

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

Camila Coelho Carmo

**ENSAIOS DE POTÊNCIA E TERMOESTABILIDADE DE VACINAS CONTRA O
SARAMPO: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA**

Rio de Janeiro

2021

Camila Coelho Carmo

ENSAIOS DE POTÊNCIA E TERMOESTABILIDADE DE VACINAS CONTRA O
SARAMPO: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do 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 Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Tutora: Renata Faria de Carvalho

Preceptora: Anna Christina Rosa Guimarães

Rio de Janeiro

2021

Catálogo na Fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Carmo, Camila Coelho

Ensaio de potência e termoestabilidade de vacinas contra o sarampo: uma análise retrospectiva. / Camila Coelho Carmo. - Rio de Janeiro:INCQS/FIOCRUZ, 2021.

63 f. : fig. ; tab.

Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2021.

Tutor: Renata Faria de Carvalho.

Preceptora: Anna Christina Rosa Guimarães.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Vacinas. 2. Sarampo. 3. Vigilância Sanitária. 4. Controle de Qualidade. 5. Potência. I. Título.

Virus concentration and thermostability of measles vaccines: a retrospective analysis.

CAMILA COELHO CARMO

ENSAIOS DE POTÊNCIA E TERMOESTABILIDADE DE VACINAS CONTRA O
SARAMPO: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA

Monografia apresentada ao Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, do 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 Especialista por ter concluído o Curso de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

Aprovado em: 25/02/2021.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Fausto Klabund Ferraris
Instituto de Controle de Qualidade em Saúde

Me. Jarbas Emílio dos Santos
Instituto de Controle de Qualidade em Saúde

Dr. Wildeberg Cal Moreira
Instituto de Controle de Qualidade em Saúde

ORIENTADOR (ES)

Me. Anna Christina Rosa Guimarães
Instituto de Controle de Qualidade em Saúde

Me. Renata Faria de Carvalho
Instituto de Controle de Qualidade em Saúde

Dedico este trabalho à minha família, que sempre me apoiou à sua maneira e a minha tutora e minha preceptora que me acolheram e adotaram durante esses dois anos de residência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, a Deus, força onipotente, onisciente e onipresente cujo poder, conhecimento e presença infinita permite a existência do mundo tal como ele é e a minha vivência no plano terrestre.

Agradeço a toda a comunidade que de forma direta e indireta permitiu não só a minha graduação em Universidade Pública, mas também a realização desta residência em uma instituição de renome como o INCQS e a Fiocruz.

Agradeço, também, à minha família. À minha irmã Natália, com quem divido a casa e a vida, minha companheira de guerra com quem aprendi a crescer e a resolver os problemas; à minha mãe e ao meu pai, que, apesar de não estarem mais aqui, me criaram e me educaram para ser a pessoa que sou; aos meus avós que mesmo à distância se preocupam comigo e me apoiam mesmo sem eu notar; as minhas tias e tio, primos e prima, que mantêm as reuniões de família interessantes e que eu sei que sempre estarão presentes para me ajudar.

Agradeço, de forma especial, aos meus “amigos de Xerém”. Principalmente à Renata Matsui, que como uma irmã mais velha se preocupa comigo, ouve meus problemas e me ajuda a resolvê-los. À Laís Siqueira, Marlon Jefferson, Marcus Aguiar, Diego Lelis, Richard Sant’Anna, e Gabriela Ferraz, que são mais que amigos, quase irmãos e que estiveram comigo nos melhores e piores momentos da minha vida.

Agradeço à minha tutora e preceptora, Anna e Renata pela oportunidade e todo o conhecimento compartilhado. Agradeço também por todo o amor e carinho que sempre tiveram comigo bem como compreensão e ajuda com minhas falhas e limitações.

Agradeço ao estagiário Leonardo Almeida, por me ter apresentado o laboratório, várias horas de trabalho em conjunto, vários almoços compartilhados, várias horas de conversa e uma amizade incondicional.

Agradeço a toda a comunidade do INCQS que me acolheu e me ajudou durante o percurso trilhado durante a especialização. Agradeço a coordenação da Pós por toda a paciência e o trabalho realizado. Um agradecimento em especial aos residentes que entraram comigo, Igor Prado, Lívia Vieira, Caíque Assis, Lucas Quintaes, Gabriel Dias, Luísa Quintão, Sarah Rosa, Jéssica Soldani, Carolina Duque e Vinicius Abib, cuja amizade espero levar para o resto da vida.

Agradeço aos funcionários do CVS-SubVisa por todo o acolhimento, paciência, todo o aprendizado compartilhado, pois graças a ele passei a ter outra visão do que realmente é Vigilância Sanitária.

Agradeço, ainda, a todos os professores do curso de Nanotecnologia de Xerém, da Faculdade de Farmácia da UFF e da Faculdade de Farmácia da UFRJ, que contribuíram para que eu trilhasse este percurso profissional e hoje entregasse o Trabalho de Conclusão da Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços.

“A ciência descreve as coisas como são; a arte,
como são sentidas, como se sente que são.”

Fernando Pessoa

RESUMO

O sarampo é uma doença viral do trato respiratório, altamente contagiosa, conhecida por afetar, principalmente, crianças. A vacina contra o sarampo surgiu na década de 1960 e, desde então, sofreu várias mudanças, principalmente em relação as cepas virais utilizadas de forma a melhorar a eficácia e a segurança. Atualmente estão disponíveis mais de uma opção de vacina no mercado, todas elas com os devidos estudos clínicos realizados e os resultados aprovados. Relativamente à apresentação da vacina podemos encontrá-la isolada ou conjugada com outros vírus, na forma de dupla viral, tríplice viral e tetra viral. Até o surgimento da vacina, o sarampo era uma das principais causas de morte no Brasil. A OMS estima que com a imunização evita-se, por ano, a morte de 2 a 3 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, o PNI é responsável pela elaboração do calendário vacinal e garantir a cobertura vacinal com o objetivo de erradicar doenças pelo bloqueio da transmissão. Através do cumprimento do calendário e inúmeras campanhas realizadas a nível nacional, o PNI conseguiu erradicar o sarampo e ganhar o certificado de erradicação da OPAS em 2016. No entanto, com o elevado fluxo migratório e uma queda da cobertura vacinal, o vírus do sarampo voltou a circular no país em 2018 e continua em circulação até os dias atuais. Um dos motivos da queda da cobertura vacinal é o movimento antivacinação, que alega a falta de segurança e eficácia das vacinas. Com intuito de provar a qualidade e segurança das vacinas, foi realizada uma busca sobre os requisitos de qualidade e as exigências nacionais para as vacinas contra o sarampo usadas pelo SUS. O INCQS atua com áreas de ensino, de pesquisa, de tecnologias e de laboratórios relativas ao controle de qualidade de insumos, produtos, ambientes e serviços sujeitos a Vigilância Sanitária. Desde 1983, é o responsável pela análise e liberação de todas as vacinas e imunobiológicos utilizadas pelo SUS. A Farmacopeia Brasileira e a OMS preconizam que as vacinas contra o sarampo sejam analisadas quanto à identidade do vírus, potência, termoestabilidade, esterilidade e umidade residual. Os ensaios de potência e termoestabilidade são de responsabilidade do Departamento de imunologia, portanto são o foco de análise desse trabalho. O objetivo deste trabalho foi determinar o perfil de qualidade das vacinas utilizadas pelo PNI e avaliadas pelo INCQS no período entre 2010 e 2020, com base nos dados do HARPYA e dos resultados dos ensaios laboratoriais. Foram analisadas 1.311 amostras de vacinas, produzidas por cinco laboratórios distintos. Apenas um lote teve resultado insatisfatório. Quanto aos resultados dos testes, estes revelaram estar na média preconizada pela Farmacopeia Brasileira e pela OMS.

Palavras-chave: Sarampo. Vacina. Controle da Qualidade.

ABSTRACT

Measles is a viral disease that occurs in the respiratory tract. It is highly contagious and usually associated with childhood. Measles Vaccine was developed in the 1960's and, since then, has undergone through several changes in viral strain. This led to a improvement in efficacy and safety. Nowadays we have more than one option in the market, all of them with its respective clinical study approved. We can find different virus conjugation, such as MR, MMR and MMR-V. Before the development of a vaccine, measles was the major cause of death in Brazil. OMS estimates that with immunization we can prevent something between 2 to 3 million deaths every year. In Brazil, the PNI is a program responsible for the elaboration of vaccination schedule and for the immunization coverage. Its first aim is to eradicate infectious disease. With this Immunization program, Brazil was able to eradicate measles. In 2016, Brazil wins PAHO's measles eradication certificate. However, with the decrease of immunization coverage and globalization, we have again cases of measles infection registered in Brazil. The drop in the coverage was associated with the anti-vaccine movement. The also called anti-vaxxers claim that vaccines aren't safe and effective. In order to prove the opposite, a search was made on the quality requirements for measles vaccines in national and international level. INCQS is a national laboratory responsible for products, environment and services subjected to Health Surveillance. Since 1983, it is responsible for the analysis and release of the vaccines used by SUS. The Brazilian Pharmacopoeia and the WHO recommends analyses for virus identity, virus concentration, thermostability, sterility and residual moisture for measles vaccine. The objective of this work was to determine the quality profile of vaccines used in the immunization program which are evaluated by INCQS during the time between 2010 and 2020. Data was extracted from HARPYA and from laboratory books. During this time, INCQS analyzed 1331 samples produced by 5 different laboratories. Only one sample had unsatisfactory results. As for the results of virus concentration and thermostability, they proved to be within the limits recommended by health authorities.

Key words: Measles. Vaccine. Quality Control.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação esquemática da partícula viral do gênero <i>Morbillivirus</i>	14
Figura 2 - Esquema da produção e detecção de anticorpos e do vírus do sarampo no sangue e em <i>swab</i> da nasofaringe.....	16
Figura 3 - Incidência do sarampo e cobertura vacinal entre 1967 e 2018.	18
Figura 4 - Distribuição das hospitalizações por sarampo entre 2014 e 2019 no Brasil.....	20
Figura 5 - Origem das linhagens virais da vacina do sarampo.....	23
Quadro 1 - Recomendações de uso segundo diferentes produtores da vacina tríplice viral. ...	25
Quadro 2 - Relação entre os diferentes tipos de reações adversas à vacina Tríplice Viral.	26
Figura 6 - Calendário vacinal infantil do Programa Nacional de Imunizações.....	31
Figura 7 - Desenho Esquemático do ensaio de potência e termoestabilidade preconizado pelos órgãos reguladores.....	34
Figura 8 - Imagem ilustrativa da consulta de amostras no Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais HARPYA	40
Figura 9 - Esquema da metodologia aplicada.....	41
Figura 10 - Percentual por tipo de vacina recebida para análise no INCQS no período de 2010-2020.	42
Figura 11 - Percentual da representatividade dos fornecedores nos lotes analisados pelo INCQS no período entre 2010-2020.	43
Figura 12 - Representação gráfica da distribuição dos fornecedores de vacinas contra o sarampo de 2010 a 2020 (n=1311).....	44
Figura 13 - Distribuição temporal do número de lotes que deram entrada no INCQS das diferentes vacinas contra o Sarampo no período entre 1 de junho de 2010 e 30 de junho de 2020 (n=1311).	45
Figura 14 - Gráfico de dispersão dos resultados do ensaio de potência para a vacina Dupla Viral	49
Figura 15 - Gráfico de dispersão dos resultados do ensaio de potência para a vacina Tetra Viral.	50
Figura 16 - Gráfico de dispersão dos resultados do ensaio de termoestabilidade para a vacina Tetra Viral.....	50
Figura 17 - Gráficos de dispersão dos resultados do ensaio de potência para a vacina Tríplice Viral para os anos de 2010-2012 (A), 2013-2015 (B), 2016-2018 (C) e 2019-2020 (D).....	51

Figura 18 - Gráfico de dispersão dos resultados do ensaio de termoestabilidade para a vacina TV nos anos de 2019 e 2020.....53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de lotes encontrados no HARPYA para o termo sarampo.	42
Tabela 2 - Distribuição dos fornecedores de vacinas contra o sarampo por cada ano analisado (n=1311)	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCID50 – Dose 50% infectante em cultura de células

CID10 – Classificação Internacional de Doenças e Problemas relacionados à saúde

CGPNI – Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações

DI – Departamento de imunologia

DEVEP/SVS – Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde

DV – Dupla Viral

GMRLN – Global Measles and Rubella Laboratory Network

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

IOC – Instituto Oswaldo Cruz

LACEN – Laboratórios Centrais de Saúde Pública

LRNS - Laboratórios de referência Nacional de Sarampo

MMR – Measles, mumps and rubella

MS – Ministério da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Polimerase Chain Reaction

PNUD – Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

PNI – Programa Nacional de Imunizações

PRPCQ – Protocolo Resumido de Produção e Controle da Qualidade

SCR – Sarampo, caxumba e rubéola

SCRV – Sarampo, caxumba, rubéola e varicela

SR – Sarampo e Rubéola

TeV – Tetra Viral

TV – Tríplice Viral

UNICEF – Fundo das Nações Unidas para a Infância

USP – Universidade de São Paulo

VASPR- Vacina anti Sarampo, Parotidite e Rubéola

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Sarampo.....	14
1.1.1 Epidemiologia.....	17
1.1.2 Surto de sarampo de 2018	19
1.2 Vacina contra o sarampo	22
1.2.1 Vacina Tríplice Viral.....	24
1.2.2 Vacina Dupla Viral.....	27
1.2.3 Vacina Tetra Viral	28
1.3 Programa Nacional de Imunizações	29
1.4 Controle da Qualidade da vacina contra o sarampo.....	32
1.4.1 Ensaio de Potência e Termoestabilidade realizados pelo INCQS	35
1.5 Justificativa.....	37
2 OBJETIVOS	39
2.1 Objetivo Geral	39
2.2 Objetivos Específicos.....	39
3 METODOLOGIA.....	40
4 RESULTADOS	42
4.1 Resultados da Pesquisa no HARPYA	42
4.2 Resultados das folhas de registro internas do Laboratório de Vacinas Virais, Biofármacos e Cultura de Células do INCQS.....	48
5 CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS	5

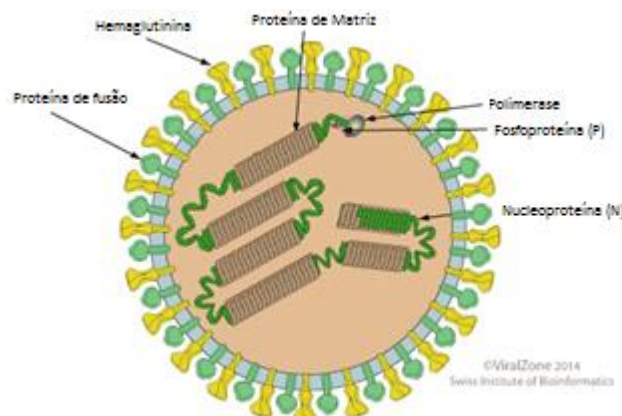
1 INTRODUÇÃO

1.1 Sarampo

O sarampo (CID10 B05, pela Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) é uma doença viral do trato respiratório, infecciosa aguda, transmissível e extremamente contagiosa. O agente etiológico é um vírus esférico, envelopado e não segmentado de RNA da espécie *Measles morbillivirus*, do gênero *Morbillivirus*, família *Paramyxoviridae*, que apresenta oito classes (A-H), e 24 genótipos, sendo B2, B3, D11, D4, D8, D9, G3 e H1, alguns exemplos (INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2019). O *virion* é envelopado, apresenta proteínas F e H na sua membrana e seu material genético é composto por uma cadeia linear de RNA (-), como pode-se observar na Figura 1 (ROTA, 2011 E MARKOWITZ, 1990).

O genoma, em forma de RNA, é composto por 16 mil nucleotídeos e codifica oito proteínas. Uma das proteínas codificada, a hemaglutinina é responsável pela ligação e fusão do vírus à célula hospedeira. Esta, além de interagir com receptores celulares, como CD46 e CD150, e permitir a fusão, é responsável por desencadear a resposta imunológica, sendo a imunidade causada por infecção ou por vacinação associada a presença de anticorpos neutralizantes desta proteína (BRASIL, 2019f; CARVALHO et al., 2019 E MARKOWITZ, 1990).

Figura 1 - Representação esquemática da partícula viral do gênero *Morbillivirus*



Fonte: Adaptado de EXPASY, 2018.

Trata-se de um vírus cujo único reservatório conhecido é o ser humano sendo a sua transmissão de forma direta através de secreções/aerossóis expelidos ao tossir, espirrar, falar ou

respirar, principalmente em locais fechados e com pouca ventilação como escolas, creches e clínicas. O vírus é capaz de sobreviver por duas horas no ar e em superfícies após ser expelido (MARKOWITZ, 1990).

O sarampo é uma doença muito contagiosa, uma vez que sua transmissibilidade se inicia antes do aparecimento dos sintomas. O período de incubação pode durar de sete a vinte e um dias, sendo possível observar a transmissão até seis dias antes do aparecimento do exantema (MARKOWITZ, 1990).

