

ESTRUTURA DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DA VACINA QUANTO À SUA EFICÁCIA NO BRASIL

Doriana Aparecida de Campos Padilha¹

Edson Bueno de Amorim¹

Jovanildes Xavier¹

Professora Orientadora: Dr^a Rosa Maria Elias²

RESUMO

Atualmente, o Brasil está entre um dos países com maior cobertura vacinal no mundo. As campanhas de vacinação auxiliam para a prevenção de doenças infecciosas, disponibilizando mais de 300 milhões de doses anuais de imunobiológicos, entre vacinas, soros e imunoglobulinas. A grande maioria das vacinas oferecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) são produzidas no Brasil. As vacinas são produzidas a partir de derivados dos vírus ou bactérias, vivos, atenuados ou mortos. A produção das vacinas passa por rigoroso controle da qualidade, criteriosamente normatizado pelo Instituto Nacional de Controle de qualidade em Saúde (INCQS). Os imunobiológicos produzidos são distribuídos para a utilização em rede nacional por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI). O objetivo deste artigo é descrever as ações do Programa Nacional de Imunizações, fazendo um comparativo sobre a eficácia dos imunobiológicos encontrados em portais do MS e artigos científicos de acordo com o controle de qualidade sobre a produção, distribuição e eficácia das vacinas utilizadas no Brasil. O estudo apresentado compreende uma revisão de literatura, por meio de pesquisa em bancos de bibliotecas virtuais, utilizando os descritores: vacinas, controle de qualidade, programa Nacional de imunizações e eficácia, para as pesquisas nos portais do Ministério da Saúde, e artigos científicos com acesso nas bases de dados Scielo (*Scientific Eletronic Libraly Online*), publicados no período de 2001 a 2018. Os resultados foram obtidos através dos portais do Ministério da Saúde (MS) e artigos científicos, mencionando-os por tabelas, abordando um comparativo quanto à sua eficácia de acordo com o controle de qualidade de cada imunogênico. Estima-se que, as vacinas desenvolvidas e produzidas no Brasil, de acordo com Ministério da Saúde, obtiveram um controle de qualidade aceitável, considerando o que tange a eficácia dos imunobiológicos, mostrando um percentual próximo correlacionado aos autores, indicando quanto um manejo adequado das vacinas, sobre o armazenamento eficaz, tipos de vacinas e distintos usuários, pode ou não interferir quanto à sua eficácia. Percebe-se que a produção de vacinas e seus derivados, passa por um rigoroso controle de qualidade, mas se não obter um bom manuseio adequado, a sua eficácia não fornece efeito suficiente aos usuários.

Palavras-chave: **Controle de vacina, Eficiência, Imunobiológicos, Prevenção.**

¹Alunos(as) do curso de Biomedicina no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

²Professor(a) do curso de Biomedicina do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

ABSTRACT

Nowadays, Brazil is among the countries with the highest vaccination coverage in the world. Vaccination campaigns assist in the prevention of infectious diseases by providing more than 300 million annual immunobiological doses, including vaccines, sera and immunoglobulins. The vast majority of the vaccines offered by the Unified Health System (SUS) are produced in Brazil. Vaccines are produced from virus or bacteria derivatives, live, attenuated or killed. The production of the vaccines undergoes rigorous quality control, carefully regulated by INCQS. The immunobiologicals produced are distributed for use in the national network through the National Immunization Program (PNI). The objective of this article is to describe the actions of the National Immunization Program, comparing the efficacy of immunobiologicals found in MS portals and scientific articles according to quality control on the production, distribution and efficacy of vaccines used in Brazil. The present study comprises a review of the literature, through research in virtual library banks, using the vaccine descriptors, quality control, National Immunization Program and efficacy for research in the Portals of the Ministry of Health and scientific articles with access to the Scielo (Scientific Electronic Libraly Online) databases published in the period 2001 to 2018. The results were obtained through the portals of the Ministry of Health (MS), and scientific articles, mentioning them by tables, addressing a comparative as to its effectiveness according to the quality control of each vaccine. It is estimated that the vaccines developed and produced in Brazil, according to the Ministry of Health, obtained an acceptable quality control, considering the effectiveness of immunobiologicals, showing a close percentage correlated to the authors, indicating how an adequate management of vaccines, effective storage, types of vaccines and different users, may or may not interfere effectiveness. It is perceived that the production of vaccines and their derivatives, undergoes a strict quality control, but if it does not obtain a good proper handling, its effectiveness does not provide sufficient effect to the users.

