



Vacinação

Atualização Junho 2011

Índice

Síntese	5
A vacinação e seu impacto sobre o desenvolvimento neurológico da criança	9
SUSAN L. HYMAN, PHD., OUTUBRO 2005	
Autismo e vacinação	14
ERIC FOMBONNE, MD, FRCPSYCH, JULHO 2006	
Práticas atuais de vacinação e seus efeitos sobre o desenvolvimento social e afetivo na primeira infância (do nascimento aos 5 anos de idade)	23
SCOTT A. HALPERIN, MD, OUTUBRO 2004	
Vacinação infantil	33
LANCE E. RODEWALD, MD, JUNHO 2014	
Vacinação: Comentários sobre MacDonald, Halperin e Rodewald	40
DAVID M. SALISBURY, CB FRCP FRCPC FFPH, OUTUBRO 2005	
Vacinação de rotina em crianças pequenas	45
NONI E. MACDONALD, MD, MSC FRCPC, AGOSTO 2004	

Tema financiado por:



Síntese

Qual é sua importância?

A vacinação é um *serviço clínico preventivo* recomendado a praticamente todas as crianças do mundo. A administração adequada de uma vacina em dose única ou em uma série de doses geralmente confere uma imunização duradoura. As vacinas interrompem a circulação da bactéria ou do vírus que causa a doença, o que significa proteção não apenas para a criança vacinada, mas também, potencialmente, para indivíduos que não foram vacinados.

Historicamente, as doenças infecciosas eram uma fonte significativa de doenças infantis, resultando muitas vezes em deficiência e até mesmo em morte. Por essa razão, os programas de vacinação para a primeira infância constituem uma das *histórias de maior sucesso na saúde pública* do século XX. Por meio da vacinação, a varíola e a poliomielite foram erradicadas no Ocidente e os casos de sarampo foram reduzidos em mais de 99%. No Canadá, os programas de vacinação reduziram a frequência das doenças visadas (difteria, tétano, coqueluche, caxumba, rubéola etc.) em mais de 90%.

O que sabemos?

Nos Estados Unidos e no Canadá, as crianças vêm sendo *protegidas por programas de rotina* contra 12 doenças que podem ser evitadas pelas vacinas: difteria, tétano, coqueluche, poliomielite, hepatite B, doença por *haemophilus influenzae* invasivo – uma doença invasiva que pode provocar uma ou diversas síndromes clínicas, entre as quais meningite ou pneumonia –, doenças invasivas causadas por pneumococo, sarampo, caxumba, rubéola, catapora e gripe.

De modo geral, todas essas doenças são graves e podem ser fatais, ao passo que os *efeitos adversos das vacinas*, quando se manifestam, são geralmente mais amenos, e podem consistir em desconforto localizado, inflamação no local da injeção e febre baixa ou vermelhidão. Para tirar proveito dos benefícios dessas vacinas, as crianças devem ser vacinadas no momento certo. No Canadá, o Comitê Consultivo Nacional sobre Vacinação recomenda que todas as crianças sejam vacinadas aos 2, 4, 6 e 18 meses de vida.

Infelizmente, os *programas de vacinação* são vítimas de seu próprio sucesso. À medida que as doenças evitadas pelas vacinas tornam-se mais raras, a população passa a temê-las cada vez menos. Os raros efeitos adversos das vacinas tornam-se mais frequentes em comparação com as doenças e suas manifestações agora são menos comuns. Consequentemente, os pais passam a temer as vacinas administradas a crianças saudáveis mais do que as próprias doenças que elas previnem, que não chegaram a conhecer.

Neste momento, uma das *alegações mais controversas* é a possível associação entre a vacinação infantil e o autismo. Duas hipóteses foram colocadas: uma relação entre a vacina Tríplice Viral (contra rubéola, sarampo e caxumba) e o autismo; e a exposição de bebês a quantidades excessivas de tiomersal – um agente químico à base de mercúrio utilizado para estabilizar a vacina.

Ao longo dos últimos anos, diversos estudos examinaram a hipótese da relação entre a vacina Tríplice Viral e autismo. Até hoje, nenhum estudo epidemiológico encontrou qualquer *associação entre autismo e a vacina Tríplice Viral*. Recentemente, o Instituto de Medicina fez uma revisão dos estudos ligados a essa hipótese e concluiu que as evidências encontradas favoreciam sua rejeição. Além disso, são realizadas regularmente avaliações sistemáticas da segurança das vacinas e não foi assinalado nenhum caso de autismo como possível efeito adverso da vacina contra o sarampo ou da vacina Tríplice Viral.

O acompanhamento de crianças expostas a doses importantes de metil-mercúrio não mostrou nenhum aumento na incidência do autismo. (Cabe observar que o tiomersal nunca foi utilizado na vacina Tríplice Viral e que atualmente a maioria das vacinas é formulada sem tiomersal).

Diversos estudos epidemiológicos testaram essas hipóteses e demonstraram que o aumento da incidência do autismo e dos problemas a ele ligados – transtornos globais do desenvolvimento, também denominados transtornos invasivos do desenvolvimento – podia ser atribuído a mudanças no diagnóstico, a modificações de critérios de diagnóstico, ao aperfeiçoamento da detecção do autismo nas populações e a maior sensibilização dos profissionais e do público com relação a esse problema. Uma vez que os dados epidemiológicos atuais indicam que a vacina Tríplice Viral não está ligada a um aumento do autismo na população, considera-se que o risco neurológico e os demais riscos graves conhecidos dessas doenças evitáveis são significativamente mais importantes do que o risco representado pela vacina.

O que pode ser feito?

Educação

Os pais e as pessoas responsáveis pela vacinação devem estar conscientes da importância de manter em dia a vacinação de seus filhos e de seus pacientes. No entanto, o próprio sucesso da vacinação infantil envolve um desafio: comunicar aos pais a importância de proteger seus filhos, ainda que as doenças visadas pelas vacinas já não se manifestem mais. Consequentemente, é preciso que os programas de vacinação tenham um caráter mais educativo e tranquilizem os pais quanto às doenças e às vacinas, fornecendo-lhes informações baseadas em evidências que lhes permitam tomar decisões conscientes sobre a vacinação de seus filhos.

A pesquisa demonstrou que alguns fatores podem *melhorar as taxas de vacinação*. Esses fatores incluem lembretes em momentos específicos, material educativo de qualidade destinado aos pais, unidades de saúde abertas após os horários habituais e aos finais de semana, monitoramento da vacinação, administração de diversas vacinas múltiplas em uma mesma consulta, fornecimento constante de vacinas, educação multidisciplinar para os profissionais envolvidos com a vacinação e eliminação de obstáculos financeiros à vacinação. As *intervenções baseadas em evidências* variam de sistemas simples de lembretes até atividades de melhoria de qualidade realizadas pelos profissionais que realizam a vacinação. Atualmente os pais também têm acesso a informações em livros e sites dedicados à educação sobre vacinação e sobre doenças que podem ser evitadas pelas vacinas.

No Reino Unido, são realizadas pesquisas rotineiras para verificar a atitude dos pais e dos profissionais da saúde. Além disso, todos os materiais de promoção da vacinação são submetidos previamente a inúmeros testes e seu impacto é avaliado. Essas modalidades de *pesquisa operacional sobre a vacinação* ganharão maior importância, uma vez que os programas de vacinação enfrentam pressões cada vez maiores, principalmente no que diz respeito às dúvidas sobre a necessidade e a segurança da vacinação.

Melhoria do acesso

No Canadá, a responsabilidade pelo atendimento à saúde cabe às províncias. Cada província e cada território decidem quais vacinas serão financiadas, o que gera confusão e injustiças no país. Consequentemente, o conjunto das vacinas recomendadas pelo NACI (*National Advisory*

Committee on Immunization - Comitê Nacional Consultivo sobre Vacinação) não está acessível a todas as crianças e a todos os bebês, o que acarreta o risco de problemas como a surdez decorrente de meningite causada por infecção por pneumococo. Portanto, é necessário um *programa nacional de vacinação* para nivelar o acesso a todas as vacinas recomendadas pelo NACI, protegendo todas as crianças canadenses contra as complicações potenciais das doenças que podem ser evitadas pelas vacinas.

Monitoramento da segurança das vacinas

Para otimizar a proteção das crianças, os profissionais envolvidos com programas de vacinação devem certificar-se de administrar as vacinas mais seguras, mais eficientes e mais adequadas, e no momento certo. Em 1994, o Health Canada implementou o *Advisory Committee on Causality Assessment* - ACCA (Comitê Consultivo sobre Avaliação de Causalidade) - um comitê de especialistas encarregado de monitorar a segurança das vacinas no Canadá, avaliando os casos de eventos graves ligados a vacinas registrados no país. O *Health Canada* financia também um *sistema de vigilância ativa* denominado IMPACT (*Immunization Monitoring Program, ACTive* - Programa de Monitoramento de Impacto) - um programa de vigilância ativa dos efeitos adversos associados às vacinas. Dirigida pela Sociedade Canadense de Pediatria, essa rede compreende 12 hospitais pediátricos no Canadá, que representam mais de 90% dos leitos de atendimentos pediátricos terceirizados e funcionam como hospitais locais para 45% da população pediátrica no país.

No âmbito internacional, a Organização Mundial da Saúde criou, em 1999, o Comitê Consultivo Global sobre Segurança de Vacinas com a tarefa de reagir com rapidez, eficiência e rigor científico diante de problemas de segurança ligados a vacinas que possam acarretar impacto mundial.

Política e infraestrutura

As vacinas têm um potencial considerável para evitar o sofrimento e a morte de crianças. Esse potencial será cada vez maior à medida que novas vacinas sejam desenvolvidas e que outras sejam aperfeiçoadas. Entretanto, para que esse potencial seja alcançado, será preciso estabelecer cuidadosamente as recomendações necessárias para políticas de vacinação e uma infraestrutura de prestação do serviço que seja capaz de desempenhar os papéis essenciais dos programas de vacinação, a saber: financiar a aquisição de vacinas, garantir a utilização de estratégias baseadas em evidências para elevar os níveis de cobertura, monitorar os níveis de cobertura e a segurança das vacinas e supervisionar as doenças que podem ser evitadas por elas.

A vacinação e seu impacto sobre o desenvolvimento neurológico da criança

Susan L. Hyman, PhD.

University of Rochester, EUA

Outubro 2005

Introdução

A vacinação tem reduzido significativamente os casos de invalidez infantil que podem ser atribuídos a complicações neurológicas provocadas por infecções, tais como a síndrome da rubéola congênita, a meningite por *haemophilus influenzae*, o sarampo, a meningoencefalite e os efeitos tardios do sarampo (panencefalite esclerosante subaguda), entre outras. Com a diminuição da prevalência dessas doenças infecciosas, as complicações reais e potenciais ligadas ao desenvolvimento neurológico provocadas pela própria vacinação tornaram-se mais preocupantes para as famílias.^{1,2} Há estudos que estabelecem uma conexão clara entre efeitos colaterais mínimos, como convulsões febris benignas, e as vacinas DTP (contra difteria, tétano e coqueluche) e a Tríplice Viral (contra sarampo, rubéola e caxumba).³ As alegações mais graves que pesam sobre as vacinas estão associadas ao autismo.

Do que se trata

Um aumento da prevalência de deficiências na infância devido ao tipo ou à quantidade de vacinas administradas seria um problema grave de saúde pública. Também haveria um problema grave se as taxas de vacinação caíssem, e se a preocupação com efeitos colaterais potenciais não comprovados cientificamente acabasse por acarretar o reaparecimento de doenças infantis que podem ser evitadas por meio de vacinas. Este artigo descreve a controvérsia que atualmente relaciona as vacinas ao autismo.

Problemas

As causas biológicas do autismo não são conhecidas, mas evidências indicam um forte componente genético modificado por fatores ambientais. Eis as questões que ligam a vacinação aos transtornos do espectro autista: 1) A prevalência dos sintomas do autismo modificou-se com a introdução de novas vacinas? 2) Seria possível estabelecer um vínculo entre as vacinas

administradas aos 2 anos de idade e uma regressão dos comportamentos sociais e da linguagem observados em cerca de um terço das crianças autistas? 3) As crianças autistas apresentam mais sintomas gastrointestinais e, em caso positivo, esses sintomas estão ligados à vacinação? 4) Se não se trata da resposta do sistema imunológico ao antígeno viral, seria possível que, em certas vacinas, os aditivos, como o tiomersal, provocassem uma resposta do sistema imunológico ou uma reação tóxica capaz de danificar o cérebro?

Contexto de pesquisa

As avaliações pré-comercialização das vacinas tipicamente avaliam os efeitos agudos observados dois ou três meses após a vacinação.⁴ Os dados clínicos permitem identificar raros efeitos secundários quando as vacinas foram aplicadas a um grande número de crianças. Tomemos, por exemplo, a oclusão intestinal denominada intussuscepção associada à vacina contra o rotavírus, que resultou na retirada da vacina do mercado.⁵ Em uma série de casos clínicos, foi relatado um histórico de perda nas etapas de desenvolvimento e o aparecimento de sintomas gastrointestinais em 12 crianças com autismo após a vacinação contra sarampo, rubéola e caxumba (Tríplice Viral).⁶ Duas linhas de investigação foram adotadas: a primeira buscou evidências de infecção viral ou de transtorno imunológico após a vacinação de crianças autistas,^{7,8} e a segunda procurou encontrar evidências epidemiológicas que comprovassem ou refutassem a associação entre os programas de vacinação e a prevalência do autismo em um nível da população.^{9,10} Uma segunda hipótese sugere que a exposição ao mercúrio nos períodos pré ou pós-natal¹¹ resultaria em lesões cerebrais que, no caso de sujeitos suscetíveis, levariam ao autismo. Trata-se de uma hipótese distinta, uma vez que o agente de conservação tiomersal, que contém etilmercúrio, nunca esteve presente na vacina Tríplice Viral.

Resultados de pesquisa

Um segundo estudo de uma série de casos clínicos envolvendo 42 crianças que sofrem de deficiências de desenvolvimento – entre os quais, 40 casos de transtornos do espectro autista – avaliadas com relação a sintomas gastrointestinais revelou um aumento da prevalência da hiperplasia linfonodular – uma dilatação de zonas do intestino que produzem as células que combatem a infecção.⁷ É possível que se trate de uma reação a infecções não específicas ou, no caso de autistas, de anomalias imunológicas particulares do intestino.¹² Os primeiros relatos sobre a reação dos anticorpos ao vírus do sarampo baseavam-se em uma tecnologia não específica.

^{4,13,14,15} A possibilidade de o vírus do sarampo ligado à cepa da vacina afetar o intestino de maneira

seletiva continua sendo objeto de controvérsias. O vírus do sarampo pode persistir em múltiplos tecidos celulares com a finalidade de manter a resposta imunológica. Há controvérsias em torno da relação entre a doença gastrointestinal e a reação imunológica diante de antígenos inoculados em conjunto, tais como a vacina Tríplice Viral⁸ ou as infecções virais seqüenciais naturais.¹⁶ De acordo com dados biológicos, as três vacinas administradas de uma só vez não alteram a resposta imunológica, e as vacinas atuais são menos antigênicas do que aquelas utilizadas anteriormente.

¹⁷ O componente gastrointestinal dos transtornos autistas poderia ser um fenômeno independente. Os estudos têm relatado refluxo gastroesofágico, aumento da permeabilidade do intestino e intensificação das secreções pancreáticas.¹⁸ A controvérsia persiste em torno da importância biológica ou causal da doença gastrointestinal, assim como da observação subjacente, uma vez que as crianças autistas não buscam atendimento médico com maior frequência do que as demais crianças devido a esse tipo de problema gastrointestinal.¹⁹

Os dados epidemiológicos têm-se concentrado no exame do aumento da prevalência de autismo consecutivo à introdução da vacina Tríplice Viral na Califórnia, na Finlândia e no Reino Unido.^{2,9,10} Não foi identificada nenhuma relação entre o aumento da taxa de autismo e o momento em que a vacina foi introduzida. Na França e no Reino Unido, os relatos de regressão ou de sintomas gastrointestinais em crianças autistas não mostram alterações.^{20,21,22,23} Um estudo recente sobre as taxas de autismo na Dinamarca entre crianças que receberam a vacina Tríplice Viral mostrou que essas taxas de incidência eram comparáveis às verificadas entre crianças não-vacinadas.

Conclusão

Até este momento, os estudos epidemiológicos não confirmaram o vínculo entre a vacina Tríplice Viral e o autismo na população. Evidências com base em estudos que examinam os fatores virais, histológicos e imunológicos não confirmam nem tampouco refutam a possibilidade de raros casos de associação.^{14,15} O Instituto de Medicina não identificou provas da associação entre o agente de conservação tiomersal e o autismo com base nos dados disponíveis, mas observou que o mercúrio é uma neurotoxina conhecida e que há necessidade de dados suplementares para examinar o potencial desse agente, nas doses presentes nas vacinas, para causar sintomas ligados ao desenvolvimento neurológico.^{14,15}

Com base no possível potencial nocivo e na existência de alternativas mais seguras em matéria de vacinas sem agente de conservação, o tiomersal foi retirado das vacinas atualmente administradas às crianças, enquanto são realizadas pesquisas suplementares. Os pesquisadores

não sugeriram mudanças no calendário atual de vacinação.

