	15
1.2.3	Rubéola.....	16
1.3	A Vacina Tríplice Viral.....	16
1.4	O Programa Nacional de Imunização	17
1.5	Histórico do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde.....	23
1.6	O Controle da qualidade da Vacina Tríplice Viral no INCQS.....	25
1.7	Inspeção por amostragem de lotes da vacina tríplice viral.....	26
1.8	O Sistema gerenciador de amostras laboratoriais - Harpya.....	27
1.9	Emissão do laudo de análise da Vacina Tríplice Viral.....	27
1.10	Justificativa.....	28
2	OBJETIVOS.....	29
2.1	Objetivo geral	29
2.2	Objetivos específicos.....	29
3	METODOLOGIA.....	30
4	RESULTADOS E ANÁLISES.....	31
5	CONCLUSÃO.....	33
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

1.1 Origem das Vacinas

A vacina foi desenvolvida por Edward Jenner (1749-1823), médico inglês, que exercia sua profissão, no interior da Inglaterra, como inoculador da varíola. Em 1775, observou que as pessoas que já tinham sido acometidas por esta enfermidade (varíola bovina), ao serem inoculadas com varíola não apresentavam os sinais clássicos da doença. Após mais investigações, também foi observado que as mulheres que ordenhavam as vacas também não apresentavam as cicatrizes clássicas da doença, corroborando para sua hipótese do efeito protetor da varíola de vaca (cowpox) em humanos. Apenas em 1776, pode comprovar sua hipótese ao inocular uma secreção de alguém com a doença em outra pessoa saudável, que meses após ser inoculado com varíola (variolação) não desenvolveu os sintomas, sendo imune a patologia em si. Assim, Jenner descobriu a vacina, sendo a antivariólica a precursora das demais que se tem registro. Jenner deu à essa prática o nome de varíola da vaca (*vaccinae*), já que o material protetor provinha das vacas, *vacca* em latim. O nome, depois, foi simplificado para vacina, estendendo-se a todas as outras inoculações destinadas a evitar doenças infecciosas (JUNIOR, 2005; SOARES, 2017).

Atribui-se também a importância da imunização ao renomado Louis Pasteur (1822-1895), que defendia que infecções microbiana eram causados por organismos específicos, os quais eram combatidos através das imunizações. Sendo umas das suas experimentações a descoberta do vírus atenuado contra a raiva, denominando de Vacina em menção ao Edward Jenner e por conseguinte, a formulação da primeira vacina com metodologia científica no mundo – a vacina antirrábica (SOARES,2017).

1.2 As doenças - Sarampo, Caxumba e Rubéola

1.2.1 Sarampo

O sarampo é uma doença altamente infecciosa, de etiologia viral, transmitida por via respiratória. A doença se caracteriza por febre alta, tosse, coriza, conjuntivite e exantema maculopapular. As manchas de Koplik, ou exantemas na mucosa oral, são consideradas patognomônicas do sarampo. São manchas pequenas levemente abauladas com centro branco sobre base eritematosa, medindo entre 2 e 3 mm de diâmetro localizada na mucosa bucal, a altura do segundo molar. Aparece de dois a quatro dias após o início dos sintomas prodrômicos, primeiramente na região cefálica (rosto, couro cabeludo, orelhas e pescoço) seguindo depois para tronco e extremidades. Não acomete as palmas das mãos ou as plantas dos pés. A transmissão acontece quatro dias antes da aparição das manchas avermelhadas pelo corpo e até quatro dias após. Na Figura 1 pode ser observada uma criança infectada com sarampo(BRASIL, 2016; CDC, 2019a).

Figura 1 Sarampo: manchas avermelhadas pelo corpo



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), (domínio público), 2019a.

Em indivíduos com a imunidade comprometida, a infecção pelo Sarampo pode ser prolongada, grave e as vezes fatal, uma vez que a gravidade da doença

decorre de deficiência de imunidade celular. Quando ocorre durante a gestação, o sarampo pode estar associado a maior ocorrência de partos prematuros, abortos espontâneos e baixo peso ao nascimento (BRASIL, 2016).

1.2.2 Caxumba

A transmissão da Caxumba ocorre de pessoa para pessoa, por via respiratória, embora o vírus seja também eliminado na urina. O vírus pode ser isolado da saliva. Usualmente considera-se o período de transmissibilidade entre três dias antes e quatro dias depois do início da parotidite. Habitualmente se manifesta por inchaço doloroso das glândulas parótidas e é comum o acometimento meníngeo na forma de meningite linfomonocitária benigna. As sequelas mais frequentes são a diminuição da fertilidade masculina e a surdez temporária. Esterilidade ou surdez permanente são complicações incomuns e óbitos são raros (Portal da Saúde, 2019a).

O período de incubação da Caxumba varia de duas a quatro semanas (média de 16 a 18 dias), a pessoa poderá apresentar os seguintes sintomas: febre, dores musculares, mal-estar geral e náuseas. A parotidite é frequente, mas não é obrigatória, podendo afetar uma ou ambas as parótidas (Figura 2), com aumento de volume na região dos ângulos da mandíbula e elevação dos lóbulos das orelhas.

Figura 2 – Caxumba: aumento da parótida (glândula salivar)



Fonte: CDC (domínio público), 2019b.