Keywords: Vaccine Control, Efficiency, Immunobiological, Prevention.

1. INTRODUÇÃO

As vacinas são recursos indispensáveis para a saúde. Produzidas a partir de agentes patogênicos, como bactérias, vírus, ou toxinas, ao serem inoculadas no organismo, as vacinas estimulam uma reação do sistema imunológico e a produção de anticorpos específicos contra o agente patogênico^[1].

Dados históricos, de acordo com a (figura 1)

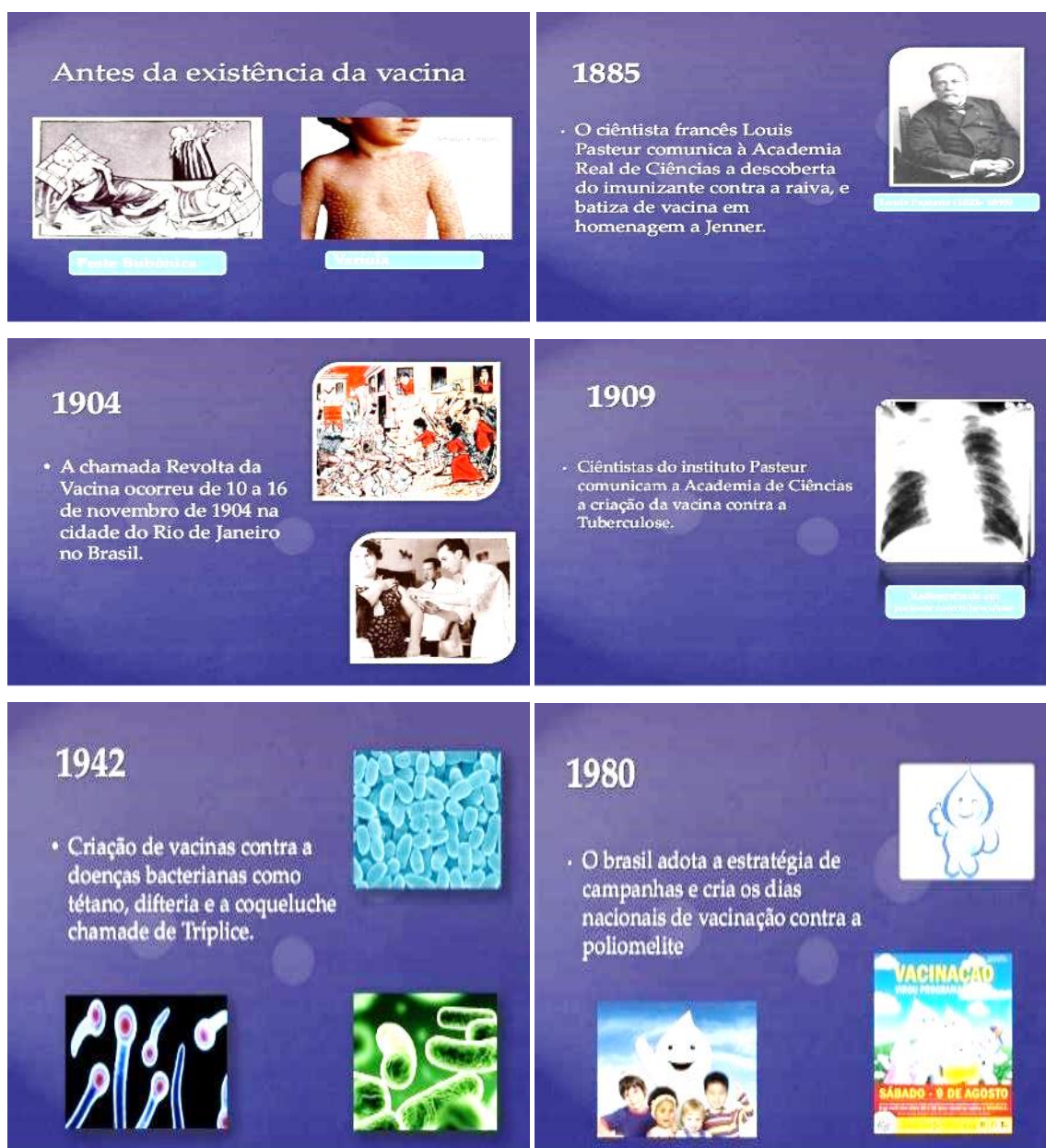


Figura 1. Linha do tempo das vacinas

Fonte: Xavier et al, 2018

mostram que o desenvolvimento de vacinas contou com a participação de personagens de destaque para reforma sanitária mundial como Edward Jenner, que em 1878 inventou a vacina contra a varíola, através da inoculação do líquido extraído de uma pústula de varíola humana em uma criança de 08 (oito) anos. Pode-se citar também Louis Pasteur, em 1885 descobriu a vacina anti-rábica, Carlos Juan Finlay que em 1881 identificou o mosquito *Aedes aegypti* (Febre amarela), Robert Koch, que em 1882 descobriu o bacilo da tuberculose (BCG). Adolpho Lutz, em 1889 realizou pesquisas sobre a lepra e identificou a meningite em 1906. Vital Brasil, em 1901 produziu soros antipeçonhosos e antipeçonhosos. Oswaldo Cruz, em 1900 produziu vacinas e soro contra a peste bubônica. Carlos Chagas, em 1905 controlou a epidemia da malária. E Albert Sabin, em 1957, criou a vacina via oral com o vírus vivo contra a pólio^[2].

A introdução de ações desenvolvidas pelo governo brasileiro voltadas para campanhas de vacinação teve início a partir do final do século XIX, entretanto sem o envolvimento de organizações institucionais. A partir da década de 30, foram observadas a criação e extinção de uma série de programas e órgãos governamentais voltados para a prevenção, controle e erradicação de diversas doenças. Neste período, somadas as instabilidades institucionais e administrativas, o Brasil também enfrentava dificuldades associadas à limitação sobre o desenvolvimento científico, tecnológico e industrial. Entretanto, foi apenas em 1991, com o surgimento da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), foi observado o apoio técnico e financeiro para ações para o desenvolvimento de programas voltados para o saneamento público das comunidades com um alto índice de enfermidades^[3].