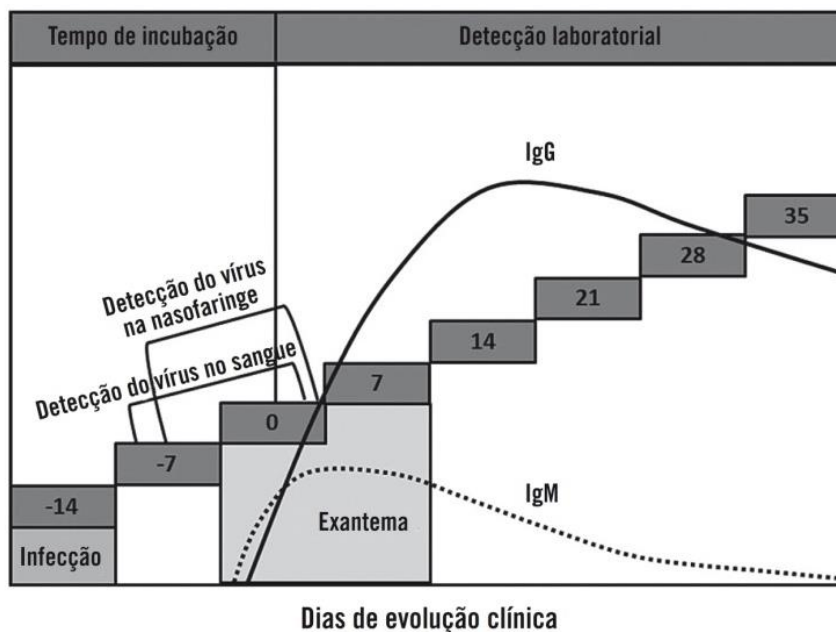
A virose provoca uma vasculite generalizada responsável pelo quadro clínico que se caracteriza por febre alta (temperatura acima de 38°C), tosse seca, exantema maculopapilar, coriza, conjuntivite não purulenta, manchas de *Koplik* (pequenos pontos brancos na mucosa bucal). O processo infeccioso pode ser dividido em três períodos: período de infecção (7 dias) marcado por febre, tosse, coriza, conjuntivite, fotofobia e, entre o segundo e o quarto dia, o exantema; período toxêmico, frequente em crianças com menos de dois anos de idade e marcado por uma superinfecção viral e/ou bacteriana secundária ocasionada pelo comprometimento causado ao hospedeiro, geralmente, mal nutrido; e período de remissão onde há a diminuição progressiva dos sintomas, com diminuição da febre e descamação do exantema. Quando a febre dura por mais de três dias, é preciso hospitalização pois pode indicar o surgimento de complicações como infecções respiratórias, otites, doenças diarreicas e neurológicas, podendo levar à morte (BRASIL, 2019f; PERRY; HALSEY, 2004).

O diagnóstico é feito por análise clínica e confirmação por análise laboratorial. A análise clínica baseia-se nos sintomas e na exposição verificada ao vírus enquanto que o diagnóstico laboratorial é realizado por meio de sorologia, para detecção de anticorpos IgM e soroconversão ou aumento de IgG por técnicas de ensaio imunoenzimático (ELISA) e detecção viral por meio de reação de polimerase em cadeia (PCR). Na figura 2, observa-se que a janela de detecção do vírus é relativamente curta, sendo a sua detecção somente possível em um curto espaço de sete dias. Já a sorologia inicialmente pode revelar um quadro falso negativo, mas permite a confirmação de exposição a doença com uma janela um pouco maior. (XAVIER, 2019; CARVALHO, 2019).

O diagnóstico laboratorial é diferencial e necessário devido à dificuldade de distinguir entre outras doenças exantemáticas com quadro clínico semelhante, como é o caso da Rubéola. No Brasil, a Rede de Laboratórios de Referência Nacional do Sarampo (LRNS) do Ministério da Saúde é composta pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) e a rede de laboratórios de saúde pública do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz). O material de análise deverá ser encaminhado para o LACEN mais próximo

assim que haja suspeita de sarampo, pois a janela para detecção do vírus é curta sendo a sorologia um pouco mais ampla (VENCZEL *et al.*, 2003).

Figura 2 - Esquema da produção e detecção de anticorpos e do vírus do sarampo no sangue e em *swab* da nasofaringe



Fonte: XAVIER, 2019.

A nível internacional existe ainda o *Global Measles and Rubella Laboratory Network* (GMRLN), estabelecendo uma rede em 165 países com 703 laboratórios em rede oferecem cobertura à vigilância epidemiológica em 191 países. Entre 2010 e 2015 a rede analisou mais de 25 mil genótipos determinando a extinção de alguns e a persistência de outros como: o B3, D4, D8, D9, G3 e H1 (MULDERS *et al.*, 2017).

Quanto ao tratamento, não existe algo específico para o sarampo. A medicação é usada para amenizar os sintomas, isto é, antitérmico, hidratação e melhora nutricional. Antibiótico não têm efeito contra o vírus, devendo somente ser usados em caso de infecções secundárias que agravam o quadro do paciente. Por se tratar de um vírus altamente contagioso é necessário que o paciente permaneça isolado até o término da infecção. Por recomendação da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), crianças com menos de cinco anos, diagnosticadas com a doença, devem receber duas doses de vitamina A, até as que se encontrem em bom estado nutricional, para ajudar a prevenir danos oculares e cegueira (BRASIL, 2019f; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020a).

1.1.1 Epidemiologia

O sarampo é uma doença viral para a qual há vacina segura e eficaz. Seu imunizante surgiu na década de 1960, quando o sarampo era considerado a principal causa de morte infantil no Brasil (SOUZA; PEREIRA, 2020). Apesar disso, a doença continua sendo uma importante causa de morte infantil em diversos locais do globo. Quando a cobertura vacinal não atinge os 95%, existe a tendência de ocorrência de epidemia a cada 2 ou 3 anos. Em 2017, 110 mil pessoas morreram por sarampo segundo a OPAS, sendo em sua maioria crianças com menos de cinco anos de idade (BRASIL, 2019a; SOUZA; PEREIRA., 2020).

A doença se manifesta em ambos os sexos com a mesma frequência. No entanto, a incidência, evolução e letalidade encontram-se intimamente relacionada com a situação socioeconômica. A condição financeira e social está diretamente ligada às condições nutricionais e imunológicas e à tendência a aglomerações. Por esse motivo, ainda é uma doença frequente nos países em desenvolvimento, principalmente na Ásia e África, onde a renda *per capita* baixa e a infraestrutura precária (CARVALHO *et al.*, 2019).

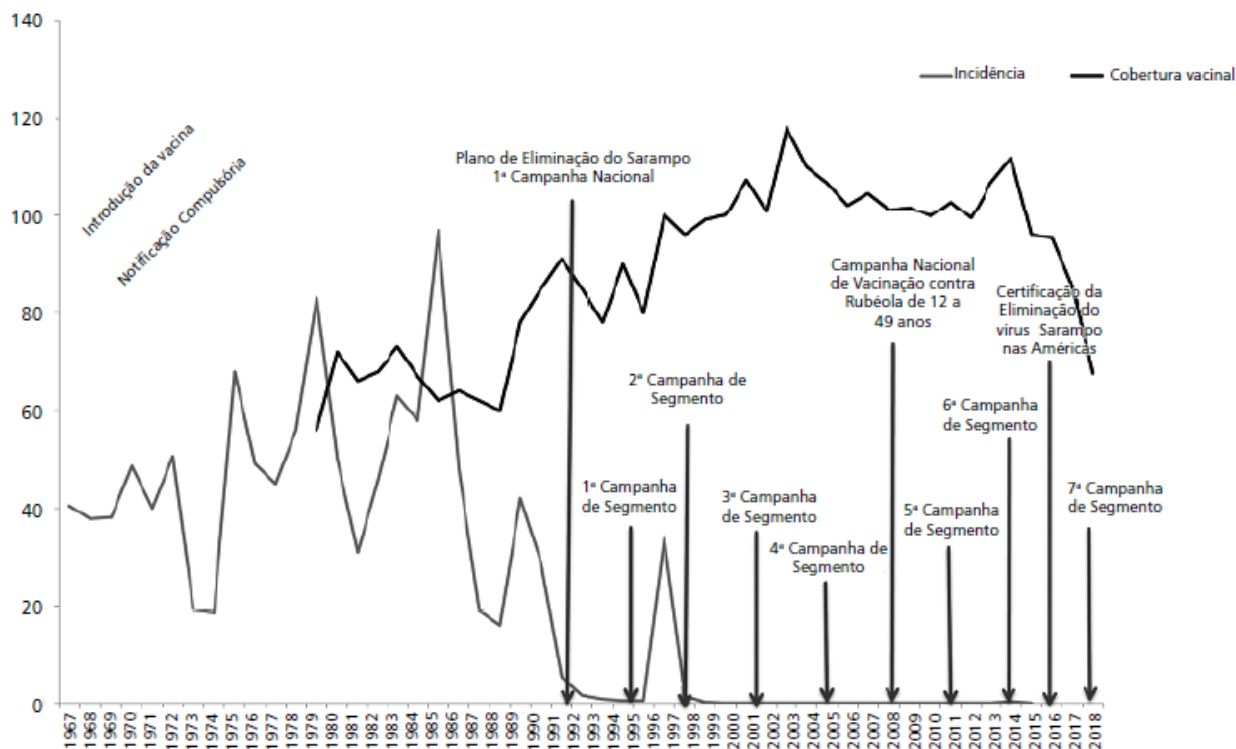
O sarampo é uma doença passível de erradicação, pois existe apenas um sorotipo. Já existe disponível no mercado uma variedade de vacinas, não há reservatórios não-humanos naturais e as tecnologias de diagnóstico estão avançadas, sendo altamente sensíveis e específicas. Uma limitação à erradicação é o fato de o sarampo ser uma doença com alta infectividade. Para conseguir eliminar a circulação do vírus seria necessário que 94% da população apresentasse imunidade, o que dependeria de uma cobertura vacinal de 98%. É necessário ter em atenção que nem todas as pessoas vacinadas geram imunidade para a doença e que essa imunidade tende a decrescer com a idade. Torna-se importante a realização de estudos epidemiológicos para acompanhar a doença na população. Estratégias eficazes para erradicação do sarampo incluem campanhas em massa de vacinação, bem como, campanhas periódicas quando há um aumento de casos (BRASIL, 2019f).

No Brasil, desde 1968, além da introdução da vacina, a doença passou a ser de notificação compulsória. Até 1991, foram registradas nove epidemias. Em 1992, foi criado o Plano de Eliminação do Sarampo, que tinha como meta a erradicação do sarampo até 2000, através de campanhas nacionais de vacinação. Houve uma queda de 250.000 casos para 2.109 casos entre 1990 e 1996. Em 1997, voltou a haver um aumento de casos, 52.687, causado por importação do vírus, associado à baixa cobertura vacinal em crianças, diminuição das campanhas de vacinação e um elevado número de adultos que além de não vacinados, nunca tiveram contato com a doença. O surto indicou que o país ainda precisava intensificar as ações

de vacinação e, para tal, dependia da disponibilidade de vacinas eficazes e seguras e de um serviço de saúde dotado de profissionais capacitados. Quando, em 1997, o número de casos voltou a subir, começando o surto em São Paulo, o Ministério da Saúde criou o Grupo Tarefa para vigilância epidemiológica do sarampo (CASTRO-SILVA *et al.*, 2003). Em 2000 foi possível interromper a transmissão do vírus causador do sarampo, no entanto, só em setembro de 2016 o Brasil recebeu o certificado de erradicação do sarampo do Comitê Internacional de Especialistas da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (BRASIL, 2019f).

Para erradicar a doença foi necessário ampliar a cobertura vacinal e manter essa cobertura alta ao longo dos anos. Pode-se observar na Figura 3 que de 1990 até os dias atuais foram realizadas sete campanhas de imunização e a queda do número de casos do surto de 1997 até o ano 2000, quando zerou a circulação interna do vírus. Em 2018 o Brasil perdeu o certificado devido ao aumento do número de casos, que chegou a um total de 10.262 no final do ano. Inicialmente os casos se concentravam na região fronteira do país, na região Norte, mas entre 2018 e o primeiro semestre de 2020 foram registrados 36.805 casos sendo 55,26% na região Sudeste (GARBIN, 2020).

Figura 3 – Incidência do sarampo e cobertura vacinal entre 1967 e 2018



Fonte: BRASIL, 2019f.

No mundo, a Europa é um cenário preocupante, em 2012, foram confirmados 20.738 casos da doença, o mesmo confirmado na África, onde a cobertura vacinal é bem menor. França, Itália, Romênia, Espanha e Reino Unido foram responsáveis por notificar 94% dos casos, sendo 83% em não vacinados e crianças com menos de cinco anos de idade (GARBIN, 2020). Em 2017, ocorreram mais de 110.000 mortes por sarampo no mundo, mas estima-se que para o período entre 2000 e 2017 a vacinação tenha salvo mais de 20.000.000 pessoas (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2019).

1.1.2 Surto de sarampo de 2018

O trabalho de Luiz Camacho *et al* (2000) apresentava a importância de intensificar as campanhas de vacinação contra o sarampo em épocas de baixa prevalência da doença, frente ao surto de 1997, que veio após cinco anos com poucos casos notificados.

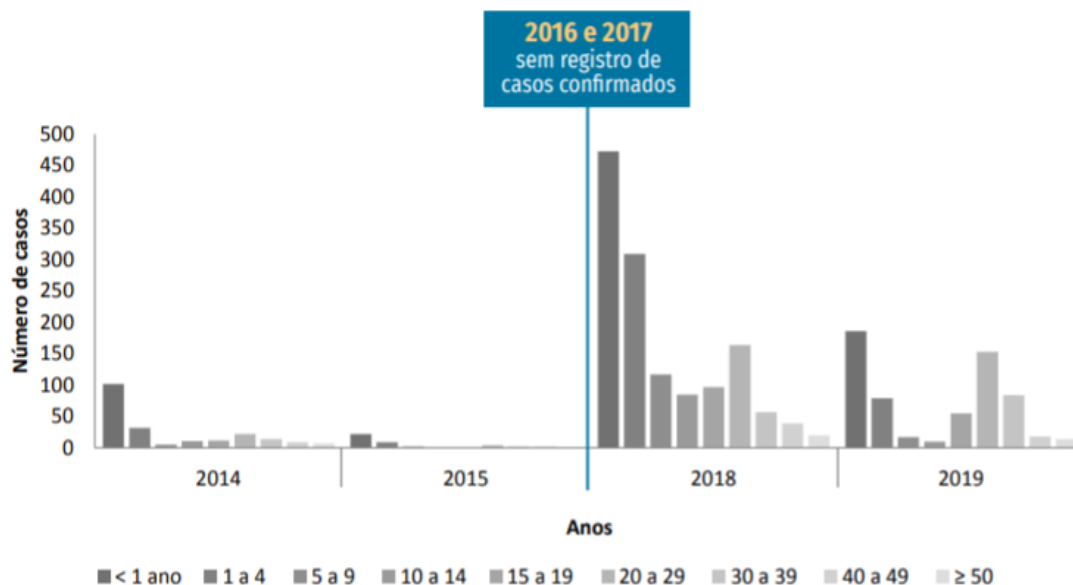
Em 2015 houve a interrupção da circulação do vírus no país até que em fevereiro de 2018 há a confirmação de um novo caso em Manaus. O ressurgimento do sarampo no Brasil tornou-se mais expressivo ao longo de 2018, quando mais de 10.000 casos foram registrados nos estados do Amazonas e Roraima, e acabou culminando com a perda do certificado de erradicação da doença oferecido pela OPAS. O fato de o vírus ter surgido no Brasil pela região fronteira com a Venezuela, somado ao surto de sarampo venezuelano desde 2017 e ao forte movimento migratório devido à situação sociopolítica e econômica, sugere que esta tenha sido a porta de entrada. A confirmação de que o genótipo circulante na região é o D8, o mesmo presente na Venezuela confirma essa hipótese (BRANCO; MORGADO, 2019; Brasil, 2019c; BRASIL, 2019d).

Nos anos 2014, 2015, 2018 e 2019 houve um total de 2.233 hospitalizações em decorrência da doença, sendo que mais de metade foi só no ano de 2018. Na Figura 4, retirado do Boletim Epidemiológico, podemos observar que a hospitalização de crianças com menos de 4 anos foi de 1.212 (54,3% de todas as internações desses 4 anos). Essa progressão da doença após anos sem nenhum registro de caso deixou em alerta os responsáveis pela vigilância epidemiológica da doença (BRASIL, 2019e)

A situação epidemiológica de sarampo no Brasil refletia-se na situação da doença a nível internacional em 2019, onde 182 países de 194 dos signatários do Regulamento Sanitário Internacional, apresentavam registro de casos confirmados de sarampo. Onde, na Europa, 53 países apresentava uma distribuição por toda a extensão territorial. Sabe-se também que em

agosto de 2019 a Europa já tinha ultrapassado o número de casos de 2018 (84.462 casos) (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020a; MELO, 2014).

Figura 4 - Distribuição das hospitalizações por sarampo entre 2014 e 2019 no Brasil



Fonte: BRASIL, 2019d.

Em 2019, o pico de casos ocorreu entre as semanas 26 e 50, totalizando 18.203 casos confirmados e 15 mortes. A cidade de São Paulo registrou nesse período a maior parte dos casos, representando 84% de todos os casos no território brasileiro, juntamente com Paraná (4,2%), Rio de Janeiro (1,8%), Pernambuco (1,5%) e Santa Catarina (1,4%) totalizam quase 98% de todos os casos. Nos primeiros meses de 2019 o Ministério da Saúde conseguiu conter a progressão do surto no Norte do país, tanto é que o surto em São Paulo, não esteve associado com o vírus proveniente da Venezuela e sim a importação de cepas de Israel e da Noruega, também com genótipo D8. Já na Bahia o caso foi importado da Espanha, sem relação com as outras cadeias de transmissão detectadas no Brasil. Por ser uma metrópole com grande fluxo de pessoas, rapidamente o vírus se espalhou pelas diferentes unidades federativas do Brasil. Ao longo do ano foram identificados casos em 526 municípios distribuídos em 23 unidades federativas. (SOUZA; PEREIRA, 2020). No total, a doença do sarampo foi responsável por 207.500 óbitos no mundo em 2019 (SCHUELER, 2020).

Como principal estratégia para conter a disseminação do vírus, o Ministério da Saúde juntamente com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde prepararam para outubro de 2019, uma Campanha Nacional de Imunização contra o sarampo. As aquisições da vacina representaram uma barreira quando o principal fornecedor nacional, Biomanguinhos, revelou

que não conseguiria atender ao quantitativo estimado para cobertura vacinal do país. Em junho foi confirmado que nenhuma empresa nacional seria capaz de suprir esse fornecimento e, portanto, o caso foi encaminhado para OPAS a fim de garantir a aquisição externa da vacina para manter as ações programáticas de vacinação em 2019. No final da campanha de 2019, 73,8% dos municípios tinham uma cobertura dentro do desejado (95% imunizados), o que, apesar de ser uma melhora frente aos 32,4% no início da campanha ainda refletia um cenário de risco à circulação e disseminação do vírus no país (BRASIL, 2019e).