1.2.3 Rubéola

A Rubéola é transmitida por contato direto com indivíduos infectados, por meio de gotículas de secreções de nasofaringe (tosse, espirros ou ao falar). O indivíduo infectado pode transmitir a doença cerca de cinco dias antes até cinco a sete dias após o aparecimento do exantema. A Rubéola congênita é transmitida por via placentária, da mãe para o feto. As crianças com Rubéola congênita podem eliminar o vírus pela urina e secreções nasofaríngeas, por um período superior a um ano, sendo maior nos primeiros meses de vida (FIOCRUZ, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A Rubéola tem como sintomas: febre alta, cefaleia, mal-estar, dor de garganta, aumento das glândulas perto do pescoço e ouvidos assim como manchas (pintinhas) avermelhadas pelo corpo. Não tem tratamento específico para a rubéola, o que é feito pelo médico, é aliviar alguns sintomas, como a febre e a cefaleia. A rubéola dura cerca de uma semana (FIOCRUZ, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Figura 3 –Rubéola: manchas vermelhas pelo corpo



Fonte: FIOCRUZ, 2019.

1.3 A Vacina Tríplice Viral

A vacina tríplice viral foi introduzida no mercado em 1971 por Maurice Hilleman e é utilizada no Brasil desde 1992. A introdução desta vacina representou um

avanço em termos de eficiência da imunização infantil, uma vez que se confere proteção contra três doenças distintas (Sarampo, Caxumba e Rubéola) em apenas uma dose. Além disso, devido às dimensões continentais e áreas de difícil acesso no Brasil, essa formulação é muito vantajosa sob o ponto de vista econômico e de cobertura vacinal. (NETTO *et al*, 2010)

Sendo comumente utilizada durante a vacinação de rotina e campanhas de vacinação, atendendo aos requisitos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os ingredientes ativos da vacina trivalente são os vírus vivos atenuados do sarampo, da caxumba e da rubéola, produzidos em substratos celulares e células diplóides. Os concentrados monovalentes de rubéola, sarampo e caxumba são misturados juntamente com volumes apropriados de excipientes e estabilizadores. A vacina trivalente é então liofilizada (quando a umidade é retirada para a conservação do produto por longo período), rotulada e embalada (BRASIL, 2003; BIOMANGUINHOS, 2019a). A vacina então é submetida às provas de controle da qualidade interno e em seguida enviada ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

Atualmente no país, o esquema vacinal é adotado de acordo com a faixa etária: a) A partir de 12 meses até 5 anos incompletos: Uma dose da vacina aos 12 meses (tríplice viral) e outra aos 15 meses de idade (tetra viral – conjugado da tríplice viral com anticatapora) e em casos de surtos, recomenda-se a aplicação de uma dose em crianças de 6 até 11 meses. b) De 5 anos até 29 anos de idade que não foram imunizados anteriormente: Duas doses da vacina tríplice viral. c) Adultos de 30 a 49 anos: Apenas uma dose da vacina tríplice viral (OPAS, 2019).

1.4 O Programa Nacional de Imunizações

Historicamente o Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi concebido por determinação do Ministério da Saúde (MS) para estruturar todas as ações de imunizações do país caracterizada à época por baixa área de cobertura, descontinuidade e caráter secundário. Foi institucionalizado em 1975, resultante do somatório de fatores na esfera nacional e internacional, os quais tendiam a

estimular e expandir a utilização de agentes imunizantes, visando a integridade das ações de imunizações realizadas no país. O PNI apropriou-se da coordenação das atividades de imunizações desenvolvidas de praxe na rede de serviços. Para concretização das ações traçou diretrizes baseadas na experiência com a prestação de serviços integrais à saúde da Fundação de Serviços de Saúde Pública (FSESP) através de sua rede própria. A legislação específica sobre imunizações e vigilância epidemiológica (Lei 6259/75 e Decreto 78231/76) deu ênfase às atividades permanentes de vacinação e contribuiu para fortalecer institucionalmente o programa (DATASUS, 2019; PORTAL DA SAÚDE, 2019b).

Entre 1990 e 2003 o PNI fez parte da Fundação Nacional de Saúde (Funasa) e, ainda em 2003, passou a compor o Departamento de Vigilância Epidemiológica (DEVEP) da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), inserido na Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI). (DATASUS, 2019; PORTAL DA SAÚDE, 2019b).

O PNI também tem como atribuições a aquisição, distribuição e normatização do uso de imunobiológicos especiais, indicados para situações e grupos populacionais específicos que são atendidos nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE). É também de responsabilidade da CGPNI a implantação do sistema de informação e a consolidação dos dados de cobertura vacinal em todo o país (PORTAL DA SAÚDE, 2019b).

Atualmente, o PNI é parte integrante do Programa da Organização Mundial da Saúde (OMS), com auxílio técnico, operacional e financeiro do Fundo das Nações Unidas para as Crianças (UNICEF) e contribuições do Rotary Internacional e do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) (DATASUS, 2019; PORTAL DA SAÚDE, 2019b).

O grande êxito do PNI foi o de programar amplas ações nacionais de vacinação, assim atingindo a toda a população, não importando a classe social e a abrangência territorial, mesmo em um país continental, alcançando inclusive os povos indígenas. O calendário de vacinação ao longo do tempo vem incorporando as novas vacinas, com oferta gratuita para toda a população, sendo um dos mais completos do mundo. O PNI deixou de ser um programa de vacinação somente para a criança para ser mais amplo voltado para toda a população (Tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10).

