

# Produção de cepas vacinais do vírus da caxumba: uma revisão global

## *Production of mumps vaccine virus strains: a global review*

Recebido em: 10/05/2019

Aceito em: 17/03/2020

**Andressa Dias da SILVA<sup>1</sup>; Letícia Beatriz MATTER<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI).  
Av. Universidade das Missões, 464. Bairro Universitário, CEP 98802-470.  
Santo Ângelo, RS, Brasil. <sup>2</sup>Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.  
Av. Ipiranga, 6681. Bairro Partenon, CEP 90619-900. Porto Alegre, RS, Brasil.  
Email: [lmatter2006@yahoo.com.br](mailto:lmatter2006@yahoo.com.br)

### ABSTRACT

Due to the increased reporting of mumps cases that occurred in 2017 and 2018 in Brazil and worldwide, we considered important to carry out a literature review on the process used to obtain the vaccine strain of the mumps virus and the safety and the efficacy of the vaccine type. The research was performed using scientific articles selected in databases such as LILACS, SciELO, Medline and technical notes from official government institutions. The mumps vaccine strains were obtained by attenuation, involving passages in embryonic eggs and/or cell culture. A literature review of the vaccine strain production showed that the main strains related to mumps vaccines are: Jeryl Lynn, Leningrado-3, Leningrado-3-Zagreb, Urabe and Rubini. The vaccine with the Jeryl Lynn strain showed great protection (83-88%) after two doses, and the lowest rate of adverse reactions among all. Vaccines with the Leningrado-3 and the Leningrado-3-Zagreb strains showed protective efficacy ranging from 87 to 100%, however, cases of aseptic meningitis after vaccination were observed. The vaccine with the Urabe strain is considered very effective, with clinical efficacy of 70-75% with just one dose, but it has a high reatogenic capacity. The vaccine with the Rubini strain, in turn, is the least effective, with 12.4% of effectiveness. The Jeryl Lynn strain is considered one of the safer and more effective alternatives as vaccine strain, with less potential of reactogenicity. The RIT 4385 vaccine strain, derived from the Jeryl Lynn strain, is the strain used for mumps vaccine in Brazil.

**Keywords:** mumps virus; mumps vaccine; mumps vaccine strain.

### RESUMO

Diante do aumento do relato de casos de caxumba ocorridos em 2017 e 2018 no Brasil e no mundo, considerou-se importante realizar uma revisão de literatura sobre o processo usado para a obtenção da cepa vacinal do vírus da caxumba e a segurança e a eficácia do tipo vacinal. A pesquisa foi realizada a partir da literatura selecionada em bases de dados como LILACS, SciELO, Medline e em notas técnicas de Instituições oficiais governamentais. Constatou-se que as cepas vacinais do vírus da caxumba foram obtidas por atenuação, envolvendo passagens em ovos embrionados e/ou cultura de células. Um amplo levantamento bibliográfico da produção das cepas, mostrou que as principais cepas relacionadas às vacinas para a caxumba são: Jeryl

Lynn, Leningrado-3, Leningrado-3-Zagreb, Urabe e Rubini. Destas, a vacina com a cepa Jeryl Lynn apresenta maior proteção (83-88%) após duas doses, além de possuir o menor índice de reações adversas entre todas. As vacinas com as cepas Leningrado-3 e Leningrado-3-Zagreb apresentam boa eficácia protetora que varia de 87-100%, porém, casos de meningite asséptica após a aplicação da vacina foram constatados. Já a vacina com a cepa Urabe é bastante efetiva, tendo eficácia clínica de 70-75% com apenas uma dose, porém, apresenta maior potencial reatogênico. A vacina com a cepa Rubini, por sua vez, é a menos efetiva, apresentando 12,4% de eficácia. A cepa Jeryl Lynn é considerada uma das alternativas mais seguras e eficazes como cepa vacinal, apresentando menor reatogenicidade. A cepa vacinal RIT 4385, derivada da cepa Jeryl Lynn, é a cepa usada nas vacinas para a caxumba no Brasil.