Implicações para as perspectivas de políticas e de serviços

Historicamente, as doenças infecciosas têm sido uma causa importante de enfermidade e mortalidade infantil. Para prevenir sua recorrência, é desejável um alto nível de imunidade na população. Assim sendo, há regras de vacinação no momento de ingressar na escola. Uma vez que os dados epidemiológicos indicam que a vacinação com a Tríplice Viral não está associada a um aumento da incidência de autismo na população, o risco neurológico conhecido e outros riscos graves dessas doenças evitáveis são considerados superiores ao risco representado pela vacina. Não há dados que indiquem que separar os componentes da vacina diminui a possibilidade de efeitos neurológicos secundários. O tiomersal foi retirado das vacinas contra difteria, tétano e coqueluche (DTP), *Haemophilus influenza* e hepatite. As iniciativas atuais que visam determinar a prevalência do autismo, tais como os centros financiados pelo Centro para o Controle de Doenças (CDC) nos Estados Unidos, devem estar capacitadas a informar se as taxas de diagnósticos de transtornos do espectro autista diminuirão com a retirada do tiomersal das vacinas administradas aos bebês de forma rotineira.

Referências

1. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJT, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(12):1127-1134.
2. Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002;110(5):957-963.
3. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F, Chen RT, Immanuel V, Pearson JA, Vadheim CM, Rebolledo V, Christakis D, Benson PJ, Lewis N. The risk of seizures after receipt of whole cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *New England Journal of Medicine* 2001;345(9):656-661.
4. Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2002;13(3):205-214.
5. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: Summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110(6):e67.
6. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351(9103):637-641.
7. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, O'Leary JJ, Berelowitz M, Walker-Smith JA. Enterocolitis in children with developmental disorders. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95(9):2285-2295.
8. Wakefield AJ, Montgomery SM. Measles, mumps, rubella vaccine: through a glass, darkly. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews* 2000;19(4):265-283.
9. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: No epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353(9169):2026-2029.

10. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2001;285(9):1183-1185.
11. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Medical Hypotheses* 2001;56(4):462-471.
12. Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, Davies SE, Wakefield AJ, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG complement deposition in children with regressive autism. *Molecular Psychiatry* 2002;7(4):375-382.
13. Halsey NA, Hyman SL, Conference Writing Panel. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: Report from the new challenges in childhood immunization conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics* 2001;107(5):e84.
14. Stratton K, Gable A, Shetty P, McCormick MC, eds. *Immunization safety review: Measles-mumps-rubella vaccine and autism*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
15. Stratton K, Gable A, McCormick MC, eds. *Immunization safety review: Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
16. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999;116(4):796-803.
17. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, Gellin BG, Landry S. Addressing parents' concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002;109(1):124-129.
18. Quigley EMM, Hurley D. Autism and the gastrointestinal tract. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95(9):2154-2156.
19. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *British Medical Journal* 2002;325(7361):419-421.
20. Taylor B, Miller, E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: Population study. *British Medical Journal* 2002;324(7334):393-396.
21. Fombonne E, DuMazaubrun C, Cans, C, Granjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997;36(11):1561-1569.
22. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001;108(4):e58.
23. Kaye JA, Melero-Montes MD, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *British Medical Journal* 2001;322(7284):460-463.

Autismo e vacinação

Eric Fombonne, MD, FRCPsych

McGill University e The Montreal Children's Hospital, Canadá

Julho 2006

Introdução

Ao longo dos últimos sete anos assistimos a uma controvérsia sobre o papel etiológico da vacinação com relação ao autismo. Essa controvérsia envolveu duas hipóteses distintas. A primeira postulava um vínculo entre a vacina contra *sarampo*, rubéola e caxumba (Tríplice Viral) e o autismo, principalmente entre o componente sarampo da vacina Tríplice Viral e o autismo. A segunda hipótese envolvia a exposição dos bebês, ao longo do tempo previsto pelo calendário de vacinação, a quantidades excessivas de tiomersal – um agente químico a base de mercúrio presente na vacina Tríplice Viral utilizado desde a década de 1930 para estabilizar a vacina. São duas hipóteses diferentes, uma vez que não há tiomersal na vacina Tríplice Viral, nem nunca houve. Consequentemente, essas duas hipóteses originaram duas tentativas distintas de pesquisas, resumidas a seguir.

Resultados de pesquisas recentes

A hipótese da Tríplice Viral

Em 1998, um importante periódico médico publicou um artigo sobre uma pequena série de 12 casos de crianças que consultaram no serviço de gastroenterologia de um hospital londrino, levantando a possibilidade de uma nova síndrome associada a sintomas intestinais, perda de habilidades adquiridas, regressão na trajetória do desenvolvimento e autismo.¹ Presume-se que essas crianças eram normais antes da regressão, que, segundo os relatos retrospectivos feitos pelos pais, ocorreu nos 14 dias subsequentes à administração da vacina Tríplice Viral. No entanto, não se fez nenhuma tentativa no sentido de confirmar as informações sobre a situação anterior. As investigações neurológicas não revelaram sinais de inflamação cerebral ou de transtornos associados a esse quadro clínico. As endoscopias identificaram hiperplasia nodular linfóide e colite crônica, que não são lesões inflamatórias específicas do intestino. Nos anos que se seguiram a esse primeiro relato, Wakefield modificou sua hipótese e pressupôs que modelos atípicos de exposição ao vírus do sarampo constituíam um risco de inflamação intestinal crônica e de

enterocolite autística – presumivelmente, uma nova síndrome. Admitiu-se que a infecção persistente pelo vírus do sarampo poderia aumentar a permeabilidade do intestino e permitir a introdução das neurotoxinas no organismo. Assim sendo, no caso de crianças suscetíveis, a vacina Tríplice Viral aumentaria o risco de infecção intestinal e de regressão no desenvolvimento.² Wakefield levantou também a hipótese de que o uso muito difundido da vacina Tríplice Viral desde a década de 1970 pudesse ser responsável pela epidemia de autismo no mundo.³ Várias dessas previsões foram testadas utilizando diferentes concepções epidemiológicas.

Primeiramente, para tratar da questão de uma possível epidemia de autismo, foram realizadas diversas análises da literatura disponível sobre o assunto, que mostraram não ser possível concluir que tenha havido um aumento real da incidência de autismo ao longo do tempo. Ficou demonstrado que diversos relatórios que utilizavam estatísticas de referência para serviços educacionais baseavam-se em uma metodologia equivocada,⁴ inadequada para testar a hipótese de um aumento secular da incidência. Vários autores⁵⁻⁸ indicaram que uma proporção substancial do aumento da prevalência do autismo e de problemas a ele relacionados podia ser atribuída a mudanças de diagnóstico, novos critérios de diagnóstico, aprimoramento da detecção do autismo nas populações e maior sensibilização dos profissionais e do público para esse problema.

Em segundo lugar, diversos pesquisadores examinaram a relação entre as mudanças nas práticas de vacinação e as taxas de autismo diagnosticado. Caso houvesse alguma associação entre a vacina Tríplice Viral e o autismo, essas taxas deveriam ter aumentado à medida que crescia o uso da vacina e baixado quando esse uso fosse reduzido. Taylor *et al*⁹ examinaram essa possibilidade em um estudo realizado em Londres e não encontraram evidências que indicassem que a introdução em massa da vacina Tríplice Viral no Reino Unido, em 1988, estivesse associada a uma progressão das taxas de autismo. Posteriormente, Chen *et al*¹⁰ obtiveram resultados idênticos no mesmo país. Além disso, em uma análise de uma série de casos clínicos efetuada por esses pesquisadores, não se constatou o surgimento de um agrupamento de casos de autismo seguindo-se à vacinação por Tríplice Viral. Outros estudos ecológicos realizados por Kaye *et al*¹¹ mostraram que as taxas de autismo no Reino Unido haviam aumentado entre 1988 e 1993, sem que o consumo da vacina Tríplice Viral pela população tivesse mudado no mesmo período. Na Califórnia, utilizando a mesma abordagem, Dales *et al*,¹² também indicaram que o número de crianças com diagnóstico de autismo havia aumentado entre 1979 e 1995 – um período em que a cobertura da vacina Tríplice Viral permaneceu estável para crianças na faixa etária de 2 anos nessa população. Na Suécia, Gillberg e Heijbel¹³ compararam duas coortes de crianças nascidas

nos períodos de 1975-1980 e 1980-1984 que haviam recebido, respectivamente, uma cobertura fraca e uma cobertura elevada de vacina Tríplice Viral. As taxas de autismo dessas duas coortes não diferiam e, de fato, a incidência revelou-se ligeiramente menor na coorte que tinha recebido a cobertura mais elevada de vacina Tríplice Viral.

Em terceiro lugar, pesquisadores de diversos países realizaram revisões sistemáticas de ocorrências negativas que se seguiram à introdução da vacina Tríplice Viral. Na Finlândia, Patja *et al*¹⁴ acompanharam 1,8 milhão de indivíduos após a introdução da vacina Tríplice Viral no país em 1982. A incidência de casos graves foi fraca – 173 casos graves: 3,2 por 10 mil doses de vacinas –, envolvendo uma reação neurológica em 77 crianças, sem nenhuma menção a autismo.

Em quarto lugar, uma vez que Wakefield postulava anteriormente que a exposição ao vírus do sarampo explicava também o aumento das taxas da doença de Crohn e de outros transtornos inflamatórios do intestino, alguns pesquisadores dedicaram-se a investigar se havia ou não aumento da taxa de incidência desses transtornos no caso dos autistas. Caso se confirmasse, essa associação poderia apoiar a hipótese de Wakefield. Fombonne¹⁵ examinou duas grandes séries de 1.987 sujeitos que sofriam de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID), encaminhados a um hospital londrino, e 174 crianças autistas, incluídas em uma grande investigação epidemiológica sobre as deficiências educacionais e psiquiátricas na França. Havia dados disponíveis para as duas séries, mas o pesquisador não encontrou nenhum caso de doença de Crohn ou de colite ulcerosa nas séries de autistas, ao passo que alguns casos foram identificados entre os sujeitos do grupo de controle pareado, o que é coerente com a fraca incidência desses transtornos entre as crianças. Black *et al*,¹⁶ apoiando-se em uma base de dados eletrônica utilizada em clínica geral no Reino Unido, não conseguiram documentar nenhum aumento de incidência de doença celíaca, colite ulcerosa, má absorção, intolerância alimentar e gastroenterite crônica entre crianças autistas ao compará-las ao grupo de controle.

Em quinto lugar, são realizados regularmente levantamentos sistemáticos sobre a segurança das vacinas por meio de sistemas como o *Vaccine Adverse Event Reporting System* (Sistema de Relatório de Eventos Adversos Decorrentes da Aplicação de Vacinas), mantido pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), nos Estados Unidos. O CDC utiliza também o *Vaccine Safety Datalink* (Compartilhamento de Dados sobre Segurança de Vacinas) para realizar controle de casos e desenvolver estudos de coortes, com a finalidade de examinar ocorrências negativas após a exposição a vacinas específicas. Antes do artigo de Wakefield, não se registrou nenhum relato que indicasse o autismo como um possível evento negativo consecutivo à vacina contra o

sarampo ou a vacina Tríplice Viral. Na verdade, em 1994, uma revisão sistemática de toda a literatura sobre o assunto, realizada pelo Instituto de Medicina, examinou detalhadamente a segurança da Tríplice Viral e o relatório resultante desse estudo não faz qualquer menção a autismo.¹⁷

Em sexto lugar, foram realizadas investigações para validar a nova síndrome de enterocolite autista postulada por Wakefield. Fombonne e Chakrabarti¹⁸ usaram uma amostra epidemiológica representativa envolvendo 96 crianças que sofriam de TID, sendo que apenas uma delas havia sido vacinada contra sarampo, rubéola e caxumba (Tríplice Viral) aos 13,5 meses de idade. Nesse estudo epidemiológico, não havia dados disponíveis sobre aumento de incidência de distúrbio desintegrativo da infância – um tipo particular de transtorno invasivo do desenvolvimento associado a uma regressão generalizada do desenvolvimento. Em comparação com outra amostra que não havia recebido a vacina Tríplice Viral, os pesquisadores não encontraram nenhuma diferença para a média de idade em que os pais começaram a preocupar-se com o desenvolvimento de seu filho. Além disso, não havia diferença entre as taxas de autismo regressivo entre as crianças vacinadas e as não vacinadas, o que sugere que não houve aumento dessas taxas ao longo do tempo. Algumas análises mostraram que não havia diferença entre as crianças que apresentavam regressão e aquelas que não regrediam em relação à média de idade em que os pais reconheceram os sintomas pela primeira vez e em relação aos níveis de sintomas de autismo apresentados. Além disso, o estudo não mostrou associação entre a regressão da trajetória de desenvolvimento das crianças autistas e a incidência de sintomas gastrointestinais. Essa investigação não permitiu validar a suposta nova síndrome de enterocolite autista. Outro grupo também demonstrou que o autismo regressivo não havia aumentado após a introdução da vacina Tríplice Viral no Reino Unido,¹⁹ embora nesse estudo as crianças com regressão tendessem a relatar maior número de sintomas gastrointestinais. Com um encaminhamento semelhante, DeWilde *et al*²⁰ usaram uma base de dados eletrônica de clínicos gerais ingleses e demonstraram que, na comparação com o grupo-controle pareado, as crianças que sofriam de TID não se mostravam mais propensas a consultar seus médicos no mês subsequente à vacinação por Tríplice Viral.

Por fim, dois importantes estudos epidemiológicos focalizaram especificamente o papel da exposição do indivíduo à vacina Tríplice Viral e o surgimento subsequente de autismo. No primeiro estudo, crianças dinamarquesas nascidas entre 1991 e 1998 foram acompanhadas durante diversos anos, a partir do final do primeiro ano de vida (n = mais de 537 mil). A vacina Tríplice

Viral havia sido introduzida na Dinamarca em 1987 e, de maneira geral, era administrada aos 15 meses de idade. O estudo apoiava-se nas associações entre os registros nacionais para estabelecer o status do diagnóstico e medir a exposição. Nessa grande amostra, 82% das crianças foram vacinadas, em média, aos 17 meses de idade, e 738 crianças receberam diagnóstico de autismo ou de TID ao final do período de acompanhamento. Os pesquisadores não descobriram nenhuma associação entre a exposição à vacina Tríplice Viral e o autismo ou o TID. Em um estudo com alto poder, as razões de risco ajustadas ficaram abaixo de um.²¹

Um estudo mais recente adotou um modelo de caso-controle e atingiu 1.294 casos de TID pareados a um grupo-controle de 4.469 indivíduos, todos selecionados a partir da base de dados de pesquisa sobre os clínicos gerais no Reino Unido. A validade do diagnóstico foi confirmada sobre uma subamostra²² e a vacina Tríplice Viral não foi associada a um maior risco de TID nesse estudo (odds ratio ajustada de 0,86).²³ Esses autores também realizaram uma análise quantitativa dos estudos publicados que indicou uma odds ratio combinada de 0,87 entre os estudos (intervalo de confiança de 95%, 0,76 a 1,001), evidenciando mais uma vez a ausência de vínculo entre a exposição à vacina Tríplice Viral e o autismo.

Esses dois últimos estudos não conseguiram analisar separadamente o subtipo regressivo de autismo. No entanto, como demonstraram os estudos anteriores que procuraram validar o fenótipo da enterocolite autista, há poucas evidências de que este tenha um caráter distinto. Atualmente, nenhum dos estudos epidemiológicos conseguiu comprovar o vínculo entre o autismo e a vacina Tríplice Viral²⁴ e as análises recentes dessa hipótese realizadas pelo Instituto de Medicina levaram à conclusão de que os dados refutam a hipótese.²⁵

Os possíveis mecanismos biológicos subjacentes a essa associação ainda não estão bem definidos. Uhlmann *et al*²⁶ relataram uma identificação do genoma viral do sarampo no estômago de 75 das 91 crianças que apresentavam problemas de desenvolvimento, em comparação com 5 de 70 das crianças com desenvolvimento normal do grupo-controle pareado. Esse trabalho não foi reproduzido em laboratórios independentes. Houve questionamentos quanto às técnicas utilizadas, à possibilidade de contaminação e à incerteza quanto à identificação do genoma viral do sarampo como proveniente de uma cepa da vacina. Ainda que esses resultados se repetissem, não se pode concluir que o vírus do sarampo seja uma causa de autismo (e não uma consequência), em um contexto em que todos os estudos realizados sobre os humanos para avaliar o risco de autismo após uma exposição à vacina Tríplice Viral são negativos.