Em 1981, foi criado o Instituto Nacional de Controle e Qualidade em Saúde (INCQS), como principal órgão de normatização e controle da qualidade em produtos para serviço a saúde^[4].

Desde 1983 o INCQS analisa os protocolos de produção de todos os laboratórios produtores de vacinas e executa ensaios laboratoriais em lotes de imunobiológicos nacionais e importados, adquiridos pelo Ministério da Saúde, utilizados no Programa Nacional de Imunizações, coordenado pela Secretaria de Vigilância em Saúde. A classificação dos produtos vacinais como lotes e amostras são analisados pela Instituição antes mesmo da sua distribuição e ingestão^[5].

No Brasil, a nova reforma sanitária determinada pelo MS executa o controle da qualidade para os imunobiológicos, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Este programa tem como propósito expandir em território nacional e internacional a utilização dos produtos vacinais produzidos no Brasil, tendo como objetivo a dignidade quanto às vacinações efetuadas no País^[6].

O controle da qualidade das vacinas e soros, sob o dever e obrigação do Ministério da Saúde (MS), com a fundação do PNI e implantação da Rede de Frios (RF), busca uma melhor qualidade com o armazenamento, transporte e manuseio das vacinas utilizadas nos programas, assegurando sua propriedade e eficácia^[7].

As vacinas ou soros são produtos não resistentes a variações bruscas de temperatura, necessitando, portanto, um armazenamento adequado e equipamentos apropriados para assegurar sua qualidade quanto a sua utilização^[8].

De acordo com o PNI, a baixa produção de vacinas é hoje um dos maiores obstáculos para a prevenção de algumas doenças no país, devido a sua baixa cobertura vacinal. As vacinas têm por finalidade a erradicação de uma doença no país. Pela ausência de campanhas, a sociedade tem demonstrado insegurança na eficácia da imunização^[9].