Tabela 1 Calendário de vacinação para crianças do Programa Nacional de Imunizações

Classificação etária	Vacina	Dosagem
ao nascer	BCG (Bacilo Calmette-Guérin)	dose única
	Hepatite B	dose única
2 meses	Pentavalente	1ª dose
	Poliomielite	1ª dose
	Pneumocócica 10 valente	1ª dose
	Rotavírus	1ª dose
3 meses	Meningocócica C	1ª dose
4 meses	Pentavalente	2ª dose
	Poliomielite	2ª dose
	Pneumocócica 10 valente	2ª dose
	Rotavírus	2ª dose
5 meses	Meningocócica C	2ª dose
6 meses	Pentavalente	3ª dose
	Poliomielite	3ª dose
9 meses	Febre Amarela	dose única
12 meses	Tríplice Viral	1ª dose
	Pneumocócica 10 valente	reforço
	Meningocócica C	reforço
15 meses	DTP (difteria, tétano e coqueluche)	1º reforço
	Poliomielite	1º reforço
	Hepatite A	dose única
	Tetra viral ou Tríplice viral + varicela	uma dose
4 anos	DTP (difteria, tétano e coqueluche)	2º reforço
	Poliomielite	2º reforço
	Varicela atenuada	reforço

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

Tabela 2 Calendário de vacinação para adolescentes do Programa Nacional de Imunizações

Classificação etária	Vacina	Dosagem
09 aos 14 anos (meninas)	HPV (Papiloma Vírus Humano)	2 doses (intervalo de 6 meses)
11 aos 14 anos (meninos)	HPV (Papiloma Vírus Humano)	2 doses (intervalo de 6 meses)
11 aos 14 anos	Meningocócica C	dose única ou reforço
10 aos 19 anos	Hepatite B	3 doses (dependendo da situação vacinal)
	Febre Amarela	1 dose se nunca tiver sido vacinado
	Dupla Adulto (difteria e tétano)	Reforço a cada 10 anos
	Tríplice Viral	2 doses (dependendo da situação vacinal)
	Pneumocócica 23 valente	Indicado para grupos - alvos específicos
	Dupla Adulto (difteria e tétano)	Reforço a cada 10 anos

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

Tabela 3 Calendário de vacinação para adultos do Programa Nacional de Imunizações

Classificação etária	Vacina	Dosagem
20 a 59 anos	Hepatite B	3 doses (dependendo da situação vacinal)
	Febre Amarela	Dose única (dependendo da situação vacinal)
	Tríplice Viral	Se nunca vacinado 2 doses (20 a 29 anos) e 1 dose (30 a 49 anos)
	Dupla Adulto (difteria e tétano)	Reforço a cada 10 anos
	Pneumocócica 23 valente	Indicado para grupos - alvos específicos

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

Tabela 4 Calendário de vacinação para idosos do Programa Nacional de Imunizações

Classificação etária	Vacina	Dosagem
60 anos ou mais	Hepatite B	3 doses (dependendo da situação vacinal)
	Febre Amarela	Dose única (dependendo da situação vacinal)
	Dupla Adulto (difteria e tétano)	Reforço a cada 10 anos
	Pneumocócica 23 valente	Indicado para grupos - alvos específicos

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

Tabela 5 Calendário de vacinação para gestantes do Programa Nacional de Imunizações

Vacina	Dosagem
Hepatite B	3 doses (dependendo da situação vacinal)
Dupla Adulto (difteria e tétano)	reforço a cada 10 anos
dTPa (difteria, tétano, coqueluche)	Uma dose a cada gestação a partir da 20ª semana de gestação ou no puerpério (até 45 dias após o parto).

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

Tabela 6 Calendário de vacinação para crianças de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações

Classificação etária	Vacina	Dosagem
ao nascer	BCG (Bacilo Calmette-Guérin)	dose única
	Hepatite B	dose única
2 meses	Pentavalente	1ª dose
	Vacina Inativada Poliomielite (VIP)	1ª dose
	Pneumocócica 10 valente	1ª dose
	Rotavírus	1ª dose
3 meses	Meningocócica C	1ª dose
4 meses	Pentavalente	2ª dose
	Vacina Inativada Poliomielite (VIP)	2ª dose
	Pneumocócica 10 valente	2ª dose
	Rotavírus	2ª dose
5 meses	Meningocócica C	2ª dose
6 meses	Pentavalente	3ª dose
	Vacina Inativada Poliomielite (VIP)	3ª dose
9 meses	Febre Amarela	dose única
12 meses	Tríplice Viral	1ª dose
	Pneumocócica 10 valente	reforço
	Meningocócica C	reforço
15 meses	DTP (difteria, tétano e coqueluche)	1º reforço
	Vacina Oral Poliomielite (VOP)	1º reforço
	Hepatite A	dose única
	Tetra viral ou Tríplice viral + varicela	uma dose
4 anos	DTP (difteria, tétano e coqueluche)	2º reforço
	Vacina Oral Poliomielite (VOP)	2º reforço
	Varicela atenuada	Reforço
5 anos	Pneumocócica 23 valente	dose única