Até início de 2020 a Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações, através do Boletim Epidemiológico nº2, confirmava a circulação ativa do vírus no país. Com a situação saindo do controle e uma estimativa de 3.080.725 não vacinados com idades entre cinco e dezenove anos, foi traçada uma ação de imunização que contava com duas etapas, uma em fevereiro e março para o público infanto-juvenil e uma em outubro para o público adulto. A partir das informações dos registros de doses em estoque, foi realizado o quantitativo a ser enviado para realização das campanhas. No caso do Rio de Janeiro, em virtude do aumento acelerado de casos, foi liberado em janeiro 1.569.704 doses da Vacina Tríplice viral e 1.738.100 doses da dupla viral para campanha de vacinação imediata (BRASIL, 2020a).

Em 2020, o informe nº 28 do mês de julho confirmou 5.642 casos de sarampo sendo os estados com maior prevalência Pará, Rio de Janeiro, São Paulo e Santa Catarina. O estado do Rio surge em segundo lugar com 21% dos casos totais do país. Em Santa Catarina, surge o genótipo B3, proveniente da Europa (BRASIL, 2020b). O informe nº 42 de outubro indicavam 8.187 casos confirmados de sarampo num total de 16.104 notificações onde 415 ainda estavam em análise. O mesmo boletim registrou de sete mortes por sarampo, uma em São Paulo, uma no Rio de Janeiro e cinco no Pará. Todos os casos detectados foram em indivíduos não vacinados, seis com menos de 18 meses e um com 34 anos, no Pará (BRASIL, 2020c).

Segundo relatório da OPAS em 27 de maio de 2020, entre a 1ª e a 18ª semana epidemiológica dos 3155 casos confirmados até a data, 63,8% não era vacinado, 0,3% só tinha tomado uma dose, 0,2% recebeu duas doses e os restantes 23,3% não tinham histórico de vacinação. O relatório apontou a incidência da doença em unidades federativas. No Pará e no Paraná houve uma maior incidência da infecção em jovens adultos de 20 a 29 anos, seguidos de adolescentes entre os 15 e 19 anos, no Rio de Janeiro e São Paulo a incidência já foi maior em crianças com menos de um ano de idade (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020a).

1.2 Vacina do sarampo

A vacina é um medicamento imunobiológico de caráter profilático que induz o organismo a desenvolver uma resposta imunológica para determinado agente infeccioso. Sua eficácia e segurança são assegurados por estudos clínicos pré-comercialização e pelo controle de qualidade tanto na produção quanto pelas agências regulatórias. Existem diversos tipos de vacinas, podendo ser classificadas de acordo com o processo de obtenção e a capacidade de virulência das partículas. Podem ser vacinas atenuadas, inativadas, com fração do agente infeccioso e, ainda, vacinas recombinantes (MALAGUTTI, 2011).

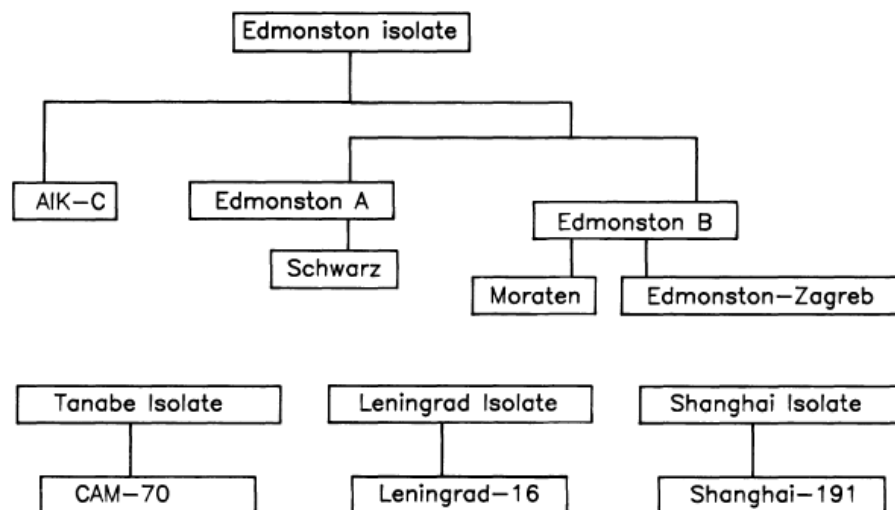
A primeira geração de vacinas surgiu em 1964 e desde então evita a morte de dois a três milhões de pessoas ao ano. O termo vacina vem do latim *Vaccinae* que significa vaca. Edward Jenner percebeu que a exposição da população agrícola à varíola bovina fazia com que as pessoas fossem menos susceptíveis a desenvolver a forma humana e mais grave da doença. Hoje se sabe que essa menor susceptibilidade se deve à capacidade do Sistema Imunológico de gerar uma resposta imune capaz de combater a infecção no organismo. Os mecanismos de defesa do organismo podem ser subdivididos em duas classes: Imunidade inata e Imunidade adaptativa ou adquirida. No caso da vacinação, o organismo responde como se tivesse entrado em contato com o agente causador de determinada doença, sem que esta seja capaz de desencadear sintomas ou apenas sintomas leves. Neste caso, há uma resposta imunológica adaptativa e ativa gerando uma resposta imunológica específica para o antígeno da partícula vacinal, geralmente com capacidade de geração de memória imunológica. A resposta pode ser humoral ou celular, de caráter efetor ou de memória. A imunidade celular se dá por ativação dos linfócitos T que irão se diferenciar em T CD4+, produtora de mediadores inflamatórios, e TCD8+, capaz de induzir a apoptose. As células T naive saem do timo, passam por processo de adaptação e ativação após reconhecimento do antígeno seguido por processo de proliferação e expansão clonal. A resposta humoral é mediada pelas células B, que quando interage e reconhece o antígeno, induzem a proliferação e diferenciação em plasmócitos produtores de anticorpos (ABBAS, 2012).

O sarampo é uma doença altamente contagiosa. Antes da introdução da vacina contra o sarampo, eram notificados 130 milhões de casos e 30 milhões de morte ao ano, mundialmente (MELLO, 2014). Para Perry e Halsey, a vacina contra o sarampo foi a intervenção em saúde com maior custo-benefício já desenvolvida. No contexto norte americano, antes da introdução da vacina, a doença causava um custo direto de 2,2 bilhões de dólares aos serviços de saúde e

1,6 bilhões de custos adicionais. Valores que foram automaticamente reduzidos com a introdução da vacina (PERRY; HALSEY, 2004).

A primeira vacina do sarampo era produzida com a cepa Edmonston, isolada em 1954, que era atenuada pela passagem por células renais primárias e células amnióticas humanas e finalmente adaptadas em células embrionárias de galinha (MARKOWITZ, 1990). A partir dessa primeira cepa de vírus para vacinas foram surgindo outras linhagens. A linhagem Edmonston-Zagreb, por exemplo, deixou de ser atenuada em células embrionárias de galinha e passou a usar células diploides humanas. Outras linhagens com diferente origem são: linhagem Leningrad-16, usada na Europa, a Shanghai-191, usada na china, a CAM-70 e a TD97 (MARKOWITZ, 1990; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2014). Na figura 5 vemos a origem das diferentes linhagens.

Figura 5 - Origem das linhagens virais da vacina do sarampo



Fonte: MARKOWITZ, 1990.

A vacina do sarampo é uma vacina viral, composta por vírus atenuados. A vacina do sarampo surge com diferentes variações no mercado. Ela pode ser única e exclusivamente para o sarampo ou vir combinada com outras doenças como é o caso da Dupla Viral (DV), que combina sarampo com rubéola, do tríplice viral (TV) que combina sarampo, rubéola e caxumba e a Tetra Viral que combina sarampo, rubéola, caxumba e varicela (Tev). Deve ser conservada entre 2° e 8° C, mesmo após reconstituição, sendo a validade pós reconstituição de a **6 a 8** horas (6h se for Tetra Viral e 8h se for Tríplice Viral) (MALAGUTTI, 2011).

O esquema de vacinação pode mudar de pessoa, lugar, médico, mas sabe-se que são necessárias duas doses na infância para que a respectiva imunidade seja desenvolvida. Estudos

clínicos, realizados no processo de produção da vacina, indicam que, depois da primeira dose, 15% ainda não desenvolveu uma resposta imunológica eficaz contra o sarampo. Sabe-se, também, que ao longo da vida a imunidade adquirida a partir da exposição e da vacinação vai sendo perdida, sendo de extrema importância acompanhar a soropositividade, principalmente em gestantes (MALAGUTTI, 2011).

A vacinação induz o sistema imunológico a desenvolver uma resposta imunológica de memória. Logo após a vacina com vírus atenuado há a produção de anticorpos IgM e IgA (nas secreções nasais) contra as proteínas H e F do vírus, posteriormente surge os anticorpos IgG, seguindo o mesmo perfil do quadro infeccioso e persistindo por anos no organismo do indivíduo imunizado. A vacinação também induz a produção de linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos para o sarampo. Para determinação da eficácia da vacinação é usual detectar a presença de anticorpos que para conferir imunidade deve ser superior a 120 mLU/mL³. A imunidade conferida pela vacina responde bem a todos os genótipos do vírus uma vez que o sarampo é antigenicamente monotípico, isto é, o anticorpo neutralizante que atua sobre a hemaglutinina atua sobre a proteína em diversos genótipos, pois o epítipo é altamente conservado. Dessa forma, apesar da série de mutações já sofridas pelo vírus, a vacina desenvolvida na década de 60 continua sendo eficaz e segura (BRICKS; SATO; OSELKA, 2006).

1.2.1 Vacina Tríplice Viral

A vacina Tríplice viral (TV) é também conhecida como MMR - measles, mumps and rubella, em português, SCR – sarampo, caxumba e rubéola ou VASPR, vacina anti sarampo, parotidite¹ e rubéola. Existem várias cepas diferentes para o vírus da caxumba, Jeryl Lynn, Hosno, Leningrad-3, L-Zagreb, Miyahara, Torii, NK M-46, S-12 e RIT 4385, que podem ser usadas. Para a rubéola a cepa utilizada geralmente é a RA 27/3. O vírus do sarampo e da rubéola podem ser produzidos em culturas de células de embriões de galinha. A TV foi registrada no Brasil em 1970 e é utilizada desde 1992 (INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS BIO-MANGUINHOS, 2010).

1. Doença viral aguda, caracterizada por febre e aumento de volume de uma ou mais glândulas salivares, geralmente a parótida. O sistema nervoso central, com frequência, pode estar acometido sob a forma de meningite asséptica, quase sempre sem sequelas. Sinônimo da Caxumba, identificado com CID 10: B26. (BRASIL, 2010).

No PNI é recomendada a vacinação a partir do 12º mês de idade. Em situações de surtos e epidemias é possível que seja recomendado a vacinação a partir dos seis meses, lembrando que não exclui a necessidade do calendário tradicional com a primeira dose aos 12 meses e a segunda num intervalo mínimo de 30 dias, sendo, pelo calendário a segunda dose recomendada aos 15 meses com a vacina tetraviral (Brasil, 2019c). Além do vírus atenuado, é possível achar na composição da vacina aminoácidos, albumina humana, sulfato de neomicina, sorbitol, gelatina, lactalbumina e/ou traços de proteína do ovo de galinha (JEFFERSON, 2003).

A vacina encontra-se no mercado na forma liofilizada e deve ser diluída antes da administração, caso alguma alteração seja detectada, tanto no frasco com a vacina em pó quanto no líquido de reconstituição, a vacina deve ser descartada. A diluição deve garantir que todo o pó seja dissolvido e a dose recomendada é de 0,5 mL. A vacina é de aplicação subcutânea e no PNI existem principalmente três fornecedores, conforme Quadro 1, variando a disponibilidade consoante a possibilidade de oferta ou não da vacina. Apesar de garantir a mesma proteção existem algumas diferenças nas recomendações. Referente á eficácia da vacina, também há diferenças conforme o produtor, mas de um modo geral é superior a 90% para os 3 vírus, podendo chegar a 100% para sarampo e rubéola e 98% para caxumba. A eficácia está diretamente relacionada com o tipo de linhagem viral utilizada na produção da vacina (WELLINGTON; GOA, 2003).

Quadro 1 - Recomendações de uso segundo diferentes produtores da vacina tríplice viral

	Indicação	Apresentação	Conservação	Cuidados específicos (contra indicado)
Produtor 1	6 meses	Multidose	• Utilização no máximo em 8 horas após reconstituição • Manter entre 2º e 8º C e ao abrigo da luz	-
Produtor 2	6 meses	Unidose	• Manter entre 2º e 8º C e ao abrigo da luz	Pessoas com trombocitopenia
Produtor 3	9 meses	Unidose	• Manter entre 2º e 8º C e ao abrigo da luz	Pessoas com alergia a proteínas do leite de vaca

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2019c.

Além das recomendações específicas de cada produtor é necessário ter um cenário geral do paciente, onde pessoas com febre, ou sintomas de gripe, gestantes e pessoas com a imunidade comprometida (por doença ou em uso de imunossupressores) não devem ser vacinadas. Em

caso de febre, o recomendado é esperar a melhora para prosseguir com a vacinação. No caso de uso de medicamento imunossupressor a interrupção deve ser de no mínimo um mês, a critério médico, para que a vacinação possa ser feita. Já no caso de quimioterapia a interrupção/finalização deve ser de pelo menos três meses e no caso de transplante de um a dois anos. Pessoas com histórico de alergia à primeira dose da vacina também não devem receber a segunda dose. No caso da alergia severa ao ovo, estudos demonstram que não há contraindicação, no entanto, é recomendado que estas crianças sejam vacinadas em ambiente hospitalar ou ambiente que ofereça suporte de atendimento a reação anafilática (OLIVEIRA, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2020).

Como todo o medicamento, a vacina também tem um registro de efeitos adversos mais e menos comuns, o Quadro 2 faz referência aos efeitos e sua frequência. É normal dor no local de aplicação que pode ser amenizada com compressas frias. Sintomas graves e persistentes devem ser relatados, tanto para registro junto ao produtor da vacina, num sentido de farmacovigilância, quanto para verificação de outras causas possíveis (JEFFERSON, 2003).

Quadro 2 - Relação entre os diferentes tipos de reações adversas à vacina Tríplice Viral

Reações Muito Comuns (ocorre em 10% dos pacientes)	Vermelhidão local Febre
Reações Comuns (ocorre entre 1% a 10% dos pacientes)	Infecção do trato respiratório Reação alérgica na pele Febre alta (superior a 39,5° C)
Reações Incomuns (ocorre entre 0,1% a 1% dos pacientes)	Otite média Formação de nódulo no local Inchaço dos glânglios linfáticos Perda de apetite Nervosismo e choro anormal Insônia Conjuntivite Bronquite Tosse Inchaço das glândulas salivares Diarreia Vômito
Reações Rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes)	Reações alérgicas graves e generalizadas (anafilaxia) Síndrome similar ao SCR Ocorrência de sangramento e hematomas Dor e inchaço nas articulações Erupções graves na pele Crise convulsiva associada a febre Meningite

	Inflamação no cérebro e tecidos nervosos
--	--

Fonte: GLAXOSMITHKLINE, 2018; MERCK, 2020; INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS BIO-MANGUINHOS, 2020.

No século passado houve uma forte resistência à vacinação por associação da mesma ao autismo. Essa hipótese já foi estudada e descartada. Analisando a tabela acima verificamos que mesmo os efeitos adversos comuns ainda só ocorrem em cerca de 10 pessoas a cada 100 vacinadas. Numa revisão feita por Jefferson et al., o autor reconhece que não há muita pesquisa científica sobre uso da vacina TV quando comparada a um grupo controle, que é justificado quando é uma vacina de uso universal. Nesse sentido, a segurança é induzida precisamente pela quantidade de indivíduos vacinados mundialmente e saudáveis. A segurança e a eficácia da vacina são acompanhadas desde que foi desenvolvida e produzida, sendo um produto a mais de 60 anos no mercado com um longo histórico de utilização e, conseqüentemente, uma lista de efeitos adversos bem conhecida e, em sua maioria contornáveis (JEFFERSON, 2003).

A vacina encontra-se, geralmente, disponível nas Unidades Básicas de Saúde e em momentos de campanha promovidas pelo Ministério da Saúde (MS). A vacina também é encontrada no serviço privado de vacinação, mas é distribuída gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para todo e qualquer cidadão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2020; BRASIL, 2019i).

1.2.2 Vacina Dupla Viral

A vacina dupla viral (DV) também é apresentada na forma liofilizada contendo os vírus do sarampo e da rubéola atenuados, precisando ser reconstituída para utilização através de injeção subcutânea. Deve ser conservada entre 2 a 8°C, juntamente com o diluente. O pó pode também ser conservado a -20°C, enquanto o líquido não deve ser congelado. Estudos indicam que a administração concomitante com outras vacinas não apresenta risco para o paciente (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2014).

A vacina é contra indicada para pessoas com histórico de alergia a vacina do sarampo, grávidas e pessoas imunocomprometidas. Em relação as reações adversas, na maioria são leves e passageiras e similares a utilização de vacinas com cada vírus isolado. Para a vacina contra o sarampo há relatos de dor e sensibilidade no local de aplicação, seguida de febre moderada e linfadenopatia local. Entre 7 a 12 dias pós vacinação há relatos de um a dois dias de febre acima de 39°C em cinco por cento dos casos. Em dois por cento dos casos há relatos de erupção cutânea após 7-10 dias da vacinação. Reações anafiláticas são extremamente raras,

principalmente quando o paciente já teve contato com a vacina contra o sarampo e casos de encefalite ocorrem na frequência e 1:1.000.000 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2020).

Para a vacina isolada da rubéola é reportado casos de dor, vermelhidão e nódulo local na área de aplicação. Reações como febre, linfadenopatia, mialgia e parestesia são consideradas comuns. Sintomas articulares, como artralguas e artrite, com duração de dois dias a duas semanas são relatados em cerca de três por cento dos casos em crianças, sendo mais frequente em mulheres adultas e adolescentes variando a frequência entre 10 e 25%. Trombocitopenia é descrita em um caso a cada 30.000 aplicações, sendo considerada rara (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2014).