**Palavras-chave:** Vírus da caxumba; vacina da caxumba; caxumba.

## INTRODUÇÃO

A caxumba é uma doença infectocontagiosa aguda de etiologia viral. Seu sintoma mais comum é o edema das glândulas parótidas, podendo apresentar outras manifestações como o comprometimento das gônadas, do pâncreas e do sistema nervoso central. Quando manifestada na infância, a doença apresenta quadro leve e em cerca de 30% dos casos as infecções são assintomáticas (1).

Ao longo dos anos, os programas de vacinação contra a caxumba reduziram o número de casos relatados da doença. Antes do início dos programas de vacinação rotineiros de caxumba nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 186 mil casos eram notificados a cada ano (2), e 95% dos adultos apresentavam marcadores sorológicos de exposição, tendo pico de aquisição na infância. Desde a era pré-vacinal até o fim da década de 1960, os índices da doença reduziram rapidamente e, mais tarde, na década de 1980 houve poucos casos relatados (3).

Em 2001, nos EUA, a doença estava perto de ser eliminada, com uma cobertura vacinal de duas doses na infância; e eram relatados na época menos de 0,1 casos/100.000 habitantes. O mesmo sucesso foi obtido em vários outros países (3, 4). No entanto, nos últimos anos, surtos de caxumba começaram a aparecer mundialmente, envolvendo um alto percentual de pessoas vacinadas. Nos EUA, o número de casos de caxumba relatados saltou de 229 casos de 2012 para 6.366 casos em 2016 (4). No Brasil, não há números nacionais consolidados, mas a vigilância epidemiológica do Estado

de São Paulo apontou um aumento de 215 casos, em 2012, para 7.360 em 2016 (5). Em consonância, houve o desvio da faixa etária de apresentação da doença, para adolescentes/jovens (15-19 anos) e adultos (20-29 anos), a partir de sua reemergência em 2015 (6).

A profilaxia da caxumba é realizada pela vacina tríplice viral, a qual contém os vírus atenuados do sarampo (família Paramyxoviridae, gênero *Morbillivirus*, cepa Schwarz); da rubéola (família Togaviridae, gênero *Rubivirus*, cepa Wistar RA 27/3) e da caxumba (família Paramyxoviridae, gênero *Paramyxovirus*, cepa RIT 4385); ou pela tetravalente, na qual ainda é acrescentado, à tríplice, o vírus atenuado da varicela (vírus Varicela-Zoster, cepa Oka) (7,8).

Em geral, as vacinas contêm produtos imunogênicos que, quando inoculados em um indivíduo, são capazes de gerar imunidade e proteger contra o agente infeccioso numa exposição futura (9). Estes produtos podem ser obtidos pela inativação ou atenuação do agente infeccioso ou, ainda, ser produzidos a partir de partes do agente, obtidas por recombinação genética (10). A imunogenicidade gerada, então, está relacionada à eficácia da vacina, sendo verificada pelas altas taxas de anticorpos no sangue (11).

No caso da caxumba, a vacina é obtida por atenuação do vírus. Em geral, a atenuação de um agente vacinal pode ser conseguida por passagens sucessivas em células, por métodos *in vivo* ou *in vitro*, ou ainda, por cultivo em ovos embrionados de galinha. A meta da vacinação com vírus vivo atenuado é induzir uma resposta imune que se apro-

xime da resposta imune observada após a infecção natural, sem causar reações indesejadas (12). No caso da caxumba, a vacina não pode induzir a neuropatogenia em macacos suscetíveis ao vírus (9).

A eficácia inferior à esperada, da vacina contra a caxumba, é alvo de muitos debates, que apontam para a suspeita de redução na indução da intensidade da imunidade até o surgimento de cepas do vírus modificadas, incapazes de serem detectadas pela imunidade gerada pela vacina (3). Assim, o aumento dos relatos de casos em populações vacinadas, tanto local como mundial, despertou o interesse em realizar uma revisão de literatura sobre o desenvolvimento de cepas para a vacina e a segurança e a eficácia do tipo vacinal.