A hipótese do tiomersal

O tiomersal é uma forma de etilmercúrio orgânico utilizada desde 1930 como agente de conservação para estabilizar as vacinas. Em 1998, o FDA – a agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de produtos alimentícios, cosméticos e farmacêuticos – revisou o calendário de vacinação de bebês nos Estados Unidos e concluiu que a exposição ao mercúrio na primeira infância, até 18 meses de idade, ultrapassava os limites estabelecidos por diversos organismos. Em julho de 1999, uma declaração conjunta da Academia Americana de Pediatria e do Serviço de Saúde Pública determinou a retirada do tiomersal de todas as vacinas autorizadas nos Estados Unidos. Atualmente, a maioria das vacinas é produzida sem tiomersal. A exposição a doses elevadas de mercúrio pode produzir danos renais e neurológicos. A maioria das intoxicações por mercúrio descritas na literatura diz respeito ao metilmercúrio; sabe-se muito pouco sobre o etilmercúrio. Ocorreram intoxicações em massa por ocasião de acidentes industriais, como os da baía de Minamata, no Japão, e do Iraque, no início da década de 1970. As crianças expostas a altas doses de metilmercúrio foram objeto de acompanhamento e, mais uma vez, nenhum aumento de incidência do autismo foi registrado. Da mesma forma, dois estudos que focalizaram coortes nas ilhas Faroe e nas ilhas Seicheles estudam atualmente os efeitos cognitivos e neurológicos em longo prazo decorrentes da exposição ao metilmercúrio nos períodos pré e pós-natal. Essas populações consumidoras de peixe registram níveis de mercúrio bem superiores aos de outras populações. Até este momento, os resultados obtidos em relação a essas duas coortes não são coerentes com as deficiências psicológicas sutis – nas áreas da atenção, da memória e da linguagem – relatadas no estudo realizado nas ilhas Faroe,²⁷ ao passo que o estudo realizado nas Seicheles não conseguiu repetir esses resultados.

Subsequentemente ao receio com relação ao tiomersal, Hviid *et al*²⁹ iniciaram, na Dinamarca, um estudo de observação controlada. Crianças dinamarquesas que haviam recebido uma vacina que continha tiomersal foram comparadas com crianças cuja vacina não continha essa substância, após uma modificação da produção nacional da vacina contra a coqueluche, em 1992. O estudo abrangeu mais de 540 mil crianças, das quais 407 haviam recebido diagnóstico de autismo e 751 haviam recebido diagnóstico de TID no período analisado. As taxas de probabilidade ajustadas não eram significativas para o autismo (0,85) nem para os demais TID (1,12). Além disso, não havia relação dose-resposta entre o aumento dos níveis de exposição ao metilmercúrio e o risco de autismo. Verstratten *et al*³⁰ realizaram outro estudo de observação controlada utilizando o compartilhamento de dados sobre segurança de vacinas (*Vaccine Safety Datalink*). O trabalho foi

desenvolvido em duas etapas. Na primeira, examinou-se o autismo como um resultado potencial de neurodesenvolvimento associado à exposição ao mercúrio. Os pesquisadores acompanharam uma amostra de 124 mil crianças em duas instituições de tratamento de saúde até a data do diagnóstico de autismo ou o fim do período de acompanhamento. Na instituição em que se detectou um número suficiente, encontraram-se 202 crianças autistas. A análise da exposição ao mercúrio, tratada como variável contínua ou como variável absoluta, não mostrou associação com o risco de autismo.

Madsen *et al*³¹ examinaram as tendências de taxa de autismo na Dinamarca antes e depois do fim da utilização de vacinas contendo tiomersal, em 1992. Foram calculadas as taxas de incidência para o período de 1971 a 2000. Essas taxas mantiveram-se estáveis até 1990, quando começaram a aumentar, registrando um pico em 1999. Uma vez que as taxas de autismo continuaram a crescer após a retirada do tiomersal das vacinas, os pesquisadores concluíram que os dados não confirmavam uma associação entre o tiomersal e o autismo. Stehr-Green *et al*³² realizaram um estudo comparável na Dinamarca, que também registrou aumento das taxas de autismo durante a retirada gradativa do tiomersal das vacinas. Os mesmos autores incluíram também dados levantados na Suécia, que demonstraram aumento da incidência de autismo desde a segunda metade da década de 1980 até 1993. Quanto à Dinamarca, as taxas de autismo continuaram a crescer mesmo após o tiomersal ter sido praticamente eliminado dos calendários de vacinação.

Houve tentativas de analisar novamente os dados do CDC,^{33,34} mas alguns problemas metodológicos da análise impediram a interpretação dos resultados.²⁵ Andrews *et al*³⁵ analisaram a base de dados de clínicos gerais do Reino Unido entre 1988 e 1999. Da amostra total de 100.572 crianças, 104 foram diagnosticadas como autistas. Todas as taxas de risco de autismo após doses mais elevadas de tiomersal foram insignificantes.

Conclusão

Assim sendo, nenhum estudo epidemiológico parece confirmar um possível aumento do risco de autismo ou de TID nas crianças como resultado da exposição ao etilmercúrio utilizado na preparação de certas vacinas. O Comitê para Assuntos Específicos do Instituto de Medicina analisou essa hipótese e concluiu que as evidências apontavam para sua rejeição.²⁵

Referências

1. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351(9103):637-641.
2. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, O'Leary JJ, Berelowitz M, Walker-Smith JA. Enterocolitis in children with developmental disorders. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95(9):2285-2295.
3. Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. *Lancet* 1999;354(9182):949-950.
4. Fombonne E. Is there an epidemic of autism? *Pediatrics* 2001;107(2):411-413.
5. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2003;33(4):365-382.
6. Gurney JG, Fritz MS, Ness KK, Sievers P, Newschaffer CJ, Shapiro EG. Analysis of prevalence trends of autism spectrum disorder in Minnesota [comment]. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2003;157(7):622-627.
7. Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S: The changing prevalence of autism in California. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002;32(3):207-215.
8. Jick H, Kaye JA. Epidemiology and possible causes of autism. *Pharmacotherapy* 2003;23(12):1524-1530.
9. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, Waight PA. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353(9169):2026-2029.
10. Chen W, Landau S, Sham P, Fombonne E. No evidence for links between autism, MMR and measles virus. *Psychological Medicine* 2004;34(3):543-553.
11. Kaye JA, Melero-Montes MD, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ - British Medical Journal* 2001;322(7284):460-463.
12. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and MMR immunization coverage in California. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2001;285(9):1183-1185.
13. Whiteley P, Rodgers J, Shattock P. MMR and autism. *Autism* 2000;4(2):207-211.
14. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(12):1127-1134.
15. Fombonne E. Inflammatory bowel disease and autism. *Lancet* 1998;351(9107):955.
16. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ - British Medical Journal* 2002;325(7361):419-421.
17. Institute of Medicine (IOM). *Adverse events associated with childhood vaccines: Evidence bearing on causality*. Washington, DC: National Academies Press; 1994.
18. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics* 2001;108(4):E58.
19. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: Population study. *BMJ - British Medical Journal* 2002;324(7334):393-396.
20. DeWilde S, Carey IM, Richards N, Hilton SR, Cook DG. Do children who become autistic consult more often after MMR vaccination? *British Journal of General Practice* 2001;51(464):226-227.
21. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *New England Journal of Medicine* 2002;347(19):1477-1482.

22. Fombonne E, Heavey L, Smeeth L, Rodrigues LC, Cook C, Smith PG, Meng L, Hall A. Validation of the diagnosis of autism in general practitioner records. *BMC Public Health* 2004;4:5.
23. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, Hall AJ. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):963-969.
24. Fombonne E, Cook EH. MMR and autistic enterocolitis: consistent epidemiological failure to find an association. *Molecular Psychiatry* 2003;8(2):133-134.
25. Institute of Medicine (IOM). *Immunization safety review: Vaccines and autism*. Washington, DC: National Academies Press; 2004.
26. Uhlmann V, Martin CM, Sheils O, Pilkington L, Silva I, Killalea A, Murch SB, Walker-Smith J, Thomson M, Wakefield AJ, O'Leary JJ. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Pathology-Molecular Pathology* 2002;55(2):84-90.
27. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 1998;280(8):701-707.
28. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R, Jorgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicology and Teratology* 1997;19(6):417-428.
29. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2003;290(13):1763-1766.
30. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, Shinefield H, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Team. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112(5):1039-1048.
31. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB. Thimerosal and the occurrence of autism: Negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics* 2003;112(3):604-606.
32. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: Lack of consistent evidence for an association. *American Journal of Preventive Medicine* 2003;25(2):101-106.
33. Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatric Rehabilitation* 2003;6(2):97-102.
34. Geier DA, Geier MR. A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Medical Science Monitor* 2004;10(3):PI33-PI39.
35. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004;114(3):584-591.

Práticas atuais de vacinação e seus efeitos sobre o desenvolvimento social e afetivo na primeira infância (do nascimento aos 5 anos de idade)

Scott A. Halperin, MD

Dalhousie University e the IWK Health Centre, Canadá

Outubro 2004

Introdução

Embora mais de 200 anos já tenham decorrido desde que Edward Jenner conseguiu desenvolver a primeira vacina contra a varíola, foi somente durante o último século que as vacinas tiveram seu maior impacto. Na verdade, a vacinação foi identificada como uma das maiores realizações de saúde pública no século XX.¹ Graças à vacinação, a varíola e a poliomielite foram erradicadas no Ocidente e a erradicação mundial pode ocorrer nos próximos cinco anos. Os casos de sarampo reduziram-se em mais de 99% no Ocidente e fala-se de uma redução de mais de 90% nas jurisdições que alcançarem a vacinação universal para as seguintes doenças: tétano, difteria (uma infecção grave da garganta que pode ser fatal), coqueluche, doenças invasivas causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b, síndrome da rubéola congênita (infecção do feto devido ao fato de a mãe contrair rubéola durante a gravidez, que leva a malformações graves, inclusive retardo mental, catarata, anomalias cardíacas e surdez) e caxumba. A vacinação é também uma das intervenções médicas com melhor relação custo-efetividade. Ao contrário do que ocorre na maioria das demais intervenções médicas, a maior parte dos programas de vacinação para crianças pequenas é econômica em termos de custo.²

Do que se trata

No Canadá, o Comitê Consultivo Nacional sobre Vacinação (NACI)³ recomenda que todas as crianças sejam vacinadas aos 2, 4, 6 e 18 meses contra difteria, tétano, poliomielite, coqueluche e *H. influenza* de tipo b (meningite, epigloteite [infecção da garganta], celulite [infecção subcutânea], artrite séptica [infecção das articulações] e pneumonia [infecção dos pulmões]). Essa é a prática em todas as províncias e em todos os territórios, graças a uma vacina única combinada (difteria, tétano e coqueluche acelular inativada, poliomielite e *H. influenza* b [DTP-VIP-Hib]). Uma quinta dose de DTP-VIP (sem o *H. influenza* b) é aplicada entre 4 e 6 anos de idade, quando a criança

ingressa na escola. As crianças recebem duas doses combinadas da vacina Tríplice Viral, contra sarampo, rubéola e caxumba (orquite [infecção dos testículos], parotidite [infecção da glândula salivar], meningite) – a primeira aos 12 meses e a segunda aos 18 meses de idade, ou por ocasião da consulta médica pré-escolar. Todas as crianças canadenses recebem a vacina contra hepatite B – ou em uma série de três doses, para os bebês (o momento das doses varia: ao nascer, com 1 mês e com 6 meses de idade; aos 2 meses, aos 4 meses e aos 18 meses; ao nascer, aos 2 meses e aos 12 meses de idade) ou em uma série de duas ou três doses, perto da pré-adolescência, entre 9 e 12 anos de idade.

Novas vacinas encomendadas recentemente pelo NACI incluem a vacina contra catapora, aos 12 meses de idade;⁴ a vacina conjugada contra o pneumococo (meningite, pneumonia e otite média) aos 2, 4 e 6 meses e entre 12 e 15 meses;⁵ a vacina conjugada contra o meningococo C (meningite e sepsis) aos 2, 4 e 6 meses;⁶ e uma dose de uma fórmula adulta da vacina contra difteria, tétano e coqueluche acelular (DTPa), administrada durante a adolescência.⁷ Essas quatro últimas vacinas têm sido aplicadas de maneira variável nas províncias e nos territórios: no outono de 2004, a maioria delas aplicou a vacina DTPa, mas somente 50% aplicaram a vacina contra a catapora, e foi ainda mais baixa a proporção daqueles que aplicaram as vacinas conjugadas contra o meningococo ou o pneumococo.⁸ A recomendação mais recente do NACI é a vacinação anual universal de crianças entre 6 meses e 2 anos de idade para a temporada da gripe no período entre 2004 e 2005.⁹

Problemas

O NACI faz recomendações sobre a maneira de utilizar as novas vacinas que protegem contra doenças infecciosas suplementares à medida que se tornem disponíveis.³ Entretanto, a implementação de programas de vacinação depende da jurisdição provincial e territorial, o que pode levar a diferenças regionais nos calendários de vacinação e a desigualdades no acesso aos programas de vacinação financiados pelo poder público. Apesar dessas grandes realizações, porém, os programas de vacinação são vítimas de seu próprio sucesso: à medida que as doenças contra as quais a vacina protege se tornam mais raras, diminui também o medo que essas doenças provocam na população. Efeitos adversos incomuns associados às vacinas tornam-se relativamente mais frequentes à medida que as doenças e suas manifestações tornam-se mais raras. Os pais passam a ter mais receio das vacinas utilizadas nas crianças saudáveis do que das doenças que nunca viram. Isso faz das vacinas um alvo fácil para alegações de que causam uma série de problemas de saúde para os quais não há explicações comprovadas. Isso diminui ainda

mais a confiança do público nos programas de vacinação e acarreta um risco de diminuição da taxa de vacinação e de retorno das doenças que as vacinas evitam.¹⁰

Contexto de pesquisa

Antes de serem autorizadas, as vacinas são estudadas em adultos e crianças saudáveis para determinar sua inocuidade, sua capacidade imunogênica (capacidade de provocar o surgimento de anticorpos protetores ou respostas celulares imunes) e sua eficácia (sua capacidade de proteger contra as doenças visadas, em condições de experimentos médicos). Após a obtenção da licença, avaliam-se a segurança e a efetividade das vacinas – o modo como protegem contra as doenças visadas em condições normais de utilização. Alegações de raros efeitos adversos causados pelas vacinas são objeto de estudos epidemiológicos e de casos-controle. O público está atento a esses estudos e aos acompanhamentos feitos após a autorização que demonstram a inocuidade da vacina.

Questões de pesquisa

Embora a pesquisa sobre as vacinas focalize diversas questões, as mais importantes delas, aos olhos dos pais e dos profissionais que administram a vacina, dizem respeito à inocuidade, e podem ser divididas em três questões básicas: 1) Têm fundamento as afirmações de que as vacinas provocam doenças raras sem relação com a vacinação (por exemplo, a esclerose múltipla, o autismo ou a doença de Crohn)? 2) Há evidências contínuas que demonstrem que os atuais programas de vacinação são seguros? e 3) Como os pais tomam decisões com relação à vacinação de seus filhos?