1.2.3 Vacina Tetra Viral

A vacina tetra viral (TeV) é composta por vírus atenuados do sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Em sua composição também encontramos lactose, sorbitol, aminoácidos, traços de neomicina e proteína de ovo (proveniente da produção do vírus do sarampo e da rubéola). Esta vacina é usada pelo PNI geralmente como segunda dose contra o sarampo aos 15 meses de idade, quando há coincidência entre a 2ª dose da vacina TV e a da varicela. A segunda dose da varicela ocorre com a vacina com o vírus da varicela isolado geralmente aos quatro anos de idade. Estudos indicam a eficácia de 97%, 95% 98% e 91% para os vírus do sarampo, caxumba, rubéola e varicela, respectivamente (BRICKS; SATO, 2006)

Como a TV e DV, também é contraindicada para grávidas, pessoas com histórico de reação alergia à vacina do sarampo e pessoas imunocomprometidas. As reações adversas surgem semelhantes às outras duas vacinas, após a primeira dose, 22% tem risco de apresentar febre, sendo que, quando a primeira dose é com a TeV aumenta o risco de ter convulsão febril do que quando comparado às outras vacinas sendo a probabilidade de 1 caso para 2.500 aplicações. Erupção cutânea ocorre em três por cento dos casos, geralmente aparecem de 5 a 12 dias após a vacinação e somem sem deixar sequelas. Ardência, vermelhidão, dor e nódulo ocorrem em 0,1% dos casos, já a febre alta está presente entre 5 a 15%. Relatos de febre, dor de cabeça, manchas vermelhas, irritabilidade, irritação ocular e coriza são menores, correspondendo a 4 % dos vacinados. Gânglios inchados são relatados em um por cento dos casos. Manifestações hemorrágicas, geralmente de evolução benigna, ocorrem em um a cada 35 mil vacinados, caso ocorra na primeira a dose a segunda é contraindicada. Reações adversas

raras como encefalite e meningite ocorrem em um vacinado a 1 a 2,5 milhões de aplicações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2020).

1.3 Programa Nacional de Imunizações

A saúde é definida pela OMS como “estado de completo bem-estar físico, mental e social e não consistindo somente da ausência de uma doença ou enfermidade”. Com esse conceito e uma legislação que garante saúde à população, o Brasil vive diariamente um desafio à procura de novas formas para conseguir garantir o direito a todos. Uma forma de atuar na prevenção da saúde é o investimento em imunização da população (JUNIOR; MIRANDA, 2004).

Inicialmente as campanhas de imunização eram realizadas de forma esporádica até que em 1975 foi instituído o Plano Nacional de imunizações - PNI. O Programa foi criado para primeira ação do programa foi a Campanha Nacional de Vacinação contra a poliomielite em 1980, voltada para erradicação da doença através da vacinação de todas as crianças menores de cinco anos. O último caso de poliomielite foi registrado em 1989 e desde 1994 o Brasil tem o Certificado da ausência da circulação autóctone do poliovírus selvagem (ROCHA, 2015).

O PNI foi institucionalizado e regulado pela lei nº 6.259 de 1975 e pelo Decreto nº 78.231 de 1976, tem como objetivo controlar, diminuir e erradicar doenças infectocontagiosas através da ampliação da cobertura vacinal. Sendo regulado por Normas técnicas que estabelecem a conservação, a manipulação, o transporte e a aplicação de vacinas (LIMA, 2003).

O programa é uma referência para muitos países no quesito de políticas de saúde pública. Durante o seu percurso, fez parte da Fundação Nacional de Saúde e, desde 2003, integra a Departamento de Vigilância Epidemiológica (DEVEP/SVS) da Secretaria de Vigilância em Saúde. Integra ainda o Programa da OMS e conta com apoio do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), Rotary Internacional e do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) (LIMA, 2003; BRASIL, 2003).

O programa permitiu que no Brasil tivesse mais de 36 mil salas de vacinação onde, por ano, se aplica mais de 300 mil imunobiológicos. O SUS distribui de forma totalmente gratuita 27 vacinas, 13 soros e 4 imunoglobulinas, disponibilizando ainda vacinas especiais para grupos com condições específicas de saúde. A vacinação no Brasil contribui para o aumento da esperança média de vida, aumento da qualidade de vida e redução da mortalidade infantil. Graças ao programa, campanhas e estratégias de vacinação algumas doenças foram erradicadas. Como abordado anteriormente, o certificado entregue em 2016 de eliminação do sarampo pela

OPAS, atualmente revogado, foi uma conquista do PNI (VASCONCELLOS-SILVA; CASTIEL; GRIEP, 2015).

O PNI é um programa reconhecido a nível mundial, tanto pela disponibilidade universal de vacinas quanto pela eficácia nas campanhas e aumento da cobertura vacinal. O uso da mídia, como estratégia, foi um dos motivos pela alta adesão à imunização. A divulgação se deu por diversas plataformas de informação, em televisão, rádio, jornais, revistas, cartazes e panfletos, recorrendo a ícones nacionais como o Ayrton Senna, pessoas que tiveram as doenças e conviviam com as sequelas após cura e a criação do símbolo nacional, o Zé Gotinha. Essas estratégias de marketing permitiram o Brasil alcançar a cobertura vacinal de 95 (HOMMA, 2013).

No calendário de vacinação adotado, a imunização começa na primeira infância e conta com vacinas para tuberculose (BCG), difteria, meningite, coqueluche, tétano, poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola, hepatite B, infecção por *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), infecção por rotavírus, influenza e febre amarela, conforme pode ser observado na Figura 6 (HOMMA, 2013).

Além da imunização da população, é de responsabilidade do PNI garantir o acesso a vacinas de qualidade verificada. A necessidade de garantir a segurança e eficácia aumenta quando 26 milhões de doses de vacina contra a poliomielite do laboratório Torlak são rejeitadas após suspeita e confirmação de contaminação (BENCHIMOL, 2001).

Em 1981, torna-se obrigatório a análise de vacinas importadas, sendo este serviço de responsabilidade do Centro Nacional de Referência de Enterovirose da FIOCRUZ. Com as condições precárias dos laboratórios, surgem os investimentos para a criação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) que inaugura em 1981 e a partir de 1983 passa a ser responsável pelo controle de qualidade das vacinas empregadas pelo PNI. (PONTE, 2003).

No caso do sarampo, a vacinação é feita em combinação com a rubéola, a caxumba e a varicela. No calendário do PNI estão previstas duas doses, sendo a primeira com a TV, sarampo, caxumba e rubéola, aos 12 meses de idade, e a segunda aos 15 meses com a TeV, sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Em casos de surto, a OPAS recomenda a iniciação da vacinação a partir dos 6 meses de idade. Quando o indivíduo não foi devidamente vacinado, é recomendado duas doses da TV com o intervalo de um mês entre elas, na idade entre 5 e 29 anos, e entre os 30 e os 59 somente uma dose. Em épocas de surto, algumas campanhas vacinais utilizam, também a DV para vacinação de adultos (BRASIL, 2020d).

Figura 6 - Calendário vacinal infantil do Programa Nacional de Imunizações

CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO/2020/PNI/MS															
Vacinas		BCG	Hepatite B	VORH Rotavirus	Pentavalente (DTP+Hib+ Hep B)	DTP	VIP e VOP	Pneumocócica 10	Meningocócica C	Febre Amarela	Triplíce Viral	Tetra Viral	Varicela monovalente	Hepatite A	HPV
Protege contra		Formas graves da tuberculose	Hepatite B	Rotavirus	Difteria, Tétano, Coqueluche, Hepatite B e meningite por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Difteria, Tétano e Coqueluche	Poliomielite	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo pneumococo	Doença invasiva causada pela <i>Neisseria meningitidis</i>	Febre Amarela	Sarampo Caxumba e Rubéola	Sarampo Caxumba Rubéola e Varicela	Varicela	Hepatite A	HPV
Grupo Alvo	Idade														
Criança	Ao nascer	Dose Única (1)	Dose ao nascer (2)												
	2 meses			1ª dose	1ª dose		1ª dose VIP (1)	1ª dose							
	3 meses								1ª dose						
	4 meses			2ª dose	2ª dose		2ª dose VIP (1)	2ª dose							
	5 meses								2ª dose						
	6 meses				3ª dose		3ª dose VIP (1)								
	9 meses									Dose Inicial					
	12 meses							Reforço (1)	1º Reforço (1)		1ª dose				
	15 meses					1º Reforço	1º Reforço VOPb (1)					Dose Única (1)		Dose Única (1)	
	4 anos					2º Reforço	2º Reforço VOPb (1)			Reforço (3)			2ª dose (6)		
9 anos									Uma dose (4)					2 doses (7)	

Fonte: BRASIL, 2020d.

Uma estratégia para reduzir os custos com a aquisição de vacinas, diminuindo a demanda de fornecimento externo de bioprodutos foi investir no desenvolvimento e na produção interna desses produtos, uma vez que a patente já havia terminado. Com isso foi inaugurado o Instituto de produção de vacinas e imunobiológicos – Bio-Manguinhos/Fiocruz. Das vacinas dispensadas no PNI, grande parte provém de produtores nacionais públicos. Os principais produtores nacionais são a Bio-Manguinhos/Fiocruz e o Instituto Butantan. O maior produtor internacional é a GSK – GlaxoSmithKline, seguida pela Sanofi, Wyeth (Pfizer), MSD e Novartis (HOMMA, 2013).

Com a redução dos custos e maior disponibilidade das vacinas contra o sarampo, foi possível atingir um patamar de cobertura capaz de erradicar o vírus no Brasil. A erradicação do sarampo no Brasil resultou, também, de incentivos da OMS e da OPAS. Uma organização importante é a Rede de Laboratórios de Pan Americana, composta por 22 laboratórios espalhados pelo continente, incluindo o Centro de Controle de Doenças (USA), FIOCRUZ (Brasil) e Laboratório Central de controle de doenças (Canadá). Os laboratórios atuam na realização de testes diagnósticos, análise e recomendação de ensaios e técnicas sorológicas, bem como treinamentos para profissionais que atuam com o vírus. A alta cobertura vacinal e

facilidade de rastrear o resurgimento do vírus na população permite controlar a circulação da doença na sociedade (VENCZEL, 2003).

Em 2019, devido ao aumento acentuado de casos, o Ministério da Saúde promoveu a Campanha Nacional contra o sarampo, dividida em duas etapas (outubro e novembro) sendo a primeira etapa voltada para o público infante-juvenil e a segunda para adultos. Como disse Ana Kalumi, coordenadora-substituta do PNI/MS, “O PNI é um programa que tem uma participação muito grande da sociedade (...)”, e como tal, para eficácia do programa e das campanhas de vacinação é necessário não só a disponibilidade das vacinas na rede pública de saúde, mas também que haja um engajamento da sociedade em comparecer aos postos, principalmente em épocas de campanha (ROCHA, 2015).

1.4 Controle da Qualidade da vacina contra o sarampo

A OMS estabelece todos os parâmetros de produção e controle de qualidade necessária para que a vacina seja segura e eficaz. Na produção da vacina, cada componente viral é produzido em separado, devendo os diferentes *bulks* ser testados e aprovados antes da combinação para produção da vacina final (DV, TV e TeV). No caso específico do sarampo a OMS determina que a cepa do vírus seja identificada, através de todo o histórico que inclui informações de origem do vírus, produção, método de atenuação e qual a passagem de atenuação que demonstrou eficácia pelos ensaios clínicos. Para utilização da cepa é necessário que ela tenha demonstrado segurança e eficácia com testes em humanos (momento pré-registro), estando registrada e certificadas pelos órgãos regulatórios nacionais (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1994).

A produção da vacina do sarampo deve ser baseada em um lote semente do vírus que foi testado e que demonstrou não ter efeitos neuropatogênicos em macacos e ser segura e eficaz em humanos. A cepa pode ser cultivada em diferentes meios celulares como cultura de célula embrionária aviária, células diploides humanas ou células renais caninas. As células devem ser testadas e certificadas para ausência de outros patógenos. No cultivo celular é frequente a utilização de soro proveniente de animais, tais como o soro fetal bovino ou albumina humana, nesses casos os soros e também a tripsina usada no preparo da cultura de células devem ser também certificados e testados para ausência de bactérias, fungos, micoplasma e vírus. Pós-finalização do produto é ainda necessário verificar se ficaram resíduos de soros (a quantidade de albumina tem de ser menor que 50 ng/dose) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1994).

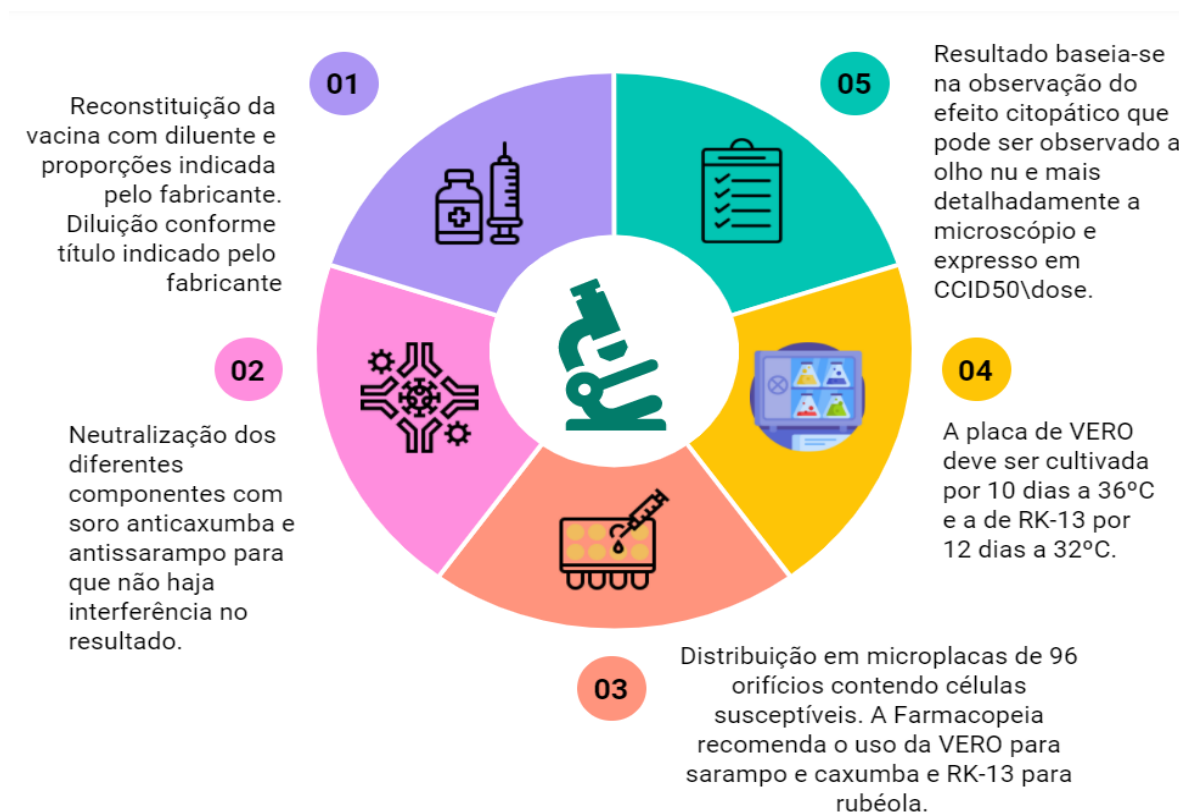
O produto final deve passar por um rigoroso controle de qualidade e ser testado quanto à esterilidade, potência, termoestabilidade e identidade do vírus (já é validado o resultado se na etapa de titulação houver realmente neutralização dos diferentes componentes). O ensaio de potência e termoestabilidade são realizados em triplicata, em presença de uma vacina referência. As vacinas que irão ser submetidas ao teste de termoestabilidade devem ser armazenadas em 37°C por sete dias. A titulação para determinar a quantidade de vírus deve ser realizada em célula sensível aos diferentes vírus e o resultado pode ser expresso em Unidades em forma de placas; a quantidade menor de uma suspensão de vírus que produzirá uma placa em cultura celular em reprodução única (UFP/dose) e Dose 50% infectante em cultura de células (CCID₅₀/dose). A OMS recomenda a faixa de valores máximos e mínimos para o título de cada vírus, deixando a critério dos órgãos reguladores nacionais o estabelecimento de valores específicos. No entanto, quanto ao teste de termoestabilidade, determina que não poderá ocorrer um decréscimo de mais de 1 log₁₀, quando comparado aos valores obtidos no ensaio de potência e que este valor não poderá ser inferior ao mínimo exigido nacionalmente (ORGANIZAÇÃO Mundial da Saúde, 1994).

Outra referência quando o assunto é qualidade de medicamentos no Brasil é a Farmacopeia Brasileira, que se encontra em sua sexta edição. A Farmacopeia tem uma vertente mais prática e determina os ensaios mínimos exigidos no processo de controle de qualidade. É exigida a identificação do vírus a partir da sua neutralização com os respectivos anticorpos e a cultura em célula para identificar ou não o efeito citopático (a amostra neutralizada não será capaz de causar danos na célula). São exigidos ainda ensaios de umidade residual devendo no máximo apresentar 2%, esterilidade e doseamento. Diferentemente da OMS, a farmacopeia exige apenas a duplicata da amostra para realização do ensaio. Após diluição e neutralização, com o soro antisarampo, no caso da caxumba, e com soro anticaxumba no caso do sarampo e da rubéola, as diluições devem ser distribuídas em microplacas com 10 orifícios contendo suspensão de células susceptíveis (para o sarampo e a caxumba é recomendado o uso da VERO, célula epitelial de rim de macaco verde africano *Cercopithecus aethiops*, origem ATCC® CCL 81 e para a rubéola o uso da RK-13, célula epitelial de rim de coelho *Oryctolagus cuniculus*, origem ATCC® CCL 37).