Na década de 80 com o avanço de novas tecnologias com relação ao controle de qualidade dos imunobiológicos, gerou uma grande necessidade para garantir a sua eficácia quanto à qualidade dos produtos utilizados em campanhas dentro dos Programas de vacinação. Em 1981 percebeu-se a necessidade para um controle de qualidade devido a uma contaminação da vacina produzida na Iugoslávia, a qual viria a ser empregada em campanhas contra a Poliomielite, assim adiando as datas programadas para a campanha vacinal. Foram observadas nas amostras impurezas em frascos e coloração alterada, todos os lotes que iriam ser submetidos na utilização nas campanhas e em fase de manipulação^[10]. Foram identificadas nas amostras analisadas pela Fiocruz a proliferação de um fungo chamado *Penicillium sp*, denotando falhas quanto a fabricação da vacina^[10]. Além disso, também foram detectados pelos técnicos brasileiros da Fiocruz e Butantã defeitos mecânicos quanto ao envasamento, o que levantou a suspeita sobre a possível contaminação dos imunizantes. Por circunstância da contaminação dos imunobiológicos, os setores públicos foram estimulados a tomarem iniciativa mais efetivas quanto ao controle de qualidade dos produtos vacinais empregados em campanhas do governo no país, adotando no mesmo ano (1981), um novo controle de vacina, inserindo um sistema nacional de controle de qualidade, estabelecendo que, toda vacina importada para o país passando assim, por análises rigorosas no Centro Nacional de Referência para

Enterovirose (Fundação Oswaldo Cruz). A defasagem de laboratórios responsáveis pela fabricação de drogas e imunobiológicos, precariamente fiscalizado pela Vigilância Sanitária no Rio de Janeiro, levou a uma modificação de suas estruturas e transferência provisória para os laboratórios de Bio-Manguinho e Far-Manguinhos na FIOCRUZ, até que obtivesse a conclusão da nova sede denominada Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) instaladas naquela instituição^[10].

Com a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em 1973, e do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio deste programa adjunto ao INCQS, é reconhecido nacional e internacionalmente, ações em saúde pública que levaram a erradicação da Poliomielite e eliminação do vírus da rubéola, reduzindo também outras doenças imunopreveníveis^[11].

O PNI com sua sucessão, vem melhorando a qualidade de vida de seus usuários, prevenindo e controlando doenças infecciosas através da vacinação, imunizando desde criança até idosos, independente da classe social de cada indivíduo^[12].

Dentro do PNI, o Ministério da saúde criou em 1985, o programa de autossuficiência nacional em Imunobiológicos (Pasni), direcionado ao suprimento com a exigência nacional de soros e vacinas e administrando laboratórios fabricantes no país, sendo eles: Instituto Butantan, em SP; Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos e Instituto Vital Brazil (IVB), ambos no RJ; Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar); e Fundação Ezequiel Dias (Funed), em MG^[13].

A morbidade e mortalidade associadas às doenças infecciosas, com o decorrer dos tempos, está associada com o desenvolvimento de vacinas para a prevenção eficaz contra essas doenças. Entretanto, mesmo com o avanço de tecnologias, nada adianta uma segurança eficaz se não houver a adesão de medidas de conservação e manuseio adequados quanto à utilização dos imunobiológicos. Deste modo, o Ministério da Saúde com sua responsabilidade, integrado ao PNI, para obter esse processo quanto ao controle de qualidade das vacinas, adquirindo a integridade da Rede de Frio (RF), potencializando a segurança quanto ao armazenamento, transporte e manuseio dos imunobiológicos, mantendo as suas características para distribuição nacional^[14].

A Rede de frio ou Cadeia de Frio, assim chamada, tem por finalidade assegurar as características dos imunobiológicos. Por serem produtos termolábeis, ou seja, se deterioram com o tempo quando expostos às temperaturas elevadas-inadequadas, tornando-as inviáveis por inativação das propriedades dos imunogênicos^[14]. Concomitante a criação da Rede de frio, foi criado o primeiro manual, livreto *refrigerador*

na conservação de vacinas, editado pela fundação Serviços de Saúde Pública do Ministério da Saúde em 1979. Desde a sua criação, foram observados vários avanços na rede de frio no âmbito do PNI, buscando aprimorar fomentando as unidades quanto aos procedimentos para garantir qualidade e segurança dos imunobiológicos tanto quanto em salas de vacinação ou em operações em campo, ofertado à população brasileira^[15].