## MÉTODO

Este estudo é uma revisão de literatura, realizada em artigos científicos, sobre desenvolvimento, imunogenicidade e segurança de diferentes cepas vacinais da caxumba. Para a pesquisa foram utilizadas as bases de dados *Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde* (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), além de referências de órgãos de Saúde, consideradas essenciais para compreender o assunto. Os descritores utilizados foram: vírus da caxumba, vacina da caxumba, *mumps virus* e *mumps vaccine*. Levando em consideração a escassez de artigos recentes relacionados especificamente às cepas vacinais, não foi estabelecida data inicial para a busca. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis em: português, inglês, e russo sobre o assunto. Os critérios de exclusão foram artigos que não tratavam do tema deste estudo e repetição de um mesmo artigo nas diferentes bases de dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A vacina contra a caxumba é obtida por atenuação do vírus. Dependendo do tipo de hospedeiro usado para atenuar e o número de passagens no hospedeiro, a cepa vacinal é obtida, e é caracterizada conforme sua eficácia e segurança. Existem várias cepas vacinais para a caxumba em todo

o mundo (13), porém, nem todas são utilizadas atualmente.

Este artigo faz uma revisão de dados para as cinco cepas de vacina de caxumba mais utilizadas no mundo e a empregada no Brasil.

**Vacina com a cepa Jeryl Lynn.** A cepa Jeryl Lynn foi desenvolvida, nos EUA, pela passagem do vírus original em ovos de galinha embrionados e em culturas de células de embriões de galinha (14). A vacina foi licenciada nos EUA em 1967 e, 25 anos depois, já havia sido administrada a aproximadamente 135 milhões de pessoas em todo o mundo (15).

Estudos têm mostrado que o risco de caxumba aumenta com o tempo decorrido desde a vacinação, sugerindo a diminuição da imunidade induzida pela vacina em até 30% (16). Em geral, a eficácia da vacina com a cepa Jeryl Lynn está entre 64% e 66% para uma dose e 83% e 88% para duas doses de vacina (17). Um estudo realizado em 2011, na Alemanha, mostrou uma taxa de imunogenicidade de 71,3% após a aplicação de uma dose e 94% com a aplicação da segunda dose, após um intervalo de 4 semanas e 12 meses, respectivamente (18).

As vacinas baseadas na cepa Jeryl Lynn são as mais seguras, pois causam menores taxas de meningite asséptica, principal efeito colateral das vacinas contra a caxumba (19, 20).

**Vacina com a cepa Leningrado-3.** A cepa atenuada Leningrado-3 foi desenvolvida na União Soviética na década de 1960, sendo preparada em cultura de células renais de cobaia e em culturas de embriões de codornas japonesas (13).

Estudos com crianças de 3-6 anos mostraram que, após o recebimento da Leningrado-3, ocorre uma eficácia protetora de 91-99% (21); porém, a meningite asséptica pode ocorrer como reação adversa à vacina. Foram identificados na Eslovênia, durante o período de 1979 a 1986, 100 casos de meningite asséptica por 100 mil doses de vacina com a cepa Leningrado-3 (22). Por esta razão, a vacina não ganhou muito destaque fora dos países da União Soviética.

Esta vacina ainda é utilizada em países como Rússia, Vietnã, Ucrânia e Cazaquistão. Em 20 anos

de produção, mais de 100 milhões de doses foram produzidas (23). No entanto, problemas potenciais, como possível neurovirulência, e complicações pós-vacinação (como a meningite asséptica) ainda são foco de pesquisas científicas com o objetivo de amenizá-los (24).

**Vacina com a cepa Lenigrado-3-Zagreb.** A cepa Leningrado-3 foi atenuada na Croácia, por adaptação e passagens do vírus em cultura de células de fibroblastos de embriões de galinha. Ela foi batizada de L-Zagreb, sendo utilizada por muito tempo na antiga Iugoslávia e atualmente está incluída na vacina combinada (sarampo-caxumba-rubéola) da Índia (23).

