

Eliseu Alves Waldman^I

Karin Regina Luhm^{II}

Sandra Aparecida Moreira
Gomes Monteiro^{III}

Fabiana Ramos Martin de
Freitas^{IV}

Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização

Surveillance of adverse effects following vaccination and safety of immunization programs

RESUMO

O objetivo da revisão foi analisar aspectos conceituais e operacionais de sistemas de vigilância de eventos adversos pós-vacina. Foram incluídos artigos disponíveis em formato eletrônico, publicados entre 1985 e 2009, selecionados nas bases Medline/PubMed, com as palavras-chave: “adverse events following vaccine”, “adverse events following vaccine surveillance”, “post-marketing surveillance” e “safety vaccine” e “Phase IV clinical trials”, e excluídos aqueles com foco em tipos específicos desses eventos. Foram apontados os principais aspectos que justificam a importância dos eventos adversos pós-vacina em saúde pública, os instrumentos que garantem a segurança das vacinas e as finalidades, atributos, tipos, interpretações de dados, limitações e novos desafios da vigilância de eventos adversos pós-vacina, bem como estratégias para aumentar sua sensibilidade. A revisão é concluída com desafios para os próximos anos, visando à segurança e confiabilidade dos programas de vacinação.

DESCRITORES: Vacinas, efeitos adversos. Programas de Imunização. Ensaio Clínico, Fase IV como Assunto. Vigilância de Produtos Comercializados. Revisão.

^I Departamento de Epidemiologia. Faculdade de Saúde Pública (FSP). Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP, Brasil

^{II} Departamento de Saúde Comunitária. Setor de Ciências da Saúde Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

^{III} Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso. Cuiabá, MT, Brasil

^{IV} Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. FSP-USP. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Eliseu Alves Waldman
Depto de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública da USP
Av. Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira Cesar
01246-904 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: eawaldma@usp.br

Recebido: 13/12/2009
Aprovado: 27/6/2010

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

ABSTRACT

The aim of the review was to analyze conceptual and operational aspects of systems for surveillance of adverse events following immunization. Articles available in electronic format were included, published between 1985 and 2009, selected from the PubMed/Medline databases using the key words “adverse events following vaccine surveillance”, “post-marketing surveillance”, “safety vaccine” and “Phase IV clinical trials”. Articles focusing on specific adverse events were excluded. The major aspects underlying the Public Health importance of adverse events following vaccination, the instruments aimed at ensuring vaccine safety, and the purpose, attributes, types, data interpretation issues, limitations, and further challenges in adverse events following immunization were describe, as well as strategies to improve sensitivity. The review was concluded by discussing the challenges to be faced in coming years with respect to ensuring the safety and reliability of vaccination programs.

DESCRIPTORS: Vaccines, adverse effects. Immunization Programs. Clinical Trials, Phase IV as Topic. Product Surveillance, Postmarketing. Review.

INTRODUÇÃO

As vacinas contribuíram para o controle efetivo de inúmeras doenças infecciosas nas últimas décadas, com expressivo impacto na morbimortalidade na infância.^{16,86,87,94,95,104} O bom desempenho em termos de custo-efetividade e segurança tornou a vacinação componente obrigatório dos programas de saúde pública.^{16,19} Sua avaliação fundamenta-se em elevadas coberturas, eqüidade no acesso e segurança.^{19,31,111}

O sucesso dos programas de imunização cria uma situação paradoxal em países desenvolvidos, pois, à medida que declina a percepção de risco de doenças imunopreveníveis, aumentam os temores de eventos adversos pós-vacinação (EAPV).⁴³ Isso pode diminuir a adesão à vacinação e permitir o ressurgimento de doenças controladas.^{20,21,23,38,48,56,83,94}

A expectativa em relação à segurança das vacinas é elevada por serem utilizadas em pessoas sadias.^{23,37,68} Porém, à semelhança dos demais produtos farmacêuticos, as vacinas não são inteiramente livres de riscos,^{22,38} o que torna sua segurança um dos pressupostos para a elevada adesão aos programas de imunização.²³ Os imunoproliféricos contrastam com classes de medicamentos que possuem esquemas terapêuticos alternativos, pois apresentam poucas opções, uma das exceções é a vacina contra a poliomielite.²³ Embora não haja estimativas precisas de risco, os dados de literatura apontam vantagens significativas na segurança das vacinas se comparadas com outros fármacos.¹⁰⁷

A preocupação com a segurança das vacinas e com a manutenção de elevados níveis de cobertura vacinal fez com que muitos países, com diferentes estruturas de serviços de saúde, criassem sistemas de vigilância

de eventos adversos pós-vacinação (SVEAPV).^{2,46,58,61,68,70,74,97,114} O Brasil dispõe de um dos mais bem-sucedidos programas de imunização e criou um SVEAPV passivo em âmbito nacional em 1998.^{76,106}

Por ser um instrumento de uso relativamente recente e ainda não adotado em muitos países,³⁶ o SVEAPV é pouco conhecido em suas finalidades, estratégias e na necessidade de adequação às peculiaridades dos sistemas nacionais de saúde. O objetivo da presente revisão foi analisar aspectos conceituais e operacionais dos SVEAPV.

Foi realizada revisão de literatura em artigos publicados entre 1985 e 2009 na base Medline/PubMed, com as palavras-chave “adverse events following vaccine”, “adverse events following vaccine surveillance”, “post-marketing surveillance”, “safety vaccine” e “Phase IV clinical trials”. Foram incluídos artigos em português e inglês, disponíveis em formato eletrônico, com foco em: conceitos, características, atributos, limitações e experiências nacionais de SVEAPV. Foram incluídos artigos anteriores a 1985 considerados relevantes e excluídos aqueles que abordavam tipos específicos de EAPV.