De acordo com o manual de rede de frio, o fluxo de armazenamento e distribuição dos imunobiológicos passa por esferas de gestão e instâncias nacional, estadual, regional, municipal e local. As nacionais são coordenadas por gestores que coordenam a normatização quanto ao funcionamento da rede de frio, passando pelo Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), que estabelecem o planejamento de distribuição às instâncias nacionais quanto à necessidade dos imunogênicos atendendo as atividades de vacinação, de acordo com a situação epidemiológica^[16].

Planejamento este, visando otimizar o abastecimento, tendo uma capacidade da Central Estadual de Rede de frio (Cerf). As capacidades das centrais são armazenadas e distribuídas com câmaras frias positivas (+2°C a +8°C) e negativas (-25°C a -15°C). A instância regional assume atividade compatível com a central estadual, armazenando e distribuindo para o âmbito de sua abrangência de área destinada para o recebimento dos insumos. Assim como as demais, a Central Municipal de Rede de Frio (CMRF) depende do quantitativo populacional, situação epidemiológica e volume de imunobiológicos, para a previsão de câmaras frias para o armazenamento dos mesmos recebidos das instâncias estaduais e regionais para serem utilizados nas salas de vacinação^[16].

A Rede de Frio é uma rede fundamental para que cada esfera faça dela sua parte para que participantes como salas de vacinas, laboratórios e centrais de armazenamento, realizem o armazenamento e o transporte adequado aos imunobiológicos, minimizando a ineficácia quanto a sua utilização. Estudos mostram que a segurança da vacina passa por um rigoroso sistema de avaliação, executado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão este, administrado pelo Ministério da Saúde (MS), buscando resultados quanto a segurança e eficácia das vacinas administradas no país. A proteção inadequada das vacinas pode trazer sérias consequências por causa de falhas na resposta imunológica que deveriam ser estimuladas pela vacina^[17].

Geralmente as vacinas desenvolvidas e produzidas no Brasil, mantém a sua seguridade e eficácia, que mantém uma boa tolerância quanto ao seu uso, respeitando normas internacionais para garantir segurança e tranquilidade aos usuários^[18].

A confiabilidade da vacinação engloba toda uma política, procedimentos e ações em saúde pública, maximizando a sua efetividade, para que não haja números quanto à inocuidade^[19].

O objetivo deste artigo é descrever as ações do Programa Nacional de Imunizações, fazendo um comparativo sobre a eficácia dos imunobiológicos encontrados em portais do MS e artigos científicos de acordo com o controle de qualidade sobre a produção, distribuição e eficácia das vacinas utilizadas no Brasil.

2. METODOLOGIA

O estudo apresentado compreende uma revisão de literatura, obteve-se uma pesquisa exploratória de todo aparato citado, resultados estes obtidos, mencionando-os por tabelas, abordando um comparativo quanto à eficácia da vacina de acordo com o controle de qualidade de cada imunogênico. Foram utilizadas buscas sistematizadas em bancos de bibliotecas virtuais para as pesquisas nos portais do Ministério da Saúde e artigos científicos com acesso nas bases de dados Scielo (*Scientific Eletronic Libraly Online*), publicados no período de 2001 a 2018 que continham informações sobre controle de qualidade das vacinas e eficácias das mesmas. Utilizado os descritores: vacinas, controle de qualidade, programa Nacional de imunizações e eficácia. Os critérios de inclusão foram: Os artigos foram selecionados em: revistas científicas, referências de artigos completos selecionados e “sites” com reconhecida vinculação institucional e acadêmica-Estudos publicados entre 2001 até 2018. Os critérios de exclusão foram: Artigos científicos que não tenham como tema central controle de qualidade e eficácia das vacinas-Estudos publicados antes do ano de 2001. Para este tipo de estudo não há necessidade de análise por Comitê de Ética em pesquisa (CEP), segundo o regramento estabelecido na Resolução CNS-MS nº 466/2012.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1: Comparativo entre a eficácia esperada dos imunobiológicos de acordo com o MS, e eficácia atingida com relação aos artigos científicos.