As placas de VERO devem ser incubadas a 36 ± 1°C por 10 dias e as placas de RK-13 a 32 ± 1°C por 12 dias. O resultado é calculado a partir do efeito citopatogênico observado em cultura após incubação pelo tempo estabelecido. A potência é calculada pela média do resultado dos frascos analisados. Para aprovação no ensaio é preciso que a potência mínima tenha sido alcançada, no caso do vírus da caxumba o valor da CCID₅₀/dose é de 10^{3,70} e para o vírus do

sarampo e da rubéola o valor mínimo da CCID₅₀/dose é 10^{3,0} (caso a cepa de sarampo utilizada na vacina seja a Biken Cam a CCID₅₀/dose mínima exigida é de 10^{3,7}).

Figura 7 – Desenho esquemático do ensaio de potência e termoestabilidade preconizado pelos órgãos reguladores



Fonte: A autora, 2021.

Além dos resultados é necessário que as condições do ensaio sejam ideais e para tal é exigido que ao final do ensaio o controle apresente uma monocamada definida e sem alteração; a diferença entre as duas amostras e os valores preestabelecidos para a vacina referência e a mesma não podem ser superiores a 0,5 log₁₀ CCID₅₀ para cada vírus; o efeito citopático observado tem que respeitar a proporcionalidade de que quanto maior a diluição menor o efeito observado e que as diluições escolhidas representem um bom espectro da concentração da amostra. A Farmacopeia permite que o método UFP também seja utilizado. Quanto ao resultado do ensaio de termoestabilidade, a vacina não pode apresentar uma potência menor do que a exigida no ensaio de potência para cada vírus, nem apresentar uma queda superior a 1,0 log₁₀ quando comparada ao resultado de potência (AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

1.4.1 Ensaio de Potência e Termoestabilidade realizados pelo INCQS

Os lotes de vacinas destinadas ao PNI passam obrigatoriamente pela análise documental e laboratorial, antes de serem liberadas para uso. No Brasil, o INCQS é o responsável por esse controle de qualidade. A avaliação pode ocorrer exclusivamente por análise do Protocolo Resumido de Produção e Controle da Qualidade (PRPCQ) ou acompanhada de ensaios laboratoriais (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2020a).

O laudo final emitido para os produtos biológicos, quando destinados à Coordenação do Programa Nacional de Imunização (CGPNI), é assinado pelo coordenador do Núcleo Técnico de Produtos Biológicos (NT-PB) e pela Direção do INCQS. Para produtos que são destinados a exportação ou de laboratórios privados além do laudo é emitido e assinado o certificado de liberação (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2020b).

O PRPCQ é um documento que contém todas as informações pertinentes do produto, descrevendo pormenorizadamente o processo de produção e controle da qualidade, desde a matéria-prima ao produto final. A análise desse documento é obrigatória para a liberação de qualquer lote de vacina ou imunobiológico. Além de permitir avaliar a consistência do processo de produção é possível verificar o cumprimento das exigências da agência regulatória para o produto (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2020a).

O procedimento operacional padronizado Critérios para estabelecimento de análise documental e/ou laboratorial para produtos biológicos estabelece os critérios para isenção das análises laboratoriais. Estes se baseiam no histórico do fabricante. Quando os ensaios para os primeiros 20 lotes ou em 10 lotes consecutivos não apresentam resultados insatisfatórios e o laboratório produtor demonstra consistência no processo de produção e nas análises de qualidade é somente realizada a análise documental (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2020c).

Nesse sentido, é realizada a análise por aleatoriedade, onde para cada cinco lotes do produto, um é selecionado e submetido à análise laboratorial. Todos, sem exceção, passam pela análise do PRPCQ. Esta política de aleatoriedade foi estabelecida em acordo entre a ANVISA, FUNASA e INCQS estando detalhada na Portaria do INCQS N°002/2015 (NETTO, 2010a; INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2012; INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2015).

Sempre que necessário, as amostras são encaminhadas para os respectivos Departamentos Técnico-Científicos do Instituto para análise laboratorial. No caso da vacina contra o sarampo, são realizados ensaios para determinação de umidade, o ensaio de esterilidade, ensaio de potência e o ensaio de termoestabilidade. A identificação do vírus baseia-se na resposta da vacina nos ensaios de potência (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2020c).

No Laboratório de Vacinas Virais, Biofármacos e Cultura de Células (LVVBCC) do Departamento de Imunologia (DI) são realizados os ensaios de potência e termoestabilidade. Estes ocorrem segundo o procedimento operacional padronizado Ensaio de potência e termoestabilidade dos componentes caxumba, rubéola e sarampo (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2014).

O ensaio de potência ocorre em paralelo com o de termoestabilidade e baseiam-se na taxa de infectividade em cultura células, sendo os resultados expressos em CCID₅₀/dose. São utilizados três frascos do mesmo lote, escolhidos aleatoriamente, para cada um dos ensaios. Em paralelo, é analisada uma vacina de referência de trabalho (um frasco) cuja potência já foi determinada previamente por procedimento específico, Estabelecimento de vacina candidata a referência de trabalho no setor de vacinas virais, e que irá validar o ensaio. Enquanto os frascos para o ensaio de potência e para a vacina de referência são armazenados entre 2° e 8°C (condição normal de armazenamento), os de termoestabilidades precisam ser mantidos por sete dias em estufa a 37±1°C. (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2013; INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2014).

A determinação do título das vacinas é obtida por titulação das mesmas em culturas celulares. O vírus do sarampo é titulado em VERO, da caxumba em VERO e da rubéola em RK-13. Ambas as células são cultivadas no Laboratório de Cultura de Células e devem ser requisitadas antes dos prazos estabelecidos para fornecimento (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2014).

O INCQS ainda não dispõe metodologia padronizada para determinação do título da varicela. No caso da Dupla viral, como o sarampo é titulado em VERO e rubéola em RK-13, não há necessidade de neutralização. Para as vacinas TV e TeV é necessário que o vírus do sarampo seja neutralizado para ensaio da caxumba (soro antisarampo) e que o vírus da caxumba seja neutralizado para ensaio da rubéola e do sarampo (soro anticaxumba) (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2014).

Na análise é necessário reconstituir a vacina, diluir e por fim neutralizar. É realizada uma série de cinco diluições (log 1, log 2, log 3, log 4 e log 5). Para neutralização é utilizado

500 µL de vacina para igual volume do soro correspondente. No preparo do ensaio da TV e da TeV a quantidade de soro anticaxumba é o dobro da de soro de antisarampo (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2014).

Em microplaca de 96 orifícios é distribuído 100 µL de suspensão de células a concentração de $2,5 \times 10^5$ células/mL \pm 20%, em 10 orifícios por fileira mais um para controle por fileira horizontal. Em seguida é distribuída em cada fileira uma diluição da vacina devidamente neutralizada, notando que a menor diluição deverá ficar no extremo da placa. Por placa é possível analisar dois frascos, lembrando que o ensaio é feito em triplicata e com vacina referência. Para cada componente da vacina é utilizado uma placa com a respectiva linhagem celular. A VERO é utilizada para caxumba e sarampo e incubada a $36 \pm 1^\circ\text{C}$ por sete a nove dias e a RK-13 para rubéola que é incubada a $32 \pm 1^\circ\text{C}$ por 10 a 12 dias. O mesmo é feito para o ensaio de termoestabilidade (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2014).

O resultado do ensaio é baseado na presença ou ausência de efeito citopático nos diferentes orifícios da placa, correlacionando o efeito com a respectiva diluição. Os resultados obtidos são utilizados para calcular a CCID₅₀/dose podendo ser calculado manualmente, por Excel® ou outro programa estatístico. Para que a leitura dos resultados seja válida, a cultura precisa ter formado uma monocamada, o título médio da vacina referência deve estar entre os valores pré determinados, o efeito citopático deve respeitar a premissa de que quanto mais diluído menor o efeito e a variação da potência não pode ser maior que 0,5 log para cada vírus (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2014).

Para aprovação do lote é necessário que as vacinas atinjam um título mínimo sendo de $10^{3,0}$ CCID₅₀/dose para rubéola e sarampo e $10^{3,7}$ CCID₅₀/dose para caxumba. Em relação à termoestabilidade não pode haver uma diferença superior a um log₁₀ em relação ao ensaio de potência nem ser inferior ao título mínimo do ensaio de potência (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2014).

1.5 Justificativa

O ano de 2020 foi um verdadeiro desafio para a humanidade. Além de enfrentarmos um vírus desconhecido com alta taxa de contágio, continuamos lutando contra outras doenças que já existiam na sociedade e ameaçavam a saúde da população, como o sarampo. Em se tratando de doenças infectocontagiosas a melhor forma de prevenir, controlar e erradicar doenças é através da vacinação. No Brasil, o PNI garante à população a distribuição gratuita de vacinas.

Com a ampliação da cobertura vacinal foi possível erradicar no Brasil a poliomielite, a difteria, a rubéola e o sarampo (BRASIL, 2019f).

Nos últimos 50 anos, no entanto, cresce no mundo um movimento antivacinação que coloca em risco a segurança da população, uma vez que permite a reintrodução de doenças na sociedade. Até agosto de 2020, foram confirmados 7.718 casos de sarampo no Brasil, uma doença que havia sido erradicada em 2016, com certificação da OPAS. O ressurgimento do sarampo se deve à baixa cobertura vacinal. Esse decaimento da cobertura ocorre por falta de campanhas de vacinação e pelo movimento crescente de antivacinação que leva pais a não se vacinarem e não vacinarem seus filhos (BELTRÃO, 2020).

Com a grande mobilidade de pessoas no mundo atual a entrada do vírus no Brasil era inevitável. Como a cobertura vacinal estava abaixo do desejado, não foi possível evitar o surto no Brasil em 2018. A estratégia para combate ao surto e prevenção passa pela busca do aumento da cobertura vacinal, garantindo uma população imunizada que impeça a progressão e distribuição do vírus. Frente a esse cenário e ao movimento antivacinação é importante analisar a segurança das vacinas. No SUS, no âmbito da Vigilância Sanitária, é realizado não só a vigilância epidemiológica, no contexto de eventos adversos pós-vacinação, mas também no sentido da qualidade, trabalho desenvolvido em conjunto com o INCQS (NETTO, 2010b).

O controle de qualidade de vacinas, que se inicia por medidas adotadas pelo Ministério da Saúde em 1973, surge como medidas para incentivar e aumentar a adesão ao programa de imunizações, através da busca por uniformidade e integridade nos produtos e ações. O processo de controle de qualidade realizado pelo INCQS, além de garantir a segurança e eficácia das vacinas utilizadas pelo PNI, se divulgado, pode expandir a sua utilização, por traduzir confiabilidade nos produtos (NETTO, 2010b).

A vacinação é uma importante ferramenta na saúde pública no controle epidemiológico de doenças infectocontagiosas, por isso, torna-se importante conhecer e divulgar todo o processo de controle de qualidade realizado para garantir o acesso da população a uma vacina segura e eficaz, apresentando os resultados dos ensaios de potência realizados ao longo dos últimos anos e esclarecendo possíveis dúvidas sobre a qualidade das vacinas utilizadas no PNI (NETTO, 2010b; PONTE, 2008).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar o perfil de qualidade das vacinas destinadas à prevenção do sarampo oferecidas pelo PNI que são analisadas pelo INCQS.

2.2 Objetivos específicos

- Levantar os lotes de vacinas contra o sarampo recebidos no INCQS no período entre 2010 e 2020;
- Quantificar os principais produtores deste produto;
- Verificar a distribuição anual de entrada de amostras de vacinas contra o sarampo;
- Identificar as amostras aprovadas e reprovadas no processo de controle de qualidade;
- Apresentar os resultados dos ensaios de potência e termoestabilidade ao longo dos últimos 10 anos.

3 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica e documental, retrospectiva, baseada em dados extraídos do HARPYA e cadernos de registros laboratoriais do LVBCC/DI/INCQS. É uma pesquisa exploratória com abordagem quantitativa visando apurar o trabalho desenvolvido pelo DI-INCQS no controle da qualidade das Vacinas Tríplice Viral, Duplaviral e Tetraviral.

A pesquisa foi realizada para um período compreendido entre 01 de Junho de 2010 e 30 de Junho de 2020. A plataforma HARPYA é um sistema de gerenciamento de amostras laboratoriais desenvolvido pelo INCQS juntamente com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD/ANVISA). Foi criado para facilitar todo o processo de cadastro e emissão de laudos para amostra de produtos submetidos à Vigilância Sanitária, permitindo uma análise padronizada e em tempo real das análises.

Para a consulta no HARPYA foi realizada uma pesquisa com as palavras-chave “Caxumba” e “Sarampo” para extrair do sistema os dados sobre as amostras. Foi utilizado o parâmetro de busca, o período de 01 de junho de 2010 a 30 de junho de 2020. Após triagem dos resultados, o que não se referia ao produto vacina Tríplice Viral, Dupla Viral e Tetra Viral foram retirados. Após triagem os dados foram analisados utilizando as ferramentas disponíveis no Excel. A Figura 8 ilustra o motor de busca de dados no sistema HARPYA.

Figura 8 – Imagem ilustrativa da consulta de amostras no Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais HARPYA

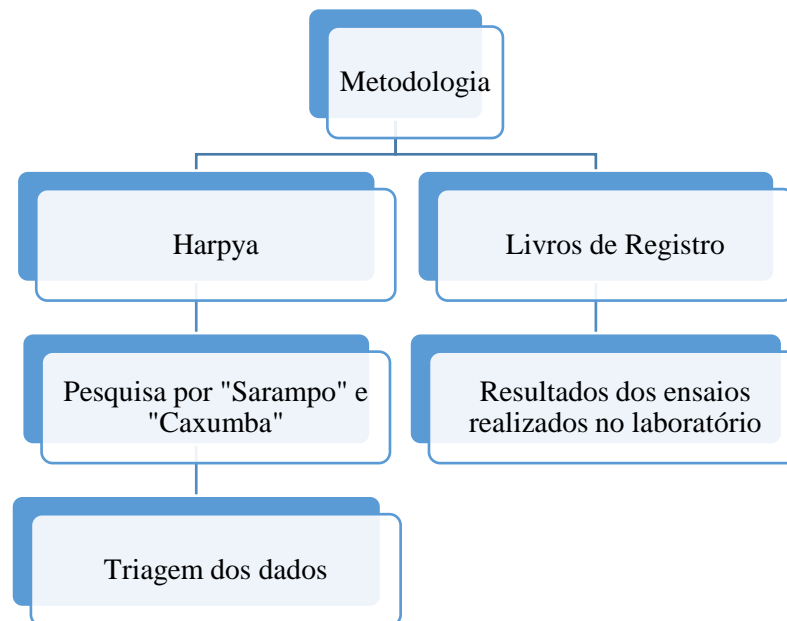
The image shows a screenshot of the HARPYA web application interface. At the top, there is a navigation bar with the HARPYA logo and the text 'Sistema de Gerenciamento de Amostras Laboratoriais'. Below this, there are several menu items: 'Cadastro e Distribuição', 'Realização de Ensaio', 'Gestão e Monitoramento', 'Catálogos', and 'Manutenção'. A search bar is located at the top right, with a 'Pesquisar Amostra' button. The main content area is titled 'Gestão Local' and has three tabs: 'LOCALIZAR', 'MONITORAMENTO', and 'RELATÓRIOS'. The 'LOCALIZAR' tab is active, and the search form is displayed. The form is titled 'Localizar: Ensaio' and contains several input fields and dropdown menus. The fields include: 'Tipo de data' (set to 'Data de recebimento'), 'Período' (set to '10/03/2019' to '10/03/2019'), 'Produto', 'Ensaio', 'Tipo da amostra', 'Categoria de Produto', 'Conclusão', 'Unidade analítica', 'Programa Laboratorial', 'Método', and 'Classificação Interna'. A 'Buscar' button is located at the bottom right of the form.

Fonte: HARPYA, 2020

Após a consulta por amostras, foi realizado um refinamento dos dados coletados, com a retirada dos itens que não se referiam aos produtos: Tríplice Viral, Dupla Viral e Tetra Viral. Após triagem, os dados foram analisados estatisticamente utilizando as ferramentas disponíveis no Excel, como cálculo de média, mediana, moda e desvio-padrão. Com este aplicativo do Windows foi possível organizar, analisar e interpretar os dados coletados, além de permitir a representação gráfica dos resultados obtidos.

Nos registros dos cadernos do analista do laboratório, foram recolhidas as informações e dados brutos referentes aos resultados dos ensaios de potência e termoestabilidade das vacinas TV, DV e TeV para o período compreendido entre 2010 e 2020. Os resultados foram tabelados em planilhas eletrônicas do Excel e analisados com auxílio das ferramentas estatísticas do *software*. A Figura 9 representa o esquema da metodologia aplicada para desenvolvimento deste trabalho.

Figura 9 - Esquema da metodologia aplicada



Fonte: A autora, 2021

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da pesquisa no HARPYA

Entre 01 de junho de 2010 e 30 de junho de 2020 deram entrada no INCQS para análise 1.311 lotes de vacinas, cujo um dos componentes era referente ao sarampo. Dentre os lotes analisados as vacinas se dividiam em sarampo, caxumba e rubéola - Tríplice Viral, sarampo e rubéola - Dupla Viral, sarampo, caxumba, rubéola e varicela - TetraViral e sarampo, parotidite e rubéola, sendo esta última designação encontrada no sistema correspondente à Tríplice Viral.

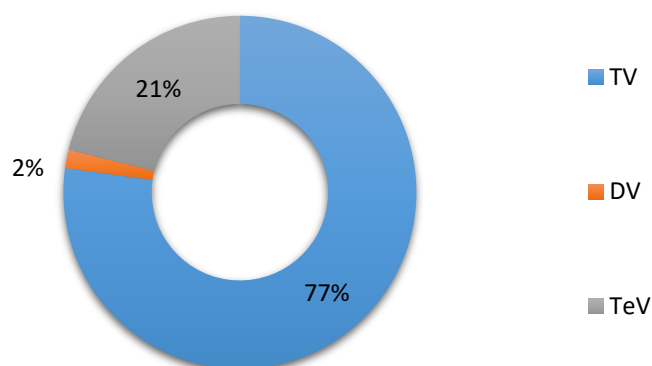
Tabela 1 - Número de lotes encontrados no HARPYA para o termo sarampo (n=1311).