Estudos realizados na Croácia mostraram uma resposta de 87-100% para a vacina com L-Zagreb, e uma eficácia de 97-100%; porém, foram notificados nove casos de meningite asséptica em 10 mil doses de vacina, no período 1988-1992 (25). Contudo, um estudo realizado na Índia, mostrou uma taxa de 0,9 casos por 100 mil doses de vacina, colocando esta vacina no mesmo patamar de segurança da cepa Jeryl Lynn (26).

Em 1997, um surto de meningite asséptica foi relatado no Brasil após o uso desta cepa em uma campanha de vacinação. Houve uma taxa média de incidência de três casos por 10 mil habitantes durante o pico do surto. O risco de meningite asséptica teve um aumento de cerca de doze vezes, em comparação com o período pré-vacinal (27, 28). Porém, nestes estudos, o vírus da caxumba foi isolado do líquido cefalorraquidiano de apenas um caso de meningite asséptica, e para estabelecer uma associação causal, o isolamento do vírus da vacina em todos os casos é necessário, apresentando-se como uma limitação desses estudos (29).

**Vacina com a cepa Urabe.** A vacina com a cepa Urabe foi licenciada pela primeira vez no Japão, em 1979 e, posteriormente, na Bélgica, na França e na Itália. A cepa é atenuada no âmnio de ovos de galinha embrionados ou em culturas de células embrionárias de galinha (15).

Em 1991, mais de 60 milhões de pessoas em todo o mundo haviam sido imunizadas com esta cepa (15). A eficácia de pelo menos uma dose de

MMR (vacina combinada com vírus do sarampo, caxumba e rubéola) na prevenção de caxumba clínica foi de 70% a 75% para a vacina contendo a cepa Urabe (17). No Reino Unido e no Canadá, estudos mostraram que de 4-6 anos após uma única dose da vacina MMR as taxas de imunogenicidade foram de 85%-93% para a cepa Urabe, em comparação com 81%-85% para a cepa Jeryl Lynn (30,31).

Mesmo com alto grau de imunogenicidade, a vacina MMR contendo a cepa Urabe foi retirada do mercado devido à sua alta reatogenicidade (capacidade da vacina provocar reação adversa), manifestada, principalmente, na forma de meningite asséptica (32).

Na Coreia do Sul, a fração de risco de meningite asséptica atribuída à vacinação com cepas Urabe após seis semanas de exposição foi de 84,6% (33). Resultados semelhantes foram obtidos em estudos no Brasil, que indicaram risco aumentado principalmente a partir da terceira semana de aplicação (17,34).

**Vacina com a cepa Rubini.** A vacina da caxumba com a cepa Rubini foi licenciada na Suíça em 1985. A atenuação desta cepa foi realizada em células de linhagem diplóides humanas WI-38 (fibroblasto de tecido pulmonar), ovos de galinha e células de linhagem diplóides humanas MRC-5 (fibroblasto de tecido pulmonar) (35). Em 1990, mais de 4 milhões de pessoas no mundo haviam sido imunizadas com ela; porém, posteriormente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a retirada desta vacina dos programas de imunização devido à sua baixa eficácia (15).

Alguns estudos forneceram evidências de que a vacina contra a caxumba com a cepa Rubini não confere proteção duradoura contra a doença, mesmo com alta cobertura vacinal. Estudos comparando a eficácia protetora entre diversos tipos de vacina mostraram 12,4% de eficácia para a cepa Rubini em comparação com 75,8% para a vacina com a cepa Urabe e 64,7% para a vacina com a cepa Jeryl Lynn (36). Uma possível explicação para a baixa eficácia da cepa Rubini pode ser o número elevado (>30) de passagens alcançadas no processo de atenuação do vírus (2).

Após outubro de 1992, em Portugal, houve um aumento significativo dos casos de caxumba entre a população vacinada, o que correspondeu ao período em que o país começou a usar apenas a cepa Rubini contra a caxumba (37). Um recente estudo de coorte com base em análise de dados de vigilância nacional mostrou uma situação semelhante na Coréia do Sul entre os anos de 1995-1997 (38).