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

Tabela 7 Calendário de vacinação para adolescentes de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações

Classificação etária	Vacina	Dosagem
09 aos 14 anos (meninas)	HPV (Papiloma Vírus Humano)	2 doses
11 aos 14 anos (meninos)	HPV (Papiloma Vírus Humano)	2 doses
10 aos 19 anos	Meningocócica C	1º reforço ou dose única de 12 a 13 anos (dependendo da situação vacinal)
	Hepatite B	3 doses (dependendo da situação vacinal)
	Febre Amarela	1 dose se nunca tiver sido vacinado
	Dupla Adulto (difteria e tétano)	Reforço a cada 10 anos
	Tríplice Viral	2 doses (dependendo da situação vacinal)
	Pneumocócica 23 valente	1 dose a depender da situação vacinal
	Dupla Adulto (difteria e tétano)	Reforço a cada 10 anos

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

Tabela 8 Calendário de vacinação para adultos de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações

Classificação etária	Vacina	Dosagem
20 a 59 anos	Hepatite B	3 doses (dependendo da situação vacinal)
	Febre Amarela	Dose única (dependendo da situação vacinal)
	Tríplice Viral	Se nunca vacinado 2 doses (20 a 29 anos) e 1 dose (30 a 49 anos)
	Dupla Adulto (difteria e tétano)	Reforço a cada 10 anos
	Pneumocócica 23 valente	1 dose a depender da situação vacinal

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

Tabela 9 Calendário de vacinação para idosos de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações

Classificação etária	Vacina	Dosagem
60 anos ou mais	Hepatite B	3 doses (dependendo da situação vacinal)
	Febre Amarela	dose única (dependendo da situação vacinal)
	Dupla Adulto (difteria e tétano)	Reforço a cada 10 anos
	Pneumocócica 23 valente	Reforço a depender da situação vacinal e indicado para grupos - alvos específicos

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

Tabela 10 Calendário de vacinação para gestantes de povos indígenas do Programa Nacional de Imunizações

Vacina	Dosagem
Hepatite B	3 doses (dependendo da situação vacinal)
Dupla Adulto (difteria e tétano)	3 doses (dependendo da situação vacinal)
dTPa (difteria, tétano, coqueluche)	Uma dose a cada gestação a partir da 20ª semana de gestação

Fonte: (Adaptado de Portal da Saude, 2019c).

1.5 Histórico do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)

O processo de industrialização acentuada na década de 50, possibilitou o crescimento das cidades e com isso a incorporação de leis mais específicas para tratar das normas gerais de defesa e proteção da saúde. Neste cenário, foi criado o Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM) e posteriormente incluindo a área de alimentos (LCCDMA). Em face ao aumento da produção de bens sujeitos à vigilância sanitária (alimentos, cosméticos, saneantes etc), por conseguinte a inevitabilidade de melhoria do controle da qualidade desses produtos, o LCCDMA foi englobado à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), transformando-se no INCQS em 1981 (INCQS, 2019a).

Em maio de 1981, em virtude de ter sido constatada a contaminação da vacina importada da Iugoslávia que iria ser utilizada na campanha contra a poliomielite, foram adiados os dias nacionais de vacinação, previstos para julho e agosto daquele ano. Nesse período o MS ordenou a suspensão da comercialização e distribuição das vacinas analisadas de um determinado produtor até que as irregularidades apontadas pelos laudos técnicos fossem sanadas. A empresa multinacional que teve seus laudos como insatisfatórios, retirou toda sua produção que acabou por gerar uma grave crise de abastecimento de soros antiofídicos e imunobiológicos na rede de assistência à saúde existente no país.

Em 1985, o país sofria principalmente com a falta de soro antiofídico nos postos de saúde e hospitais de todo o país, deixando várias pessoas sem assistência, ocasionando amputações e óbitos pela ausência destes soros nas unidades de saúde. A importação não era apropriada pois os soros importados não atendiam as especificidades imunológicas do Brasil. A origem deste problema de

saúde pública estava no fechamento de uma única empresa, a Syntex do Brasil, responsável por boa parte da produção de soro antiofídico no país e de outros imunobiológicos importantes, deixando o país sem vacinas e soros antiofídicos (BIO-MANGUINHOS, 2019b). Com isso, a saída encontrada foi criar o Programa de Autossuficiência Nacional de Imunobiológicos (PASNI) para suprir uma dependência do Brasil no campo de produção dos imunobiológicos. Pode ser caracterizado como um plano de investimento na modernização física, estrutural e tecnológica dos laboratórios nacionais envolvidos com a produção de soros e vacinas utilizados em programas e serviços públicos de imunização e atenção à saúde. (PONTE, 2003).

No ano de 1983 o INCQS assume a responsabilidade pelo controle oficial de todos os produtos e lotes dos imunobiológicos a serem utilizados pelo PNI e conforme critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), os produtos nacionais e importados passaram a ser liberados para consumo somente após a análise laboratorial e análise de protocolo resumido de produção e controle da qualidade emitido pelo fabricante. O monitoramento permanente da qualidade de todos os lotes de imunobiológicos foi fundamental para a diminuição do percentual de reprovação desses imunobiológicos (INCQS, 2019b).