RELEVÂNCIA DOS EAPV EM SAÚDE PÚBLICA

Entende-se por EAPV qualquer sinal ou sintoma grave e/ou inesperado e/ou indesejável que ocorra após a vacinação. Pode estar associado à vacina, quando é causado por ela ou precipitado em virtude de uma propriedade que lhe é inerente, mesmo quando aplicada corretamente. Pode decorrer de erro programático, quando resulta do

preparo, manejo ou administração inadequada da vacina, ou ser coincidente, quando surge após a vacinação, mas a associação é apenas temporal, sem nexos causal.¹⁰⁹ Os riscos de EAPV são assinalados desde os primórdios do uso da vacina antivariolosa.³⁵ A primeira legislação com a finalidade de garantir a segurança de imunobiológicos, provavelmente, foi a aprovada nos Estados Unidos, em 1901, após o acidente ocorrido em St. Louis, Missouri, em que 13 crianças faleceram depois de receberem soro antidiftérico contaminado pelo *Clostridium tetani*.⁵³ A frequência e a gravidade dos EAPV associados à vacina contra a varíola justificaram a suspensão do uso em países industrializados antes mesmo da certificação da erradicação da doença.⁶⁷

Na década de 1970, a ampla publicidade dos EAPV associados ao componente *pertussis*, presente na vacina combinada contra a difteria, tétano e coqueluche de célula inteira, induziu a queda da cobertura dessa vacina e o ressurgimento de doenças por ela prevenidas em países como Japão e Suécia.^{3,21,38,48,94}

Situação semelhante ocorreu após estudo de pesquisadores ingleses¹⁰³ que apontou associação entre a vacina contra o sarampo e autismo, não confirmada por estudos posteriores.⁵¹ Houve queda da cobertura da vacina e o ressurgimento do sarampo na Inglaterra.^{59,95}

Epidemias de poliomielite associada ao poliovírus derivado da vacina oral desencadeiam a discussão quanto a mudanças na estratégia de imunização.^{41,49,89}

A incidência e a intensidade dos EAPV variam conforme as características do produto, do vacinado e do modo de vacinação. Frequentemente, são distúrbios leves de rápida resolução, porém raramente podem ocorrer reações de maior gravidade. Os mecanismos dessas reações não são totalmente conhecidos.¹¹⁰

A relevância em saúde pública da segurança dos imunobiológicos fez com que o Departamento de Vacinas e Produtos Biológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) iniciasse o Projeto de Prioridade em Segurança de Vacinas em 1999. Em 2003, estabeleceu-se um amplo sistema para garantir a segurança das vacinas aplicadas em programas nacionais de imunizações.³⁶

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE VACINAS

As vacinas são produtos farmacêuticos que contêm um ou mais agentes imunizantes em diversas formas biológicas e podem incluir componentes dos meios de cultura ou da cultura de células utilizadas no processo de produção, conservantes, estabilizantes e antibióticos.¹¹⁰

O processo de licenciamento de vacinas requer avaliação da sua segurança e eficácia por meio de ensaios pré-clínicos e clínicos (fases I a III).^{26,72,78,108} Esses ensaios apresentam como limitações o tempo

restrito de seguimento, o pequeno número de pessoas estudadas e os critérios rígidos de inclusão no estudo, que dificultam a identificação de EAPV raros, mas potencialmente relevantes.^{7,26,54,100} Somente a partir da comercialização e do amplo uso da vacina é possível conhecer o espectro de EAPV a ela associado e investigar grupos e fatores de risco.^{26,28}

A vigilância de EAPV,⁹⁹ também denominada estudos de fase IV ou de vigilância pós-comercialização,^{28,58} é o instrumento preconizado para acompanhar a segurança das vacinas após a comercialização. O SVEAPV tem origem na farmacovigilância, na década de 1960, após a epidemia de focomelia associada ao uso da talidomida durante a gestação em vários países.^{69,71,111}

Os instrumentos e as ações para a segurança das vacinas incluem, além do SVEAPV: procedimentos de controle de qualidade e cumprimento das especificações; avaliação das tecnologias aplicadas na vacinação, como a qualidade da vacina, estocagem, manejo, administração e descarte de vasilhames e agulhas; identificação e manejo dos riscos relacionados à imunização, criando mecanismos de monitoramento e de pronta resposta à comunidade quanto aos EAPV que gerem dúvidas sobre a segurança de programas nacionais de imunização.^{27,36}

FINALIDADES E ATRIBUTOS DOS SVEAPV

Os SVEAPV têm por finalidade prover informações que permitam a mensuração contínua da segurança de determinada vacina na população acompanhada em tempo oportuno.⁹⁹ Além disso, devem tornar disponíveis aos usuários informações atualizadas sobre reações adversas e contra-indicações,⁵⁸ e fornecer subsídios para o desenvolvimento de procedimentos que garantam a segurança dos programas de imunização.

Entre os objetivos dos SVEAPV, destacam-se:

- detectar, corrigir e prevenir erros programáticos;
- identificar problemas com lotes ou marcas específicas;
- alertar sobre EAPV falsamente atribuíveis a determinada vacina por coincidência de eventos;
- manter a confiança da comunidade no programa pela resposta adequada diante do aumento de percepção de risco de determinada vacina;
- investigar EAPV raros, não identificados nos estudos prévios à licença da vacina, e reações adversas tardias;
- monitorar o aumento da frequência das reações conhecidas;
- identificar fatores de risco associados à EAPV; e

- identificar sinais de possíveis EAPV desconhecidos ou que necessitam ser estudados.^{36,58}

A simplicidade, o baixo custo, a representatividade para evitar decisões equivocadas, a capacidade de identificar casos de EAPV (sensibilidade) e de distingui-los daqueles não associados às vacinas (especificidade) são considerados atributos necessários para que o SVEAPV alcance bom desempenho. Soma-se a isso a capacidade de cumprir as etapas previstas pelo SVEAPV em tempo estabelecido, visando, se necessário, à adoção de medidas de intervenção.^{52,99} Este último atributo é particularmente importante em situações que implicam sério risco à saúde da população, como a do surto de síndrome de Guillan-Barré ocorrido nos Estados Unidos, em 1976, associado à vacinação em massa contra o vírus *influenza* (H1N1),⁹¹ ou quando da identificação de lote(s) muito reatogênico(s), cuja aplicação deve ser suspensa imediatamente.⁹²

As informações mínimas indispensáveis para o bom desempenho de SVEAPV são: o tipo da vacina, a data da aplicação e do início das manifestações, o tipo de serviço e as características da unidade de saúde em que a vacina foi aplicada, as características do vacinado e as manifestações clínicas. Em caso de internação, é necessário saber a duração, as condições de alta e a conduta quanto à continuidade do esquema de vacinação. Devem-se conhecer também as co-morbidades, os antecedentes mórbidos pessoais e familiares e a história anterior de reação à vacina e o tipo de reação.⁹⁹

TIPOS DE SVEAPV

Os SVEAPV podem ser passivos ou ativos. Os sistemas passivos são mais utilizados e baseiam-se na notificação voluntária por profissionais de saúde ou pelo próprio paciente ou responsável.¹⁰⁵ Este tipo de sistema é a opção mais simples e de menor custo, cuja abrangência de bases populacionais amplas possibilita a identificação de eventos raros e do perfil de segurança de vacinas no período pós-licença. Por outro lado, apresentam baixa sensibilidade e fornecem estimativas de risco pouco precisas ao utilizarem como denominador o número de doses de vacinas distribuídas ou aplicadas, o que não define perfeitamente a população exposta.^{58,114}