Resultados de pesquisas recentes

1. Exame dos argumentos

Há evidências claras de que as vacinas podem ser associadas a raros efeitos adversos. Por exemplo, a vacina viva atenuada contra a poliomielite causa uma doença parálitica (poliomielite parálitica associada à vacina) após a primeira dose, com ocorrência de um caso em cada 750 mil doses administradas;¹¹ a vacina contra o sarampo pode provocar encefalopatia em uma para cada um milhão de doses administradas;¹² e a síndrome de Guillain-Barré tem sido associada a vacinas contra a gripe que contêm certos tipos de cepa (por exemplo, a gripe suína).¹³ Entretanto, a pesquisa refutou afirmações de que as vacinas acarretam uma vasta gama de problemas para os

quais não se conhece atualmente nenhuma explicação patogênica. Foram refutadas as associações entre a vacina contra a coqueluche e a síndrome da morte súbita do bebê¹⁴ e danos cerebrais permanentes;¹⁵ entre a vacina contra o sarampo e inflamação intestinal;¹⁶ entre a vacina contra a hepatite B e a esclerose múltipla;¹⁷ e entre o tiomersal utilizado como agente de conservação de vacinas e o autismo.¹⁸ A mais recente dessas alegações contra as vacinas é que o aumento visível do número de casos de autismo observados ao longo dos últimos 20 anos seria um resultado da vacina combinada Tríplice Viral, que sobrecarrega o sistema imunológico com três infecções virais simultâneas, provocando um aumento da permeabilidade do intestino às neurotoxinas, o que acarretaria danos irreversíveis ao cérebro, conduzindo ao autismo.¹⁹ A consequência dessas acusações não comprovadas foi uma diminuição das taxas de administração da vacina Tríplice Viral, particularmente no Reino Unido, o que resultou em um aumento dos casos registrados de sarampo.²⁰ Estudos epidemiológicos bem estruturados demonstraram que não existe nenhuma associação entre o aumento visível dos casos relatados de autismo e a administração da vacina Tríplice Viral. Por ocasião de um estudo retrospectivo que envolveu a coorte de todos os nascimentos ocorridos na Dinamarca entre 1991 e 1998 – o que representa mais de 530 mil pessoas e 2,1 milhões de pessoas/anos de observação –, os pesquisadores não encontraram nenhum aumento do risco de autismo associado à administração da vacina Tríplice Viral.²¹ Em dois estudos relacionados realizados no Reino Unido, Taylor *et al.* não conseguiram detectar uma correlação entre o autismo e a aplicação da vacina Tríplice Viral.^{22,23} Na Finlândia, um estudo retrospectivo examinou os registros de vacinas Tríplice Viral e os dados sobre altas hospitalares de mais de 500 mil crianças, e não foram encontrados casos agrupados de hospitalização por autismo nos três meses subsequentes à vacinação.²⁴ Nos Estados Unidos, um estudo de casos-controle com crianças autistas, em Atlanta, mostrou taxas similares de vacinação com Tríplice Viral entre sujeitos vacinados e sujeitos do grupo de casos-controle, o que sugere que não existe nenhuma ligação temporal entre autismo e a vacina Tríplice Viral.²⁵ Na Califórnia, um estudo demonstrou taxas crescentes de autismo entre 1980 e 1994, paralelamente a taxas estáveis de vacinação, o que sugere que não há nenhum vínculo entre a vacina Tríplice Viral e o autismo.²⁶ Na verdade, o aumento do número de casos de autismo pode ser atribuído a mudanças ocorridas no modo de definir os casos e a relatos mais completos.²⁷ Embora não haja provas de que essas alegações tenham influenciado as taxas de vacinação no Canadá, é possível que falem dados mais sólidos.²⁸

2. Acompanhamento programático contínuo da inocuidade das vacinas

No Canadá, a responsabilidade pela fiscalização dos efeitos adversos associados às vacinas cabe à Divisão de Vacinação e Doenças Respiratórias do Centro de Prevenção e Controle de Doenças Infecciosas do Departamento de População e Saúde Pública, do *Health Canada*. A inocuidade das vacinas é monitorada por meio de metodologias de fiscalização passiva e ativa. No sistema passivo, os eventos adversos associados às vacinas são relatados às autoridades provinciais de saúde pública pelos profissionais da saúde e, em seguida, incluídos em um banco de dados. Eventos adversos graves são reexaminados por um comitê consultivo composto por especialistas (Comitê Consultivo sobre Avaliação de Causalidade) para determinar a relação entre a vacina e o evento. O sistema de fiscalização ativa dos eventos adversos pelo *Health Canada* é denominado *IMPACT – Immunization Monitoring Program, ACTive*, e está implantado em 12 hospitais pediátricos canadenses – o que representa mais de 90% dos leitos hospitalares especializados em pediatria –, que funcionam como hospitais locais para 45% da população pediátrica.²⁹ O *IMPACT* é uma parceria entre o *Health Canada* e a Sociedade Canadense de Pediatria. Em cada local do *IMPACT*, especialistas em doenças pediátricas infecciosas supervisionam uma enfermeira de monitoramento que controla diariamente todas as internações hospitalares devidas a efeitos adversos selecionados – que podem estar relacionados a vacinações anteriores –, bem como hospitalizações decorrentes de complicações de doenças que podem ser evitadas pela vacinação. Estudos recentes realizados pela rede *IMPACT* forneceram informações tranquilizadoras sobre a inocuidade das vacinas. Em um deles, o *IMPACT* mostrou que o número de convulsões febris (ataques associados a uma temperatura elevada) que exigiam hospitalização diminuiu em 79% e que o número de episódios hipotônicos e hiporresponsivos (estado semelhante ao de uma boneca de pano) diminuíram de 60% a 67% depois que o Canadá substituiu a vacina celular contra coqueluche pela vacina acelular, em 1997-1998.³⁰ O segundo relatório do *IMPACT* mostrou que, durante um período de 11 anos, não foram registrados casos de encefalopatia ou encefalite (disfunção ou inflamação do cérebro) causada pelas vacinas contendo componente para coqueluche.³¹ Em um terceiro estudo, o *IMPACT* descreveu a experiência canadense em relação à associação rara entre a trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas, as células sanguíneas que impedem o sangramento para fora dos vasos sanguíneos) e as vacinas que contêm componente para sarampo. Nesse estudo, o *IMPACT* mostrou que, em geral, essa complicação é curável.³² Quanto à vigilância das doenças que podem ser evitadas pelas vacinas, o *IMPACT* descreveu recentemente a permanente severidade da coqueluche em bebês que, por serem ainda muito novos, não receberam a série básica de três doses da vacina.³³ O estudo constatou também que, após a implementação da vacinação universal para os bebês, o país aproxima-se da eliminação total³⁴ e do controle contínuo³⁵ da doença invasiva causada pelo H.

influenzae tipo b.

3.O que os pais querem saber sobre a vacinação e por quem querem ser informados

Estudos recentes sobre o conhecimento, as atitudes, as crenças e o comportamento dos pais em relação à vacinação são muito esclarecedores e devem ser levados em conta no planejamento de novos programas de vacinação. Os pais têm muitas opiniões equivocadas sobre as vacinas. Querem entender as doenças contra as quais seu filho é vacinado e obter explicações sobre os riscos e os benefícios de cada vacina.³⁶⁻⁴⁰ Tendo em vista o número de vacinas recomendadas atualmente, essa tarefa pode parecer desanimadora. Entretanto, os estudos demonstraram que os pais esperam que as informações sejam apresentadas de forma resumida, o que é viável com um aumento de apenas alguns minutos na duração do contato com o profissional de saúde.⁴¹⁻⁴³ O modo como a informação é transmitida é muito importante para os pais: embora a informação escrita seja valorizada, ela deve ser acompanhada por uma conversa direta com o profissional de saúde, pessoalmente.^{43,44} Diversos estudos demonstraram que a recomendação do(a) médico(a) ou da(o) enfermeira(o) é o fator ao qual os pais atribuem maior valor e o componente mais crítico na decisão entre vacinar ou não vacinar seus filhos.^{37,45} Os planejadores de programas devem levar em conta essa observação e devem estar cientes de que alguns dos profissionais envolvidos nem sempre são os melhores defensores da vacinação e de que talvez eles mesmos precisem ser incluídos no público-alvo de programas educativos.^{46,47}

Conclusões

No Canadá, os programas de vacinação conseguiram reduzir em mais de 90% a incidência das doenças-alvo. Entretanto, apesar desse sucesso, os programas de vacinação ainda enfrentam alguns desafios. Uma vez que, graças à vacinação, as doenças tornaram-se menos comuns, atualmente são menos conhecidas e, portanto, são também menos temidas pelas pessoas, que passam a preocupar-se mais com as vacinas. As vacinas contra doenças que desaparecem são alvo fácil de alegações infundadas sobre sua segurança, o que ameaça ainda mais os ganhos obtidos por meio da vacinação. Consequentemente, é preciso produzir vacinas que sejam igualmente efetivas, porém mais seguras; é preciso também dar mais atenção à educação dos pais e às informações que lhes são transmitidas sobre as doenças e as vacinas. E, ao mesmo tempo em que é preciso dar atenção aos antigos programas de vacinação, para que o público continue a considerá-los relevantes, novas vacinas e novos programas de vacinação vêm sendo introduzidos. As diferenças entre províncias e territórios nos quais as vacinas são financiadas por verbas públicas causam confusão e criam desigualdades no país. Espera-se que a Estratégia

Nacional de Vacinação⁴⁸ – uma iniciativa recente do governo federal em conjunto com províncias e territórios – consiga reduzir a grande diferença entre os programas no Canadá.

Implicações

À medida que avança em sua estratégia nacional de vacinação, o Canadá deve levar em conta as lições do passado. A padronização dos programas em todo o país traria benefícios para todo o sistema de vacinação. Novas vacinas estarão disponíveis em breve, inclusive a vacina antimeningocócica conjugada tetravalente – uma vacina contra os quatro tipos mais comuns de meningite causada pela bactéria *Neisseria* –, as vacinas nasais contra a gripe, a vacina contra o estreptococo do grupo A e contra o papilomavírus humano – uma infecção do colo do útero que predispõe a mulher ao câncer do colo uterino. Embora a segurança, a capacidade imunogênica e os dados sobre a eficácia sejam essenciais para a decisão de autorizar o uso de uma vacina, é necessário realizar pesquisas epidemiológicas e sociais – sobre o conhecimento, as atitudes, as crenças e os comportamentos – antes de implementar os programas. A informação proveniente da pesquisa deve estar disponível e ser apresentada em um formato acessível aos pais e aos profissionais. Muitos bons recursos já estão disponíveis para os pais e para os profissionais envolvidos, inclusive livros^{49,50} e sites, alguns deles com folhetos de informação sobre as vacinas.

- Canadian Pediatrics Society www.cps.ca
- Canadian Coalition for Immunization Awareness and Promotion www.immunize.cpha.ca
- Division of Immunization and Respiratory Diseases, Health Canada www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/dird-dimr/
- It's your health www.hc-sc.gc.ca/english/iyh
- National Immunization Program of the Centres for Disease Control and Prevention (US) www.cdc.gov/nip
- Immunization Action Coalition (US) www.immunize.org
- Vaccine information for the public www.vaccineinformation.org
- National Network for Immunization Information (US) www.immunizationinfo.org
- National Partnership for Immunization (US) www.partnersforimmunization.org

Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements —United States, 1900–1999. *MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999;48(12):241-243.

2. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five hundred life saving interventions and their cost effectiveness. *Risk Analysis* 1995;15(3):369-390.
3. National Advisory Committee on Immunization. Pneumococcal vaccine. In: National Advisory Committee on Immunization. *Canadian immunization guide*. 6th ed. Ottawa, Ontario: Health Canada; 2002:177-184. Cat. No. H49-8/2000E.
4. National Advisory Committee on Immunization. Update on varicella. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2004;30(ACS-1):1-28.
5. National Advisory Committee on Immunization. Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2002;28(ACS-2):1-32.
6. National Advisory Committee on Immunization. Statement on recommended use of meningococcal vaccines. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2001;27(ACS 6):2-36.
7. National Advisory Committee on Immunization. Prevention of pertussis in adolescents and adults. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2003;29(ACS 5):1-9.
8. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. PID Note: Routine immunization schedule: Update 2004.
9. National Advisory Committee on Immunization. Statement on influenza vaccination for the 2004-2005 season. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2004;30(ACS-3):1-32.
10. Centers for Disease Control. Update: diphtheria epidemic - New independent states of the former Soviet Union, January 1995-March 1996. *MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996;45(32):693-697.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997;46(RR-3):1-25.
12. Landrigan PJ, Witte JJ. Neurologic disorders following live measles-virus vaccination. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 1973;223(13):1459-1462.
13. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *American Journal of Epidemiology* 1984;119(6):841-879.
14. Griffin MR, Ray WA, Livengood JR, Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria tetanus pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine* 1988;319(10):618-623.
15. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. The relationship between pertussis vaccine and central nervous system sequelae: continuing assessment. *Pediatrics* 1996;97(2):279-281.
16. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ward J, Marcy SM, Eriksen E, Destefano F, Chen R, Vaccine Safety Datalink Team. Measles mumps rubella and other measles containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2001;155(3):354-359.
17. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, Shinefield HR, Mullooly JP, Likosky W, Chen RT, Vaccine Safety Datalink Research Group, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Archives of Neurology* 2003;60(4):504-509.
18. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, Shinefield H, Chen RT, Vaccine Safety Datalink Team. Safety of thimerosal containing vaccines: a two phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112(5):1039-1048.

19. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker Smith JA. Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351(9103):637 641.
20. Fleck F. UK and Italy have low MMR uptake. *BMJ - British Medical Journal* 2003;327(7424):1124.
21. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, Olsen J, Melbye M. A population based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *New England Journal of Medicine* 2002;347(19):1477 1482.
22. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot Mayaud I, Li J, Waight PA. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353(9169):2026 2029.
23. Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001;19(27):3632 3635.
24. Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles mumps rubella vaccination. *Pediatrics* 2002;110(5):957 963.
25. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, Yeargin Allsopp M, Boyle C. Age at first measles mumps rubella vaccination in children with autism and school matched control subjects: a population based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics* 2004;113(2):259 266.
26. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2001;285(9):1183 1185.
27. Fombonne E. Is there an epidemic of autism? *Pediatrics* 2001;107(2):411 412.
28. Roberts W, Hartford M. Immunization and children at risk for autism. *Paediatrics and Child Health* 2002;7(9):623-632.
29. Scheifele DW, Halperin SA, CPS/Health Canada, Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Immunization Monitoring Program, Active: a model of active surveillance of vaccine safety. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2003;14(3):213 219.
30. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S, Canadian Paediatric Society / Health Canada Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 2003;112(5):e348.
31. Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, Halperin SA, Members of the Canadian Paediatric Society / Health Canada Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993 2002. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;23(6):568 571.
32. Jadavji T, Scheifele DW, Halperin SA, Canadian Paediatric Society / Health Canada Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). Thrombocytopenia after immunization of Canadian children, 1992 to 2001. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22(2):119-122.
33. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford Jones F, Vaudry W, Jadavji T, Law B, Moore D, Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: A case control study of 16 pertussis deaths in Canada. *Journal of Pediatrics* 2003;143(5):576 581.
34. Scheifele DW, Jadavji TP, Law BJ, Gold R, MacDonald NE, Lebel MH, Mills EL, Dery P, Halperin SA, Morris RF, Marchessault V, Duclos PJ. Recent trends in pediatric Haemophilus influenzae type B infections in Canada. *CMAJ - Canadian Medical Association Journal* 1996;154(7):1041-1047.
35. Scheifele D, Halperin S, Law B, King A for Members of the Canadian Paediatric Society / Health Canada Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Invasive Haemophilus influenzae type b infections: 2001-2002. *CMAJ - Canadian Medical Association Journal*. In press.

36. Ritvo P, Irvine J, Klar N, Wilson K, Brown L, Bremner KE, Rinfret A, Remis R, Krahn MD. A Canadian national survey of attitudes and knowledge regarding preventive vaccines. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines* 2003;1(1):3-12.
37. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics* 2000;106(5):1097-1102.
38. Gust DA, Strine TW, Maurice E, Smith P, Yusuf H, Wilkinson M, Battaglia M, Wright R, Schwartz B. Underimmunization among children: Effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics* 2004;114(1):E16-E22.
39. Freeman TR, Bass MJ. Risk language preferred by mothers in considering a hypothetical new vaccine for their children. *CMAJ - Canadian Medical Association Journal* 1992;147(7):1013-1017.
40. Taylor JA, Darden PM, Brooks DA, Hendricks JW, Wasserman RC, Bocian AB. Association between parents' preferences and perceptions of barriers to vaccination and the immunization status of their children: A study from pediatric research in office settings and the National Medical Association. *Pediatrics* 2002;110(6):1110-1116.
41. Davis TC, Fredrickson DD, Kennen EM, Arnold C, Shoup E, Sugar M, Humiston SG, Bocchini JA. Childhood vaccine risk/benefit communication among public health clinics: A time motion study. *Public Health Nursing* 2004;21(3):228-236.
42. Goore Z, Mangione Smith R, Elliott MN, McDonald L, Kravitz RL. How much explanation is enough? A study of parent requests for information and physician responses. *Ambulatory Pediatrics* 2001;1(6):326-332.
43. Davis TC, Fredrickson DD, Arnold CL, Cross JT, Humiston SG, Green KW, Bocchini JA. Childhood vaccine risk/benefit communication in private practice office settings: A national survey. *Pediatrics* 2000;107(2):E17.
44. Clayton EW, Hickson GB, Miller CS. Parents' responses to vaccine information pamphlets. *Pediatrics* 1994;93(3):369-372.
45. Gust DA, Woodruff R, Kennedy A, Brown C, Sheedy K, Hibbs B. Parental perceptions surrounding risks and benefits of immunization. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2003;14(3):207-212.
46. Petousis Harris H, Goodyear Smith F, Turner N, Soe B. Family physician perspectives on barriers to childhood immunisation. *Vaccine* 2004;22(17-18):2340-2344.
47. Smith A, McCann R, McKinlay I. Second dose of MMR vaccine: health professionals' level of confidence in the vaccine and attitudes towards the second dose. *Communicable Disease & Public Health* 2001;4(4):273-277.
48. F/P/T Advisory Committee on Population Health and Health Security (ACPHHS). *National immunization strategy: Final report 2003 to the Conference of F/P/T Deputy Ministers of Health*. Ottawa, Ontario: Minister of Health; 2004. Cat. No. H39-4/15-2003.
49. Gold R. *Your child's best shot: A parent's guide to vaccination*. 2nd ed. Ottawa, Ontario: Canadian Paediatric Society; 2002.
50. Offit PA, Bell LM. *Vaccines: What you should know*. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley; 2003.

Vacinação infantil

Lance E. Rodewald, MD

National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, EUA

Junho 2014

Introdução

A vacinação infantil é uma das maiores realizações da saúde pública.¹ Graças à implantação bem-sucedida de programas de vacinação infantil, a incidência das doenças que podem ser evitadas pelas vacinas encontra-se hoje em seu nível mais baixo; sarampo e poliomielite já não se propagam mais nas Américas; e a morte de uma criança causada por uma doença que pode ser evitada pela vacina é uma ocorrência rara.