A partir de 2003 o INCQS passa a não realizar mais análise laboratorial de todos os lotes de imunobiológicos, criando uma tabela de aleatoriedade. Essa decisão foi baseada em três critérios: consistência no histórico de resultados analíticos satisfatórios, registro sanitário expedido pela ANVISA e ausência de eventos adversos. A liberação desses imunobiológicos pelo sistema aleatório se dá após a verificação das informações descritas no protocolo de produção e controle da qualidade emitido pelo produtor (GEMAL; LEAL, 2005).

Em especial, as vacinas são, ao mesmo tempo, resultado e impulsionadoras de um extraordinário desenvolvimento científico global, decorrentes de séculos de pesquisas, estudos e ensaios que promoveram – e continuam a promover – inovação, avanços na medicina e no patamar tecnológico do País. Para que essa realidade se torne possível foi necessária a criação e manutenção de uma sólida rede de interações sendo de vital importância as atividades do INCQS (GEMAL; LEAL, 2005; OSELKA, 2001).

Desde sua criação, o INCQS dedica-se ao desenvolvimento científico e tecnológico na área de controle da qualidade de insumos, produtos, ambientes e

serviços vinculados à vigilância sanitária que tenham potencial de risco à saúde da população, contribuindo para a prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde atuando como referência nacional no âmbito da vigilância sanitária. Suas atividades de pesquisa visam incorporar conhecimento científico ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e gerar informação para subsidiar a tomada de decisões (INCQS, 2019a).

1.6O controle da qualidade da Vacina Tríplice Viral no INCQS

As análises realizadas pelo INCQS nas amostras das vacinas Tríplice Viral constam das seguintes análises, seguindo os Protocolos dos Procedimentos Operacionais Padrão (POP):

Análise de Protocolo: É realizado pelo Departamento de Imunologia e consiste na análise documental realizada em todos os lotes da vacina e consta na análise do Protocolo Resumido de Produção e Controle da Qualidade (PRPCQ), documento elaborado pelo produtor que contém especificações das principais matérias-primas (princípios ativos, substratos de produção e excipientes envolvidos na formulação), de todas as etapas de produção e seus controles, bem como o controle da qualidade do produto final e do diluente (INCQS,2016).

Ensaio de Esterilidade: É realizado pelo Departamento de Microbiologia e objetiva a pesquisa de contaminantes microbianos (bactérias e fungos) através dos métodos de inoculação direta e filtração por membrana (INCQS, 2018).

Teor de Umidade Residual: É realizada pelo Departamento de Química, onde o limite do teor de umidade residual estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, (5ªedição, 2010) é de até 2% (INCQS, 2017).

Ensaio de potência: É realizado pelo Departamento de Imunologia, sendo analisados os vírus da vacina tríplice viral isoladamente, ou seja, dentro de cada análise constarão três ensaios, um para o vírus do Sarampo, outro para o vírus da Rubéola e outro ensaio para o vírus da Caxumba, sendo avaliada a infectividade dos componentes virais presentes na vacina, expressas em dose 50% infectante em cultura de célula (CCID₅₀)/dose (INCQS, 2014).

Ensaio de Termoestabilidade: É realizado pelo Departamento de Imunologia, sendo analisados os vírus da vacina tríplice viral isoladamente, ou seja, dentro de cada análise constarão três ensaios, um para o vírus do Sarampo, outro para o vírus da Rubéola e outro ensaio para o vírus da Caxumba, onde as amostras ficam a uma temperatura de 37 °C por 7 dias, sendo avaliada a infectividade dos componentes virais presentes na vacina, expressas em CCID₅₀/dose que não poderá perder mais de 1,0 log₁₀ CCID₅₀/dose e deverá manter o título mínimo para qualquer um dos três tipos de vírus em relação aos títulos dos vírus presentes na vacina conservada em condições adequadas de temperatura (INCQS, 2014).

1.7 Inspeção por amostragem de lotes da Vacina Tríplice Viral

Procedimento de amostragem na qual alguns lotes de uma série são aceitos sem análise laboratorial quando os resultados da amostragem para um número estabelecido de lotes imediatamente anteriores apresentarem conformidade nos critérios preconizados. Para a Vacina Tríplice Viral o INCQS estabeleceu que os 20 lotes iniciais das amostras recebidas, serão realizados as análises documental e ensaios analíticos. Havendo satisfatoriedade nesses 20 lotes iniciais, 20% do restante terá como critério de análise a aleatoriedade. É utilizado um *software* para efetuar a aleatoriedade. A análise documental é realizada em todos os lotes de amostras recebidas pelo INCQS.

Os critérios utilizados para o estabelecimento dos lotes destinados para a análise documental e/ou laboratorial são, entre outros, a não ocorrência de resultados insatisfatórios no INCQS obtidos nos 20 lotes iniciais; o histórico do fabricante; a avaliação da consistência da produção e no caso de produtos importados, o certificado de liberação do país de origem.

1.8O Sistema gerenciador de amostras laboratoriais – HARPYA

Desenvolvido no INCQS/FIOCRUZ, em parceria com PNUD e ANVISA, o Harpya - Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais é um *software web* atualmente instalado em ambiente computacional do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do MS utilizado para gerenciar amostras de produtos submetidos à Vigilância Sanitária, desde o cadastro até a emissão dos laudos analíticos, cujo endereço *web* é: <https://harpya.datasus.gov.br> (INCQS, 2019d ; SECRETARIA DE SAÚDE, 2019).