Em virtude das limitações dos ensaios clínicos em identificar eventos raros e da baixa sensibilidade dos SVEAPV passivos, alguns países desenvolvidos passaram a utilizar sistemas ativos de vigilância.^{42,a} Os SVEAPV ativos monitoram as atividades de vacinação de todos os indivíduos de uma população definida e permitem vincular as manifestações clínicas apresentadas após a vacinação em serviços de saúde

ao tipo de vacina aplicada.⁶ Tal procedimento reduz a subnotificação e permite estimativas mais precisas da incidência de EAPV.²⁴

Entre as alternativas menos complexas do desenvolvimento de SVEAPV ativo, temos o sistema de vigilância ativo para EAPV graves do Canadá (Immunization Monitoring Program Active – Impact), estabelecido em 1990. O Impact é uma parceria entre a Sociedade Canadense de Pediatria e 12 centros pediátricos distribuídos pelo país, responsáveis por 90% das admissões para atendimentos terciários.^a

Outra alternativa simples foi adotada numa área da cidade do Rio de Janeiro, RJ, para avaliar eventos adversos graves pós-vacina tetravalente (DTwP/Hib) após a inclusão dessa vacina entre as de uso rotineiro no Brasil, em 2002, e abrangeu uma coorte de crianças matriculadas em 16 unidades básicas de saúde. Essas unidades constituíam uma área programática dos serviços municipais de saúde do Rio de Janeiro; portanto, formavam uma população bem definida.⁷⁶

Uma estratégia mais complexa de SVEAPV ativo consiste na análise de informações de coortes de indivíduos de áreas delimitadas ou cobertas por provedores de assistência à saúde. Esses provedores dispõem de grandes bases de dados constituídas de prontuários eletrônicos (PE) articulados a registros informatizados de imunização (RII).²⁰ São armazenadas informações sobre vacinação, intercorrências clínicas e outras informações sobre a população-alvo. O registro dos dados em tempo real diminui a subnotificação e o viés de memória²⁴ e disponibiliza denominadores mais precisos para estimativas de risco. Porém, apresenta como limites o custo elevado, a representatividade (que pode ser baixa) e a dificuldade na identificação de eventos muito raros para populações pequenas incluídas no RII.^{20,73,114}

Uma das experiências mais antigas de aplicação dessa estratégia é o projeto Datalink,²⁰ iniciado em 1991, coordenado pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que abrange oito áreas distintas dos Estados Unidos e cerca de 650 mil crianças menores de seis anos (3,5% desse grupo etário).³³

Além de reduzir erros e sub-registros das notificações de EAPV, o uso articulado de RII e PE em SVEAPV ativos pode subsidiar a indicação adequada de imunobiológicos especiais para crianças e de vacinas para adultos. Esse procedimento requer o conhecimento da história vacinal, da avaliação de fatores de risco e da situação de saúde do indivíduo e dos contatos próximos.^{32,44} No entanto, o uso desses sistemas informatizados de saúde implica a adoção de regras rígidas de privacidade.⁷³

^a Canada. Health Canada. Immunization and Respiratory Infections Division – Vaccine safety. Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS) [Internet]. Ottawa; 2010[citado 2010 Out 25]. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/caefiss-eng.php>

Desde 1992, existe na Itália um programa vinculado ao SVEAPV, denominado Green Channel, com o objetivo de prevenir EAPV em indivíduos com história pregressa desses eventos ou que apresentem contra-indicações para iniciar ou dar continuidade a esquemas de vacinação.¹¹³

PADRONIZAÇÃO DAS DEFINIÇÕES DE CASO PARA SVEAPV

É possível estabelecer o perfil de segurança de uma vacina, i.e., a identificação de uma combinação de EAPV, com base em dados do SVEAPV, pois somente alguns eventos, como a febre e reações locais, são comuns à grande maioria das vacinas. Para cada vacina existe uma combinação particular de EAPV.¹²

Existem métodos de análise de dados de SVEAPV que, por meio de estatísticas adequadas, caracterizam o perfil de segurança das vacinas a partir da comparação dos índices de similaridade. Isso permite identificar os padrões de reatogenicidade de diferentes vacinas, com uso de dados relativos ao numerador e comparando a distribuição e os tipos de EAPV.¹⁸

Em virtude da dificuldade de padronizar definições dos EAPV, países como os Estados Unidos e a Austrália seguem a diretriz adotada pela farmacovigilância e utilizam classificações fundamentadas em critérios de gravidade. São considerados graves todos os eventos adversos que resultem em morte, risco à vida, incapacidade permanente ou significativa ou hospitalização.^{70,96,101}

Para estabelecer o perfil de segurança de vacinas é indispensável a padronização das definições de casos de cada EAPV, pois isso permite a comparabilidade dos dados e aumenta a especificidade da vigilância.⁹

O grupo internacional The Brighton Collaboration^b (BC) foi criado com o apoio do CDC, OMS, European Research Program for Improved Vaccine Safety Surveillance (EUSAFEVAC) e por especialistas de vários países em 2000.⁹ Esse grupo apóia a criação de grupos técnicos interessados em desenvolver e aprimorar definições de caso de EAPV e facilita a disseminação e avaliação da qualidade de informações sobre a segurança de vacinas humanas.

O BC propôs-se inicialmente a desenvolver entre 50 e 100 definições de caso padronizadas de EAPV pré e pós-comercialização, incluindo normas de padronização da coleta, análise e apresentação/publicação de dados de segurança das vacinas e metodologia aplicável a sistemas de vigilância passivos e ativos.^{65,66} Dentre os trabalhos publicados, estão as definições de caso padronizadas de evento hipotônico hiporresponsivo, convulsão, febre e nódulo no local da injeção.^{10,11,75,88}

ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A SENSIBILIDADE E ACURÁCIA DE SVEAPV

Algumas estratégias podem aumentar a sensibilidade dos SVEAPV passivos e ativos. Uma delas é a distribuição, após a vacinação, de formulários com informações relativas à EAPV e instruções para que sejam notificadas quaisquer reações que resultem em atendimento médico nas quatro semanas seguintes;⁹⁷ outra é desenvolvimento de um sistema ativo com base em hospitais pediátricos sentinelas, paralelamente à vigilância passiva.²⁰

O uso da Internet para auto-notificação também pode elevar a sensibilidade dos sistemas e foi aplicada recentemente em vacinação de larga escala de militares contra a varíola.^{81,82} Países como Estados Unidos, Canadá, Espanha e Inglaterra recebem notificações de EAPV efetuadas eletronicamente.^{68,114,a}

