



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
COORDENAÇÃO-GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

INFORME TÉCNICO DE INTRODUÇÃO DA VACINA TETRA VIRAL
Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)

Brasília
2013

Sumário

Apresentação	03
1. Introdução	04
2. Vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela - atenuada)	05
2.1. Forma farmacêutica, apresentação e composição	05
2.2. Indicação da vacina	05
2.3. Esquema vacinal adotado pelo PNI com a introdução da tetra viral na rotina	06
2.4. Preparação e administração da vacina tetra viral	07
2.5. Dose e via de administração	07
2.6. Estudos de imunogenicidade e eficácia	07
2.7. Uso simultâneo com outras vacinas	08
2.8. Contraindicações	08
2.9. Precauções	08
2.10. Conservação e Validade	09
2.11. Vigilância eventos adversos pós-vacinação (VEAPV)	09
2.11.1. Fluxo de informações para a vigilância dos EAPV	09
2.11.2 Eventos adversos pós-vacinação	10
3. Registro de dados da vacina	11
Referências	13

Apresentação

O Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI) está ampliando o Calendário Básico de Vacinação da Criança em 2013, com a introdução da vacina tetra viral que possibilitará evitar complicações, casos graves e óbitos por varicela no grupo alvo da vacinação e a prevenção, controle e eliminação das doenças sarampo, caxumba e rubéola.

A vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) substituirá a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) para as crianças de 15 meses de idade. Assim, com a introdução da vacina tetra viral, o PNI visa reduzir o número de injeções em um mesmo momento, bem como buscar uma melhor adesão à vacinação e consequentemente, melhoria das coberturas vacinais.

Essa vacina, a partir de setembro de 2013 será disponibilizada, exclusivamente, para as crianças de 15 meses de idade, que tenham recebido a 1ª dose da vacina tríplice viral, nas 35 mil salas de vacina da rede pública. Para a aquisição deste imunobiológico o Ministério da Saúde investiu R\$ 108.679.994 milhões para a compra de 3.747.586 milhões de doses.

A introdução desta vacina foi possível mediante a política adotada pelo Governo brasileiro em fortalecer o complexo industrial da saúde, ampliando a capacidade de produção de vacinas no país. A tecnologia envolvida é resultado de acordo de transferência entre o Ministério da Saúde, por meio da Fiocruz e o laboratório GlaxoSmithkline (GSK), que vai transferir gradualmente para o Brasil a tecnologia e a fórmula do princípio ativo deste imunobiológico. A transferência completa de tecnologia para o Brasil, com produção da tetra viral 100% nacional, está prevista para 2015.

1. Introdução

As doenças exantemáticas são definidas como agravos infecciosos sistêmicos em que manifestações cutâneas determinadas pela ação direta do micro-organismo ou por seus produtos tóxicos acompanham o quadro clínico.

Dentre as doenças exantemáticas está a varicela, doença aguda e altamente contagiosa, caracterizada pelo surgimento de lesões cutâneas polimorfas podendo ser acompanhada de febre moderada e outros sintomas sistêmicos leves. A doença pode ocorrer durante todo o ano, com picos de incidência nos meses de agosto a novembro.

A transmissão acontece por contato direto, por meio de gotículas e aerossóis da nasofaringe e ou inalação de aerossóis do líquido das vesículas. O período de incubação é de 14 a 16 dias, podendo variar de 10 a 20 dias após o contato. O diagnóstico é clínico-epidemiológico. O período de maior transmissibilidade ocorre no intervalo de um a dois dias antes do surgimento das vesículas e permanece enquanto estas estiverem presentes.

A maioria dos casos de varicela é de doença leve, benigna, embora possam ocorrer complicações levando à hospitalização e, mais raramente, óbito ou sequelas neurológicas permanentes. As principais complicações da doença são as infecções bacterianas secundárias de pele, mais frequentes, bem como otites, pneumonias, meningite e sepsis, causadas principalmente por *Streptococcus* do grupo A e *Staphylococcus aureus*, e o comprometimento visceral causado pelo próprio vírus, manifestando-se com pneumonite, hepatite e meningoencefalite.

A doença está associada ao absenteísmo escolar da criança doente, por sua elevada contagiosidade, o que implica frequentemente na perda de dias de trabalho e de produtividade dos pais e ou cuidadores. E também referente aos custos com medicamentos e internações hospitalares ocasionados pelo o indivíduo doente.