Implantado em laboratórios oficiais da Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária, o Harpya padroniza e integra em tempo real as informações referentes às análises realizadas e assegura a rastreabilidade, monitoramento e gestão dos fluxos das amostras e dos ensaios em execução nos laboratórios, com seus respectivos status (INCQS, 2019c).

1.9 Laudo de análise da Vacina Tríplice Viral

A produção da vacina tríplice viral é encaminhada pelos produtores à Coordenadoria de Armazenamento e Distribuição de Insumos (COADI), que envia as amostras para o INCQS que é responsável pela liberação dos imunobiológicos vinculados ao PNI. Estas são lançadas no Sistema Harpya e distribuídas aos departamentos para que sejam feitas as análises laboratoriais. Após a conclusão dos ensaios, os resultados são alimentados no Harpya por cada departamento, gerando resultados parciais. O Coordenador do Nucleo Técnico de Produtos Biológicos (NT/PB) faz a análise dos resultados parciais, gerando um laudo analítico, o qual permite avaliar a condição de satisfatoriedade ou insatisfatoriedade da amostra. Ambos os resultados são liberados pelo coordenador do NT/PB e ratificado pelo direção de Vigilância Sanitária do INCQS.

No caso de satisfatoriedade, o laudo analítico é encaminhado para o PNI, para o produtor e retido no processo gerado no momento de cadastro da amostra no

INCQS. Caso haja alguma amostra insatisfatória, além desses supracitados, é encaminhado também para a ANVISA para que sejam tomadas providências legais.

A distribuição das vacinas tríplice viral, assim como todos os imunobiológicos do PNI, aos postos de saúde são realizadas pela COADI, após a autorização do PNI com base na necessidade de cada localidade.

1.10 Justificativa

A qualidade e a segurança são indispensáveis aos imunobiológicos e devem ser avaliadas pelo cumprimento de quesitos de conformidade, eficácia, efetividade e desempenho no momento da utilização.

A Vacina Tríplice Viral utilizada no Programa Nacional de Imunização é adquirida pelo Ministério da Saúde. A legislação brasileira especifica que será de responsabilidade do INCQS realizar as avaliações e emissão de certificados relacionadas à liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos com objetivo de consumo no país e/ou exportação (BRASIL, 2008).

Nessa atuação, como laboratório de referência nacional, o INCQS realiza análises de orientação para fins de controle nas vacinas tríplice viral, o que indica a comprovação de sua competência técnica na produção de resultados confiáveis e rastreáveis no controle da qualidade dessas vacinas.

O presente estudo propõe apresentar os dados referentes aos números de lotes e doses analisados pelo INCQS através dos dados constantes no Sistema Harpya da Vacina Tríplice Viral utilizadas no Programa Nacional de Imunização no período de 2015 a 2018, para um melhor entendimento da importância da atuação do INCQS junto ao PNI.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Compilar os dados constantes no Sistema Harpya referentes ao número de lotes e doses da Vacina Tríplice Viral utilizadas no Programa Nacional de Imunização no período de 2015 a 2018.

2.2 Objetivos específicos

Relacionar o número de amostras (lotes e doses) analisadas pelo INCQS da Vacina Tríplice Viral no período de 2015 a 2018;

Relacionar as análises de protocolo e os ensaios analíticos efetuados pelo INCQS nas amostras de Vacina Tríplice Viral no período de 2015 a 2018;

Relacionar o quantitativo Laudos de Análise emitidos pelo INCQS no período de 2015 a 2018, dando ênfase ao número de Laudos de Análise Satisfatórios.

3 METODOLOGIA

Busca pela relação de amostras de Vacina Tríplice Viral foi feita com base nos parâmetros “Data de Recebimento”, “Categoria do Produto”, “Programa Laboratorial”, “Ensaio Realizados”, “Unidade Analítica”, “Detentor”, “Data de Finalização” e “Situação” na Seção “Gestão e Monitoramento” do Sistema Gerenciador de Amostras Laboratoriais – HARPYA.

4 RESULTADOS E ANÁLISES

O levantamento de dados foi feito com as amostras de Vacina Tríplice Viral analisadas e liberadas pelo INCQS, colhidas no sistema Harpya no período de 2015 a 2018. O total de 74.084.940 doses contidas em 377 lotes recebidos foram fabricadas por 4 (quatro) produtores.

Na Tabela 11 observamos um histórico do número de lotes e doses da Vacina Tríplice Viral, analisados no período de 2015 a 2018, onde houve um aumento no número de doses no ano de 2018.