Na mesma direção, está o relacionamento de RII articulados a bases de dados de admissões hospitalares e atendimentos ambulatoriais, que pressupõe a identificação do cidadão, o registro nacional de internações e a implantação de prontuários eletrônicos na rede de assistência primária, incluindo o registro de vacinas.⁸⁵ Apesar de tais pré-requisitos, a aplicação dessa estratégia mostrou-se factível mesmo em países em desenvolvimento.¹

Campanhas de vacinação em massa são consideradas estratégia efetiva para o controle de doenças como o sarampo e a poliomielite.⁸⁴ Os SVEAPV constituem excelente instrumento para manutenção da credibilidade dessas campanhas,¹¹² assim como uma oportunidade para estudar EAPV raros, pois o elevado número de vacinas aplicadas num curto período aumenta a sensibilidade da vigilância.^{4,29,30,35,93} No entanto, as campanhas constituem situação potencialmente favorável ao aumento da percepção de risco em relação às vacinas,³⁰ podendo existir o aumento de erros programáticos, pois as equipes que participam das campanhas podem ser menos experientes.^{36,84,112}

Novas tecnologias, como o uso de etiquetas com código de barras nas embalagens das vacinas, permitem maior acurácia, facilidade no registro das vacinas aplicadas e identificação do lote utilizado.⁵⁵

INTERPRETAÇÃO DOS DADOS E LIMITAÇÕES

Os dados de vigilância, isoladamente, não são suficientes para estabelecer relação causal entre uma vacina e um EAPV.^{58,77} Investigações complementares são necessárias por meio de estudos observacionais.

Comparados aos ensaios clínicos prévios ao registro das vacinas, os estudos observacionais da fase

^b Brighton Collaboration. Immunize safely [Internet] [citado 2010 Out 25]. Disponível em: <https://brightoncollaboration.org/public.html>

pós-comercialização são mais vulneráveis à influência de fatores de confusão e de vieses, aspecto que deve ser considerado no desenho e na análise desses estudos.^{43,58} A investigação da existência denexo causal entre um determinado EAPV e uma vacina é complexa e pressupõe análise cuidadosa da qualidade e consistência dos dados e da plausibilidade biológica da associação.⁵⁸

São informações relevantes nessas investigações:⁵⁸

- a exata cronologia entre a imunização e o evento;
- a existência de estudos prévios que apontem para associação entre o evento e a particular vacina e se essa associação apresenta plausibilidade biológica;
- a confirmação laboratorial da associação, quando possível (ex.: isolamento do vírus vacinal da febre amarela de indivíduo com quadro clínico compatível com doença viscerotrópica após a vacinação);⁴⁷
- a recorrência do evento na revacinação; e
- ensaios clínicos controlados ou estudos observacionais que apontem maior risco do EAPV investigado entre vacinados, comparativamente aos não vacinados.

A existência de forte associação evento–vacina e a rara ocorrência espontânea desse mesmo evento na população geral não vacinada são subsídios importantes na avaliação da associação causal.^{19,58} Comparando os SVEAPV passivos aos estudos epidemiológicos sobre segurança de vacinas, estes últimos oferecem melhores estimativas da associação, mas são dispendiosos, demorados e limitam-se à avaliação de um único evento.^{14,21,58,98}

Os sistemas passivos e os ativos apresentam baixa especificidade, i.e., identificam eventos adversos coincidentemente associados no tempo com a vacina, sem que exista nexo causal.⁵⁸ Um exemplo é a identificação de alterações no desenvolvimento neuropsicomotor e o aparecimento de doença neurológica em uma criança que está em idade de vacinação.^{7,107}

Além da baixa especificidade, os SVEAPV apresentam como limitações: maior complexidade, comparados à vigilância de doenças com síndromes clínicas bem definidas, pela dificuldade de se estabelecer uma definição de caso;^{52,96} exposições simultâneas a múltiplas vacinas e número elevado de potenciais EAPV a elas associados;⁷⁰ dificuldade de obtenção de informações de re-exposição entre indivíduos que apresentaram EAPV, especialmente em sistemas passivos;⁹⁶ e viés de notificação preferencial dos casos de maior gravidade, diminuindo a representatividade do sistema.⁵⁶

Uma das principais limitações dos SVEAPV, independentemente do tipo, é a baixa sensibilidade para detectar EAPV tardios, especialmente os que se manifestam após quatro semanas da vacinação.^{25,40,60,64}

DIFERENTES EXPERIÊNCIAS DE SVEAPV

A organização de programas de imunização em diferentes países acompanha as respectivas estruturas político-administrativas dos serviços de saúde. Estas, por sua vez, são condicionadas ao grau de desenvolvimento socioeconômico e características sociais, políticas e culturais, assim como ao acesso a diferentes tecnologias.

As vacinas incluídas na rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil são obrigatórias e de acesso universal e gratuito; no Canadá, a vacinação não é obrigatória e cada província desenvolve seu programa de imunização.¹⁵ Na Itália, algumas vacinas aplicadas na infância são compulsórias,⁸ enquanto na Alemanha, os médicos são responsáveis pela indicação das vacinas a serem aplicadas.⁹⁰ Essa diversidade de políticas justifica a adoção de tipos distintos de SVEAPV em cada país.³⁶

Nos Estados Unidos, o SVEAPV teve início em 1986, quando a notificação de EAPV por profissionais de saúde e fabricantes de vacinas tornou-se compulsória.^{37,96,114} Havia dois sistemas de vigilância, um sob a responsabilidade do CDC e o outro do Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória do sistema de saúde norte-americano.^{37,96} Em 1990, com a junção de ambos, criou-se o Vaccine Adverse Event Reporting System, um sistema passivo de vigilância de âmbito nacional, sob a responsabilidade do CDC.¹¹⁴ Ao FDA foi atribuída a função de investigar os lotes de vacinas associados aos eventos adversos graves.^c

No Canadá, o SVEAPV e a farmacovigilância formavam um único sistema até 1987, quando foi criado um SVEAPV passivo denominado Vaccine Associated Adverse Event Surveillance System, com responsabilidade partilhada entre o órgão regulador e o programa de imunização.^a

Na década de 1990 a Austrália implantou um SVEAPV passivo, o Adverse Drug Reactions Advisory Committee, de abrangência nacional, mas com diferenças entre estados ou territórios.⁷⁰ Esse foi um dos primeiros países a implantar um registro informatizado de imunizações na infância para aumentar a cobertura vacinal e aprimorar o SVEAPV. Nele o SVEAPV passivo é complementado por um sistema ativo desenvolvido em unidades sentinelas para casos graves.⁷⁰