A vacinação é um serviço médico preventivo recomendado para praticamente todas as crianças do mundo. Embora os calendários de vacinação variem entre os países, todos eles estabelecem uma série de vacinas básicas para que as crianças cresçam e se desenvolvam, tornando-se adultos saudáveis.

Do que se trata

Nos Estados Unidos e no Canadá, atualmente as crianças são protegidas contra 12 doenças que podem ser evitadas por vacinas, graças à rotina de aplicação: difteria, tétano, coqueluche, poliomielite, hepatite B, *haemophilus influenzae* invasiva (uma doença invasiva causada pelo *Haemophilus influenzae*, que pode provocar uma ou diversas síndromes clínicas, entre as quais a meningite ou a pneumonia), doenças invasivas causadas por pneumococo, sarampo, caxumba, rubéola, catapora e gripe.

De maneira geral, a pessoa que recebe uma dose única ou uma série de doses múltiplas de uma vacina administrada adequadamente fica imunizada contra essa doença. As vacinas diferem dos demais serviços clínicos preventivos porque protegem não apenas a criança vacinada, mas também os indivíduos não vacinados. Isso ocorre graças à interrupção da circulação da bactéria ou do vírus que causa a doença – um fenômeno chamado “imunidade comunitária” ou “imunidade coletiva”. Algumas crianças não podem ser vacinadas devido a uma contra-indicação a determinada vacina. Por exemplo, crianças que sofrem de câncer e recebem tratamento

quimioterápico não podem receber vacinas à base de vírus vivos. Quando a imunidade comunitária atinge níveis de cobertura suficientemente elevados, a transmissão da forma prevalente da doença é suprimida, o que evita que a doença seja contraída por crianças que não podem ser vacinadas.

Problemas

Os programas de vacinação infantil enfrentam inúmeros desafios. O número de doenças evitáveis por meio da vacinação sistemática aumenta à medida que a biotecnologia aplica as descobertas científicas sobre as vacinas em benefício das crianças. Quanto mais poderosa é a vacinação, e quanto maior é o seu alcance, mais complexa é a prestação de serviços e mais elevados são seus custos. Até este momento, o aumento no número de vacinações não acarretou um aumento proporcional no número de consultas preventivas com profissionais de atenção primária à saúde. Entretanto, o custo das vacinas e a carga financeira para as famílias e a sociedade vêm aumentando rapidamente.²

O próprio sucesso da vacinação infantil coloca o desafio de comunicar aos pais a importância de proteger seus filhos, mesmo quando já não há mais ocorrência das doenças visadas pelas vacinas. Uma lição recorrente mostra que a condescendência em relação à administração das vacinas pode levar a uma diminuição dos níveis de cobertura de imunidade comunitária. Quando os níveis situam-se abaixo do limite da imunidade comunitária, a doença inevitavelmente reaparece porque as bactérias e/ou os vírus causadores continuam a circular em certas partes do mundo.

Tendo em vista as preocupações existentes quanto à segurança das vacinas, um desafio particularmente importante consiste em manter elevados os níveis de cobertura. As vacinas usadas rotineiramente para as crianças nunca foram tão seguras como são hoje. À medida que novos conhecimentos e novas tecnologias tornam as vacinas ainda mais seguras, as recomendações em relação à vacinação são atualizadas para colocar à disposição dos pais os métodos mais seguros para proteger seus filhos contra doenças que podem ser evitadas por elas.³ Ao longo das duas últimas décadas, determinados argumentos em relação à segurança das vacinas acarretaram uma perda de confiança e uma diminuição nos níveis de cobertura, o que resultou no retorno de doenças epidêmicas. Mais recentemente, esse fenômeno foi observado nos esforços empreendidos no Reino Unido para eliminar o sarampo, mas casos devidamente documentados foram registrados em muitos países.⁴

O desafio básico é assegurar a oferta das vacinas recomendadas como rotina para as crianças. Nos últimos cinco anos, ocorreram nos Estados Unidos descontinuidades importantes no suprimento de vacinas contra nove doenças infantis que podem ser evitadas pela vacinação. O Comitê Nacional Consultivo sobre Vacinas emitiu recomendações para resolver as interrupções. As soluções consistem em manter estoques de vacinas, padronizar as práticas de regulamentação, melhorar a comunicação entre os envolvidos, resolver as questões de confiabilidade das vacinas e fornecer incentivos financeiros aos fabricantes de vacinas, para ajudá-los a se manterem no mercado.⁵

Contexto de pesquisa

O objetivo primordial da pesquisa e da avaliação sobre a vacinação infantil é otimizar a proteção das crianças contra as doenças que podem ser evitadas por vacinas. Isso implica administrar as vacinas mais seguras e mais efetivas no momento mais adequado e do modo mais eficiente possível.

A pesquisa sobre vacinação envolve a maioria dos esforços de pesquisa ligados à saúde, inclusive: 1) epidemiologia das doenças (incidência/distribuição da doença), para identificar as vacinas que devem ser desenvolvidas; 2) imunologia (sistema e respostas imunes), para entender e prever os efeitos das vacinas; 3) ciência e tecnologia de criação, do desenvolvimento e da produção de vacinas, para fornecer estoques de vacinas para aplicação rotineira; 4) pesquisa sobre serviços de saúde, para compreender métodos efetivos para que as vacinas cheguem às crianças; e 5) avaliação para melhorar a efetividade dos programas.⁶

A pesquisa é realizada por instituições acadêmicas, empresas privadas e governos. Tendo em vista a grande extensão do escopo da pesquisa relacionada à vacinação, este relato concentra-se nas áreas de pós-produção da pesquisa: os serviços de saúde, a avaliação de programas e a comunicação.

Questões-chave de pesquisa

Quando uma vacina é autorizada para aplicação de rotina em crianças, há diversas questões cruciais para a pesquisa e para a avaliação que podem ser agrupadas nas seguintes categorias: 1) recomendações técnicas; 2) segurança da vacina; 3) planejamento baseado na população; e 4) a avaliação de programas.

As recomendações técnicas passam a ter caráter de “prescrição” de saúde pública baseada na população, incluindo no calendário de administração de vacinas a população infantil, os grupos etários e outras populações visadas. Essa área de pesquisa fundamenta decisões de políticas de vacinação com implicações importantes para aqueles que adquirem proteção contra doenças específicas que podem ser evitadas pelas vacinas. A vacina contra a gripe, por exemplo, destina-se tradicionalmente a pessoas idosas com saúde delicada, tendo em vista os altos riscos de mortalidade e morbidade associados a essa doença. Entretanto, a epidemiologia da gripe sugere que a vacinação das crianças pode constituir um auxiliar efetivo para essa estratégia, protegendo-as diretamente e, ao mesmo tempo, protegendo indiretamente os adultos vulneráveis, graças à interrupção da transmissão da doença. Entre as questões de pesquisa que apóiam as recomendações técnicas incluem-se: 1) Qual é o impacto provável de uma recomendação para vacinar determinado grupo etário? 2) Qual é a relação custo/benefício adequada de uma recomendação? 3) Mudanças provocadas pela vacina na epidemiologia da doença terão consequências adversas?

A pesquisa sobre a segurança das vacinas é importante porque o público deve ter certeza de que as vacinas utilizadas como rotina oferecem a maior segurança possível. Antes de ser homologada, cada vacina passa por inúmeros testes a fim de verificar sua segurança e sua eficácia. Entretanto, experimentos clínicos iniciais não são suficientes para detectar efeitos adversos raros. Consequentemente, é preciso manter um monitoramento contínuo de possíveis efeitos adversos antes de utilizar uma vacina em programas de rotina. Determinar a possível associação de uma vacina a um efeito adverso específico e se tal associação é de natureza causal constituem algumas das questões típicas de pesquisa.⁷

Por melhores que sejam, as vacinas e as recomendações de vacinação somente atingirão seu nível máximo de efetividade se houver altas taxas de participação por parte da população. Há diversas intervenções de caráter empírico que procuram melhorar o nível de cobertura das vacinas em meio a crianças, adolescentes e adultos. A Força Tarefa sobre Serviços Comunitários Preventivos, dos Estados Unidos (*U.S. Task Force on Community Preventive Services*) realizou um levantamento sistemático de evidências de efetividade de muitas intervenções para melhorar a cobertura e recomendou três categorias de intervenções: 1) aumentar a demanda por vacinas na comunidade; 2) melhorar o acesso aos serviços de vacinação; e 3) elaborar estratégias baseadas nos profissionais.⁸

Os trabalhos da Força Tarefa para analisar as evidências foram muito úteis na determinação do foco a ser adotado na geração seguinte de questões de pesquisa, que estão relacionadas à maneira de adotar intervenções baseadas em evidências e ampliar sua implementação, garantindo boa relação custo-benefício. Um exemplo disso são os sistemas de lembrete/notificação: mais de 60 estudos controlados comprovam sua eficácia no sentido de aumentar a cobertura nos locais de vacinação. Entretanto, os profissionais envolvidos pouco utilizam esses sistemas de lembrete/notificação nos Estados Unidos. A pesquisa deve voltar-se para a identificação de obstáculos à implantação de estratégias comprovadas, de métodos para superar esses obstáculos e da relação custo/benefício desses métodos.

Embora tecnicamente não faça parte da pesquisa, a avaliação de programas é uma atividade essencial que utiliza métodos científicos para responder a questões específicas. As questões de avaliação mais importantes incluem: 1) Qual é o nível de cobertura da vacina na população, segundo os critérios de idade e localização geográfica? 2) As vacinas são corretamente manuseadas e administradas? 3) As estratégias adotadas são efetivas para aumentar e manter as taxas de cobertura da vacina? 4) As recomendações atuais sobre a vacinação são as mais adequadas?

A introdução de novas vacinas acarreta outras questões de pesquisa, a maioria das quais enquadra-se nas quatro categorias anteriores. Nos Estados Unidos, muitas das vacinas que podem ser homologadas ao longo dos dois ou três próximos anos provavelmente serão destinadas a adolescentes. Uma vez que a plataforma de vacinação de adolescentes não está suficientemente desenvolvida, será necessário desenvolver pesquisas para identificar tanto os locais adequados para a vacinação como as estratégias para atingir a população adolescente.

Resultados de pesquisas recentes

A cada ano, são publicadas centenas de estudos sobre a vacinação infantil. O campo que tais estudos englobam é vasto e abrange vacinas em desenvolvimento, epidemiologia das doenças, efetividade da vacinação, segurança das vacinas, comunicações e avaliação dos programas.

Conclusões

A tarefa mais importante para os pais e os profissionais envolvidos com a vacinação é avançar em sua própria educação no que diz respeito à importância de manter atualizada a vacinação de seus filhos e de seus pacientes. Todas as crianças que chegam a este mundo estão desprotegidas

contra doenças que podem ser evitadas pelas vacinas; e cada recém-nascido representa um desafio em termos de vacinação, que deve ser enfrentado e vencido para que todas as crianças obtenham da vacinação o máximo benefício possível.

Muitas intervenções baseadas em evidências estão disponíveis para ajudar os profissionais a manter em dia o programa de vacinação recomendado para seus pacientes. Os centros de saúde podem adotar sistemas simples de notificação ou implementar atividades de melhoria da qualidade. Nos Estados Unidos, o Comitê Nacional Consultivo sobre Vacinas publicou recentemente uma versão atualizada das Normas para Práticas de Vacinação para Crianças e Adolescentes.⁹ Essas normas ajudam os profissionais envolvidos com a vacinação a proteger seus pacientes da melhor maneira possível contra as doenças que podem ser evitadas pelas vacinas.

Os pais têm acesso a livros e *sites* de informação na Internet que são dedicados à educação do público sobre as vacinas e as doenças que elas podem evitar. Essas fontes de informação podem ajudar a responder às questões e às preocupações dos pais sobre as vacinas, a segurança das vacinas e as doenças que podem ser evitadas pela vacinação de rotina.

Implicações

É grande o potencial das vacinas para evitar sofrimento e morte de crianças, e continuará a crescer à medida que novas vacinas forem desenvolvidas e que aquelas já existentes forem aperfeiçoadas para facilitar sua utilização. As crianças continuarão a obter benefícios da biotecnologia à medida que avanços no estudo das vacinas permitam controlar um maior número de doenças.

No entanto, o alcance desse potencial requer o desenvolvimento cuidadoso de recomendações de políticas de vacinação e a criação de uma infraestrutura de prestação de serviços de vacinação capaz de desempenhar os papéis essenciais dos programas de vacinação, conforme estipulados no relatório *Calling the Shots*,⁹ do Instituto de Medicina. Esses papéis incluem financiar a aquisição das vacinas, assegurar o uso de estratégias baseadas em evidências para aumentar os níveis de cobertura, monitorar os níveis de cobertura e de segurança das vacinas e conduzir a vigilância das doenças que podem ser evitadas por meio da vacinação.¹⁰

As recomendações de vacinas para as crianças devem ser reavaliadas sempre que surgirem novas informações sobre o impacto, a epidemiologia da doença ou a segurança da vacina, ou quando uma nova formulação da vacina é colocada à disposição. As crianças somente poderão

usufruir dos benefícios potenciais das vacinas por meio de programas de vacinação fundamentados em dados científicos.

Referências

1. Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. *MMWR - Morbidity & Mortality Weekly Report* 1999;48(12):243-248.
2. Hinman AR, Orenstein WA, Rodewald L. Financing immunizations in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38(10):1440-1446.
3. Pickering LK, Orenstein WA. Development of pediatric vaccine recommendations and policies. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2002;13(3):148-154.
4. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, Chen RT. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998;351(9099):356-361.
5. Santoli JM, Peter G, Arvin AM, Davis JP, Decker MD, Fast P, Guerra FA, Helms CM, Hinman AR, Katz R, Klein JO, Koslap-Petraco MB, Paradiso PR, Schaffner W, Whitley-Williams PN, Williamson DE, Gellin B, National Vaccine Advisory Committee. Strengthening the supply of routinely recommended vaccines in the United States: recommendations from the National Vaccine Advisory Committee. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2003;290(23):3122-3128.
6. Peter G, des Vignes-Kendrick M, Eickhoff TC, Fine A, Galvin V, Levine MM, Maldonado YA, Marcuse EK, Monath TP, Osborn JE, Plotkin S, Poland GA, Quinlisk MP, Smith DR, Sokol M, Soland DB, Whitley-Williams PN, Williamson DE, Breiman RF. Lessons learned from a review of the development of selected vaccines. National Vaccine Advisory Committee. *Pediatrics* 1999;104(4 Pt 1):942-950.
7. Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of immunizations. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2004:1557-1581.
8. Recommendations regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults. Task Force on Community Preventive Services. *American Journal of Preventive Medicine* 2000;18(1 Suppl):92-96.
9. National Vaccine Advisory Committee. Standards for child and adolescent immunization practices. National Vaccine Advisory Committee. *Pediatrics* 2003;112(4):958-963.
10. Committee on Immunization Finance Policies and Practices, Division of Health Care Services and Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. *Calling the shots: immunization finance policies and practices*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.

Nota

•NT: jogo de palavras relacionando a expressão “call the shots”, que significa “estar no comando”, com a palavra “shot”, que também significa “injeção”, e que remete ao tema do artigo.

Vacinação: Comentários sobre MacDonald, Halperin e Rodewald

David M Salisbury, CB FRCP FRCPCH FFPH

Department of Health, London, Reino Unido

Outubro 2005

Introdução

Os artigos de MacDonald, Halperin e Rodewald fornecem uma visão geral da vacinação infantil sob a ótica de três autores com grande experiência em prestação de serviços de vacinação, elaboração e implementação de políticas e pesquisas sobre vacinas e imunização. É importante distinguir entre a pesquisa sobre vacinas e sobre vacinação: a introdução de novas vacinas exige pesquisas extensas, principalmente em matéria de segurança e efetividade; já o êxito da manutenção de programas de vacinação supõe a realização de pesquisas sobre a própria vacinação. Estas últimas compreendem as pesquisas sobre contribuições dos profissionais envolvidos em saúde para o processo de vacinação e a participação cada vez mais importante das pessoas que são vacinadas e dos profissionais que as administram no processo de imunização.¹

Quando a taxa de prevalência da doença é alta, aumentam também os temores com relação à doença. Na sociedade atual, cada vez mais avessa a riscos, quando as doenças tornam-se mais raras e já não causam medo, passa a predominar o medo da própria vacina, que suplanta o temor das doenças que as vacinas previnem.² Assim sendo, uma situação perversa pode ocorrer quando os pais rejeitam a vacinação, acreditando que os perigos da vacinação sejam mais relevantes para justificar sua decisão do que o medo de doenças que podem ser fatais para seus filhos ou causar-lhes danos permanentes.³ Quando as doenças tornam-se mais raras, é possível que os pais queiram evitar quaisquer riscos associados à vacinação, presumindo que seus filhos estão em segurança graças à contribuição de outros pais, cujos filhos foram vacinados. Essa opção denota falta de visão: se muitos pais agirem dessa forma, haverá um número suficiente de crianças suscetíveis para garantir a transmissão da infecção, o que pode levar a formas mais graves das doenças, caso atinjam crianças mais velhas.⁴

Pesquisa e conclusões

MacDonald, Halperin e Rodewald tratam de questões bastante similares. MacDonald concentra-se na descrição da vacinação no Canadá; Halperin aborda áreas similares, descrevendo a organização da vacinação no Canadá, mas examina também a pesquisa que focaliza exclusivamente questões de segurança; e Rodewald contribui com uma perspectiva norte-americana, chamando atenção para a necessidade de realizar pesquisas operacionais que dêem sustentação aos programas de vacinação.