No Brasil, a varicela não é uma doença de notificação compulsória, embora os surtos devam ser notificados às secretarias municipais e estaduais de saúde. No período de 2008 a 2012, foram registradas no Sistema de Internação Hospitalar (SIH-SUS) 45.495 internações por varicela, com uma média anual de 9.099 casos (desvio padrão = 2366,3). Em 2008, foram registradas 11.858 internações e, em 2012, 5.729. Nesse período, observou-se que o número de óbitos foi de 811, sendo que, em 2008, foram 169 e, em 2012, 102. A taxa de mortalidade foi de 0,09 e 0,05, nos respectivos anos. O maior número de hospitalizações concentra-se na faixa etária de 1 a 4 anos, seguido dos <1ano e de 5 a 9 anos, embora o maior número absoluto de hospitalizações seja observado entre crianças, grupo em que se espera o maior número de casos da doença, proporcionalmente.

Estudo de base populacional demonstra que a chance de crianças vacinadas com uma dose desenvolverem varicela moderada ou grave (definida com ≥ 50 lesões de pele) foi 13 vezes menor do que as crianças não vacinadas, além de metade da probabilidade de apresentar complicações da doença. Os indivíduos vacinados foram 67% menos hospitalizados do que indivíduos não vacinados.

No Brasil, a vacina varicela está disponível desde 2000 nos Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais (CRIE) para indivíduos susceptíveis em situação de pré-exposição, para pessoas sem história de varicela e com maior risco de desenvolver doença grave e ou complicações associadas. Também já é utilizada em situação de pós-exposição, para imunocompetentes susceptíveis, comunicantes intra-hospitalares de casos de varicela. Esta vacina está também incluída no Calendário de Vacinação dos Povos Indígenas desde 2002.

Neste contexto, o PNI amplia a oferta de vacinas na rotina de vacinação da criança com a introdução da vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela - atenuada), **exclusivamente**, para as crianças de 15 meses de idade, que já tenham recebido a 1ª dose da vacina tríplice viral.

Após a implantação da vacina tetra viral no calendário de vacinação da criança, o Ministério da Saúde irá monitorar a situação epidemiológica da varicela, visando à definição de qual o melhor período para a inclusão da uma segunda dose com a vacina varicela nesse calendário.

2. Vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela - atenuada)

O Ministério da Saúde adquiriu a vacina tetra viral do laboratório GSK/Fiocruz. As vacinas adquiridas são compostas pelas cepas Schwarz do sarampo, RIT 4385 derivada de Jeryl Lynn da caxumba, RA 27/3 do vírus da rubéola e pela cepa OKA da varicela, como descrito no quadro 1.

A vacina combinada apresenta pó liofilizado para reconstituição com diluente para administração.

As embalagens contêm 10 frascos-ampola mais 10 seringas preenchidas com diluente (0,5 mL) e 20 agulhas para a reconstituição e administração da vacina.

2.1. Forma farmacêutica, apresentação e composição.

Quadro 1 - Forma farmacêutica, apresentação e composição.

LABORATÓRIO PRODUTOR GSK/Fiocruz	COMPOSIÇÃO Cada dose (0,5 mL) da vacina reconstituída
 <p data-bbox="290 1615 584 1765">Vacina GlaxoSmithKline Pó liofilizado para reconstituição com diluente</p>	<p data-bbox="584 1361 1391 1518">Vírus do sarampo atenuado vivo¹ (cepa Schwarz). Vírus da caxumba atenuado vivo¹ (cepa RIT 4385 – derivada da cepa Jeryl Lynn). Vírus da rubéola atenuado vivo² (cepa RA 27/3). Vírus da varicela atenuado vivo² (cepa OKA).</p> <p data-bbox="584 1552 1391 1585">Excipientes*q.s.p. 0,5 mL</p> <p data-bbox="584 1585 1391 1641">* Excipientes: lactose anidra, sorbitol, manitol, aminoácidos e água para injeção.</p> <p data-bbox="584 1641 1391 1675">Resíduos: sulfato de neomicina.</p> <p data-bbox="584 1675 1391 1709">Diluente: água para injetáveis</p> <p data-bbox="584 1709 1391 1742">*1 Produzidos em células de embrião de pinto.</p> <p data-bbox="584 1742 1391 1776">*2 Produzidos em células diploides humanas (MRC-5).</p> <p data-bbox="584 1776 1391 1809">*3 Dose infectante de 50% da cultura celular.</p>

2.2. Indicação da vacina

É indicada para a imunização ativa de crianças contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela. A introdução da vacina tetra viral no PNI ocorre com a administração de uma dose aos 15 meses de idade, para crianças que já receberam uma dose da vacina tríplice viral.