Imunobiológico	Eficácia esperada (%)	Artigos científicos	Eficácia (%)
BCG	30 a 80 %	Bricks ²²	Até 80%
Hepatite B	Até 95 %	Pinhata ²³	85 a 95%
Poliomielite	90-100%	Stewien ²⁴	75 a 89%
Rotavírus	70 %	Araujo ²⁵	78%
Quadrupla viral (Sarampo/rubéola/Caxumba varicela)	95-99 %	Bricks ²⁶	95 a 98%
HPV	70-100 %	Silva ²⁷	100%

Fonte: Manual dos Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais ²¹.
Xavier et al, 2018.

Os resultados foram obtidos através dos portais do Ministério da Saúde (MS), onde, a vacina BCG (Bacilo de Calmete Gêrim) obteve uma eficácia esperada de 30 a 80% nas formas mais graves (meningite tuberculosa). A vacina para Hepatite B foi de até 95%, com proteção logo após o nascimento. A Poliomielite com eficácia de 90-100%. O percentual da Rotavírus elencou 70% da sua eficácia. A Quadrupla Viral (Sarampo/Rubéola/Caxumba/Varicela) apresentou sua eficácia entre 95 a 99%. A vacina contra *Human papillomavirus* (HPV) mostrou sua eficácia entre 70 a 100%.

Com relação aos artigos científicos, segundo os autores, comparando os resultados obtidos, estimou-se que, as vacinas produzidas e desenvolvidas no Brasil, forneceram um controle de qualidade aceitável, considerando o que tange a eficácia dos imunobiológicos, mostrando um percentual próximo correlacionado ao MS (Tabela 1), sendo que, houve uma queda na eficácia da vacina contra a Poliomielite, por motivo em que a pesquisa do autor foi realizada no mês de outubro no ano de 2018, em crianças subnutridas na Região da Amazônia, pesquisa esta, em que foi submetida em crianças saudáveis e crianças de baixo valor nutricional, nas crianças saudáveis a eficácia da vacina foi de 100%, já nas

crianças subnutridas foi baixo o percentual, atingindo 75 a 89%, resultado este, pelo motivo em que a resposta imunológica dessas crianças não responderem com a introdução da vacina, obtendo uma baixa imunidade, fazendo com que introduzisse doses amais para um efeito mais eficaz.

Indicando quanto um manejo adequado das vacinas, sobre o armazenamento eficaz, tipos de vacinas e distintos usuários, pode ou não interferir quanto à sua eficácia.

Uma população vacinada, reduz a incidência de determinada enfermidade, sendo assim, diminuindo casos registrados das doenças, visto que, há uma redução da mortandade e erradicação de doenças.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A produção de vacinas e seus derivados, passa por um rigoroso controle de qualidade, mas se não obter um bom manuseio adequado quanto ao seu manejo em freezer e salas de vacinas, a sua eficácia não fornece efeito suficiente aos usuários. Levou-se em consideração que outros fatores como estilo de vida, faixa etária, subnutrição, influenciam na qualidade dos imunobiológicos, tornando ineficaz suas características. Mas, de acordo com o Ministério da Saúde, as vacinas desenvolvidas e produzidas no país, são eficazes, mostrando percentuais desejáveis e confiáveis para que cada usuário tenha uma melhor qualidade de vida.