Tipo de Vacina	Número de Lotes que deram entrada no INCQS
Tríplice Viral - TV	1.012
Dupla Viral - DV	22
Tetra Viral - TeV	277
Total:	1.311

Fonte: A autora, 2021.

Do total, 1.012 lotes de vacinas eram Tríplice viral (77%), 22 eram Dupla Viral (2%), e 277 lotes identificados como Tetra Viral (21%). Os dados são apresentados na Tabela 1 e representados graficamente, pelo percentual, na Figura 10.

Figura 10 - Percentual por tipo de vacina recebida no INCQS para análise no período de 2010-2020

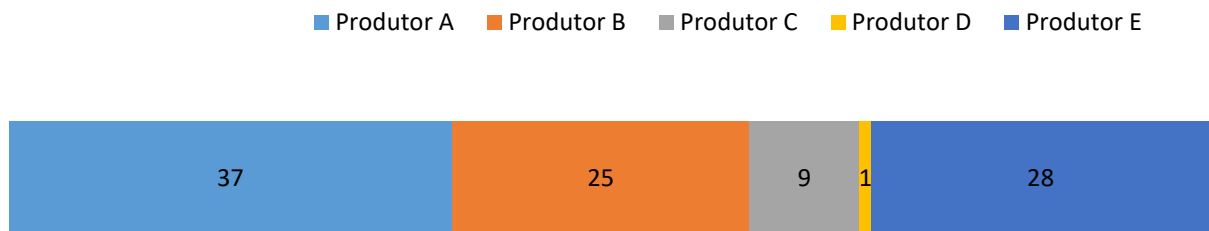


Fonte: A autora, 2021

Com os dados coletados, foi possível identificar cinco produtores distintos que serão referenciados como produtor A, B, C, D e E ao longo deste trabalho. Dentre eles o produtor

com maior representatividade foi o A cujos lotes corresponderam a 36% do total dos lotes analisados, seguido do fornecedor E com 28% e o fornecedor B com 22%. A Figura 11 é a representação gráfica da distribuição do quantitativo de amostras de vacinas por fabricante.

Figura 11 - Percentual da representatividade dos produtores nos lotes analisados pelo INCQS no período entre 2010-2020 (n=1311)



Fonte: A autora, 2021

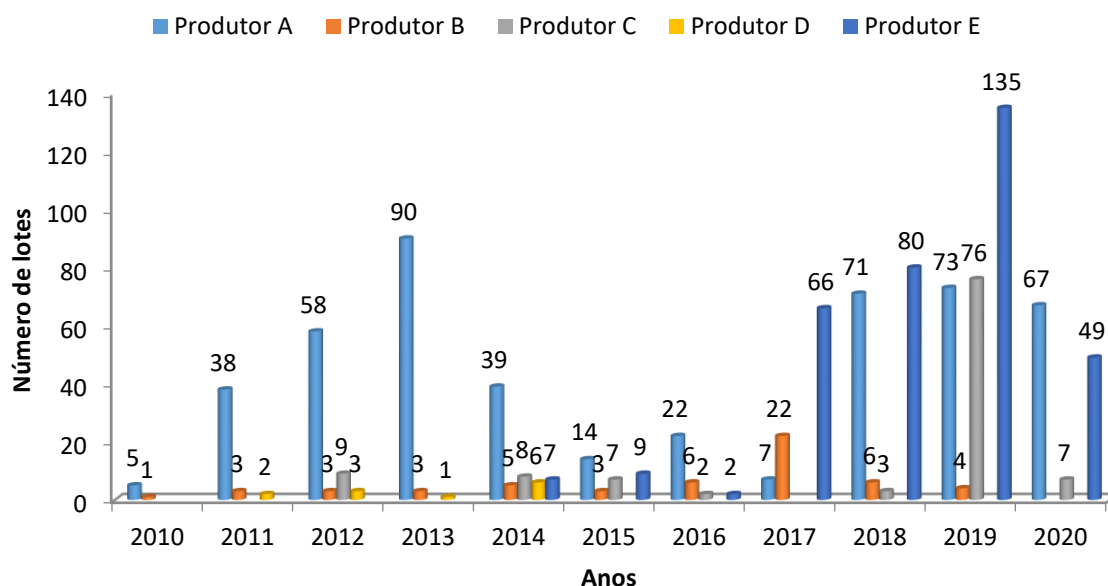
Os dados da distribuição de produtores apresentada na Figura 12 a representação gráfica. Na Tabela 2 temos a distribuição ao longo dos anos e a sua variação. Temos em 2010 apenas 2, mas em 2014 haviam 5 produtores e chegamos em 2019 com apenas 4. O aumento do número de laboratórios também contribui para um aumento da qualidade, uma vez que com a concorrência há a necessidade de ter um produto mais atrativo, tanto no custo quanto na qualidade.

Tabela 2 - Distribuição dos fornecedores de vacinas contra o sarampo por cada ano analisado (n=1311)

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
A	5	38	58	90	39	14	22	7	71	73	67
B	1	3	3	3	5	3	6	22	6	4	0
C	0	0	9	0	8	7	2	0	3	76	7
D	0	2	3	1	6	0	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	7	9	2	66	80	135	49
total	6	43	73	94	65	33	32	95	160	288	123

Fonte: A autora, 2021

Figura 12 – Representação gráfica da distribuição dos fornecedores de vacinas contra o sarampo de 2010 a 2020 (n=1311)



Fonte: A autora, 2021

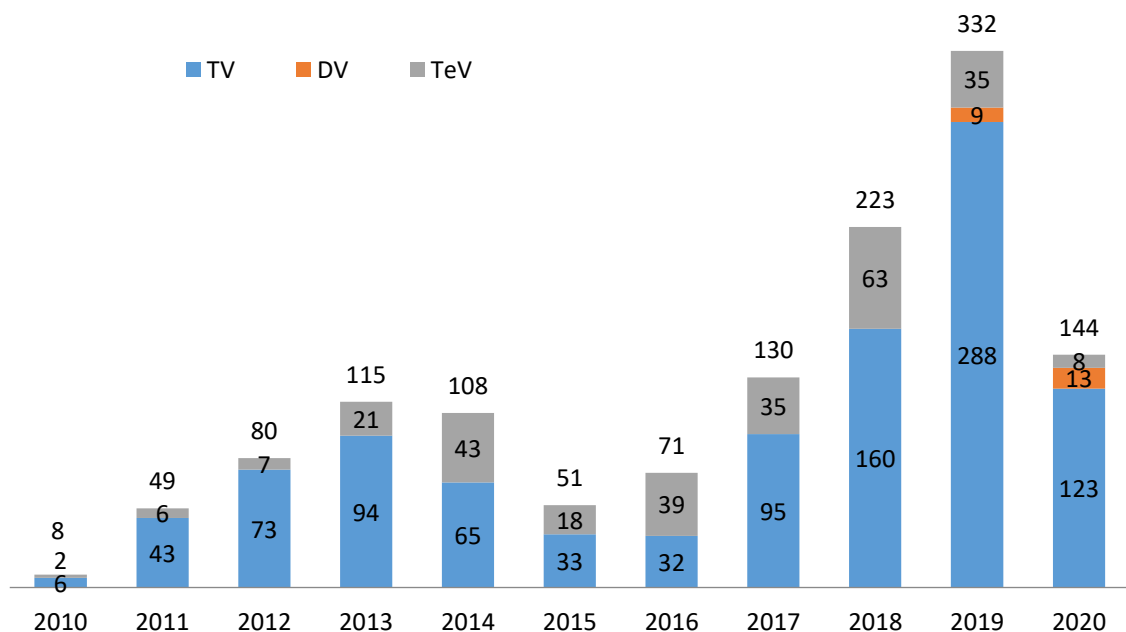
Ao longo dos 10 anos podemos observar que teve um aumento do número total de lotes analisados. No ano de 2020 temos, na Figura 13, uma barra menor, como se tivesse caído o número de lotes analisados, mas há que ter em conta que a análise foi somente até junho de 2020, e se considerarmos que no restante do ano deu entrada o mesmo quantitativo, o número de lotes seria maior que 2019.

Na figura 13 podemos observar, também, que a vacina com maior número de lotes analisados é a TV seguida da TeV, geralmente em menor quantidade de lotes, o que não necessariamente significa um número menor de doses. Esses dados sugerem que existe um maior uso da TV no PNI do que a TeV, mas essa relação só poderia estabelecida com o número de vacinas por lote. A informação sobre a quantidade de vacinas para cada lote não foi analisada. A vacina dupla viral surge somente a partir de 2019 como estratégia de vacinação para adultos frente ao surto iniciado em 2018 no norte do país, conforme abordado no Boletim Epidemiológico nº 50.

Observando o dado podemos correlacionar com as campanhas de vacinação. Temos, em 2011, a 5ª Campanha contra o sarampo, o que pode ser observado pelo grande aumento do número de lotes analisados quando temos em comparação o ano de 2010. Em 2013/2014 temos a 6ª Campanha contra o sarampo, dessa vez não temos um aumento tão visível, mas uma queda

quando comparado a 2015 e por fim o aumento em 2018/2019 que surge com a 7ª Campanha lutando contra o surto que ainda é um problema nos dias atuais (BRASIL, 2003).

Figura 13 - Distribuição temporal do número de lotes que deram entrada no INCQS das diferentes vacinas contra o Sarampo no período entre 1 de junho de 2010 e 30 de junho de 2020 (n=1311)



Fonte: A autora, 2021

Outro dado relevante obtido é que de todos os lotes que deram entrada, somente um apresentou problema e foi considerado insatisfatório no final dos ensaios. Como 11 lotes não constava a avaliação final no Harpya, foram removidos da análise. Assim, 99% dos lotes que deram entrada apresentaram valores satisfatórios dentro das exigências da Farmacopeia Brasileira (considerando somente os lotes dados como aprovados).

Para ser aprovada a amostra precisa atender aos seguintes critérios: a identificação dos vírus com os respectivos anti soros, que o doseamento do vírus atingiu um $CCID_{50}$ /dose mínimo de $10^{3,0}$ para sarampo e rubéola e $10^{3,7}$ para caxumba, apresentou resultados de termoestabilidade menor que o mínimo exigido nem com uma queda superior a $1 \log_{10}$ do resultado de potência, nem uma umidade residual inferior a 3% e um controle de esterilidade positivo (AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019).

Comparando os resultados obtidos com o trabalho de Eduardo Neto, publicado em 2010, podemos ver que com as exigências sanitárias e um rígido processo de fiscalização e controle

de qualidade houve uma melhora no perfil de qualidade das vacinas disponíveis no PNI. Enquanto no período de 10 anos analisados neste trabalho só houve um resultado insatisfatório, no período entre 1999 e 2007 foram detectados 23 lotes com desvio de qualidade (NETTO *et al.*, 2010b).

A falta de qualidade e, conseqüentemente, falta de segurança e eficácia sempre foi utilizada para justificar o movimento antivacinação. O Brasil, desde 2018, enfrenta um novo surto de sarampo e apesar dos esforços desenvolvidos para a aquisição de vacinas e realização de campanhas de vacinação, principalmente por conta da pandemia do COVID-19. A pandemia, além de dificultar a realização de campanhas de vacinação coletiva fez com que muitos ficassem com medo de ir a postos de saúde para atualização da caderneta vacinal. Para o ano de 2021, uma das grandes preocupações da coordenação do PNI, Ana Kalumi, é que essa cobertura sofra ainda mais com a hesitação vacinal e que outras doenças erradicadas voltem a circular no país (BRASIL, 2020c).

A principal causa do surto da doença foi a queda da cobertura vacinal. Em 2017, a cobertura diminuiu para 84,9% a primeira dose e 71,5% a segunda, se distanciando da meta de imunizar 95% da população. A diminuição da cobertura vacinal, seja pela não vacinação ou por esquema vacinal incompleto permitiu a reintrodução da doença. No Brasil e no mundo, vivemos um surto desencadeado pelo movimento antivacinação. O movimento é caracterizado pela descrença no benefício da vacinação e pelo aumento de *fake news* e mitos “confirmando” e associando a vacinação com efeitos adversos severos e polêmicos nas mídias, levando a um cenário de hesitação vacinal (BELTRÃO *et al.*, 2020).

Movimentos contrários à imunização existem desde o desenvolvimento das primeiras vacinas. O movimento acontece a nível mundial e em países como Inglaterra e Estados Unidos existem Ligas Antivacinação, para garantir a “liberdade” de decisão de pais sobre vacinar ou não os filhos. Vários são os motivos apontados por quem apoia o movimento antivacinação, desde motivos religiosos, filosóficos, quanto efeitos adversos divulgados em fontes de origem duvidosa. Algumas teorias levantadas pelo movimento associam a vacinação ao autismo, sobrecarga imunológica, controle populacional (esterilização), presença de metais pesados na vacina, entre outras. Como todo o medicamento, a vacina não está isenta de causar efeitos adversos, mas, em sua maioria, são leves e temporários como dor local e febre ligeira, sendo extremamente rara a ocorrência de efeitos adversos severos. Nos últimos tempos esse movimento tem ganhado força e repercutido na saúde da população. Isso ocorre, principalmente, pela velocidade e crescente influência da internet e das redes sociais (LUZ *et al.*, 2020).

As teorias acabam ganhando força porque as pessoas desconhecem a importância da imunização, e com isso aumenta o medo dos efeitos adversos e do “desconhecido”, muitas vezes já tiveram experiências negativas com medicamentos e, em parte por isso, desconfiam seriamente da indústria farmacêutica. As teorias da conspiração são as mais diversas e com diferentes culpados. Um problema conhecido e que teve grande repercussão foi a associação da vacina anti sarampo e o autismo em um artigo publicado no *The Lancet*. O médico Andrew Wakefield, responsável pelo artigo, perdeu o registro profissional após o conselho geral de medicina analisar o artigo e emitir um relato sobre a irresponsabilidade e a falta de ética, bem como a existência de conflitos de interesse associados (FONSECA, 2020).

Em seu trabalho, Bianca Costa *et al* (2020) abordam o papel das mídias digitais na disseminação de informação e desinformação analisando uma pesquisa de vídeos disponível na plataforma YouTube a favor ou contra a vacinação. Quando se sabe que 80% dos usuários da Internet buscam sobre saúde e 16% sobre vacinação, torna-se importante saber que tipo de material é disponibilizado na Rede Web. O artigo faz a análise em dois momentos distintos, e confirma que existem um maior número de vídeos a favor do que contra, mas que mesmo assim o grupo contra a vacinação ainda conta com um alto número de visualizações e *like's*. O YouTube, mesmo proibindo lucrar com vídeos contra a vacinação e a proibição e banimento de vídeos que falem “você não deve se vacinar” ainda é repleto de materiais defendendo o movimento antivacinação.

Outras causas para a queda da cobertura vacinal são encontradas na falta de conhecimento do calendário vacinal, uma pesquisa entre adolescentes demonstrou que 60% desconheciam a importância e as vacinas oferecidas pelo PNI. Além da falta de informação, fatores determinantes são a dificuldade de acesso aos serviços, a má alimentação e desnutrição de crianças, muitas vezes associado a fatores socioeconômicos e baixo nível de escolaridade das mães, as condições desfavoráveis de abastecimento de água e a falta de saneamento básico (RODRIGUES, 2020).

Para o virologista Edison Durigon, da USP, outro fator importante para a proporção do surto vivido seria as mutações do vírus circulante. Explica ainda que o vírus do sarampo tem só um sorotipo, mas vários genótipos e que apesar de a vacina ser 100% efetiva contra o tipo A, ela protege contra os sub-genótipos D8 e B3 que circulam no país, no entanto não impede que alguém vacinado seja capaz de contrair e transmitir o vírus, mesmo que não venha a desenvolver a doença, para quem não foi vacinado e pode desenvolver a doença. Torna-se claro a necessidade de manter a cobertura vacinal alta. Outra questão que vale acompanhar é a

imunidade dos indivíduos vacinados, uma vez que estudos indicam que há uma queda da imunidade após 15 anos, podendo o indivíduo voltar a ser susceptível à doença. (PERES, 2019).

Outro aspecto importante é o acompanhamento da imunidade da população, como foi realizado no estudo de Castro-Silva *et al.* (2003), a partir de amostras de doadores de sangue, onde foi possível visualizar quais faixas etárias estavam mais ou menos imunizadas e como estas estavam correlacionadas com a exposição ao vírus ou à vacinação. Os resultados corroboram as diretrizes da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e do Programa Nacional de Imunizações (PNI) sobre a necessidade de campanhas periódicas de vacinação principalmente de grupos de riscos como estudantes universitários, militares e migrantes de áreas onde o sarampo ainda circula na população.

Desde a detecção e confirmação dos surtos foi adotada uma série de medidas para controle da progressão da doença. Dentre estas temos a busca ativa por casos, vacinação dos expostos ao vírus, atualização do cartão de vacinação e campanhas de vacinação e conscientização da população. Apesar da grande divulgação e das campanhas de vacinação, a cobertura vacinal ainda não atingiu os patamares ideais e com a pandemia vivida em 2020, a baixa busca pela vacina no último ano preocupa as agências de saúde. A OPAS estabeleceu algumas diretrizes para a atuação dos centros de vacinação durante a pandemia, onde se fala da importância da vacinação mesmo em épocas de pandemia, a importância da capacitação dos profissionais de saúde, para alertar e detectar qualquer alteração de saúde no paciente no momento da vacinação, apesar de não haver nada que correlacione vacinação e pacientes infectados com COVI-19, em caso de suspeita é desaconselhado a vacinação, devendo se esperar os 14 dias de isolamento. Qualquer campanha de vacinação em massa, deve ser acompanhada de um estudo de risco-benefício, bem como apresentar toda uma infraestrutura e pessoal qualificado, capaz de garantir a segurança da população. Frente à alta transmissibilidade e ao aumento da circulação do vírus do sarampo nas populações americanas, a OPAS recomenda fortemente que os serviços de saúde continuem ofertando a vacina e que estudem estratégias para ampliar a cobertura vacinal (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020a).