Cada um desses autores começa declarando que a vacinação é uma das iniciativas de saúde pública com melhor relação custo-efetividade. Essa afirmação é verdadeira porque as vacinas que já existem há muito tempo sempre foram baratas e as doenças que elas preveniam eram graves e recorrentes. Nessas circunstâncias, sua utilização é rentável, se comparada a outras intervenções no âmbito da saúde. Entretanto, as novas vacinas chegam ao mercado com preços cada vez mais elevados,⁵ refletindo, em parte, os altos custos de seu desenvolvimento para a indústria e os custos crescentes de fabricação, uma vez que os órgãos reguladores exigem padrões mais altos de conformidade com boas práticas de fabricação. No caso de uma vacina para prevenir a diarreia causada pelo rotavírus – uma doença que afeta quase todas as crianças, mas de forma apenas moderada nos países industrializados –, a maior contribuição para melhorar a relação custo-efetividade será a redução do custo social – por exemplo, os custos econômicos gerados pelo não-comparecimento dos pais ao trabalho quando precisam cuidar de um filho doente –, e não os custos da doença. Cabe destacar que nos países em desenvolvimento essa doença mata milhões de crianças a cada ano.⁶ A vacina só estará disponível nesses países se os preços baixos praticados nesses locais forem compensados por preços altos nos países industrializados, o que possivelmente prejudicaria a relação custo-efetividade. Nos países em que o fornecimento das vacinas cabe às autoridades nacionais, as perspectivas de introdução serão menos promissoras caso existam outras iniciativas de saúde que podem ser implementadas a custos mais baixos. Assim sendo, a pesquisa sobre a vacinação vem reunindo um número cada vez maior de disciplinas de modelagem matemática para avaliar o impacto de diferentes estratégias, além de conduzir análises econômicas dessas estratégias.⁷

MacDonald e Halperin chamam atenção para a necessidade de consistência quando são feitas recomendações na área da vacinação, observando a existência de recomendações diferentes no plano nacional ou de diferentes graus de implementação de recomendações nacionais em nível local (provincial/territorial). Com base nessas desigualdades, MacDonald defende enfaticamente a adoção de uma estratégia de vacinação nacional para o Canadá, o que resolveria os problemas de

desigualdade entre recomendações federais e locais e permitiria um financiamento consistente para todas as regiões. Rodewald chama atenção particularmente para o impacto negativo da escassez de vacinas nos Estados Unidos e para a necessidade de um programa nacional de aquisição e estoque de vacinas, para diminuir flutuações de disponibilidade.

Os três autores chamam nossa atenção para questões de segurança das vacinas e ressaltam as consequências adversas do temor dos pais a esse respeito, sobretudo quando esse medo é infundado. Os três autores citam a suposta associação entre a vacina Tríplice Viral e o autismo, e Halperin aborda a maioria das evidências que refutam essa associação. Pesquisas mais recentes, provenientes principalmente do Japão,⁸ indicam um aumento dos casos de autismo no país – embora a vacina Tríplice Viral (sarampo, rubéola e caxumba) tenha sido retirada daquele país –, confirmando assim a falta de fundamento dessa associação. No entanto, embora raramente, alguns efeitos adversos graves de fato ocorrem após a vacinação, e Halperin descreve o processo que permite monitorá-los no Canadá. Entretanto, o esquema canadense⁹ não permite avaliar até que ponto o risco de tais eventos pode ser atribuído às vacinas e as estimativas referem-se somente ao risco em geral. Existem técnicas para medir os riscos que podem ser associados às vacinas,¹⁰ e embora Halperin faça referência aos resultados desses métodos, as técnicas de avaliação de riscos são de grande importância no contexto atual da pesquisa sobre a vacinação.

Por outro lado, MacDonald, Halperin e Rodewald indicam que os formuladores de políticas e os gestores de programas devem comunicar-se de maneira efetiva com os pais sobre o tema da vacinação, para orientá-los no processo de tomada de decisões. Para ilustrar a importância dessa comunicação, MacDonald e Halperin referem-se às experiências da antiga União Soviética, onde ocorreu um surto de difteria, e citam o abandono da vacinação de rotina como causa dessa epidemia. Entretanto, as causas foram mais complexas do que o fracasso em convencer os pais da importância da vacinação de rotina.¹¹ Se, por um lado, Halperin cita estudos que investigam a contribuição que determinados profissionais da saúde podem dar e a importância de ferramentas específicas de comunicação,¹² MacDonald tem opinião diferente: para ele, o importante é dar a informação aos pais, e o modo de transmitir a mensagem é menos relevante.¹³ Os autores canadenses destacam também o trabalho realizado no Canadá na produção de materiais para ajudar os pais na tomada de decisões sobre vacinação, mas não citam nenhuma evidência sobre o modo como esses materiais foram avaliados, nem sobre seu impacto. Nos Estados Unidos, um estudo procurou investigar a atitude dos pais com relação à vacinação de rotina¹⁴ a partir de modelos de investigação realizada semestralmente no Reino Unido que são usados para subsidiar

a estratégia de comunicação do programa de vacinação.^{15,16} No Reino Unido, além das investigações regulares sobre atitudes dos pais, são realizados levantamentos semelhantes sobre os profissionais da saúde,¹⁷ e todos os materiais usados para promover a vacinação são submetidos previamente a inúmeros testes, sendo seu impacto avaliado. Essas modalidades de pesquisa operacional sobre a vacinação ganharão maior importância, uma vez que os programas de vacinação enfrentam pressões cada vez maiores, principalmente no que diz respeito às dúvidas sobre a necessidade e a segurança da vacinação.

Implicações

Atualmente, os programas de vacinação são altamente efetivos para controlar doenças transmissíveis ou mesmo erradicá-las. Novas vacinas vêm sendo introduzidas, mas são mais caras do que produtos que já são utilizados há muito tempo, e critérios anteriores de avaliação da relação custo-efetividade talvez não sejam tão prontamente demonstrados. Com a erradicação de muitas das doenças historicamente temidas, novos temores ligados à segurança das vacinas ganham maior proporção, e podem até mesmo ameaçar o sucesso de programas já consolidados. A pesquisa que visa compreender melhor as atitudes dos pais e dos profissionais da saúde torna-se cada vez mais importante.

Referências

1. Salisbury DM, Yarwood J. Public perception of immunisation. *Lancet* 2004;363(9417):1324.
2. Salisbury DM. The consumers' perspective. In: de Quadros CA, ed. *Vaccines: Preventing disease and protecting health*. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2004:310-317.
3. Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of immunizations. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2004:1557-1581.
4. Anderson RM, May RM. Immunization and herd-immunity. *Lancet* 1990;335(8690):641-645.
5. National Cervical Cancer Coalition. A vaccine every woman should take.
6. Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. *Current Opinion in Gastroenterology* 2005;21(1):26-31.
7. Melegaro A, Edmunds WJ. *Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales*. Vaccine 2004;22(31-32):4203-4214.
8. Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(6):572-579.
9. Scheifele DW, Halperin SA, CPS/Health Canada, Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Immunization Monitoring Program, Active: a model of active surveillance of vaccine safety. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2003;14 (3):213-219.
10. Farrington CP, Nash J, Miller E. Case series analysis of adverse reactions to vaccines: A comparative evaluation. *American Journal of Epidemiology* 1996;143(11):1165-1173.

11. Dittmann S, Wharton M, Vitek C, Ciotti M, Galazka A, Guichard S, Hardy I, Kartoglu U, Koyama S, Kreysler J, Martin B, Mercer D, Ronne T, Roure C, Steinglass R, Strebel P, Sutter R, Trostle M. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons learned. *Journal of Infectious Diseases* 2000;181(Suppl 1):S10-S22.
12. Ritvo P, Irvine J, Klar N, Wilson K, Brown L, Bremner KE, Rinfret A, Remis R, Krahn MD. A Canadian national survey of attitudes and knowledge regarding preventative vaccines. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines* 2003;1(1):3.
13. Bjornson GL, Scheifele DW, Gold R. Assessment of parent education methods for infant immunization. *Canadian Journal of Public Health-Revue Canadienne de Santé Publique* 1997;88(6):405-408.
14. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics* 2000;106(5):1097-1102.
15. Salisbury DM. Development of immunization policy and its implementation in the United Kingdom. *Health Affairs* 2005;24(3):744-755.
16. Yarwood J, Noakes K, Kennedy D, Campbell H, Salisbury DM. Tracking mothers' attitudes to childhood immunisation, 1991 to 2001. *Vaccine*. In press.
17. NHS Immunisation Information. Health professionals survey 2004.

Vacinação de rotina em crianças pequenas

Noni E. MacDonald, MD, MSc FRCPC

Dalhousie University, Canadá

Agosto 2004

Introdução

Nossos programas de vacinação de crianças pequenas são uma das realizações mais importantes do século XX em matéria de saúde pública. Eles mudaram a imagem da infância – literalmente salvando a vida de milhares de crianças a cada ano e minimizando ou eliminando os riscos de diversas doenças graves em bebês e crianças.^{1,2} Com exceção da água potável, nenhuma outra modalidade, nem mesmo a dos antibióticos, teve impacto tão importante sobre a redução da mortalidade, nem provocou tanta melhoria nas condições de sobrevivência.³

Do que se trata

Calendário de vacinação recomendado

No Canadá, o *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) (Comitê Nacional Consultivo sobre Vacinação) fornece continuamente ao governo federal – ou seja, ao Departamento de Saúde – orientação adequada nas áreas médica, científica e de saúde pública sobre vacinação.¹ O calendário de vacinação recomendado atualmente pelo NACI para as crianças está resumido na Tabela 1.1,⁴ Uma vez que no Canadá a responsabilidade pelo atendimento à saúde cabe às províncias, e não ao governo federal, cada província e cada território decidem individualmente a inclusão de vacinas específicas nos programas de vacinação que financiam, quais vacinas serão incluídas e em que momento.⁵ Lamentavelmente, essa abordagem resultou em uma cobertura desigual e discrepante dos programas de vacinação de crianças em nosso país.^{5,6} Por exemplo, em dezembro de 2003, o NACI recomendou novas vacinas – entre elas, a vacina contra catapora,⁷ a conjugada contra o pneumococo,⁸ a conjugada contra o meningococo⁹ e a vacina contra coqueluche acelular para adolescentes¹⁰ (ver adiante) –, disponíveis em programas de rotina em alguns territórios e províncias.⁶ Apesar de inúmeras solicitações, ainda não dispomos no Canadá de uma Estratégia Nacional de Vacinação, ao contrário do que ocorre nos Estados Unidos, na Austrália, no Reino Unido e em outros países.^{5,6,11-14}

Benefícios da vacinação de rotina para crianças pequenas: vidas salvas

Não muito tempo atrás, os pais e os profissionais da área da saúde foram os primeiros a perceber as consequências potenciais de algumas doenças para os bebês e as crianças pequenas que contraíam doenças que hoje são evitadas por programas de vacinação de rotina. Por volta de 1900, cinco em cada mil crianças nascidas no Canadá e nos Estados Unidos morriam devido à coqueluche antes de completar 5 anos de idade;¹⁵ e a difteria – doença bacteriana que impede a deglutição e a respiração – era uma das causas mais comuns de mortalidade infantil entre um e 5 anos de idade, matando milhares de crianças a cada ano.¹ A poliomielite – doença viral infecciosa que afeta o sistema nervoso central – era uma calamidade muito temida, comum no período do verão, causa frequente de morte ou de deficiência física.¹⁶ A Tabela 2 compara a prevalência das doenças antes e depois da introdução das vacinas de rotina.^{1,2,8-10,15-18}

Para que as crianças possam tirar proveito dos benefícios dessas vacinas, é preciso não só que recebam as vacinas, mas também que as recebam a tempo. Embora tenhamos acesso a cuidados intensivos modernos à base de antibióticos, essas doenças ainda podem matar ou causar deficiência.¹⁹⁻²¹ Em meados da década de 1990, muitas famílias da Federação Russa voltaram a enfrentar o perigo da difteria e constataram a importância da vacinação: a doença ressurgiu com força e foram registrados 115 mil casos e três mil mortes.²⁰ Essa epidemia ocorreu em um país em que a difteria já havia sido bem controlada. A dissolução da antiga União Soviética ocasionou profundas mudanças sociais, entre as quais uma drástica redução nas taxas de vacinação de bebês e de crianças e uma incapacidade de fornecer doses de reforço para adultos. Os estudos de casos-controle mostraram que os indivíduos vacinados estavam protegidos e aqueles que não haviam recebido as vacinas corriam risco.²² Essa trágica epidemia não foi causada por uma deficiência da vacina, e sim pela deficiência em sua aplicação.

Problemas

As vacinas causam menos efeitos adversos do que as doenças

O Quadro 3 apresenta os efeitos da doença e os efeitos adversos colaterais conhecidos das vacinas que, aplicadas de forma rotineira, podem evitar doenças em bebês e crianças pequenas.

^{1,8-10,15-17} De modo geral, todas essas doenças são graves e podem ser fatais, ao passo que os efeitos adversos associados às vacinas, quando se manifestam, normalmente não são graves: desconforto localizado e/ou inflamação no local da injeção e/ou febre baixa ou irritação na pele. A

pesquisa demonstrou que é possível reduzir a dor localizada de uma vacina intramuscular de DTP/VIP/Hib por meio do uso tópico de uma mistura de lidocaína e de prilocaína, sem afetar negativamente o desenvolvimento da resposta de proteção da vacina polivalente.²³ No caso de bebês, a dor provocada pela aplicação de diversas injeções em uma mesma consulta pode ser amenizada por meio de sacarose oral ou de estimulação tátil oral (mamadeira ou chupeta), ou ainda mantendo a criança no colo.²⁴

É possível que ocorram efeitos adversos graves associados às vacinas de rotina, mas são muito mais raros do que os efeitos graves associados às doenças.^{1,2,8-10,15-17} A meningite asséptica, por exemplo – uma infecção das membranas e do fluido que reveste o cérebro e a medula espinhal –, ocorre em 5% dos pacientes que têm caxumba – uma doença viral que provoca o inchaço das glândulas salivares do queixo e do rosto –, e a proporção desses pacientes que podem adquirir surdez permanente chega a 0,5%.^{1,2} Por outro lado, a meningite asséptica consecutiva à vacina contra a caxumba com a cepa Jeryl Lynn – o tipo de cepa de vacina viral modificada e diluída contra a caxumba, que é utilizado no Canadá e em diversos outros países – só ocorre em menos de uma em 800 mil doses, e essa proporção pode chegar a somente uma em três milhões de doses.^{2,25} Além disso, a meningite asséptica associada à vacina não acarreta problemas permanentes, como a surdez.²⁵

Além desses efeitos adversos graves conhecidos, porém raros, associados às vacinas (Tabela 3), alega-se que vacinas ministradas periodicamente aos bebês podem causar outros problemas graves, como SMSB – síndrome de morte súbita do bebê –²⁶ e autismo.²⁷ Entretanto, a pesquisa demonstrou que essas alegações não têm fundamento.²⁸⁻³¹ Não há relação causal entre a vacinação do bebê e a síndrome da morte súbita do bebê ou o autismo. Embora tenham sido constatados incidentes logo após a administração de uma vacina ao bebê – isto é, estabelecendo-se uma possível relação temporal –, a administração da vacina não foi a causa do problema.^{32,33}

Em 1994, o Departamento de Saúde do Canadá instituiu o *Advisory Committee on Causality Assessment (ACCA)* (Comitê Consultivo sobre Avaliação de Causalidade), para examinar os relatos sobre efeitos adversos graves associados às vacinas no Canadá.³³ Esse comitê de especialistas tem a tarefa de fiscalizar a segurança das vacinas. Examina regularmente todos os relatos que se referem a efeitos adversos graves e não habituais associados às vacinas, a fim de determinar, com base em uma abordagem sistemática e padronizada, se a associação do evento à aplicação da vacina tende a ser causal, é provavelmente causal, é possivelmente causal, tende a ser não causal, não existe ou não permite classificação.³³ Em nível internacional, a Organização Mundial

da Saúde criou, em 1999, o Comitê Consultivo Mundial sobre Segurança de Vacinas, cuja tarefa é dar respostas imediatas, eficientes e com rigor científico a questões relacionadas à segurança das vacinas que possam ter relevância em termos globais.³⁴