**A vacina no Brasil.** A vacina contra a caxumba no Brasil está disponível em duas formas: tetravalente e tríplice viral. A forma comumente utilizada no Brasil é a tríplice viral, sendo uma preparação mista liofilizada obtida pela atenuação das cepas Schwarz para sarampo, a cepa Wistar RA 27/3 para rubéola e a cepa RIT 4385 (derivada da cepa Jeryl Lynn) para a caxumba. As cepas são obtidas por propagação em ovos embrionados de galinha (caxumba e sarampo) ou células diploides humanas MRC5 (rubéola) (7).

A primeira dose deve ser administrada a partir dos 12 meses. As vacinações realizadas antes dos 12 meses de idade não são consideradas como parte da série vacinal (6). A segunda dose de MMR deve ser administrada aos 4-6 anos, antes da criança entrar no período escolar (39).

**Eficácia de uma terceira dose.** Estudos de pós-licenciamento determinaram que a eficácia de duas doses de vacina MMR é 10% maior que a aplicação de apenas uma (26). Existem dados limitados sobre a eficácia de uma terceira dose de vacina contra caxumba. Durante os surtos recentes, quando uma terceira dose foi administrada como medida de controle, houve uma redução na incidência da doença (40,41). No entanto, não está esclarecido se

a redução foi um resultado da vacinação da terceira dose ou foi simplesmente o declínio natural da incidência da doença, pois as intervenções ocorreram após o início do pico de ocorrência do surto. A recomendação de uma intervenção com evidências de eficácia insuficientes pode resultar em gastos desnecessários e aumentar o risco de potenciais eventos adversos relacionados à vacina (40).

## CONCLUSÃO

O sucesso histórico das vacinas contra as doenças infecciosas que outrora causavam medo, criou uma sensação enganosa e arriscada de imunidade e segurança inviolável entre o público (42). Nos últimos anos tem aumentado o número de pessoas que hesitam em se vacinar, com receio a possíveis efeitos colaterais, ou descaso aos benefícios que as vacinas têm proporcionado ao longo da história da humanidade. Cabe destacar que a única doença humana erradicada, a varíola, teve seu êxito devido às vacinas, mostrando a grande importância da vacinação.

Estudos precisos detalhando a epidemiologia da caxumba em populações vacinadas ainda são necessários. Embora dados mostrem que as vacinas existentes contra a caxumba não conferem 100% de proteção em situações de surto, a vacinação em duas doses é o melhor método existente para adquirir proteção, tanto individual como comunitária, impedindo a disseminação da doença e evitando a ocorrência de surtos. A vacina aplicada no Brasil contém a cepa RIT 4385 (derivada da cepa Jeryl Lynn) e, até o momento, as vacinas com esta cepa ou suas derivadas têm sido as mais eficazes e seguras, apresentando menor potencial reatogênico.

## REFERÊNCIAS

1. Senanayake SN. Mumps: a resurgent disease with protean manifestations. *Med J Aust.* 2008;189(8):456-459. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2008.tb02121.x
2. Centers for Disease Control and Prevention. In *The Immunological Basis for Immunization Series-Module 16: Mumps.* McLean HQ; Hickman CJ, Seward JF. Atlanta: WHO; 2010.
3. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CGG, Duprex PW. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol.* 2015; 235(2): 242-252. DOI: 10.1002/path.4445.
4. CDCP. Centers for Disease Control and Prevention. *Mumps Cases and Outbreaks* [internet]. Washington D.C. Public Health Foundation; Jun 2016. [atualizado em