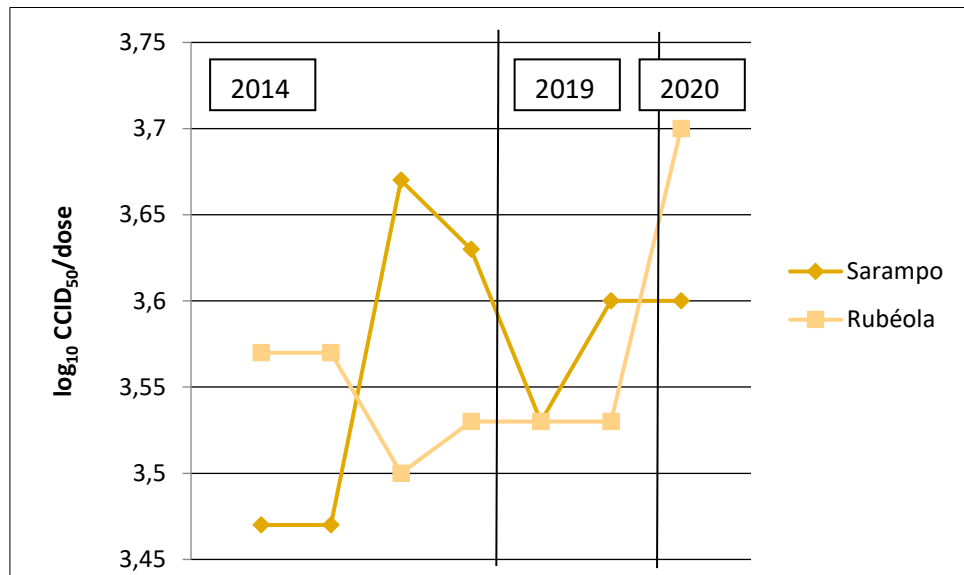
4.2 Resultados das folhas de registro internas do Laboratório de Vacinas Virais, Biofármacos e Cultura de Células do INCQS

Nos livros de registros foi possível obter os resultados dos ensaios de potência entre 2010 e 2020 e os resultados de termoestabilidade entre 2019 e 2020. Durante esse período de

10 anos foram realizados os ensaios para um total de 391 lotes de vacinas, sendo 7 lotes da vacina dupla viral, 88 lotes da vacina tetra viral e 296 lotes da Tríplice viral. Este número diverge do total de 1311 que deram entrada no INCQS como indica o HARPYA, pois nem todas as amostras que dão entrada no instituto são para realização de ensaio. Parte das amostras passa somente por controle de protocolo.

A vacina Dupla Viral foi a que teve menos entrada de lotes para ensaio. Esse fato é justificado por ser uma vacina de uso emergencial em populações já adultas que não realizaram a vacinação na infância e que se encontram susceptíveis, isto é, nunca pegaram as doenças ou não desenvolveram anticorpos. A DV só tem um fornecedor e nenhum lote teve problema nos ensaios de potência e termoestabilidade.

Figura 14 - Gráfico de dispersão dos resultados do ensaio de potência para a vacina Dupla Viral



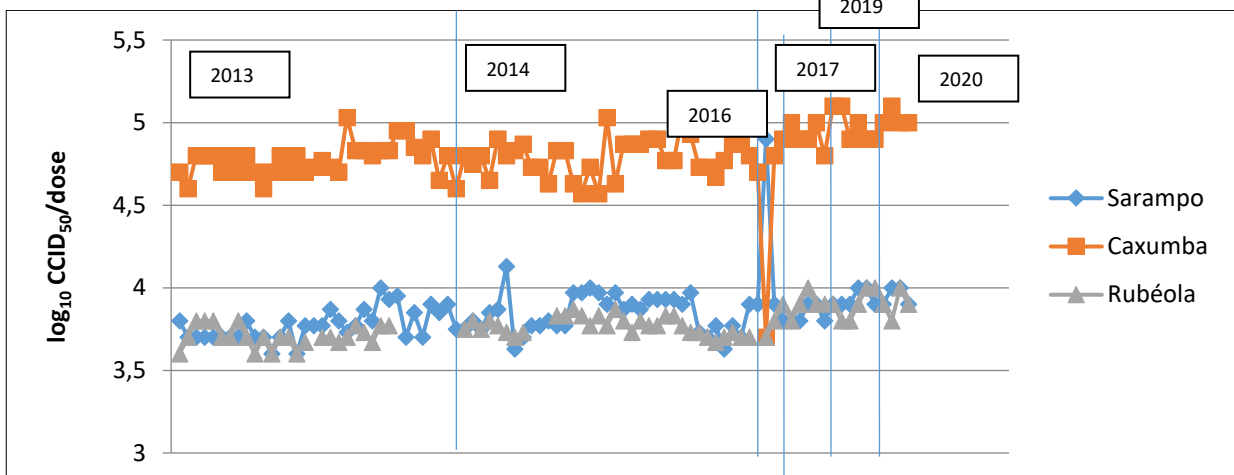
Fonte: A autora, 2021

Todas as amostras de vacina DV estiveram dentro dos parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia. Observa-se na Figura 14 que o log₁₀ de CCID₅₀ foi maior que 3 unidades de log₁₀ tanto para o sarampo quanto para a rubéola, apresentando uma média de 3,57 para o sarampo e 3,56 para a rubéola e um desvio de 0,078 e 0,066, respectivamente. Em relação ao ensaio de termoestabilidade, como é um resultado recente, não tem dados de DV suficientes para a análise, mas a queda teve um log₁₀ em torno de 0,5 respeitando o máximo de um log₁₀ e o limite mínimo de potência.

A vacina Tetra Viral é analisada pelo INCQS seguindo os mesmos critérios da TV. Ainda não há procedimento padronizado no Instituto para análise da potência e termoestabilidade do vírus da varicela presente na vacina. Todas as vacinas analisadas eram do

mesmo produtor. A análise da Figura 15 permite concluir que todas as vacinas apresentam um título maior que o preconizado pela Farmacopeia Brasileira de 3 unidades de \log_{10} para sarampo e rubéola e 3,7 para caxumba. Caxumba tem um destaque no gráfico, sempre com maior valor $\text{CCID}_{50}/\text{dose}$ como preconiza a Farmacopeia Brasileira que estabelece um valor mínimo de \log_{10} de 3,7.

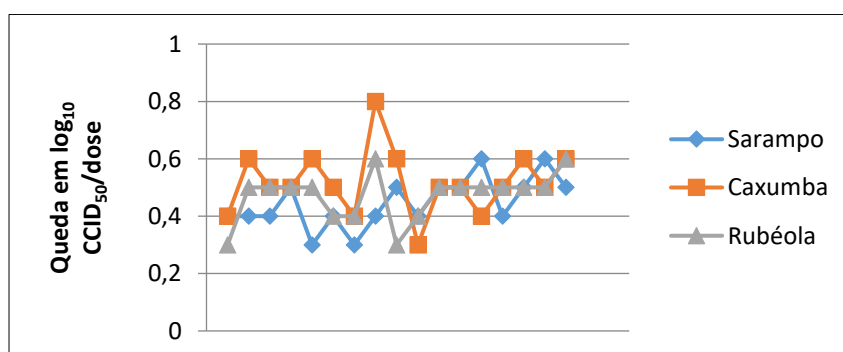
Figura 15 - Gráfico de dispersão dos resultados do ensaio de potência para a vacina Tetra Viral



Fonte: A autora, 2021.

A média da dispersão da potência para o sarampo, caxumba e rubéola foi respectivamente, 3,84, 4,80 e 3,78, com desvio de 0,158, 0,172 e 0,093. A termoestabilidade, representada na Figura 16, também esteve dentro dos limites, tendo uma queda máxima de 0,8 e uma média de 0,52 para a caxumba, o que não interfere na potência da vacina de forma significativa, pois já se encontrava em maior quantidade na vacina. Já o sarampo teve uma queda média de 0,45 e a rubéola de 0,47.

Figura 16 - Gráfico de dispersão dos resultados do ensaio de termoestabilidade para a vacina Tetra Viral



Fonte: A autora, 2021

A vacina Tríplice Viral foi a com maior número de lotes analisados no INCQS. Conforme observa-se na Figura 17, a dispersão dos resultados da caxumba sempre apresenta um valor maior, geralmente acima de 4,5, o que já é esperado uma vez que a Farmacopeia Brasileira exige um título mínimo de 3,7. O sarampo e rubéola mantêm o $\log_{10} \text{CCID}_{50}$ em torno de 3,6. A média do CCID_{50} para o sarampo deu 3,78, para a caxumba, 4,70 e para a rubéola 3,76 com desvios de 0,171, 0,268 e 0,149, respectivamente.

Figura 17 - Gráficos de dispersão dos resultados do ensaio de potência para a vacina TV para os anos de 2010-2012 (A), 2013-2015 (B), 2016-2018 (C) e 2019-2020 (D) (continua)

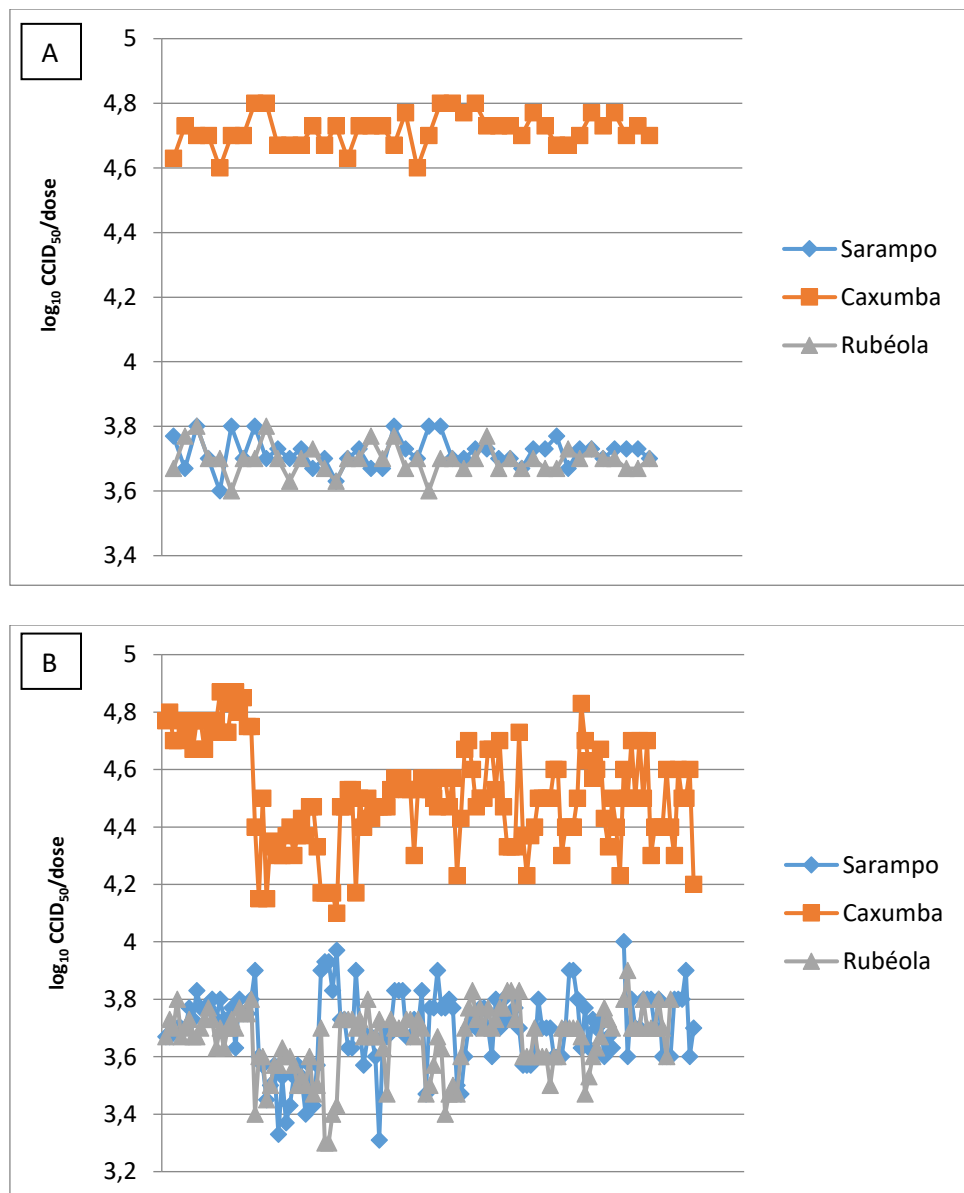
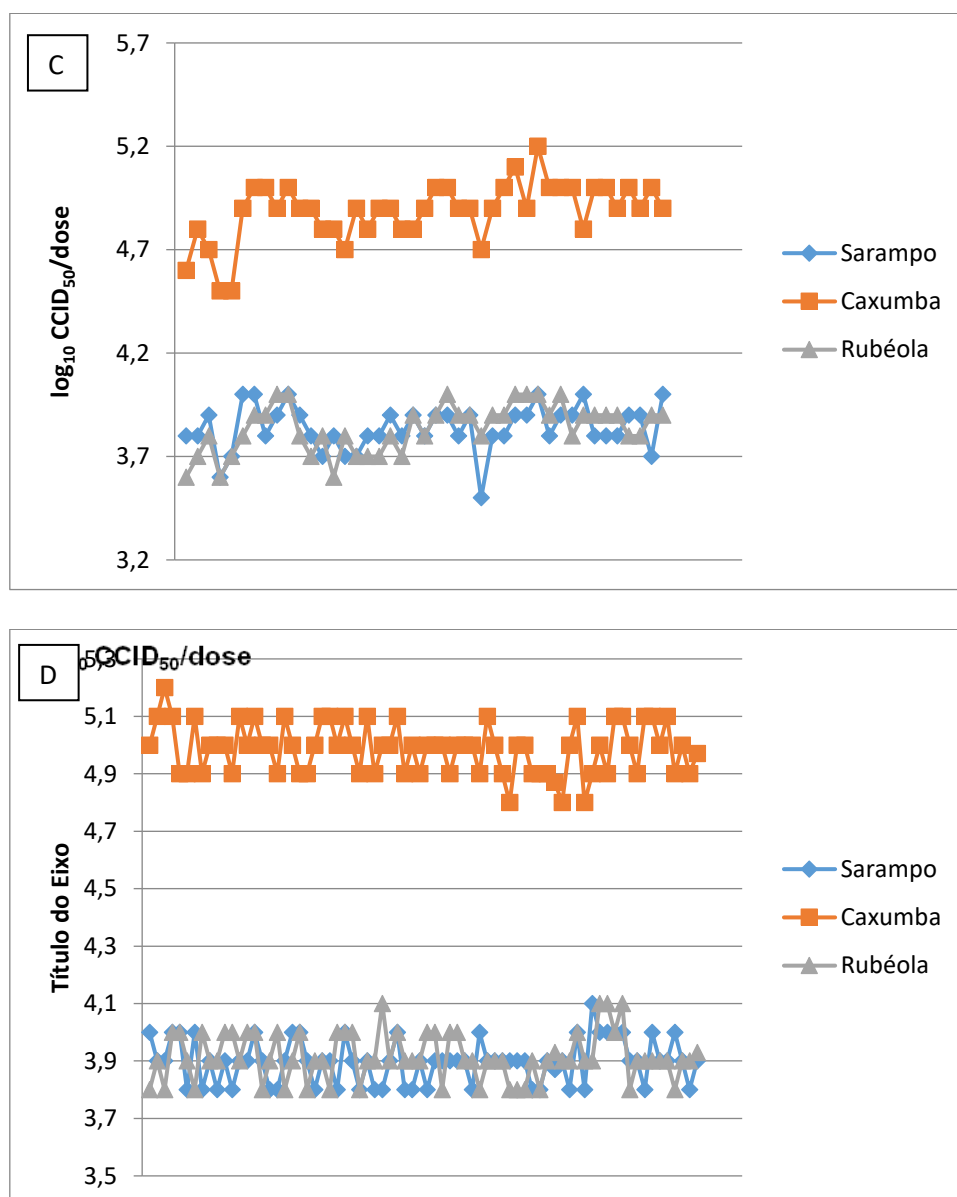


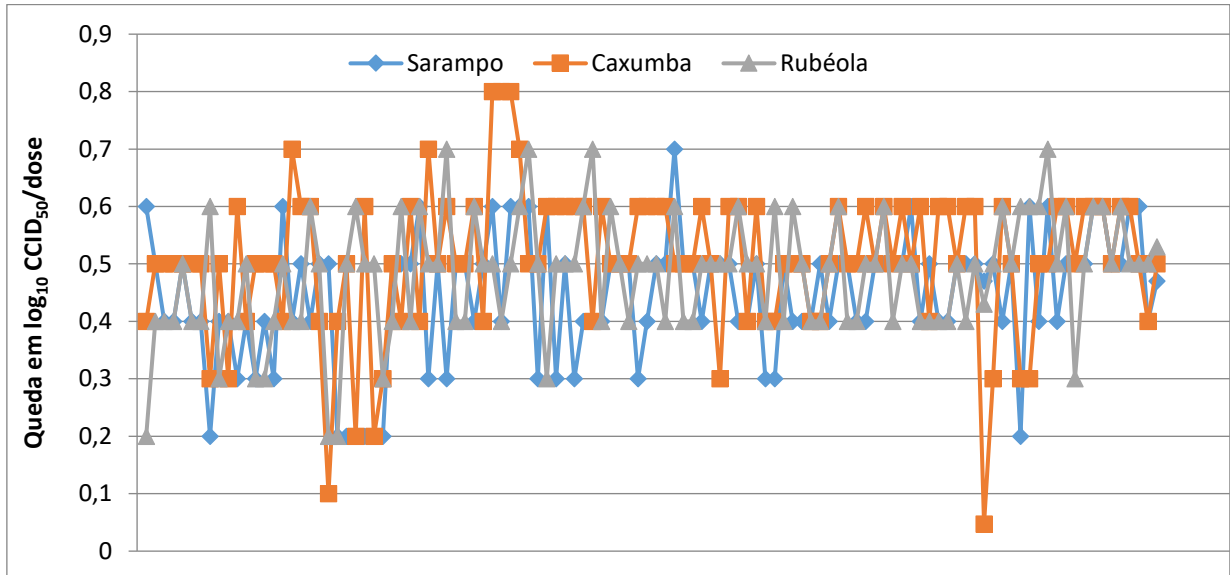
Figura 17 - Gráficos de dispersão dos resultados do ensaio de potência para a vacina TV para os anos de 2010-2012 (A), 2013-2015 (B), 2016-2018 (C) e 2019-2020 (D) (conclusão)



Fonte: A autora, 2021

Através da análise dos gráficos, da Figura 17, podemos observar que os resultados possuem uma variação dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira e recomendados pela OMS. Com isso podemos afirmar que a qualidade das vacinas usadas nos últimos 10 anos melhorou frente aos dados do passado. Uma grande preocupação no Brasil está relacionada à estabilidade frente às variações de temperatura no transporte e armazenamento. Quando expostas a temperatura de 37° C por uma semana, ao testar a vacina esta continua com valores de CCID₅₀ aceitáveis, conforme os dados da Figura 18, a variação nunca foi superior a 1.