Na maioria dos países europeus, o SVEAPV está sob a responsabilidade da agência regulatória de

^c Food and Drug Administration. Vaccine Adverse Event Report System (VAERS). [citado 2002 Out 31]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/vaers/what.htm>

medicamentos da União Européia (European Medicines Evaluation Agency).⁶⁸ Essa agência utiliza os mesmos fluxos e a mesma ficha de notificação da farmacovigilância, o que dificulta a consolidação dos dados por não contemplar informações de interesse específico para a segurança de vacinas.⁶⁸

Nos países da Europa ocidental, o SVEAPV é passivo e heterogêneo. Grande parte desses países possui legislação própria que regulamenta a notificação de EAPV. Entre as principais limitações desse modelo, destacam-se a ausência de definição de caso para tipos específicos de EAPV e a ampla variação na lista de eventos notificáveis.^{68,69}

No Brasil, a primeira experiência de SVEAPV foi promovida no Estado de São Paulo, em 1984.^{13,45,d,e} Em 1998, o Ministério da Saúde implantou um SVEAPV passivo, de âmbito nacional, para garantir a confiabilidade dos imunobiológicos utilizados no PNI.^{76,79,f}

A definição de caso adotada no Brasil focaliza principalmente os eventos com manifestações sistêmicas mais graves; a fonte de informação é a rede básica de serviços de saúde e a hospitalar; e as notificações são efetuadas por ficha específica padronizada.⁷⁹ Desde 2000, as informações são transmitidas e armazenadas eletronicamente a partir de um *software* desenvolvido para essa finalidade.

Apesar de ser uma iniciativa recente e das limitações próprias da vigilância passiva,^{52,105} o SVEAPV brasileiro tem obtido êxito na identificação de vacinas e/ou lotes mais reatogênicos,^{34,92} e de EAPV pouco conhecidos ou, ainda, não descritos, como o ocorrido com a vacina contra febre amarela.¹⁰²

Uma peculiaridade da experiência brasileira é a de que o SVEAPV foi implantado anteriormente à farmacovigilância e não como um dos seus ramos. Seu vínculo é exclusivo com o PNI, sem articulação explícita com a área regulatória do setor saúde (Anvisa), o que a distingue das experiências da Comunidade Européia e dos países da América do Norte.

Iniciativas visando à melhoria da articulação do PNI com a Anvisa, em relação ao SVEAPV, incluem a criação, em 2008, do Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Foi estabelecido um mecanismo de articulação entre a Anvisa, a SVS e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre a farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos no âmbito do SUS e na rede privada.⁷⁹

DESAFIOS

A experiência internacional mostra que o uso de vacinas seguras constitui pressuposto para a manutenção da elevada adesão aos programas de imunização. A vigilância passiva é reconhecida como o principal instrumento de monitoramento da segurança desses imunobiológicos.²⁴ No entanto, a vigilância ativa tem adquirido importância crescente, especialmente em duas situações: a) diante de um evento que pode levar a uma emergência de saúde pública, como uma pandemia de gripe com elevada letalidade;³⁹ e b) quando vacinas que apresentaram eventos adversos graves no passado são reintroduzidas após aperfeiçoamento de suas características de segurança, a exemplo das vacinas contra o rotavírus^{50,80} e a antivariólica.¹⁷ Em tais situações são indispensáveis o desenvolvimento de SVEAPV ativos que permitam a identificação de EAPV praticamente em tempo real.³³

A ampliação das pesquisas sobre a biologia, imunologia e imunopatologia das doenças imunopreveníveis, com a finalidade de aprimorar a compreensão da causalidade e da patogenia dos EAPV, é um dos desafios para os próximos anos.¹⁰⁷

Igualmente complexo será acompanhar a mudança do paradigma que até o presente momento fundamentou o desenvolvimento das vacinas. A maioria das doenças com vacina disponível é infecciosa aguda, geralmente grave, monofásica, que confere imunidade definitiva ou de longa duração após a infecção e passível de prevenção pela indução de altos títulos de anticorpos específicos.¹⁰⁷ As vacinas que seguem esse paradigma, além de efetivas, são de desenvolvimento relativamente simples, característica que favoreceu seu sucesso como intervenção de saúde pública.

A introdução de novas tecnologias em diferentes campos das ciências básicas permite o desenvolvimento de vacinas com características distintas das “vacinas clássicas”.⁵ Além das de uso profilático, existem vacinas com foco em doenças infecciosas pré-existentes, ou de caráter terapêutico para doenças auto-imunes.¹⁰⁷ Tais vacinas são heterogêneas em sua forma, formulação e vias de administração.⁶²

Há ampliação contínua do número de vacinas disponíveis para uso rotineiro e universal, e dos esforços para a elaboração de combinações cada vez mais complexas de antígenos microbianos. Se, por um lado, essas inovações são vantajosas em termos de redução de custos, aumento da cobertura e diminuição da exposição a excipientes freqüentemente apontados como associados

^d Brito G. Sistema de Notificação e de Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinação. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 1991.

^e Freitas FRM. Vigilância de eventos adversos Associados à vacina DPT e preditores de gravidade: Estado de São Paulo, 1984-2001 [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2005.

^f Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação. Brasília, DF; 1998.

a EAPV;⁶³ por outro, elas ampliam a complexidade das combinações de antígenos e dificultam a investigação causal dos EAPV.²⁴

Apesar do conhecimento de longa data do comportamento de cada um dos antígenos separadamente, as novas vacinas combinadas podem induzir respostas imunes quantitativa e qualitativamente diferentes daquelas produzidas por antígenos ou microrganismos únicos.⁵⁷ A avaliação da eficácia e duração da resposta imune promovida por essas novas vacinas e de sua segurança implica um longo e cuidadoso monitoramento.¹⁰⁷

É indispensável a formação de equipes multidisciplinares, com foco em pesquisa clínica, de laboratório e de campo para enfrentar os desafios decorrentes da introdução de novas vacinas e de complexos esquemas de vacinação. Será necessária a criação de bases legais bem definidas e de uma estrutura organizacional que promova a boa articulação entre a área regulatória e o programa de imunização dos sistemas de saúde. Por sua vez, a vigilância de doenças imunopreveníveis deve dar atenção especial à análise do impacto de médio e longo prazo de diferentes estratégias de vacinação, assim como do seu desempenho em termos de risco/benefício.

