

VACINAÇÃO

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, epiglote [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 sepse) 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 deles 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 faltem 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. Conseqüentemente, 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.