Tabela 11 Número de amostras de Vacina Tríplice Viral analisadas (Lotes e Doses) pelo INCQS no período de 2015 a 2018

	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Nº DE LOTES	71	43	113	150	377
Nº DE DOSES	22.551.593	9.264.087	10.847.345	31.421.915	74.084.940

Fonte: (Do autor, 2019)

Na Tabela 12 demonstramos as análises de protocolo e os ensaios analíticos realizados na Vacina Tríplice Viral no período de quatro anos (2015 a 2018) onde podemos verificar que em todas as amostras recebidas foi efetuado a Análise de Protocolo. O ensaio de esterilidade, que é feito em 20% das amostras recebidas, seguiu a regra da aleatoriedade apenas no ano de 2015, pois o laboratório estava aguardando a troca do sistema de ar condicionado e a qualificação do sistema isolador, impedindo a realização do referido ensaio. O problema persistiu nos anos de 2016, 2017 e 2018. A quantificação do Teor de Umidade Residual seguiu a regra da aleatoriedade, realizando os ensaios em aproximadamente 20% das amostras por todo o período estudado. Nos ensaios de Potência e de Termoestabilidade, também feito por aleatoriedade (20%), notamos que no ano de 2015 houve um incremento no número de ensaios, pois o PNI comprou vacinas de um produtor estrangeiro que no passado já havia demonstrado problemas no componente

caxumba e o Departamento de Imunologia e o NT/PB resolveram analisar lote a lote apenas para esse produtor.

Tabela 12 Análises de protocolo e ensaios analíticos efetuados pelo INCQS na Vacina Tríplice Viral no período de 2015 a 2018

	2015	2016	2017	2018	TOTAL
ANÁLISE DE PROTOCOLO	71	43	113	150	377
ENSAIO DE ESTERILIDADE	14	2	4	0	20
TEOR DE UMIDADE RESIDUAL	14	8	21	23	66
ENSAIO DE POTÊNCIA	113	15	39	75	242
TERMOESTABILIDADE	113	15	39	75	242
TOTAL DE ENSAIOS LIBERADOS					947

Fonte: (Do autor, 2019)

Na Tabela 13, de acordo com as análises realizadas no período de quatro anos (2015/2018), observamos apenas uma análise como insatisfatória, as demais foram satisfatórias para a utilização. Na amostra insatisfatória o componente SARAMPO apresentou no ensaio de termoestabilidade, o título abaixo do mínimo requerido pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, 2010.

Tabela 13 Número de amostras da Vacina Tríplice Viral analisadas pelo INCQS com laudo emitido com satisfatoriedade no período de 2015 a 2018

	2015	2016	2017	2018	TOTAL
SATISFATÓRIA	71	43	113	150	377
INSATISFATÓRIA	0	0	0	1	

Fonte: (Do autor, 2019)

5 CONCLUSÃO

Desde 2003 a vacina tríplice viral vem sendo amplamente utilizada pelo Programa Nacional de Imunização, a partir de uma preparação combinada liofilizada atenuada de cepas de sarampo, caxumba e rubéola. No ano de 2017, foi introduzida a segunda dose da vacina tríplice viral pelo PNI para a população da faixa etária de 20 a 29 anos, devido a um aumento de surtos de caxumba no país. Anteriormente a mesma era aplicada em apenas uma dose para pessoas com até 19 anos (CAMARGO, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). O fato de o INCQS ter analisado em 2018 quase três vezes o quantitativo de doses analisados em 2017, demonstra que o PNI disponibilizou para a população alvo a referida vacina e que o INCQS cumpriu satisfatoriamente seu papel de controle da qualidade desse imunobiológico. Estima-se que em 2019 esse quantitativo será ainda maior, devido ao surto de Sarampo no Estado de São Paulo (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2019).

Em todas as amostras de imunobiológicos recebidas pelo INCQS no período do estudo foi feita a Análise Documental, que consta na análise do Protocolo Resumido de Produção e Controle da Qualidade. O INCQS não conseguiu realizar todos os ensaios de esterilidade por problemas técnicos, já sanados no ano de 2019. Por outro lado, houve um aumento nas análises de potência e termoestabilidade nos três componentes da Vacina Tríplice Viral, pois o NT/PB sugeriu a análise lote a lote para o produto fabricado por um laboratório que já havia apresentado desvio na qualidade, demonstrando assim o importante papel que realizamos no controle da qualidade.

Em um total de 377 amostras, observamos 1 (uma) com o Laudo de Insatisfatoriedade no ensaio de termoestabilidade para o componente sarampo. O Laboratório responsável pela análise recomendou que para esse produtor sempre seja feita a análise de potência e termoestabilidade até que complete o quantitativo de vinte lotes sem insatisfatoriedade para esse produto no referido ensaio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL .Lei 6.259 de 30 de outubro de1975. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências.**Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder executivo, Executivo, Brasília, DF,3 de out. de 1975.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Normas de Vacinação. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações 30 anos**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2003. 208 col.: il. – (Série C. Projetos e Programas e Relatórios) ISBN 85-334-0751-3

_____.Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº 73, de 21 de outubro de2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para procedimento de liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunesheterólogos para consumo no Brasil e também para exportação. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Poder Executivo, Brasília, DF, 22 de out. de2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de Contingência para Resposta às Emergências de Saúde Pública: sarampo [recurso eletrônico]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 64 p.

BIO-MANGUINHOS. Instituto de Tecnologia em **Imunobiológicos**. 2019. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/virais/triplice-viral>> Acesso em: 23 de jul. 2019a.

BIO-MANGUINHOS. Instituto de Tecnologia em **Imunobiológicos**. 2019. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1503-ciencia-made-in-brasil>> Acesso em: 27 de jul. 2019b.

BUENO, E. **À sua saúde A Vigilância Sanitária na História do Brasil**, 2007.Disponível em: <www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/triplice-viral>.Acesso em: 11 de mai. 19.