REFERÊNCIAS

1. Ali M, Cahn GD, Clemens JD, Park JK, von Seidlein L, Minh TT, Thiem DV, et al. The use of a computerized database to monitor vaccine safety in Viet Nam. *Bull World Health Organ.* 2005;83(8):604-10. DOI:10.1590/S0042-96862005000800014
2. Anderson MM, Rone T. Side-effects with Japanese encephalitis vaccine. *Lancet.* 1991;337(8748):1044. DOI:10.1016/0140-6736(91)92707-9
3. André FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine.* 2003;21(7-8):593-5. DOI:10.1016/S0264-410X(02)00702-8
4. Arruda WO, Kondageski C. Aseptic meningitis in a large MMR vaccine campaign (590,609 people) in Curitiba, Paraná, Brazil, 1998. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2001;43(5):301-2. DOI:10.1590/S0036-46652001000500012
5. Bambini S, Rappuoli R. The use of genomics in microbial vaccine development. *Drug Discov Today.* 2009;14(5-6):252-60. DOI:10.1016/j.drudis.2008.12.007
6. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. The risk of seizures after receipt of whole -cell pertussis or measles, mumps and rubella vaccine. *N Engl J Med.* 2001;345(9):656-61. DOI:10.1056/NEJMoa003077
7. Begg N, Miller E. Role of epidemiology in vaccine policy. *Vaccine.* 1990;8(3):180-9. DOI:10.1016/0264-410X(90)90042-K
8. Bonanni P, Bergamini M. Factors influencing vaccine uptake in Italy. *Vaccine.* 2001;20 (Suppl 1):S8-12. DOI:10.1016/S0264-410X(01)00284-5
9. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U, et al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine.* 2002;21(3-4):298-302. DOI:10.1016/S0264-410X(02)00449-8
10. Bonhoeffer J, Menkes J, Gold MS, de Souza-Brito G, Fisher MC, Halsey N, et al. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine.* 2004;22(5-6):557-62. DOI:10.1016/j.vaccine.2003.09.008
11. Bonhoeffer J, Gold MS, Heijbel H, Vermeer P, Blumberg D, Braun M, et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine.* 2004;22(5-6):563-8. DOI:10.16/j.vaccine2003.09.009
12. Bonhoeffer J, Heininger U, Kohl K, Chen RT, Duclos P, Heijbel H et al. Standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI) [editorial]. *Vaccine.* 2004;22(5-6):547-50. DOI:10.1016/S0264-410X(03)00511-5
13. Brito GS. Eventos adversos e segurança de vacinas. In: Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Carvalho LHF, Succi RCM. Imunizações: fundamentos e práticas. São Paulo: Atheneu; 2000. p.43-65.
14. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS, Leal MLF, Nascimento JP, Iguchi T, et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. *Rev Saude Publica.* 2005;39(3):413-20. DOI:10.1590/S0034-89102005000300012
15. Canada. Public Health Agency. Canadian National Report on Immunization, 1996. *Canada Commun Dis Rep.* 1997;23(S4):1-2.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements - United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48(12):241-3
17. Centers for Disease Control and Prevention. Update: cardiac and other adverse events following civilian smallpox vaccination - United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(27):639-42.
18. Chen RT, Harber P. Safety profiles and similarity index: new tools for assessing vaccine safety? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1995;4 (Suppl):S43.
19. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):99-117.
20. Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, Davis RL, Barlow EW, Thompson RS et al. Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics.* 1997;99(6):765-73. DOI:10.1542/peds.99.6.765

21. Chen RT, DeStefano F. Vaccine adverse event: causal or coincidental? *Lancet*. 1998;351(9103):611-2. DOI:10.1016/S0140-6736(05)78423-3
22. Chen RT. Vaccine risks: real, perceived and unknown. *Vaccine*. 1999;17 (Suppl 3):S41-46. DOI:10.1016/S0264-410X(99)00292-3. DOI:10.1016/S0264-410X(99)00292-3
23. Chen RT. Evaluation of vaccine safety after the events of 11 September 2001: role of cohort and case-control studies. *Vaccine*. 2004;22(15-16):2047-53. DOI:10.1016/j.vaccine.2004.01.023
24. Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of immunizations. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4.ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p.1557-81.
25. Classen DC, Classen JB. The timing of pediatric immunization and the risk of insulin-dependent diabetes mellitus. *Infect Dis Clin Pract*. 1997;6:449-54. DOI:10.1097/00019048-199706070-00007
26. Clemens JD, Nacify A, Rao MR, Koo H. Longer term evaluation of vaccine protection: methodological issues for Phase III and Phase IV studies. In: Levine MM, Kaper JB, Rapuoli R, Liu MA, Good MF, editors. *New generation vaccines*. 3. ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p.29-48.
27. Clements CJ, Larsen G, Jodar L. Technologies that make administration of vaccines safer. *Vaccine*. 2004;22(15-16):2054-8. DOI:10.1016/j.vaccine.2004.01.008
28. Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R. Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. Vaccination benefits, risks and safety: the need for a complete picture. *Bull World Health Organ*. 2000;78(2):178-85.
29. Cunha SS, Rodrigues LC, Barreto LM, 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):1106-12. DOI:10.1016/S0264-410X(01)00438-8
30. Cunha SC, Dourado I. MMR mass vaccination campaigns, vaccine-related adverse events, and the limits of the decision making process, in Brazil. *Health Policy*. 2004;67:323-8. DOI:10.1016/j.healthpol.2003.07.008
31. Delamonica E, Minujin A, Gulaid J. Monitoring equity in immunization coverage. *Bull World Health Organ*. 2005;83(5):384-91. DOI:10.1590/S0042-96862005000500016
32. Daley MF, Barrow J, Pearson K, Crane LA, Gao D, Stevenson JM, et al. Identification and recall of children with chronic medical conditions for influenza vaccination. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):e26-33. DOI:10.1542/peds.113.1.e26
33. Davis RL, Kolczak M, Lewis E, Nordin J, Goodman M, Shay DK, et al. Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology*. 2005;16(3):336-41.
34. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for Immunization programs. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):524-30.
35. Duclos P, Delo A, Aguado T, Bilous J, Birmingham M, Kieny MP, et al. Immunization safety priority project at the World Health Organization. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(3):233-9. DOI:10.1016/S1045-1870(03)00038-4
36. Duclos P. A global perspective on vaccine safety. *Vaccine*. 2004;22(15-16): 2059-63. DOI:10.1016/j.vaccine.2004.01.010
37. Ellenberg SS, Braun MM. Monitoring the safety of vaccines: assessing the risks. *Drug Safety*. 2002;25(3):145-52. DOI:10.2165/00002018-200225030-00001
38. Ellenberg SS, Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep*. 1997;112(1):10-20.
39. Evans D, Cauchemez S, Hayden FG. "Prepandemic" immunization for novel influenza viruses, "swine flu" vaccine, Guillain-Barré syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *J Infect Dis*. 2009;200(3):321-8. DOI:10.1086/603560
40. Expanded programme on immunization. Safety of high-titre measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 1992;67(48):357-61.
41. Falleiros-Carvalho LH, Weckx LY. Uso universal da vacina inativada contra poliomielite. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S75-82. DOI:10.1590/S0021-75572006000400009
42. Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Caner P, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet*. 1995;345(8949):567-9. DOI:10.1016/S0140-6736(95)90471-7
43. Fine PEM, Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *Am J Epidemiol*. 1992;136(2):121-35.
44. Fishbein DB, Willis BC, Cassidy WM, Marioneaux D, Bachino C, Waddington T, et al. Determining indications for adult vaccination: patient self-assessment, medical record or both? *Vaccine*. 2006;24(6):803-18. DOI:10.1016/j.vaccine.2005.07.093
45. Freitas FRM, Sato HK, Aranda CMSS, Arantes BAF, Pacheco MA, Waldman EA. Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. *Rev Saude Publica*. 2007;41(6):1032-41. DOI:10.1590/S0034-89102007000600019
46. Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Pérez Rodrigues A. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. *Rev Cubana Med Trop*. 1999;51(3):194-200.
47. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS, Ocran SW, Jabor AV, Rodrigues SG, et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology*. 2001;290(2):309-19. DOI:10.1006/viro.2001.1168

48. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet*. 1998;351(9099):356-61. DOI:10.1016/S0140-6736(97)04334-1
49. Gary HE Jr., Smith B, Jenks J, Ruiz J, Sessions W, J. Vinje J, et al. Failure to detect infection by oral polio vaccine virus following natural exposure among inactivated polio vaccine recipients. *Epidemiol Infect*. 2008;136(2):180-3. DOI:10.1017/S0950268807008321
50. Geier DA, King PG, Sykes LK, Mark R. Geier MR. RotaTeq vaccine adverse events and policy considerations. *Med Sci Monit*. 2008;14(3):PH9-16.
51. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):456-61.
52. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50(RR-13):1-35.
53. Harden VA. National Institutes of Health celebrating 100 year of medical progress. In: Bernstein E, editor. Medical and health annual. Chicago: Encyclopaedia Britannica;1988. p.158-76.
54. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM Jr. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol*. 1997;146(10):789-803.
55. Heijbel H. Improving vaccine safety through the uses of immunisation registers and bar code labelled vaccines. *Vaccine*. 2002;20 (Suppl 1):S75-7. DOI:10.1016/S0264-410X(01)00296-1
56. Heining U. The success of immunization- shovelling its own grave? *Vaccine*. 2004;22(15-16):2071-2. DOI:10.1016/j.vaccine.2004.01.018
57. Insel RA. Potential alterations in immunogenicity by combining or simultaneously administering vaccine components. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;754:35-47. DOI:10.1111/j.1749-6632.1995.tb44436.x
58. Iskander JK, Miller ER, Pless RP, Chen RT. Vaccine safety post-marketing surveillance: the Vaccine Adverse Event Reporting System. Atlanta: US Department of Health and Human Services, CDC, National Immunization Program; 2006.
59. Jansen VAA, Stollenwerk N, Jensen HJ, Ramsay ME, Edmunds WJ, Rhodes CJ. Measles outbreaks in a population with declining vaccine uptake. *Science*. 2003;301(5634):804. DOI:10.1126/science.1086726
60. Jefferson T. Vaccination and its adverse effects: real or perceived. Society should think about means of linking exposure to potential long-term effect. *BMJ*. 1998;317(7152):159-60.
61. Jonville-Béra AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination: a retrospective survey by the French regional pharmacovigilance centres and Pasteur-Mérieux serums and vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(1):44-8. DOI:10.1097/00006454-199601000-00010
62. Kaper JB, Rappuoli R. An overview of biotechnology in vaccine development. In: Levine MM, Kaper JB, Rappuoli R, Liu MA, Good MF, editors. New generation vaccines. 3.ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p.11-17.
63. Kelso JM. The gelatin story. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt 1):200-2. DOI:10.1016/S0091-6749(99)70490-2
64. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St George I, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology*. 1997;8(6):678-80. DOI:10.1097/00001648-199710000-00011
65. Kohl KS, Jan Bonhoeffer J, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heining U, et al. The Brighton Collaboration: enhancing comparability of vaccine safety data. *Pharmacoepidemiol Drug Safe*. 2003;12(4):335-40. DOI:10.1002/pds.851
66. Kohl KS, Magnus M, Ball R, Halsey N, Shadomy S, Farley TA. Applicability, reliability, sensitivity, and specificity of six Brighton Collaboration standardized case definitions for adverse events following immunization. *Vaccine*. 2008;26(50):6349-60. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.09.002
67. Lane JM, Millar JD. Routine childhood vaccination against smallpox reconsidered. *N Engl J Med*. 1969;281(22):1220-4. DOI:10.1056/NEJM196911272812205
68. Lankinen KS, Pastila S, Kilpi T, Nohynek H, Mäkelä PH, Olin P. Vaccinovigilance in Europe: need for timeliness, standardization and resources. *Bull World Health Organ*. 2004;82(110):828-35. DOI:S0042-96862004001100007
69. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2.ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilância; p.1-24.
70. Lawrence G, Menzies R, Burgess M, McIntyre P, Word N, Boyd I, et al. Surveillance of adverse events following immunization: Australia, 2000-2002. *Commun Dis Intell*. 2003;27(3):307-23.
71. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities [letter]. *Lancet*. 1962;1:45. DOI:10.1016/S0140-6736(62)92665-X
72. Levine MM. Vaccines and vaccination in the historical perspective. In: Levine MM, Woodrow GC, editors. New generation vaccines. New York: Marcel Dekker; 1990. p.3-17.
73. Luhm KR, Waldman EA. Sistemas informatizados de registro de imunização: uma revisão com enfoque na saúde infantil. *Epidemiol Serv Saude*. 2009;18(1):65-78.
74. Mansoor O, Pillans PI. Vaccine adverse events reported in New Zeland 1900-5. *N Z Med J*. 1997;110(1048):270-2.
75. Marcy SM, Kohl KS, Dagan R, Nalin D, Blum M, Jones MC, et al. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22(5-6):551-6. DOI:10.1016/j.vaccine.2003.09.007

76. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffe N, et al. Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos associados à vacina combinada DTP/Hib usada no Programa Nacional de Imunizações. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):523-8. DOI:10.1590/S0021-75572007000800008
77. Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 1997;17(6):374-89. DOI:10.2165/00002018-199717060-00004
78. Moher D, Schultz KF, Altman DG; CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendation for improving the quality of reports of parallel group randomised trials. *Ann Intern Medicine*. 2001;34(8):657-62.
79. Monteiro SAMG, Takano OK, Waldman EA. Surveillance for adverse events after DTwP/Hib vaccination in Brazil: sensitivity and factors associated with reporting. *Vaccine*. 2010;28(18):3127-33. DOI:10.1016/j.vaccine.2010.02.059
80. Niu MT, Erwin DE, Braun MM. Data mining in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS): early detection of intussusception and other events after rotavirus vaccination. *Vaccine*. 2001;19(32):4627-34. DOI:10.1016/S0264-410X(01)00237-7
81. Olmsted SS, Grabenstein JD, Jain AK, Comerford W, Giambo P, Johnson P, et al. Use of an electronic monitoring system for self-reporting smallpox vaccine reactions. *Biosecur Bioterror*. 2005;3(13):198-206. DOI:10.1089/bsp.2005.3.198
82. Olmsted SS, Grabenstein JD, Jain AK, Lurie N. Patient experience with, and use of, an electronic monitoring system to assess vaccination responses. *Health Expect*. 2006;9(12):110-7. DOI:10.1111/j.1369-7625.2006.00378.x
83. Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA, De Hart P, Halsey N. Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1981-8. DOI:10.1056/NEJMsa0806477
84. Pless RP, Bentsi-Enchill AD, Duclos P. Monitoring vaccine safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic Issues. *J Infect Dis*. 2003;187 (Suppl 1):S291-8. DOI:10.1086/368049
85. Postila V, Kilpi T. Use of surveillance data in the evaluation of safety of vaccines. *Vaccine*. 2004;22(15-16):2076-9. DOI:10.1016/j.vaccine.2004.01.020
86. Prevots DR, Parise MS, Segatto TC, Siqueira MM, Santos ED, Ganter B, et al. Interruption of measles transmission in Brazil, 2000-2001. *J Infect Dis*. 2003;187 (Suppl 1):S111-20. DOI:10.1086/368030
87. Puffer R, Serrano C. Características de la mortalidad en la niñez. Washington, DC; Pan-American Health Organization; 1973. (OPS Publicación Científica, 262).
88. Rothstein E, Kohl KS, Ball L, Halperin SA, Halsey N, Hammer SJ, et al. Nodule at injection site as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22(5-6):575-85. DOI:10.1016/j.vaccine.2003.09.005
89. Sangrujee N, Cáceres VM, Cochi SL. Cost analysis of post-polio certification immunizations policies. *Bull World Health Organ*. 2004;82(1):9-15. DOI:10.1590/S0042-96862004000100005
90. Schmitt HJ. Factors influencing vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2002;20 (Suppl 1):S2-4. DOI:10.1016/S0264-410X(01)00304-8
91. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailiau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccinations in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110(2):105-23.
92. Silva LJ. Vacinação, segurança de imunobiológicos e direitos do cidadão [editorial]. *Rev Saude Publica*. 1996;30(4):297-8. DOI:10.1590/S0034-89101996000400001
93. Silveira CM, Kmetzsch CI, Mohrtdieck R, Sperb AF, Prevots DRI. 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
94. Smeeth L, Rodrigues LC, Hall AJ, Fombonne E, Smith PG. Evaluation of adverse effects of vaccines: the case-control approach. *Vaccine*. 2002;20(19-20):2611-7. DOI:10.1016/S0264-410X(02)00147-0
95. Smith A, Yarwood J, Salisbury DM. Tracking mothers' attitudes to MMR immunisation 1996-2006. *Vaccine*. 2007;25(20):3996-4002. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.02.071
96. Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. *Vaccine*. 1999;17(22):2908-17. DOI:10.1016/S0264-410X(99)00132-2
97. Sokhey J. Adverse events following immunization: 1990. *Indian Pediatr*. 1991;28(6):593-607.
98. Stetler HC, Mullen JR, Brennan JP, Livengood JR, Orenstein WA, Hinman AR. Monitoring system for adverse events following immunization. 1987;5(3):169-74. DOI:10.1016/0264-410X(87)90094-6
99. Thacker SB, Berkelman RL. Surveillance of medical technologies. *J Public Health Policy*. 1986;7(3):363-77. DOI:10.2307/3342463
100. Tacket CO, Kotloff KL, Rennels MB. Initial clinical evaluation of new vaccine candidates: investigators' perspective of Phase I and II clinical trials of safety, immunogenicity, and preliminary efficacy. In: Levine MM, Kaper JB, Rapuoli R, Liu MA, Good MF, editors. New generation vaccines. 3.ed. New York; Marcel Dekker; 2004. p.19-28.
101. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun M, et al. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):287-94.
102. Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VLRS, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet*. 2001;358(9276):91-7. DOI:10.1016/S0140-6736(01)05326-0

103. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351(9103):637-41. DOI:10.1016/S0140-6736(97)11096-0
104. Waldman EA, Silva LJ, Monteiro CA. Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera. In: Monteiro CA. *Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças*. 2a. ed. São Paulo: Hucitec, Nupens/USP; 2000. p.195-244.
105. Waldman EA. Usos da vigilância e da monitorização em saúde pública. *Inf Epidemiol SUS*. 1998;7(3):7-26.
106. Waldman EA. Elevadas coberturas, equidade e segurança: desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11 (Suppl 1):129-32.
107. Ward BJ. Vaccine adverse events in the new millenium: is there reason for concern? *Bull World Health Organ*. 2000;78(2):205-15.
108. Weijer C, Lanata CF. Ethical consideration in the conduct of vaccine trials in developing countries. In: Levine MM, Kaper JB, Rapuoli R, Liu MA, Good MF, editors. *New generation vaccines*. 3.ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p.49-55.
109. World Health Organization. *Immunization safety surveillance: guideline for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization*. Manila; 1999.
110. World Health Organization. *Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization*. Geneva; 2002.
111. World Health Organization. *The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products*. Geneva; 2002. *Pharmacovigilance in drug regulation*; Chapter 4.
112. World Health Organization. *Safety of mass immunization campaigns*. Geneva: WHO Department of Vaccines and Biologicals; 2002.
113. Zanoni G, Nguyen TMD, Valsecchi M, Gallo G, Tridente G. Prevention and monitoring of adverse events following immunization: the "Green Channel" of the Veneto region in Italy. *Vaccine*. 2003;22(2):194-201. DOI:10.1016/S0264-410X(03)00566-8
114. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), USA, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ*. 2003;52(1):1-24.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.