- 27 Jun 2016; citado em 15 de Dez de 2017]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mumps/outbreaks.html>
5. BRASIL. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Caxumba: distribuição de surtos, casos e óbitos, segundo ano de início dos sintomas e faixa etária, estado de São Paulo, 2001 a 2018 [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. [atualizado em 01 Mar 2018; citado em 23 de Abr 2018]. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-devigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissaorespiratoria/caxumba/dados/caxumba\\_dados.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-devigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissaorespiratoria/caxumba/dados/caxumba_dados.pdf).
  6. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa sobre mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/25/Nota-Informativa-n---384Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>.
  7. BRASIL. Ministério da Saúde, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Memento Terapêutico 2014. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2014 Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/images/stories/pdfs/outros/mementoterapeutico-2014.pdf>.
  8. Bricks LF, Sato HK, Oselka GW. Varicella vaccines and measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. *J Pediatr*. 2006; 82 (3):101-108. DOI: 10.2223 / JPED.1496.
  9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira. 5ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
  10. Barbosa T, Barral-Neto M. Challenges in the research and development of new human vaccines. *Braz J Med Biol Res*. 2013; 46(2): 103-108. DOI: 10.1590/1414-431X20131873
  11. Kano FS, Vidotto O, Vidotto MC. Vacina de DNA: aspectos gerais e sua aplicação na medicina humana e veterinária. Semina: Ciências Agrárias. 2007; 28(4):709-726.
  12. Cao RG. Vacinas em forma inativada e atenuada contra vírus influenza induzem diferente resposta celular imune e perfil de expressão gênica em crianças [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2013.100 p.
  13. Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhare RM. Mumps outbreaks in Canada and the United States: time for new thinking on mumps vaccines. *Clin Infect Dis*. 2007;45(4):459-466. DOI: 10.1086/520028.
  14. Buynak EB, Hilleman MR. Live attenuated mumps virus vaccine: 1. Vaccine development. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966; 123(3):768-775. DOI:10.3181/00379727-12331599.
  15. WHO. World Health Organization. Expert Committee on Biological Standardization: Forty third report. Geneva: WHO; 1994 (WHO Technical Report Series N°. 840).
  16. Hersh BS, Fine EM, Kay Kent MSW, Cochi SL, Kahn LH, Zell ER, Hays PL, Wood CL. Mumps outbreak in a highly vaccinated population. *J pediatr*. 1991;119(2):187-193. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)80726-7.
  17. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (2): CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
  18. Rümke HC, Loch HP, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, Malfroot A, Helm K, Douha M, Willems P. Immunogenicity and safety of a measles-mumps-rubella-varicella vaccine following a 4-week or a 12-month interval between two doses. *Vaccine*. 2011;29(22):3842-3849. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.02.067.
  19. Santos EM, Sá GRS, Siqueira MM, Martins RM, Camacho LAB, Doellinger VR, Maia MLS. Immune response to the mumps component of the MMR vaccine in the routine of immunization services in the Brazilian National Immunization Program. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(3):335-339. DOI: 10.1590/0074-0276130351.
  20. Beleni AI, Borgmann S. Mumps in the vaccination age: global epidemiology and the situation in Germany. *Int J Environ. Res Public Health*. 2018;15(8):e1618. DOI: 10.3390 / ijerph15081618.
  21. Garaseferian MG, Bolotovskii VM, Shatova LP, Tetova NS. Prevention of mumps in preschool institutions using a live mumps vaccine made from strain L-3. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1988;4: 39-42.
  22. Cizman M, Mozetic M, Radescek-Rakar R, Pleterski-Rigler D, Susec-Michieli M. Aseptic meningitis after vaccination against measles and mumps. *Pediatric Infect Dis J*. 1989; 8(5): 302-308.
  23. Agafonov AP, Piyankov AS, Ryabchikova EI, Agafonova AO, Kozłowski LI, Ginko ZI, Nikolaevich DV, Konstantinovna DO, Viktorovich LV, Augusstovna NH, Viktorovich NS, Nikolaevich SA. Epidemic parotitis. Modern Ideas on the pathogen, clinical, diagnosis, prevention. Novosibirsk: ZAO "Medical-Biological Union"; 2007. 81 p.
  24. Ignatiev GM, Kulak MV, Gayderova LA, Otrashesvskaya Ye. V., Netesova NA, Neverov AA, Otrashesvskaya AV, Yunasova TN. Evaluation of genetic stability Vaccine strain of mumps virus Leningrad-3. *Sci Epidemiol J*. 2010;39(3):28-29.
  25. Tesovic G, Begovac J, Bace A. Aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine. *Lancet*. 1993;341(8859):1541.
  26. Sharma HJ, Oun AS, Abou Bakr SS, Kapre SV, Jadhav SS, Dhare RM, Bhardwaj S. No demonstrable association between the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain and aseptic meningitis in a large clinical trial in Egypt. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(4):347-352. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03121.x.