Figura 18 - Gráfico de dispersão dos resultados do ensaio de termoestabilidade para a vacina TV nos anos de 2019 e 2020



Fonte: A autora, 2021

No passado houve vários problemas associados à falta de qualidade de vacinas. Na década de 30 crianças faleceram por conta da vacina de Bacilo de Calmette e Guérin, BCG. Em campinas, também houveram problemas após a utilização da vacina anti-meningocócica, ocasionados pela presença de endotoxinas, devido a falhas no controle de qualidade. A vacina do sarampo também teve seus problemas quando era utilizada a cepa Edmonston Zagreb. Com esses episódios, o fabricante precisou encarar a sua responsabilidade, no caso da BCG o responsável foi condenado judicialmente, no caso da meningocócica a empresa não foi penalizada, mas sofreu advertência e teve que garantir o fornecimento de novos lotes dentro dos requisitos de qualidade exigidos (SILVA, 1996).

Atualmente a Indústria farmacêutica se encontra na Quarta Era da Qualidade, Era da Gestão da Qualidade, onde se observa a qualidade do processo como um todo e não somente no produto final. Surge, então, o termo da Qualidade Total, onde não só o produto, mas todo o seu processo é estudado na garantia da qualidade. É levado em consideração a satisfação do cliente com o produto final. Nos últimos anos observa-se que a qualidade deixou de ser uma obrigação e passou a ser um diferencial (SOUZA, 2020; OLIVEIRA, 2020). O movimento de transição ainda é visível, mas já faz com que o produto tenha uma maior qualidade, sendo progressivamente mais seguro e eficaz e isso pode ser correlacionado com os dados obtidos, onde cada vez mais produtos são analisados e menos desvios de qualidade são observados.

Com os resultados é visível uma melhora na qualidade das vacinas utilizadas nas campanhas de combate ao sarampo ao longo dos anos. Com isso há uma descredibilização do principal argumento do movimento antivacinação, no qual se questiona a segurança e eficácia das vacinas. É necessário continuar aumentando a quantidade de trabalhos abordando a qualidade das vacinas, sua segurança e eficácia e a importância de manter a cobertura vacinal alta para garantir a saúde da população. Informações falsas sempre circularão na sociedade, seja de boca a boca, seja no meio virtual, sendo necessário combater a desinformação com conteúdo científico de qualidade, mas com linguagem voltada para compreensão do público de um modo em geral.

5 CONCLUSÃO

O sarampo é uma doença a muito conhecida, com sintomatologia, diagnóstico clínico, diagnóstico laboratorial, epidemiologia e prevenção bem claros e definidos. Numa população vacinada, a possibilidade de surtos sazonais, frente a grandes aglomerações, imigrações e turismo já é a anos estudada e existem estratégias que podem e devem ser adotadas para minimizar as possibilidades. Essas medidas de prevenção tornam-se ainda mais importantes e emergenciais quando a população mais susceptível são crianças.

Em um cenário de emergência sanitária provocada pela pandemia de COVID-19 e de redução de recursos destinados à ciência, torna-se um grande desafio equilibrar os investimentos nas várias áreas da saúde. É importante que as autoridades gestoras em saúde estejam preparadas e capacitadas para lidar com situações de surto para que mesmo na ocorrência de alguns casos não haja uma progressão para uma epidemia. Essas estratégias passam por uma vigilância epidemiológica eficaz, capaz de rastrear e identificar casos com maior agilidade e facilidade, campanhas de vacinação para cobertura vacinal e frente a possibilidades de surto.

O PNI desde sua criação faz um trabalho excelente com os recursos que tem para ampliar a vacinação com segurança e eficácia. O trabalho realizado em conjunto com o INCQS garantiu que ao longo dos anos maior controle da qualidade dos produtos que chegava a população para imunização. Além do INCQS é possível visualizar o trabalho das agências reguladoras na garantia da qualidade não só do dossiê de registro e produto final, mas de toda a infraestrutura de produção.

O sistema HARPYA permitiu a coleta dos dados das amostras de vacinas contra o sarampo e, posterior, transformação em informação para a pesquisa, através de análises estatísticas. Por isso, é extremamente importante a forma como os dados são inseridos no sistema, é necessário que a inserção dos dados seja feita com a devida atenção e respeitando os critérios dados inseridos, além de ser necessário um programa de proteção de dados. A validade e a qualidade dos dados imputados no sistema são muito importantes para as pesquisas em Vigilância Sanitária.

Os lotes de vacinas que deram entrada nos últimos 10 anos no INCQS passaram por minuciosos ensaios de controle de qualidade e somente um lote foi reprovado, demonstrando não só o trabalho em busca de possíveis desvios de qualidade realizado pelo Instituto mas um maior comprometimento da indústria farmacêutica em garantir a qualidade dos produtos liberados para o PNI.

Por conseguinte, é possível concluir que as vacinas contra o sarampo são seguras e de qualidade. Isso não impede que pacientes susceptíveis tenham efeitos adversos, que de um modo geral são leves e transitórios. Além do mais é um produto já usado há décadas, que demonstrou eficácia reduzindo a mortalidade infantil por sarampo. O uso a nível mundial ocorre em larga escala, indicando o quão seguro é o seu uso. Além de eficaz e segura, a vacinação contribui para a diminuição dos custos no tratamento dessas doenças e suas sequelas. Dessa forma, torna-se mais claro o processo de controle de qualidade, diminuindo as razões para acreditar em teorias sem fundamento científico divulgadas livremente nas mídias e redes sociais.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abu K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2012.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). FARMACOPEIA Brasileira. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019. v. 2.

BELTRÃO, Renata Paula Lima *et al.* Perigo do movimento antivacina: análise epidemiológica do movimento antivacinação no Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, Parnaíba-PI, v. 12, n. 6, p. e3088-e3088, 2020.

BENCHIMOL, J.L. **Febre amarela**: a doença e a vacina, uma história inacabada. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2001. 470 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 50, n. 9, mar. 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 50, n. 17, ago. 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 50, n. 19, ago. 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 50, n. 23, set. 2019d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 50, n. 37, dez. 2019e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 51, n. 2, jan. 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 51, n. 28, mar. 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 51, n. 42, out. 2020c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Guia de vigilância em saúde**: sarampo. 3. ed. Brasília: Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, 2019 f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Programa Nacional de Imunizações**: 30 anos. Brasília: MS 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Programa Nacional de Imunizações**: calendário vacinal. Brasília: PNI/MS, 2020d.

BRANCO, Victoria Gabarron Castello; MORGADO, Flávio Eduardo Frony. O surto de sarampo e a situação vacinal no Brasil. **Revista de medicina de família e saúde mental**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, 2019.

BRICKS, Lucia Ferro; SATO, Helena Keico; OSELKA, Gabriel Wolf. Varicella vaccines and measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. **Jornal de pediatria**, Porto Alegre, v. 82, n. 3, p. s101-s108, 2006.

CARVALHO, Andrea Lucchesi de *et al.* Sarampo: atualizações e reemergência. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 29, Supl 13, p. S80-S85, 2019.

CASTRO-SILVA, Rosângela *et al.* Serological surveillance of measles in blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, p. 334-340, 2003.

COSTA, Bianca Barros da *et al.* O movimento antivacina no YouTube nos tempos de pós-verdade: Educação em saúde ou desinformação? **Revista Mídia e Cotidiano**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 220-239, 2020.

EXPASY, *Morbillivirus*. **SIB Swiss Institute of Bioinformatics**. 2018. Disponível em: https://viralzone.expasy.org/86?outline=all_by_species. Acesso em: 28 dez. 2020.

FONSECA, Maria Tereza Nogueira *et al.* Impactos da hesitação vacinal na epidemiologia do sarampo. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba - PR v. 3, n. 4, p. 8488-8490, 2020.

GARBIN, Angelo Gabriel *et al.* Sarampo no Brasil: mais de 36 mil casos de sarampo notificados desde 2018. **Research, Society and Development**, Rio Grande do Sul, v. 9, n. 11, p. e2689119819-e2689119819, 2020.

GLAXOSMITHKLINE. **Bula da vacina Priorix® - Vacina Sarampo, Caxumba, Rubéola (atenuada)**. 2018. Disponível em: https://br.gsk.com/media/604383/vacina-sarampo-caxumba-rub%C3%A9ola_liofilizada_gds15_111_16.pdf. Acesso em: 25 nov. 2020.

HOMMA, Akira *et al.* Vaccine research, development, and innovation in Brazil: a translational science perspective. **Vaccine**, Brasil, v. 31, p. B54-B60, 2013.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. **Measles Virus**. EC 51, Berlin, Germany, July 2019.

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS BIO-MANGUINHOS. **Bula da vacina sarampo, caxumba e rubéola**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2020. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/vacina-sarampo-caxuma-rubeola-fiocruz/bula>. Acesso em: 25 nov 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **POP 65.1010.003**: análise de Protocolo Resumido de Produção e Controle de Qualidade de produtos biológicos. Rev. 3. Rio de Janeiro: INCQS, 2020a.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **POP 65.1010.004**: liberação de lotes de produtos biológicos. Rev 4. Rio de Janeiro: INCQS, 2020b.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **POP 65.1010.12**: critérios para estabelecimento de análise documental e ou laboratorial para produtos biológicos. Rio de Janeiro: INCQS, 2020c.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **POP 65.3430.003**: ensaio de potência e termoestabilidade dos componentes caxumba, rubéola e sarampo. Rev. 5. Rio de Janeiro: INCQS, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **POP 65.3430.043**: estabelecimento de vacina candidata a referência de trabalho no setor de vacinas virais. Rio de Janeiro: INCQS, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **Portaria INCQS nº 13/2012**. Rio de Janeiro: INCQS, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **Portaria INCQS nº 02/2015**. Rio de Janeiro: INCQS, 2015.

JEFFERSON, Tom *et al.* Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. **Vaccine**, Brasil v. 21, n. 25-26, p. 3954-3960, 2003.

JUNIOR, Luis Salvador de Miranda Sá; MIRANDA, Luis Salvador de. Desconstruindo a definição de saúde. **Jornal do Conselho Federal de Medicina (CFM)**, Brasil, p. 15-16, 2004.

LIMA, Claudielle Alves de *et al.* Surtos de sarampo: políticas e providências públicas. **Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem**, Quixadá – CE, v. 2, n. 1, 2017.

LIMA, M. A. A saúde entre o Estado e a sociedade TT - Health: between the State and society. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 10, n. supl. 2, p. 743-770, 2003.

LUZ, Dayse Christina Rodrigues Pereira *et al.* Movimento antivacinação: uma ameaça à humanidade. **Revista e-ciência**, Brasil, v. 7, n. 2, 2020.

MALAGUTTI, William. **Imunização, imunologia e vacinas**. Rio de Janeiro: Ed. Rubio, 2011.

MARKOWITZ, Lauri E.; ORENSTEIN, Walter A. Measles vaccines. **Pediatric Clinics of North America**, Atlanta - GA v. 37, n. 3, p. 603-625, 1990.

MELLO, Jurema Nunes *et al.* Panorama atual do sarampo no mundo: risco de surtos nos grandes eventos no Brasil. **Jornal brasileiro de medicina**, Rio de Janeiro, 2014.

MERCK&CO.,INC., M-M-R® II (Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live). New, Jersey, 2020. Disponível em:

https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf . Acesso em: 25 nov. 2020

MULDERS, Mick N. *et al.* Expansion of surveillance for vaccine-preventable diseases: building on the global polio laboratory network and the global measles and rubella laboratory network platforms. **The Journal of infectious diseases**, v. 216, n. supl. 1, p. S324-S330, 2017.

NETTO, Eduardo Jorge Rabelo *et al.* **Avaliação do controle de qualidade das vacinas contra a febre amarela analisadas no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde no período de 2000 a 2008**. 79 f. Tese (Mestrado em Vigilância Sanitária). Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010a.

NETTO, Eduardo Jorge Rabelo. 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. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, Rio de Janeiro, v. 69, n. 3, p. 408-414, 2010b.

OLIVEIRA, Gleyciene. **Administração da qualidade total em uma indústria farmacêutica**: situação atual e perspectiva. Anápolis: UniEvangélica, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Measles elimination**: Field Guide. 2nd ed. Washington, DC: PAHO, 2005.

Disponível em:

http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/FieldGuide_Measles_2ndEd_e.pdf. Acesso em: 10 out. 2020

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Epidemiological Update**: Measles. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Epidemiological Update: Measles**. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2020a.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The Immunization Program in the context of the COVID_19 pandemic**.

Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2020b

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Information sheet observed rate of vaccine reactions measles, mumps and rubella vaccines**. Global Vaccine Safety – Essential Medicines & Health Products. Geneva: OMS, maio 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Information**. Annex 3: Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live). Geneva: OMS, 1994. (WHO Technical Report Series, n. 840).

PACHECO, Flávia C. *et al.* Trends and spatial distribution of MMR vaccine coverage in Brazil during 2007–2017. **Vaccine**, Brasil, v. 37, n. 20, p. 2651-2655, 2019.

PEREIRA, João Pedro Campos; BRAGA, Gabriele Maria; COSTA, Gabriela Araújo. Negligência à vacinação: o retorno do sarampo ao Brasil. **Revista e-ciência**, Belo Horizonte – MG, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2019.

PERES, Omar. Surto de Sarampo está relacionado à queda da produção de anticorpos e possíveis mutações do vírus. **Jornal do Brasil – Ciência e Tecnologia**, ago. 2019. Disponível em https://www.jb.com.br/ciencia_e_tecnologia/2019/08/1013148-surto-do-sarampo-esta-relacionado-a-queda-da-producao-de-anticorpos-e-possiveis-mutacoes-do-virus.html#:~:text=Ele%20explica%20que%20o%20v%C3%ADrus,%C3%A9%20do%20tipo%20D%2D8. Acesso em: 21 out 2020.

PERRY, Robert T.; HALSEY, N. *et al.* The clinical significance of measles: a review. **The Journal of infectious diseases**, Inglaterra, v. 189, n. supl. 1, p. S4-S16, 2004.

PONTE, Carlos Fidelis. Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. **Hist. cienc. saude-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 2, p. 619-653, 2003.

ROCHA, Gabriela. **Programa Nacional de Imunizações (PNI). Especial 62 anos do Ministério da Saúde – Entenda o SUS**. Blog da Saúde. 27 jul. 2015. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/entenda-o-sus/50027-programa-nacional-de-imunizacoes-pni>. Acesso em: 22 jun. 2020

RODRIGUES, Bruna Larissa Pinto *et al.* Atualizações sobre a imunização contra o sarampo no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, Brasil, n. 55, p. e3919-e3919, 2020.

ROTA, Paul A. *et al.* Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. **The Journal of infectious diseases**, Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America, v. 204, n. supl. 1, p. S514-S523, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBIM). **Vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) – SCR**. 08 out. 2020. Disponível em <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-triplice-viral-sarampo-caxumba-e-rubeola-scr>. Acesso em: 25 nov. 2020

SCHUELER, Paulo. Sarampo foi responsável por 207.500 óbitos em 2019. **Notícias e Artigos Ministerio da saúde – Fiocruz – Bio-Manguinhos**, Rio de Janeiro, 16 nov. 2020 Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2067-sarampo-foi-responsavel-por-207-500-obitos-em-2019>. Acesso em: 26 nov. 2020

SILVA, Luiz. Vacinação, segurança de imunobiológicos e direitos do cidadão. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.30, n. 4, aug. 1996.

SILVA JUNIOR, Jarbas Barbosa da. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da Saúde Pública brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 22, n. 1, p. 7-8, 2013.

SOUZA, Ludmilla Gomes de; PEREIRA, Mayara Cândida. Evolução do surto de sarampo no Brasil e as ações de combate e de prevenção praticadas. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, São Paulo, v. 3, n. 6, p. 230-247, 2020.

SOUZA, Rafael Carraro Marini de. O impacto da indústria 4.0 na gestão de pessoas. **Brazilian Applied Science Review**, Brasil, v. 4, n. 3, p. 2014-2020, 2020.

VASCONCELLOS-SILVA, Paulo Roberto; CASTIEL, Luis David; GRIEP, Rosane Härter. A sociedade de risco midiaticizada, o movimento antivacinação e o risco do autismo. **Ciência & saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, p. 607-616, 2015.

VENCZEL, Linda *et al.* The measles laboratory network in the region of the Americas. **Journal of infectious diseases**, v. 187, n. Supplement_1, p. S140-S145, 2003.

WELLINGTON, Keri; GOA, Karen L. Measles, Mumps, Rubella Vaccine (Priorix™ GSK-MMR). **Drugs**, Nova Zelândia, v. 63, n. 19, p. 2107-2126, 2003.

XAVIER, *et al.* Diagnóstico clínico laboratorial e profilático do sarampo no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p. 390-401, 2019.