2.3. Esquema vacinal adotado pelo PNI com a introdução da tetra viral na rotina

A vacina será disponibilizada na rotina dos serviços públicos de vacinação em substituição à segunda dose da vacina tríplice viral aos 15 meses de idade, conforme situações apresentadas no Quadro 2:

Quadro 2. Situações para a administração da vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela - atenuada) considerando a história vacinal da criança.

Situações	Conduta	Orientações técnicas
Criança entre 6 e 11 meses de idade, vacinada com tríplice viral em situação de bloqueio vacinal por ocasião de surto de sarampo ou rubéola. Dose não válida para rotina.	Manter o esquema vacinal preconizado. Administrar D1* da tríplice viral aos 12 meses de idade. Agendar a DU** da vacina tetra viral aos 15 meses de idade.	Ao receber estas vacinas, a criança terá uma dose de tríplice viral não válida na rotina e o esquema preconizado (D1 e DU).
Criança com 12 meses de idade não vacinada com tríplice viral.	Administrar a D1 da tríplice viral. Agendar a DU da vacina tetra viral para os 15 meses de idade.	Ao receber estas vacinas, a criança estará vacinada contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela, sem necessidade de doses adicionais de tríplice viral ou de tetra viral.
Criança com 12-13 meses de idade vacinada com tríplice viral.	Agendar a DU da vacina tetra viral para os 15 meses de idade.	Ao receber estas vacinas, a criança terá recebido o esquema preconizado (D1 e DU).
Criança com 12-13 meses de idade, vacinada com D1 da tríplice viral em situação de bloqueio vacinal por ocasião de surto de sarampo ou rubéola.	Agendar a DU da vacina tetra viral aos 15 meses de idade.	A criança ao completar o esquema vacinal terá recebido 1 dose da vacina tríplice viral e 1 dose da vacina tetra viral.
Criança com 14 meses que não recebeu D1 da vacina tríplice viral	Administrar a D1 da tríplice viral. Agendar a DU com a vacina tetra viral com intervalo mínimo de 30 dias entre D1 e DU.	A criança ao completar o esquema vacinal terá recebido 1 dose da vacina tríplice viral e 1 dose da vacina tetra viral.
Criança com 15-23 meses ou mais de idade que não recebeu D1 da vacina tríplice viral	Administrar a D1 da tríplice viral e agendar a D2 da tríplice viral com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.	A criança ao completar o esquema vacinal terá recebido 2 doses da vacina tríplice viral
Criança com 15 meses de idade que recebeu D1 da vacina tríplice viral	Administrar a DU da tetra viral considerando o intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.	A criança ao completar o esquema vacinal terá recebido 1 dose da vacina tríplice viral e 1 dose da vacina tetra viral.
Criança maior de 15-23 meses de idade que recebeu D1 da vacina tríplice viral	Administrar a D2*** da tríplice viral considerando o intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.	A criança ao completar o esquema vacinal terá recebido 2 doses da vacina tríplice viral.
Criança recebeu uma dose da vacina com o componente varicela no serviço privado ou no CRIE ou povos indígenas e tem uma D1 tríplice viral	Administrar D2 da tríplice viral independente da faixa etária, respeitando o intervalo de 30 dias entre as doses.	A criança ao completar o esquema vacinal terá recebido 2 doses da vacina tríplice viral e 1 dose da vacina com o componente varicela.

Criança recebeu uma dose da vacina com o componente varicela no serviço privado ou no CRIE ou povos indígenas e não tem nenhuma dose de tríplice viral	Administrar D1 e D2 da tríplice viral respeitando o intervalo de 30 dias	A criança ao completar o esquema vacinal terá recebido 2 doses da vacina tríplice viral e 1 dose da vacina com o componente varicela.
Criança recebeu duas doses da vacina tetra viral na rede privada	Não administrar nenhuma vacina contendo os componentes sarampo, caxumba, rubéola e varicela	A criança ao completar o esquema vacinal terá recebido 2 doses da vacina tetra viral.

D1* – 1ª dose da tríplice viral.

DU** – corresponde a dose do esquema vacinal para a varicela, representa a segunda dose para os componentes sarampo, caxumba e rubéola.

D2*** - 2ª dose da vacina tríplice viral** (para as crianças onde a vacina tetra viral não está indicada).