CAMARGO, J. P. **Surto de caxumba em uma instituição de ensino superior do Estado de São Paulo**, 2015-2017. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2018.

CDC. **Centers for Disease Control and Prevention**. 2019a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/measles/symptoms/photos.html?CDC_AA_refVal=https%3A%3A>

www.cdc.gov/measles/about/photos.html>. Acesso em: 31 de jul. 2019.

_____. 2019b. Disponível em: <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=130>>. Acesso em: 31 de jul. 2019b.

DATASUS. **Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI)**, 2019. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/apresentacao.asp>>. Acesso em: 23 de jul. 2019.

FARHAT, C.K; WECKX, L. Y; CARVALHO, L. H. F. R; SUCCI, R.C. DE M., **Imunizações Fundamentos e Prática**, 2008. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. EdAtheneu, 2008. V1, 5ª ed. p 584.

FIOCRUZ. **Doenças Infantis**. 2019. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/infantil/rubeola.htm>>. Acesso em: 20 de jan. 2019.

GEMAL, A. L; LEAL, E.C. **Controle de Qualidade dos Imunobiológicos: participação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**. In: Buss, Paulo Marchiori (Org). **Vacinas, Soros e Imunizações no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005, p.

INCQS. INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE. **Atividades Institucionais: 2005/2008**. Rio de Janeiro: **INCQS/ FIOCRUZ**, 2009.

_____. **POP 65.3430.003**. Ensaio de Potência e Termoestabilidade dos Componentes Caxumba, Rubéola e Sarampo. Rev. 5. Rio de Janeiro, 2014. 1-13p. (Manual da Qualidade. Seção 4.3).

_____. **POP 65.1010.003**: Análise de Protocolo Resumido de Produção e Controle de Qualidade de Vacinas e Outros Biológicos. Rev. 2. Rio de Janeiro, 2016. 1-5p. (Manual da Qualidade. Seção 4.3).

_____. **POP 65.3130.001**. Determinação de Umidade Residual por Gravimetria em Vacinas Liofilizadas. Rev. 6. Rio de Janeiro, 2017. 1-7p. (Manual da Qualidade. Seção 4.3).

_____. **POP 65.3210.063**. Ensaio de Esterilidade. Rev. 3. Rio de Janeiro, 2018. 1-37p. (Manual da Qualidade. Seção 4.3).

_____. **Relatório de atividades: 20013/2016**. Rio de Janeiro: **INCQS/ FIOCRUZ**, 2017. 122 p. il.

_____. 2019a. Disponível em: https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1469>. Acesso em: 22 de jul. 2019.

_____.. 2019b. Disponível em: https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=87&Itemid=95. Acesso em: 23 de jul. 2019.

_____.. 2019c. Disponível em: https://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1809:sistema-harpya-sera-aperfeicoado-na-gelas-anvisa&catid=42&Itemid=132 Acesso em: 30 de jul. 2019.

JUNIOR, A. C. C. T. **História da Medicina**. Revista Médica de Minas Gerais. ISSN: 0103-880X..2005;15(1):58-65

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília. 2^a edição Brasília, 2017.705p. Disponível em: <http://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>. Acesso em: 25 de jul. 2019.

NETTO E. J. R.; LEAL E.C.; DELGADO I.F.; LEANDRO K.C. Avaliação do controle da qualidade realizado nos produtos vacinais para sarampo, caxumba, rubéola utilizados no Programa Nacional de Imunizações do Brasil no período de 1999 a 2007. **Rev Inst Adolfo Lutz**. São Paulo, 2010; 69(3):408-15.

OPAS. **Organização Pan-americana da Saúde**, 2019. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5633:folha-informativa-sarampo&Itemid=1060. Acesso em: 24 de out. 2019.

OSELKA, G. W. **Ética em Imunizações**. In: Vicente Amato Neto. (Org). Imunizações. São Paulo: Segmento Farma, 2001, v.1, p. 139-142

PONTE, C. F. **Controle de Qualidade e Produção de Vacinas no Brasil a partir de 1960**, 2003.

PORTAL DA SAÚDE. 2019a. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/caxumba>. Acesso em: 25 de jun. 2019.

PORTAL DA SAÚDE.2019b.Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/sobre-o-programa>. Acesso em: 21 de jul. 2019.

PORTAL DA SAÚDE.2019c.Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao>. Acesso em: 21 de jul. 2019.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. 2019. Governo do Estado de São Paulo. 2019.Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/cidadao/homepage/outros-destaques/alerta-sarampo-atualizacao-situacao-epidemiologica-2019>> Acesso em: 31 de jul. 2019.

SECRETARIA DE SAÚDE. 2019.Governo do Estado do Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.saude.rj.gov.br/lacenrj/rede-estadual-de-laboratorios/sistema-harpya>>. Acesso em: 31 de jul. 2019.

SOARES, M.A.P. **Ensino de Ciências e Temas transversais: discutindo sobre a abordagem histórica e filosófica das vacinas em livros didáticos de Ciências.** Maranhão: Universidade Federal do Maranhão. 2017.

TEIXEIRA, C.; GEMAL, A., **INCQS: uma história de Qualidade 1981-2016**, 2016
BUSS, P.M., TEMPORÃO, J.G., CARVALHEIRO, J.R.; **Vacinas, Soros e Imunizações no Brasil**, 2005