Em 1991, o Departamento de Saúde do Canadá, com a participação da Sociedade Canadense de Pediatria e de outros colaboradores, criou uma rede de vigilância pediátrica abrangendo todo o país, com base em hospitais infantis e estabelecida em cinco centros. O objetivo era aprimorar a detecção de eventos adversos graves associados a vacinas e falhas de vacinas, e identificar doenças infecciosas que afetam bebês e crianças e que já são evitáveis ou estão prestes a se tornar evitáveis por meio de vacinas. Em 1995, a rede foi ampliada para 11 centros e, em 1999, para 12 centros.³⁵⁻³⁷ Os dados compilados pela rede confirmaram, recorrentemente, que as vacinas de rotina para crianças pequenas são muito seguras.³⁸ Além disso, a rede IMPACT mostrou-se muito útil para detectar efeitos adversos graves raros, porém inesperados – por exemplo, infecções generalizadas pelo bacilo Calmette-Guérin (BCG) em bebês aborígenes que receberam a vacina BCG³⁹ –, o que levou a uma reavaliação da política.⁴⁰ A rede IMPACT também conseguiu demonstrar uma queda acentuada na ocorrência da doença após a introdução de uma nova vacina⁴¹ e uma redução dos efeitos adversos após a troca para uma vacina nova, aperfeiçoada.⁴²

Contexto de pesquisa

Melhores práticas para programas de vacinação

Em 1995, o NACI deu início a um processo consultivo com dois anos de duração a fim de desenvolver diretrizes para a vacinação de crianças que fossem aplicáveis aos sistemas de vacinação privado e público no Canadá. A Tabela 4 fornece uma visão resumida dessas diretrizes.¹ A pesquisa demonstrou que diversos fatores podem melhorar as taxas de vacinação, entre os quais lembretes em momentos adequados, a qualidade do material educativo destinado aos pais, atendimento em clínicas após o horário habitual e aos finais de semana, monitoramento da vacinação, aplicação de diversas vacinas em uma única consulta, regulamentação para vacinas, educação multidisciplinar do profissional e eliminação de obstáculos financeiros à vacinação.^{1,5,6,11,}

43-47

No que diz respeito à aceitação da vacina, a pesquisa mostrou que, para os pais, o que importa é receber a informação necessária para tomar uma decisão esclarecida,^{46,48-50} qualquer que seja a forma como essa informação é transmitida.⁴⁹ A edição 2002 do Guia Canadense da Vacinação do

NACI levou em consideração esse aspecto, e acrescentou um capítulo separado sobre as questões da aceitação e das preocupações dos pais em relação à vacinação, para ajudar os profissionais envolvidos na vacinação a lhes orientarem melhor.¹ Reconhecendo que as informações sobre vacinas contidas no Guia Canadense de Vacinação do NACI podiam ser demasiadamente técnicas para os pais, a Sociedade Canadense de Pediatria apoiou o desenvolvimento de um manual especialmente concebido para eles, intitulado *Your Child's Best Shot*, publicado pela primeira vez em 1997, e atualizado posteriormente para incluir as vacinas recomendadas pelo NACI em 2002.²

Como observado anteriormente, profissionais da área da saúde bem-informados constituem um fator importante para o aumento das taxas de vacinação. Entretanto, a pesquisa demonstrou que muitos deles são deficientes nesse aspecto.^{45,46,50,51} Os esforços para superar essa falta de conhecimento incluem a renovação e a atualização do Guia Canadense da Vacinação, do NACI; educação continuada sobre as vacinas para médicos e enfermeiros; artigos em revistas; novas pesquisas; criação da Coalizão Canadense para Conscientização e Promoção da Vacinação;⁵² criação da Associação Canadense para Pesquisa e Avaliação da Vacinação;⁵³ e a realização, duas vezes por ano, de uma Conferência Nacional sobre Vacinação.⁵⁴

Programas de vacinação para crianças pequenas com necessidades especiais

Embora o calendário de vacinação de rotina do NACI (Tabela 1) seja apropriado para a maioria das crianças canadenses, há subgrupos com necessidades especiais, que incluem:

1. bebês e crianças pequenas nascidos no exterior que chegam ao Canadá como imigrantes, refugiados, estrangeiros adotados, que talvez não tenham recebido todas as vacinas recomendadas no país e que talvez não possuam a documentação adequada relativa à vacinação;
2. bebês prematuros;
3. bebês e crianças com imunodeficiências congênitas ou causadas por alguma doença;
4. bebês e crianças com coagulopatias ou com taxa de coagulação não funcional ou ausente;
5. bebês e crianças que viajam para outros países.¹
6. Em cada um desses casos, é possível que as exigências em termos de vacinação e os calendários de aplicação precisem ser adaptados.^{1,55,56}

Resultados de pesquisas recentes

Novas vacinas recomendadas pelo NACI para crianças pequenas

Três vacinas que recentemente passaram a ser recomendadas pelo NACI para bebês e crianças pequenas ainda não são incluídas em todos os territórios e províncias por programas de vacinação subvencionados.⁶ Entre elas estão as vacinas contra catapora,⁷ conjugada contra o pneumococo, para prevenir a infecção sanguínea, a pneumonia e a meningite causadas por essa bactéria,⁸ e a vacina conjugada contra o meningococo, para prevenir a meningite e a infecção sanguínea causadas pelo meningococo.⁹ Os riscos dessas doenças, os benefícios das vacinas e seus efeitos colaterais estão resumidos nas Tabelas 2 e 3. Nos três casos, ficou demonstrado que essas vacinas são seguras e efetivas para prevenir doenças graves em bebês e crianças pequenas, mas cada uma delas é também relativamente cara em comparação com as vacinas “regulares” para bebês.⁵⁷ Os custos proibitivos dessas vacinas levaram a atrasos e disparidades em sua inclusão na lista de vacinas “de rotina” cobertas em cada província e território.^{5,6,47} Problema semelhante ocorre em relação à vacina contra coqueluche acelular para adolescentes e adultos. Embora no Canadá essa vacina esteja disponível para bebês e crianças pequenas, a disponibilidade da mesma para adolescentes e adultos ainda não é regular em todo o país, apesar das recomendações do NACI. A utilização generalizada dessa vacina em adolescentes e adultos pode diminuir os eventos de coqueluche nas famílias e, com isso, reduzir a exposição de bebês que ainda não têm idade para receber a vacina – ou seja, aqueles com menos de 6 semanas de idade –, que constituem o grupo com maior risco de mortalidade provocada pela doença.⁵⁸

Conclusões

As vacinas recomendadas para crianças pequenas são meios seguros e efetivos de eliminar ou reduzir os riscos de muitas doenças graves nos primeiros anos de vida e durante a infância. Bebês e crianças que não recebem as vacinas continuam correndo risco. O Guia Canadense da Vacinação¹ do NACI é a melhor fonte de informação e a mais detalhada no que se refere a todos os aspectos da vacinação para os profissionais da área da saúde; e o manual *Your Child's Best Shot*² fornece informações de qualidade para os pais.

Implicações

Para que seja possível melhorar a equidade no acesso a todas as vacinas recomendadas pelo NACI, é preciso que seja estabelecido no país um Programa Nacional de Vacinação para bebês e

crianças pequenas, o que permitiria proteger todas as nossas crianças dos danos potenciais ocasionados por uma doença que pode ser evitada pela vacinação. Se a equidade de acesso não for garantida, muitos bebês e crianças continuarão correndo risco de enfrentar problemas como a surdez decorrente da meningite causada pela infecção por pneumococo, além de suas graves implicações ligadas ao desenvolvimento. Os formuladores de políticas nos níveis federal, provincial e territorial devem trabalhar em conjunto para garantir a implementação de um Programa Nacional de Vacinação para bebês e crianças canadenses, de modo que todos tenham acesso às vacinas recomendadas pelo NACI.

TABELA 1

**Tabela 1. Calendário de vacinação recomendado pelo NACI para bebês e crianças
(referências 1, 8-10, 15-18)**

Idade no momento da vacinação	DTP	VIP	Hib	Tríplice Viral (MMR)	DTP λ ou Td	HepB (3 doses)	Vaλ	VP7*λ	MC**λ	Gripe
Nascimento						Bebês ou pré-adolescentes				Antes da temporada da gripe, para crianças com mais de 6 meses, especialmente nas categorias de alto risco
2 meses	x	x	x					x	x	
4 meses	x	x	x					x	x	
6 meses	x	x	x					x	x	
12 meses				X			x	x	x	
18 meses	x	x	x	x ou						
4-6 anos				X						
14-16 anos					x				x	

- DTP
- Difteria, tétano, coqueluche (acelular), vacinas para bebês e crianças pequenas
- VIP
- Vacina inativada contra poliomielite
- Hib
- Vacina conjugada *Haemophilus influenzae* tipo b
- Tríplice Viral
- Vacina contra sarampo, rubéola e caxumba
- DTPa
- Vacina que contém as toxinas diftérica e tetânica e contra coqueluche acelular, vacina para adolescentes/adultos
- Td
- Vacina para adultos que contém as toxinas da difteria e do tétano
- HepB
- Vacina contra hepatite B
- Va
- Vacina contra catapora
- VP7
- Vacina conjugada contra pneumococo
- MC
- Vacina conjugada contra meningococo
- Gripe
- Vacina conjugada contra o vírus da gripe

- *
- Vacina conjugada contra o pneumococo: doses aos 2, 4 e 6 meses, seguidas de uma dose entre 12 e 15 meses de idade.⁸
- **
- Vacina conjugada contra o meningococo: se iniciada aos 2 meses – 3 doses; se iniciada entre 4 e 11 meses – 2 doses; se iniciada aos 12 meses ou mais – 1 dose.⁹

λ Embora sejam recomendadas pelo CCNI, as vacinas contra coqueluche acelular, catapora, conjugada contra pneumococo e conjugada contra meningococo não estão disponíveis atualmente em todos os programas de vacinação de bebês e crianças das províncias e dos territórios do Canadá.

TABELA 2

Doenças graves em bebês, crianças e jovens no Canadá nos períodos pré e pós-vacinação (segundo as referências 1, 2, 8-10, 15-18)

Disease/ Organism	Incidence Before Vaccination	Incidence After Vaccination
Poliomielite	2,5 a 28,3/100 mil	Doença erradicada no Canadá e na maioria dos países do mundo.
3 tipos de vírus da poliomielite	Epidemia: até 20 mil casos de paralisia.	
Difteria	Em 1924, 9 mil casos relatados. Principal causa de óbito de crianças de 1 a 5 anos de idade	Nenhum caso relatado desde 1996 e apenas 2 a 5 por ano antes dessa data.
Tétano	60 a 75 casos por ano, 40 a 50 óbitos.	Menos de 2 casos por ano ao longo dos últimos 15 anos.
Coqueluche	Mais de 150/100 mil casos por ano e entre 50 a 100 óbitos.	10/100.000 mil casos por ano e 1 a 3 óbitos entre bebês de tenra idade.
<i>Haemophilus influenzae</i> typo b	2 mil casos por ano, sendo 1.500 em crianças com menos de 5 anos. Principal causa de meningite bacteriana em bebês.	Menos de 50 casos por ano. Causa rara de meningite bacteriana em bebês.
Sarampo	Epidemias cíclicas a cada 2 ou 3 anos. 300 mil a 400 mil casos por ano.	Atualmente menos de 400 casos por ano.
Caxumba	Cerca de 30 mil casos relatados por ano, porém um número muito maior de casos não relatados.	Mais de 500 casos por ano.

Disease/ Organism	Incidence Before Vaccination	Incidence After Vaccination
Rubéola	Cerca de 250 mil casos por ano, e mais de 200 casos anuais de síndrome da rubéola congênita (SRC).	Menos de 100 casos por ano, 1 a 2 casos anuais de síndrome da rubéola congênita (SRC).
Gripe	Epidemias anuais, infectando até 20% da população. Grande variação de incidência anual. Última erupção importante: 1968, com 50 milhões de casos e 33 mil óbitos.	Como o vírus da gripe muda a cada ano, torna-se necessária uma vacinação anual. O programa atual visa às pessoas que correm risco elevado e oferece doses em quantidades limitadas para as pessoas com menor risco. Se a vacinação na comunidade for adequada, o potencial de prevenção da doença situa-se entre 70% e 90%, se houver imunocompetência. Se não for adequada, protege somente entre 30% e 60% da população vacinada. Menos efetiva caso não seja imunocompetente.

Disease/ Organism	Incidence Before Vaccination	Incidence After Vaccination
Hepatite B	20 mil novas infecções por ano, 1 pessoa em cada 200 é portadora crônica. A CB (Colúmbia Britânica, terceira maior província canadense) teve uma taxa de 33,7/100 mil em 1992. O risco de transmissão de uma mãe infectada para seu bebê recém-nascido é de 90%.	De 1992 a 2002, na CB, após a adoção de um programa de vacinação de estudantes da 6ª série, a taxa geral de infecção aguda caiu de 7 para 2/100 mil; entre indivíduos de 12 a 21 anos, caiu de 1,7 para 0/100 mil. A vacinação de bebês recém-nascidos evita a transmissão pela mãe em >90% dos casos.
Catapora	Infecção em 50% das crianças aos 5 anos e 90% das crianças aos 12 anos de idade.	Nos Estados Unidos, com o programa nacional e as taxas de cobertura de 80% das crianças menores de 3 anos, os óbitos que podem ser atribuídos à catapora diminuíram em 76%.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cerca de 500 mil casos anuais de doenças causadas por pneumococo, sendo mais de 200 mil em crianças menores de 5 anos. Taxas de infecções invasivas causadas por estreptococo <5 anos 35 a 64/100 mil; <2 anos 35 a 112/100 mil.	A vacina conjugada heptavalente para bebês só foi autorizada no Canadá em 2001. Nos Estados Unidos, ensaios clínicos em bebês mostraram uma taxa de eficácia da vacina de 94% para doenças invasivas, devido a cepas das vacinas e de 89% para doença invasiva devido a qualquer cepa de pneumococo.

Disease/ Organism	Incidence Before Vaccination	Incidence After Vaccination
<i>Neisseria meningitidis</i>	Endêmica no Canadá, com novas epidemias a cada 10 a 15 anos. 200 a 300 casos endêmicos por ano. As taxas nos 3 grupos etários mais elevados são: <1 ano 11,3/100 mil; 1 a 4 anos 2,4/100 mil; 15 a 19 anos 1,5/100 mil; Serogrupos em 2001: A – raro; B – 28%; C – 59%; W 135 – 3%; Y – 10%.	A vacina conjugada do grupo C para bebês só foi autorizada no Canadá em 2001. No Reino Unido, a vacinação de rotina para bebês começou em 1999 com uma campanha de acompanhamento para crianças e adolescentes que reduziu a doença em >90%.

TABELA 3

Comparação dos efeitos das doenças graves no bebê e na criança e dos efeitos adversos das vacinas (referências 1, 2, 8-10, 15-17)

Disease /
Organism

Poliomielite	4 a 8% têm doença de pouca importância, 1% têm poliomielite parálitica grave, 1 paciente hospitalizado em cada 20 morre, e em 50% dos pacientes a paralisia torna-se permanente.	Desconforto ou vermelhidão no local da injeção em 5% dos sujeitos. Vacina inativada, portanto não há risco de poliomielite associado à vacina.
Difteria	Ocorrência de óbito em 5 a 10% dos casos, mesmo tratados em UTI com antitoxinas e antibióticos. A toxina pode provocar complicações neurológicas e cardíacas.	Vacina DTP: desconforto, inchaço ou vermelhidão no local da injeção em 20% dos sujeitos; febre em 5% dos sujeitos. Um nódulo passageiro pode surgir no local da injeção e perdurar algumas semanas. Cerca de 70% apresentam vermelhidão e inchaço no reforço aos 4-6 anos.
Tétano	Ocorrência de óbito em 5% a 10% dos casos, mesmo com tratamento em UTI, com antitoxinas e antibióticos. O risco é maior para crianças muito pequenas e pessoas de idade muito avançada.	Ver acima o que diz respeito à DTP. As reações localizadas aumentam com a idade, principalmente entre os adultos que recebem uma dose de reforço. São raros os relatos de sequelas no nervo periférico (<1/1 milhão).
Coqueluche	Óbito de 1/400 bebês com coqueluche, 1/400 sofre danos cerebrais permanentes. Entre as crianças menores de 6 meses, 1% morre de pneumonia ou de privação fatal de oxigênio no cérebro.	Idem acima para DTP. Os efeitos colaterais com a vacina contra coqueluche acelular (Pa) são bem menos frequentes do que os da vacina precedente, que é uma vacina celular (P).