2.4. Preparação e administração da vacina tetra viral

A vacina é reconstituída adicionando-se todo o conteúdo da seringa que contém o diluente ao frasco que contém o pó liofilizado com a utilização de uma das agulhas contidas na embalagem do produto. Após adicionar o diluente ao pó, a mistura deve ser homogeneizada em movimento rotatório, até que o pó esteja completamente dissolvido.



A vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto a qualquer partícula estranha e ou aspecto físico anormal. Em qualquer desses casos, a vacina deve ser descartada.

Na administração da vacina tetra viral, recomenda-se trocar a agulha após a reconstituição. Considerar as agulhas disponíveis na embalagem do produto.

2.5. Dose e via de administração

Administrar dose de 0,5 mL, exclusivamente, por via subcutânea, preferencialmente na região deltóide superior do braço ou na região anterolateral superior da coxa.

2.6. Estudos de imunogenicidade e eficácia

É uma vacina segura e bem tolerada, com elevada imunogenicidade contra os antígenos componentes, principalmente nas crianças entre 1 a 12 anos de idade, que apresentam soroconversão de mais de 95% após a administração de uma dose.

Conforme ensaios clínicos, a vacina tetra viral, demonstrou imunogenicidade, com taxas de soro conversão equivalentes a 98% para sarampo, 97% para caxumba, 98% para rubéola e 93% para varicela, observadas quando da administração da vacina varicela e da vacina sarampo, caxumba e rubéola administradas separadamente.

A eficácia global da vacina é de aproximadamente 70% contra a infecção, e de mais de 95% contra as formas graveas da doença.



A vacina tetra viral deve ser administrada, exclusivamente, nas crianças de 15 meses de idade.

2.7. Uso simultâneo com outras vacinas

A vacina tetra viral pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas do PNI, exceto a vacina febre amarela que deve ser administrada com intervalo mínimo de 30 dias. Devem ser utilizadas agulhas, seringas e sítios de administração diferentes.

2.8. Contraindicações

A vacina tetra viral não deve ser administrada a crianças:

- Com hipersensibilidade conhecida a neomicina ou qualquer outro componente da vacina ou que tenham manifestado sinais de hipersensibilidade após administração das vacinas sarampo, caxumba, rubéola e ou varicela;
- Com imunodeficiências primárias ou secundárias.

2.9. Precauções

- Em crianças com doença febril aguda grave a vacinação deve ser adiada. No entanto, a presença de infecção leve, como resfriado, não deve ser motivo para o adiamento da vacinação;
- O histórico de convulsões febris e o histórico familiar de convulsões não constituem contraindicações ao uso da vacina tetra viral. As crianças vacinadas com histórico de convulsão febril devem ser cuidadosamente monitorados, uma vez que no período de 4 a 12 dias após a administração pode ocorrer febre associada ao uso da vacina;
- As crianças que sofreram anafilaxia após a ingestão de ovo devem ser vacinados com extrema precaução e receber o tratamento adequado disponível para anafilaxia caso ocorra essa reação;
- A vacina tetra viral não deve ser usada em pacientes que apresentam problemas raros de intolerância hereditária à frutose, nestes casos a avaliação médica é necessária;
- Antes da utilização da vacina tetra viral em crianças que apresentam ou apresentaram trombocitopenia, avaliar relação risco-benefício cuidadosamente.
- Pacientes que receberam gamaglobulinas humanas ou transfusões de sangue devem adiar a vacinação por no mínimo 3 meses, devido à possibilidade de falha da vacina, resultante dos anticorpos passivamente adquiridos. Nestes casos, observar a faixa etária recomendada para a administração da vacina (15 meses).

2.10. Conservação e Validade

- A vacina deve ser armazenada ao abrigo da luz direta e em temperaturas comprovadamente entre +2 a +8°C;
- O prazo de validade do medicamento é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto;
- Cuidados devem ser adotados no transporte e armazenamento, a fim de manter a integridade da vacina;
- Homogeneizar a suspensão antes da aplicação;
- A vacina não pode ser congelada.



Após a reconstituição, a vacina tetra viral deve ser imediatamente administrada.

2.11. Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação (VEAPV)

A vigilância e o manejo apropriado dos EAPV é essencial para se avaliar a segurança do produto, bem como afastar causas coincidentes indevidamente atribuídas às vacinas, evitando-se o surgimento de possíveis problemas com a introdução da nova vacina para assegurar a manutenção das ações de vacinação e o devido esclarecimento à população.

Estas atividades requerem notificação e investigação rápida do evento adverso que, por ventura, possa ocorrer.