27. Cunha SS, Rodrigues LC, Barreto ML, Dourado I. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using the Leningrad-Zagreb mumps strain. *Vaccine*. 2002;20(7-8):1106-1112. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00438-8.
28. Silveira CM, Kmetzsch CI, Mohrdieck R, Sperb AF, Prevots DR. The risk of aseptic meningitis associated with the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain following mass vaccination with measles-mumps-rubella vaccine, Rio Grande do Sul, Brazil, 1997. *Int J Epidemiol*. 2002;31(5):978-82. DOI: 10.1093/ije/31.5.978.
29. Kulkarni PS, Phadke MA, Jadhav SS, Kapre SV. No definitive evidence for L-Zagreb mumps strain associated aseptic meningitis: a review with special reference to the da Cunha study. *Vaccine*. 2005;23(46-47):5286-288. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.05.029.
30. Boulianne N, Serres G, Ratnam S, Ward BJ, Joly JR, Duval B. Measles, mumps, and rubella antibodies in children 5-6 years after immunization: effect of vaccine type and age of vaccination. *Vaccine*. 1995;13(16):1611-1616. DOI:10.1016/0264-410X(95)00098-L.
31. Miller E, Hill A, Morgan-Capner P, Forsey T, Rush M. Antibodies to measles, mumps and rubella in UK children 4 years after vaccination with different MMR vaccines. *Vaccine*. 1995;13(9):799-802. DOI: 10.1016/0264-410X(94)00086-3.
32. López-Perea N, Masa-Calles J, Torres MMV, Fernández GA, Echevarría JE, De Ory F, Martínez AMV. Shift within age-groups of mumps incidence, hospitalizations and severe complications in a highly vaccinated population. Spain, 1998-2014. *Vaccine*. 2017;35(34):4339-4345. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.075.
33. Ki M, Park T, Yi SG, Oh JK, Choi B. Risk analysis of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in Korean children by using a case-crossover design. *Am J Epidemiol*. 2003;157(2):158-165. DOI: 10.1093/aje/kwf167.
34. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, Barreto LM. Sale of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a vaccine containing measles, mumps and rubella containing uracil: implications for immunization programs. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5): 24-530.
35. Gluck R, Hoskins JM, Wegmann A, Just M, Germanier R. Rubini, a new live attenuated mumps vaccine virus strain for human diploid cells. *Dev Biol*. 1986;65:29-35.
36. Toscani L, Batou M, Bouvier P, Schlaepfer A. Comparison of the efficacy of various strains of mumps vaccine: a school survey. *Soz Praventiv Med*. 1996;41(6): 341-347.
37. Dias JA, Cordeiro M, Afzal MA, Freitas MG, Morgado MR, Silva JL, Nunes LM, Lima MG, Avilez F. Mumps epidemic in Portugal despite high vaccine coverage-preliminary report. *Euro Surveill*. 1996;1(4): 25-28.
38. Choe YJ, Lee YH, Cho SI. Increasing mumps incidence rates among children and adolescents in the Republic of Korea: age-period-cohort analysis. *Int J Infect Dis*. 2017;57:92-97.
39. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW St, Behrman RE. Nelson, Tratado de pediatria. 19ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
40. Albertson JP, Clegg WJ, Reid HD, Arbise BS, Pryde J, Vaid A, Thompson-Brown R, Echols F. Mumps Outbreak at a University and Recommendation for a Third Dose of Measles-Mumps-Rubella Vaccine-Illinois, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(29):731-734. DOI: 10.15585/mmwr.mm6529a2.
41. Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M, Marin M, Riley J, Feikin DR, Patel M, Quinlisk P. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med*. 2017;377(10):947-956. DOI: 10.1056/NEJMoa1703309.
42. Hochman G. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. *Cien Saúde Col*. 2011;16 (2):375-386.