<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Óbito em 5% dos casos de meningite; danos cerebrais permanentes em 10% a 15% dos casos; surdez em 10% a 20% dos casos.	Normalmente combinada, como no caso de DTP/VIP/Hib. Sobre efeitos colaterais (idênticos aos da DTP), ver acima.
Sarampo	10% apresentam complicações como pneumonia e infecções no ouvido. 1/1 mil apresenta encefalite (infecção do cérebro); 10% de óbitos; 25% com danos cerebrais permanentes; 1/25 mil com panencefalite esclerosante subaguda (PES) (doença cerebral degenerativa fatal que se manifesta mais tarde).	Geralmente combinada, como a Tríplice Viral. 5% a 10% sentem desconforto ou inchaço localizado e febre, com ou sem <i>rash</i> cutâneo. 1/24 mil tem taxa baixa de plaquetas. <1/1 milhão tem encefalite.
Caxumba	1/20 desenvolve meningite asséptica (infecção viral dos tecidos e fluidos que envolvem o cérebro). 1/200 desenvolve uma encefalite. Surdez em 1/200 mil. Inflamação dos testículos em 20% a 30% dos sujeitos do sexo masculino; inflamação dos ovários em 5% das mulheres pós-púberes.	Desconforto localizado, inchaço e vermelhidão ou febre em 5 a 10% dos casos. 1% desenvolve uma parotidite (inchaço da maior glândula salivar, a parótida). 1 pessoa em cada 3 milhões desenvolve a meningite asséptica.

Rubéola	50% têm rash cutâneo, glândulas inchadas, febre; 50% dos adolescentes e dos adultos desenvolvem artrite e artralgia; 1/6 mil tem encefalite. Nas 10 primeiras semanas de gravidez, 85% de risco de síndrome da rubéola congênita que causa morte do feto, surdez, cegueira e/ou doença coronariana.	10% apresentam desconforto localizado e febre, 5% têm inchaço nas glândulas, artralgia (principalmente adultos) e rigidez no pescoço. 1% desenvolve <i>rash</i> cutâneo não infeccioso.
Gripe	As taxas de mortalidade mais elevadas registram-se entre pessoas com mais de 65 anos e crianças com menos de 1 ano de idade. Complicações: pneumonia, crises febris, encefalite, miocardite, miosite, encefalite viral, síndrome de Reyes.	Reações leves no local da injeção e/ou febre baixa durante 1 a 3 dias em 60% dos sujeitos. Ocasionalmente, síndrome óculo-respiratória leve. Raramente: síndrome de Guillain-Barré, 1/1 milhão

Hepatite B	Variável: doença hepática que vai de assintomática a devastadora. Assintomática em recém-nascidos; de 5% a 15% das crianças entre 1 e 5 anos de idade têm alguns sintomas; 33% a 50% das crianças maiores de 5 anos têm náuseas, icterícia, febre, vômitos e inchaço no fígado e no baço. < 1% têm falência hepática fulminante e mortal. Doença crônica em 90% dos bebês, 25% a 50% das crianças de 1 a 5 anos e 6% a 10% das crianças mais velhas. Risco de câncer no fígado, falência hepática e doença crônica.	15% sentem desconforto localizado e ocasionalmente têm febre baixa.
Catapora	Taxas de mortalidade de 1 a 3/100 mil casos em crianças. Complicações em 5% a 10% das crianças que anteriormente gozavam de boa saúde: pneumonia, encefalite (1/5 mil), ataxia cerebelar (1/4 mil), osteomielite, hepatite, artrite séptica. Em 50% das crianças que têm uma infecção causada por fascite necrosante, a catapora precede essa doença. Herpes zóster em adultos. Síndrome congênita da catapora.	15% a 20% têm inchaço leve, desconforto no local da injeção e/ou febre. 1% a 5% têm rash cutâneo leve.

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Principal causa de doença bacteriana invasiva em crianças pequenas. Número de casos por ano: 65 meningites (perda de audição 20% a 30%, danos cerebrais 15% a 20%), 700 casos de bacteremia (septicemia), 2.200 casos de pneumonia com necessidade de hospitalização, 9 mil casos de pneumonia sem necessidade de hospitalização.	Vacina heptavalente bem tolerada por bebês e por crianças pequenas. Reações leves em 10% a 15% dos sujeitos.
	Taxa de óbito: <6 meses 4,3%; 12 anos, 2%. 15 óbitos/ano em crianças menores de 5 anos. O risco de doenças graves é maior para pacientes que sofrem de anemia de hemácias falciformes ou de HIV. <6 meses, 4,3%; 12 anos, 2%. 15 óbitos/ano em menores de 5 anos. O risco de doenças graves é maior para pacientes que sofrem de anemia de hemácias falciformes ou têm HIV.	

<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite, 30% a 50% (TM 5%); meningite + bacteremia (septicemia), 40%; bacteremia (septicemia), apenas 7% a 10% (TM 20% a 40%). Outras complicações: artrite, pneumonia, peritonite. Taxas de mortalidade: 10%, mesmo com tratamento intensivo/antibióticos. Taxa de mortalidade (TM) mais elevada: <1 ano 1/100 mil. Taxas de mortalidade: 10%, mesmo com tratamento intensivo/antibióticos. Taxa de mortalidade (TM) mais elevada: <1 ano 1/100 mil.	Bebês/crianças pequenas, vacina C conjugada: leves reações localizadas, menos comuns do que no caso da vacina DTP/VPI/Hib; reações graves são muito raras.
-------------------------------	--	---

* A ocorrência de choque anafilático (ou anafilaxia) – uma reação alérgica potencialmente mortal – é rara (de 0,11 a 0,31 casos relatados para 100 mil doses de vacina distribuídas). É mais raro entre bebês e crianças pequenas, produzindo-se nos 30 minutos seguintes à aplicação da vacina. Pode ser tratado com injeção de epinefrina (adrenalina).

TABELA 4

Diretrizes nacionais para a prática de vacinação das crianças: resumo*

- 1 Os serviços de vacinação devem estar prontamente disponíveis
- 2 Não deve haver nenhum obstáculo nem pré-requisitos desnecessários para a aplicação das vacinas.
- 3 Os profissionais envolvidos devem aproveitar todas as consultas para detectar as necessidades em termos de vacinação e, quando indicado, devem vacinar as crianças.
- 4 Os profissionais envolvidos devem fornecer aos pais informações gerais sobre a vacinação.

- 5 Os profissionais envolvidos devem informar os pais, de maneira clara, sobre os riscos e os benefícios das vacinas que seu filho vai receber.
- 6 Os profissionais envolvidos somente devem recomendar o adiamento ou a suspensão da administração das vacinas em casos de real contra-indicação.
- 7 Os profissionais envolvidos devem administrar todas as doses de vacinas indicadas para a criança por ocasião de cada consulta.
- 8 Os profissionais envolvidos devem certificar-se de que todas as aplicações de vacinas sejam cuidadosamente registradas.
- 9 Os profissionais envolvidos devem manter resumos dos registros de vacinação facilmente acessíveis, para facilitar a vacinação adequada à idade.
- 10 Os profissionais envolvidos devem relatar imediatamente efeitos adversos clinicamente importantes da vacinação, de maneira precisa e detalhada.
- 11 Os profissionais envolvidos devem relatar todos os casos de doenças que podem ser evitadas por meio de vacinas, na forma determinada pela legislação local.
- 12 Os profissionais envolvidos devem adotar procedimentos adequados de gestão da vacinação.
- 13 Os profissionais envolvidos devem manter protocolos atualizados e facilmente acessíveis em todos os locais onde as vacinas são administradas.
- 14 Os profissionais envolvidos devem receber capacitação adequada e educação continuada sobre recomendações atualizadas para a vacinação.
- 15 Os profissionais envolvidos devem operar um sistema de monitoramento.
- 16 Devem ser realizadas auditorias em todos os centros de vacinação, para avaliar a qualidade dos relatos e os níveis de cobertura da vacinação.

*Adaptado a partir do *Guia Canadense da Vacinação*, 6a edição.¹

Referências

1. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian Immunization Guide*. 6th ed. Ottawa, Ontario: Health Canada; 2002.
2. Gold R. *Your child's best shot: a parent's guide to vaccination*. 2nd ed. Ottawa, Ontario: Canadian Paediatric Society; 2002.
3. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1999:1-12.
4. Division of Immunization and Respiratory Diseases. Population and Public Health Branch. Health Canada. Immunization Schedule.
5. Naus M, Scheifele DW. Canada needs a national immunization program: an open letter to the Honourable Anne McLellan, federal minister of health. *CMAJ - Canadian Medical Association Journal* 2003;168(5):567-568.
6. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Routine immunization schedule: Update 2004. *Paediatric Child Health* 2004;9(1):17-20.
7. National Advisory Committee on Immunization. Update on varicella. *CCDR - Canadian Communicable Disease Report* 2004;30(ACS-1):1-28.
8. National Advisory Committee on Immunization. Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2002;28(ACS-2):1-32.
9. National Advisory Committee on Immunization. Statement on recommended use of meningococcal vaccines. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2001;27(ACS-6):2-36.
10. National Advisory Committee on Immunization. Prevention of pertussis in adolescents and adults. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2003;29(ACS-5):1-9.
11. Lynk A. A call to arms (and legs): Implement the National Immunization Strategy. *Paediatrics and Child Health* 2002;7(2):615-616.
12. Romanow RJ, commissioner. *Building on values: The future of health care in Canada*. Final report. Saskatoon, Saskatchewan: Commission on the Health Care in Canada; 2002.
13. National Immunization Strategy. In: *Budget 2003. Investing in Canada's Health Care System*. Canada: Department of Finance; 2003:15.
14. National Advisory Committee on SARS and Public Health. *Learning from SARS - Renewal of public health in Canada*. Ottawa: Health Canada; 2003.
15. Cherry JD, Brunell PA, Golden GS, Karson DT. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization. *Pediatrics* 1988;81(suppl):939-984.
16. Ruddy CJ. The middle-class plague: epidemic polio and the Canadian state, 1936-1937. *Bulletin Canadien d'Histoire de la Médecine / Canadian Bulletin of Medical History* 1996;13(2):277-314.
17. Patrick DM, Bigham M, Ng H, White R, Tweed A, Skowronski DM. Elimination of acute hepatitis B among adolescents after one decade of an immunization program targeting Grade 6 students. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22(10):874-877.
18. Immunization and Respiratory Infections Division, Centre for Infectious Disease Prevention and Control. Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease in Canada: 1 January, 1999, through 31 December, 2001. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2004;30(3):17-28.

19. Samba E, Nkrumah F, Leke R. Getting polio eradication back on track in Nigeria. *New England Journal of Medicine* 2004;350(7):645-646.
20. Markina SS, Maksimova NM, Vitek CR, Bogatyreva EY, Monisov AA. Diphtheria in the Russian Federation in the 1990s. *Journal of Infectious Diseases* 2000;181(Suppl 1):S27-S34.
21. Grewal S, Scheifele D. Haemophilus influenzae type b disease at 11 pediatric centres, 1996-1997. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 1998;24(13):105-108.
22. Bisgard KM, Rhodes P, Hardy IRB, Litkina IL, Filatov NN, Monisov AA, Wharton M. Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: A case controlled study in Russia. *Journal of Infectious Diseases* 2000;181(Suppl 1):S184-S187.
23. Halperin BA, Halperin SA, McGrath P, Smith B, Houston T. Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002;21(5):399-405.
24. Reis EC, Roth EK, Syphan JL, Tarbell SE, Holubkov R. Effective pain reduction for multiple immunization injections in young infants. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2003;157(11):1115-1120.
25. Plotkin SA, Wharton M. Mumps Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co.; 1999:279-281.
26. Baraff LJ, Ablon WJ, Weiss RC. Possible temporal association between diphtheria-tetanus toxoid-pertussis vaccination and sudden infant death syndrome. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1983;2(1):7-11.
27. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berlowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children (Retracted article. See vol 363, pg 750, 2004). *Lancet* 1998;351(9103):637-641.
28. Howson CP, Howe CJ, Fineberg HV, eds; Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines, Institute of Medicine. *Adverse effects of pertussis and rubella vaccines*. Washington, DC: National Academies Press; 1991.
29. Strauss B, Bigham M. Does measles-mumps-rubella (MMR) vaccination cause inflammatory bowel disease and autism? *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2001;27(8):65-72.
30. Stratton K, Gable A, Shetty P, McCormick M, eds. Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccines and Autism. Washington, DC: *Institute of Medicine, National Academies Press*; 2001.
31. Wilson K, Mills E, Ross C, McGowan J, Jadad A. Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps and rubella vaccine. A systematic review of current epidemiological evidence. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2003;157(7):628-634.
32. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, eds. Adverse Events Associated with Childhood Vaccines. Evidence Bearing on Causality. Washington, DC: Institute of Medicine. *National Academies Press*; 1994.
33. Collett JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R, Advisory Committee on Causality Assessment. Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse event reports by an expert advisory committee. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78(2):178-185.
34. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS).
35. Canadian Paediatric Society. IMPACT - Immunization Monitoring Program - ACTIVE.
36. Morris R, Halperin SA, Dery P, Mills E, Lebel M, MacDonald N, Gold R, Law B, Jadavji T, Scheifele DW, Marchessault V, Duclos P: IMPACT monitoring network: A better mousetrap. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 1993;4(4):194-195.
37. Scheifele DW, Halperin SA, CPS/Health Canada, Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Immunization Monitoring Program, Active: a model of active surveillance of vaccine safety. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2003;14(3):213-219.

38. Scheifele DW, Halperin SA, Gold R, Samson H, King A, Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program, ACTive (IMPACT). Assuring vaccine safety: a celebration of 10 years of progress with the IMPACT project. *Paediatrics and Child Health* 2002;7(9):645-648.
39. Scheifele D, Law B, Jadavji T, on behalf of IMPACT. Disseminated Bacille Calmette-Guerin Infection: Three recent Canadian cases. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 1998;24(9):69-75.
40. Elwood K. Bacille Calmette-Guérin vaccination. In: Long R, ed. *Canadian Tuberculosis Standards*. 5th ed. Ottawa, Ontario: Health Canada, Canadian Lung Association; 2000: 223-228.
41. Scheifele D, Halperin S, on behalf of IMPACT. Haemophilus influenzae type b disease control using Pentacel , Canada, 1998-1999. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2000;26(11):93-96.
42. Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S, for Members of the Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics* 2003;112(5):e348-e348.
43. DuPlessis HM, Bell WC, Boulter SC, Cora-Bramble D, Feild C, Handal GA, Katcher ML, Rushton FE, Wood DL, Lavin A, Melinkovich P, Belardo JH, Rodewald LE, Varrasso DA, Mejia CA, Yasuda KE, Hammer LD, Harbaugh NR, Itkin PG, Jakubec PJ, Walker RD, France FL, Herr TJ, Lieberthal AS, Swanson J, Grimm KT, Bien AA, Davis T, Price WS, Sebring RH. Increasing immunization coverage. *Pediatrics* 2003;112(4):993-996.
44. Bjornson GL, Scheifele DW, Lajeunesse C, Bell A. Effect of reminder notices on the timeliness of early childhood immunizations. *Paediatrics and Child Health* 1999;4(6):403-408.
45. Boulianne N, Deceuninck G, Duval B, Lavoie F, Dionne M, Carsley J, Valiquette L, Rochette L, De Serres G. Why are some children incompletely vaccinated at the age of 2? [in French]. *Canadian Journal of Public Health. Revue Canadienne de Sante Publique* 2003;94(3):218-223.
46. de Courval FP, De Serres G, Duval B. Varicella vaccine: factors influencing uptake. *Canadian Journal of Public Health. Revue Canadienne de Sante Publique* 2003;94(4):268-271.
47. Scheifele DW. New vaccines and the rising costs of caring. *Paediatrics and Child Health* 2000;5(7):371-372.
48. Ball LK, Evans G, Bostrom A. Risky business: Challenges in vaccine risk communication. *Pediatrics* 1998;101(3):453-458.
49. Bjornson GL, Scheifele DW, Gold R. Assessment of parent education methods for infant immunization. *Canadian Journal of Public Health. Revue Canadienne de Sante Publique* 1997;88(6):405-408.
50. Gust DA, Woodruff R, Kennedy A, Brown C, Sheedy K, Hibbs B. Parental perceptions surrounding risks and benefits of immunization. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2003;14(3):207-212.
51. Dionne M, Boulianne N, Duval B, Lavoie F, Laflamme N, Carsley J, Valiquette L, Gagnon S, Rochette L, De Serres G. Lack of conviction about vaccination in certain Quebec vaccinators [in French]. *Canadian Journal of Public Health. Revue Canadienne de Sante Publique* 2001;92(2):100-104.
52. The Canadian Coalition for Immunization Awareness and Promotion / Coalition canadienne pour la sensibilisation et la promotion de la vaccination.
53. The Canadian Association for Immunization for Research and Evaluation / Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation.
54. Health Canada. Proceedings of the Canadian National Immunization Conference. Canada's National Immunization Strategy: From Vision to Action. Victoria BC. Dec1-3, 2002. *CCDR - Canada Communicable Disease Report* 2003;29(S4):1-24.
55. Health Canada. *Population and Public Health Branch*. Travel Medicine Program.
56. Children and youth new to Canada: A health care guide. Ottawa, Ontario: *Canadian Paediatric Society*; 1999.

57. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC, Graham JD. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995;15(3):369-390.
58. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, Jadavji T, Law B, Moore D, members of the Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *Journal of Pediatrics* 2003;143(5):576-581.