Todos os profissionais da saúde que tiverem conhecimento da suspeita de um EAPV, incluindo erros de imunizações (ou operacionais: problemas na cadeia de frio, erros de preparação da dose ou na via de administração, dentre outros), deverão notificar os mesmos às autoridades de saúde.



Conforme as normas do Programa Nacional de Imunizações, toda suspeita de Eventos Adversos Graves devem ser notificados à CGPNI.

- **Atenção especial** deve ser dada à notificação dos **eventos adversos graves**, os quais deverão ser **TODOS INVESTIGADOS**.

2.11.1. Fluxo de informações para a vigilância dos EAPV

Todos os eventos compatíveis com notificação deverão seguir o fluxo descrito no Manual de Vigilância Epidemiológica de EAPV do Ministério da Saúde.

A notificação é um mecanismo que ajuda a manter ativo o sistema de monitoramento e o estado de atenção permanente do trabalhador de saúde para a detecção dos EAPV. Salienta-se ainda que em qualquer situação epidemiológica, os **EAPV graves deverão ser comunicados dentro das primeiras 24 horas de sua ocorrência, do nível local até o nacional seguindo o fluxo determinado pelo PNI**



É importante destacar que as notificações deverão primar pela qualidade no preenchimento de todas as variáveis contidas na ficha de notificação/investigação de EAPV do PNI.

2.11.2. Eventos adversos pós-vacinação:

Após a primeira dose, indivíduos vacinados com a vacina tetra viral têm maior risco de apresentar febre (22% versus 15%) e exantema semelhante ao sarampo (3% versus 2%) que aqueles vacinados com vacina varicela. Estes sinais se instalam 5 a 12 dias após a vacinação e resolvem-se em poucos dias sem deixar sequelas.

O risco de convulsão febril é discretamente mais elevado após a primeira dose da vacina tetra viral se comparada à monovalente, com um caso a mais para cada 2.500 crianças vacinadas.

Após a administração da segunda dose, não há diferença na taxa de eventos adversos quando se comparam as duas apresentações da vacina varicela (tetra viral ou monovalente).

Eventos adversos do tipo anafilaxia, meningite, herpes zoster grave, encefalite, ataxia, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, pneumonia, trombocitopenia, convulsões e Síndrome de Guillain-Barré estiveram raramente associados temporalmente à administração da vacina varicela monovalente.

Em alguns indivíduos vacinados pode aparecer uma forma modificada da varicela, chamado varicela pós-vacinação. A varicela pós-vacinal é geralmente leve, com menos de 50 lesões na pele, sem febre e menor duração da erupção, que poderia ser visivelmente atípica.

Os principais EAPV associados às vacinas varicela e tetra viral estão descritos no Quadro 3. Para maiores informações sugerimos consultar o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação.

Quadro3. Principais eventos adversos associados às vacinas varicela e tetra viral.

Evento adverso (EAPV)	Descrição	Tempo entre vacinação e EAPV	Frequência	Conduta	Observação
Manifestações locais	Dor	1-2 dias	26%	Observar	-
Manifestações locais	Vermelhidão	A partir do 3º dia	5%	Observar	-
Manifestações locais	Vesículas no local da aplicação	Menos de 2 horas	1% a 3%	Observar	-
Manifestações locais	Maculopapular ou vesicular	5-26 dias	3% a 5%	Observar	-
Manifestações sistêmicas	Febre	5-12 dias	15% (varicela) 22% (tetra viral)	Observar	-
Manifestações sistêmicas	Exantema	5-12 dias	2% (varicela) 3% (tetra viral)	Observar	-
Manifestações sistêmicas	Convulsão febril	5-10 dias	Um caso para cada 2500 crianças vacinadas com a vacina tetra viral na primeira dose	Notificar e avaliar	Sem diferença entre vacina varicela dada simultaneamente com a tríplice viral e tetra viral na segunda dose
Manifestações sistêmicas	Anafilaxia	Primeiras 2 horas	Raramente associadas temporalmente à vacina varicela	Notificar e investigar	Revacinação contraindicada
Manifestações sistêmicas	Meningite, herpes zoster grave, encefalite, ataxia, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, pneumonia, trombocitopenia e Síndrome de Guillain-Barré.	Variado	Raramente associadas temporalmente à vacina varicela	Notificar e investigar	Revacinação contraindicada

Fonte: CGPNI/DEVEP/SVS/MS

3. Registro de dados da vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela - atenuada)

A vacina tetra viral será implantada na vacinação de rotina substituindo a D2 do esquema da vacina tríplice viral. Sendo assim, deve ser registrada como tal.