Atitudes deverão ser estudadas de forma global para erradicação de uma doença, ocasiona, entre outros, pontos positivos, tendo uma estruturação de sistemas de imunização, vigilância sanitária, vacinação, a longo prazo e menor custo em saúde pública. Considerando um controle mais eficaz quanto à qualidade dos imunobiológicos, buscando uma erradicação mundial de patologias infecciosas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Buss PMI, Temporão JG, Carvalheiro JR. Vacinas, Soros e Imunizações no Brasil. 1º ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005.
2. Fundação Nacional da Saúde: Cronologia história da saúde pública. 2017. [acesso em 2018 mar 29]. Disponível em: <http://funasa.gov.br/cronologia-historia-da-saude-publica>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Revista da vacina-Centro Cultural do Ministério da Saúde. [Acesso em 2018 mar 29]. Disponível em: <http://ccms.saude.gov.br/revolta/ltempo.html>.
4. Linha do tempo-Destaques da história da Fundação Oswaldo Cruz. [Acesso em 2018 abril 01]. Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/linha-do-tempo>.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Rede de Frios-Biblioteca virtual em Saúde: 2001. [Acesso em 2018 mar 30]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicações/manual_rede_frio4ed.pdf.
6. Netto EJR, Leal EC, Delgado IF, Leandro KC. 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. Ver. Inst. Adolfo Lutz,69,(3),409, 2010.
7. Mello GKM, Oliveira JV, Andrade MS. Aspectos relacionados à conservação de vacinas nas unidades básicas de saúde da cidade do Recife-Pernambuco. *Epidem. Serv. Saúde.* (mar),v.19, n.1, 2-8, 2010.
8. Oliveira VC, Guimarães EAA, Cavalcante RB, Gallardo OS, Pinto IC. Conservação de vacina em unidades públicas da saúde: uma revisão integrada. *Rev. de Enf. Referência.*v. 3 série nº 9, 46-54, 2013.
9. A queda da imunização no Brasil-CONASS. 2018 [Acesso em 2018 mar 30]. Disponível em: <http://conass.org.br/queda-da-imunizacao-no-brasil/>.
10. Ponte CF. 'Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960'. *História, Ciência, Saúde-Manguinhos*, v. 10 (suplemento 2): p. 619-53, 2003.
11. Domingues CMAS, Woycicki JR, Rezende KS. Programa nacional: a política de introdução de novas vacinas. *Revista Eletrônica Gestão e saúde* ISSN: 1982-4785. v. 6 (supl 4). Outubro. p. 3250-74, 2015.

12. Brasil. Ministério da saúde. Programa Nacional de Imunização 30 anos- Secretaria de vigilância em saúde-brasília: Ministério da saúde, 2003.
13. Brasil. Ministério da saúde. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos- Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica.-Brasília: Ministério da Saúde. 236 p.:it, 2013.
14. Aranda CMSS. Rede de frio para a conservação de vacinas em unidades públicas. Revista brasileira de epidemiologia. São- Paulo- SP, 2006.
15. Brasil. Ministério da saúde.Fundação Nacional de Saúde. Programa Nacional de imunizações-Manual de Rede de Frio. 3º ed.Brasília, 2001.
16. Brasil. Ministério da saúde.Manual de rede de frio / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.– 4ª ed. – Brasília, 2013.
17. Brasil. Ministério da saúde. Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 5ª ed. – Brasília, 136 il, 2017.
18. Ballalai IBF (Org.). Imunização: tudo o que você sempre quis saber. Rio de Janeiro: RMCOM, 2016.
19. Vacinar é prevenir. 2011. [Acesso em 2018 out 22]. Disponível em: <http://vacinareprevenir.blogspot.com/2011/06/seguranca-e-eficacia-das-vacinas.html>.
20. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 2014. [acesso em 2018 out 22]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_e_ventos_adversos_pos_vacinacao.pdf.
21. Manual dos Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais. 1991. [Acesso em 2018 out 24]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manual_cries.pdf.
22. Bricks LF. Vacina BCG: Via percutânea ou intradérmica? Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo-SP, 2004.

23. Pinhata MMM. Imunogenicidade da vacina contra hepatite B iniciada precocemente em pré-termos: implicações para a prevenção. *Jornal de pediatria*. Vol 80, nº2. Ribeirão Preto; 2004.
24. Estewien KE, Roger S, Cunha LCF, Alvin MAB, Viana LFB, Marinho HA, et al. Eficácia da vacina Sabin em crianças subnutridas da Amazônia. *Revista de Saúde Pública*. São Luiz-MA;2018.
25. Araujo EC, Clemens SAC, Oliveira CS, Justino MCA, Rubio P, Gabbay YB, et al. Segurança, imunogenicidade e eficácia protetora de duas doses da vacina RIX4414 contendo rotavírus atenuado de origem humana. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro;2007.
26. Bricks LF, Sato HK, Oselka GW. Vacinas contra varicela e vacina quadrupla viral. *Jornal de Pediatria*. Porto Alegre;2006.
27. Silva MJPMA, Giraldo CP, Gonçalves SKA, Pontes CA, Dantas LG, Silva OJR, et al. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. *Femina*; 2009.