A) Para aqueles estabelecimentos que utilizam o SIPNI:

A dose aplicada da vacina tetra viral deve ser incluída no registro do vacinado na estratégia **1-Rotina**.

ATENÇÃO: Deve ser realizada a atualização de tabelas do SIPNI da seguinte forma: entrar no site si-pni.datasus.gov.br; fazer o *login* com a senha do SIPNI; e entrar em [REDACTED] / [REDACTED] / [REDACTED]; e fazer o download. Após o download, no próprio SIPNI, entrar no menu [REDACTED] / [REDACTED] / [REDACTED].



O envio da informação seguirá o fluxo de rotina e será mensal, sendo a vacina tetra viral informada juntamente com as outras vacinas de rotina.

B) Para aqueles que utilizam somente o APIWEB.

O registro das doses aplicadas de tetra viral deve ser realizado em boletim diário e por sala de vacina no campo 1 ano, DU.

Ao final do mês os boletins diários devem ser consolidados no boletim mensal e digitados no APIWEB, segundo estabelecimento de saúde.

VACINA	TETRAVIRAL(sarampo, rubéola, caxumba e varicela)				
DOSE	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	TOTAL
DU					

Campos sombreados para alerta do esquema vacinal e faixa etária.

Para mais informações sobre o registro consultar os manuais do SIPNI e do APIWEB.

EM CASO DE EVENTUAIS DÚVIDAS, LIGAR PARA: Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações: (61) 3213-8296 ou 3213-8397
 e-mail cgpni@saude.gov.br

Referências

Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001;345:656--61.

Dissertação de mestrado. ALEXANDRE, G. M. A. VARICELA EM CRIANÇAS: ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES E DOS CUSTOS DA DOENÇA EM UM HOSPITAL
Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 2009;27:4656--61.

Klein N for the Vaccine Safety Datalink MMRV team. Evaluation of MMRV and febrile seizures: updated VSD analyses with chart review results. Presented at the meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices; June 25, 2009; Atlanta, Georgia.

Klein NP, Fireman B, Yih WK, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010.

Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J, et al. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin* 2006;2:205--14.

Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Vacina Tetra viral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela). Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 21. Agosto de 2012.
of Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine. May 7, 2010 / 59(RR03);

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Epidemiológica. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Brasília, 2006. 188 p.: il. Série A. Normas e Manuais Técnicos. ISBN 85-334-1095-6.

RDC nº 61, de 25 de agosto de 2008, ANVISA

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use
Reisinger KS, Brown ML, Xu J, et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics* 2006;117:265--72

Shinefield H, Black S, Digilio L, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:665--9.

Strebel PM, Dayan GH, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2008:2004.

Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 2004;292:351--7.

WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. 2008. WHO/IVB/08.14.

EXPEDIENTE

Ministro da Saúde

Alexandre Padilha

Secretário de Vigilância em Saúde

Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Diretor Adjunto do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações

Carla Magda A.S. Domingues

Coordenação Geral das Doenças Transmissíveis

José Ricardo Pio Marins

Elaboração

Ana Carolina Cunha Marreiros – CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Ana Catarina de Melo Araújo - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Antonia Maria da Silva Teixeira - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Cristiane Pereira de Barros - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Lilliam Elizabeth Soares Souza - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Maria Cristina Antunes Willemann - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Nair Florentina de Menezes - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Regina Célia Mendes dos Santos Silva - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Regina Célia Silva Oliveira - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Sandra Maria Deotti Carvalho - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Sirlene de Fátima Pereira - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Walquiria Gonçalves dos Santos Teles - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Colaboração

Ana Goretti Kalume Maranhão - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Erik Vaz da Silva Leocádio – CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Karla Calvette Costa - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Luana Alves d'Almeida- CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Mara El-Corab Moreira de Oliveira – CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Marcelo Pinheiro Chaves - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Paulo Ricardo Brites Esteves - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Suely Nilsa Guedes de Sousa Esashika - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Vanessa Cristina Fragoso Farias - CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Sugestões, Dúvidas e Colaborações

Endereço: SCS Quadra 04, bloco A, 4º andar

Brasília/DF. CEP 70.304-000

Fones: 61 3213-8296/ 8297. Fax: 61 3213-8341/8385

Endereço eletrônico: cgpni@saude.gov.br

Nos estados: Coordenações Estaduais de Imunizações/Secretarias Estaduais de Saúde

Nos municípios: Secretarias Municipais de Saúde, Postos de Vacinação, Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais