

Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas



OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
Escritório Regional para as Américas

Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas

Washington, D.C, 2022

Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas

© Organização Pan-Americana da Saúde, 2022

ISBN: 978-92-75-72385-2 (impresso)

ISBN: 978-92-75-72386-9 (pdf)

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível nos termos da licença Atribuição-NãoComercial-CompartilhaIgual 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO) de Creative Commons; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.pt>.



De acordo com os termos desta licença, esta obra pode ser copiada, redistribuída e adaptada para fins não comerciais, desde que a nova obra seja publicada com a mesma licença Creative Commons, ou equivalente, e com a referência bibliográfica adequada, como indicado abaixo. Em nenhuma circunstância deve-se dar a entender que a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) endossa uma determinada organização, produto ou serviço. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado.

Adaptação: No caso de adaptação desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta é uma adaptação de uma obra original da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). As perspectivas e opiniões expressadas na adaptação são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es) da adaptação e não têm o endosso da OPAS”.

Tradução: No caso de tradução desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta tradução não foi elaborada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não é responsável pelo conteúdo ou rigor desta tradução”.

Referência bibliográfica sugerida. Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas. Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2022. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275723869>.

Dados da catalogação na fonte (CIP). Os dados da CIP estão disponíveis em <http://iris.paho.org>.

Vendas, direitos e licenças. Para adquirir publicações da OPAS, escrever a sales@paho.org. Para solicitar uso comercial e indagar sobre direitos e licenças, acesse <http://www.paho.org/permissions>.

Materiais de terceiros. Para a utilização de materiais nesta obra atribuídos a terceiros, como tabelas, figuras ou imagens, cabe ao usuário a responsabilidade de determinar a necessidade de autorização e de obtê-la devidamente do titular dos direitos autorais. O risco de indenização decorrente do uso irregular de qualquer material ou componente da autoria de terceiros recai exclusivamente sobre o usuário.

Termo geral de isenção de responsabilidade. As denominações utilizadas e a maneira de apresentar o material nesta publicação não manifestam nenhuma opinião por parte da OPAS com respeito ao estatuto jurídico de qualquer país, território, cidade ou área, ou de suas autoridades, nem tampouco à demarcação de suas fronteiras ou limites. As linhas pontilhadas e tracejadas nos mapas representam as fronteiras aproximadas para as quais pode ainda não haver acordo definitivo.

A menção a determinadas empresas ou a produtos de certos fabricantes não implica que sejam endossados ou recomendados pela OPAS em detrimento de outros de natureza semelhante não mencionados. Salvo erros ou omissões, os nomes de produtos patenteados são redigidos com a inicial maiúscula.

A OPAS adotou todas as precauções razoáveis para verificar as informações constantes desta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem nenhum tipo de garantia, seja expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em nenhum caso a OPAS será responsável por prejuízos decorrentes de sua utilização.

FPL/IM/2022

Fotografias: © OPS, salvo indicação em contrário.

Sumário

Agradecimentos	viii
Siglas	ix
Nota para esta edição	x
Introdução à vacinação segura na Região das Américas	1
1. Sistema de vacinação segura	5
2. Noções básicas sobre vacinas, vacinação e imunização	9
2.1 Imunidade	9
2.2 Imunização ativa	9
2.3 Imunização passiva	10
2.4 Imunidade coletiva	10
2.5 Vacinas	10
2.6 Classificação das vacinas	11
2.6.1 Vacinas atenuadas	11
2.6.2 Vacinas inativadas	13
2.6.3 Vacinas de subunidade	13
2.7 Componentes adicionais das vacinas	14
2.7.1 Adjuvantes	14
2.7.2 Antibióticos	15
2.7.3 Conservantes	15
2.7.4 Estabilizantes	15
2.7.5 Contraindicações e precauções	15
3. Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	17
3.1 Eventos relacionados a qualquer um dos componentes da vacina	17
3.2 Eventos relacionados com um desvio de qualidade do produto	20
3.3 Evento relacionado a erros no manuseio ou aplicação da vacina (erros programáticos)	20
3.4 Evento por estresse ocorrido imediatamente antes, durante ou após o processo de vacinação	21
3.5 Eventos coincidentes	22
3.6 Outros critérios para classificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	24

4. Princípios e modelos para a vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	25
4.1 Objetivos da vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	25
4.1.1 Objetivo geral	25
4.1.2 Objetivos específicos	25
4.2 Tipos de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	26
4.2.1 Vigilância passiva	26
4.2.2 Vigilância ativa	28
4.3 Estudos <i>ad hoc</i> de segurança vacinal	30
4.4 Modelos de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização para a Região das Américas	31
4.4.1 Modelo de vigilância regional	31
4.4.2 Modelo de vigilância nacional	32
4.5 Princípios da vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	35
4.5.1 Humanização da vigilância	35
4.5.2 Foco no propósito	35
4.5.3 Qualidade da informação	35
4.5.4 Sigilo	35
4.5.5 Abordagem sistêmica	35
4.5.6 Coordenação interprogramática e interinstitucional	36
4.5.7 Comunicação social dos riscos otimizada	36
4.6 Considerações especiais para a vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização em gestantes	36
4.6.1 Plataforma para vigilância ativa de ESAVI em gestantes	37
5. Recomendações para a implementação da vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização nos países	39
5.1 Passos para implementar um sistema de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	39
5.2 Funções das instituições envolvidas na vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	40
5.2.1 Organização Mundial da Saúde	40
5.2.2 Organização Pan-Americana da Saúde	41
5.2.3 Fundo Rotativo da OPAS para Acesso a Vacinas	42
5.2.4 Programa Nacional de Imunização	42
5.2.5 Autoridades reguladoras nacionais	43
5.2.6 Níveis subnacionais	44
5.2.7 Estabelecimentos de saúde	44
5.2.8 Comitê nacional de vacinação segura	44

6. Detecção e notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	47
6.1 Evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização	48
6.1.1 ESAVI grave	48
6.1.2 ESAVI não grave	48
6.2 Detecção de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	48
6.3 Notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	48
6.4 Prazos para a notificação	49
6.5 Mecanismos para a notificação	50
6.6 Exemplos de caso de detecção e classificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	51
6.6.1 Caso de febre amarela no Peru	51
6.6.2 Caso de abscesso no Chile	51
7. Investigação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	53
7.1 Finalidades da vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	54
7.2 Extensão da investigação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	54
7.2.1 Investigação concisa	54
7.2.2 Investigação completa	55
7.3 Procedimento para investigação de um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização	55
7.3.1 Definir o problema	55
7.3.2 Plano de coleta de dados e organização da investigação	56
7.3.3 Coleta de dados clínicos e informações sobre o produto biológico ou vacina	57
7.3.4 Estabelecer a ordem cronológica dos eventos notificados e relacionados	61
7.3.5 Identificar os fatores relacionados à prestação do serviço de vacinação	62
7.3.6 Agrupamento dos fatores relacionados e contribuintes	62
7.3.7 Redação do relatório de investigação de ESAVI	62
7.4 Análise laboratorial de amostras de vacina	62
7.5 Investigação de conglomerados	63
7.6 Investigação de óbitos confirmados ou suspeitos de terem sido causados por um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização	65
7.6.1 ESAVI possivelmente associados a óbitos de origem incerta	67
7.6.2 Recomendações para a coleta de amostras durante a necropsia	67
7.6.3 Caso de febre amarela no Peru (continuação da seção 6.6.1)	69

8. Gestão de dados e indicadores de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	71
8.1 Análise dos dados de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	72
8.1.1 Limpeza dos dados e avaliação de qualidade	72
8.1.2 Análise descritiva	73
8.1.3 Análise de taxas	74
8.1.4 Cálculo de indicadores de qualidade da vigilância	76
8.2 Detecção de sinais de segurança vacinal	76
8.2.1 Recomendações para a detecção de sinais	77
9. Análise de causalidade de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	79
9.1 Critérios de Bradford Hill	81
9.2 Responsabilidade pela análise de causalidade	82
9.2.1 Análise de causalidade individual	82
9.2.2 Análise de causalidade populacional	83
9.3 Procedimento para realização da análise de causalidade individual	83
Passo 1. Avaliação de elegibilidade	83
Passo 2. Lista de verificação	83
Passo 3. Algoritmo de avaliação de causalidade	84
Passo 4. Classificação do evento	84
9.4 Caso de febre amarela no Peru (continuação da seção 7.6.3)	85
10. Ações e resposta à notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização e à classificação final do caso	89
10.1 Processo de tomada de decisão após a notificação de um evento adverso	89
10.1.1 Estabelecimentos de saúde	90
10.1.2 Nível local	90
10.1.3 Programa Nacional de Imunização	90
10.1.4 Autoridade reguladora nacional	91
10.2 Ações posteriores à classificação de um evento adverso	92

11. Comunicação relacionada a eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	95
11.1 Comunicação de risco para as equipes de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	95
Recomendações para o preenchimento de relatórios de vigilância de casos de ESAVI e feedback de resultados	96
11.2 Estratégia de comunicação em caso de eventos de risco	97
11.2.1 Fase de preparação: prevenção e preparação da comunicação e resposta a eventos relacionados à vacinação	98
11.2.2 Fase de implementação	102
Gestão de uma situação de crise midiática que envolva o programa de imunização	105
Exemplo de caso: crise de comunicação na Colômbia	106
11.2.3 Fase de avaliação	106
Referências	109
Bibliografia	114
Glossário	115
Anexo A. Casos especiais de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	117
Vigilância em mutirões de vacinação	117
Resposta a conglomerados de casos de eventos por estresse relacionados à vacinação ou doença psicogênica em massa	119
Aspectos importantes para o atendimento de casos individuais	119
Atendimento aos casos em conglomerados	121
Anexo B. Ferramentas para análise de causalidade de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização	123
Passo 1. Elegibilidade e formulação da questão de causalidade	123
Passo 2. Lista de verificação do evento	123
Passo 3. Algoritmo	125
Passo 4. Classificação do evento	126
Anexo C. Lista de verificação para avaliar a prontidão para comunicação de crise	127

Agradecimentos

Esta publicação foi elaborada pela Unidade de Imunização Integral da Família do Departamento de Família, Promoção da Saúde e Curso de Vida da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), com a contribuição de todos os integrantes da Unidade, além de contribuições da Unidade de Medicamentos e Tecnologias em Saúde do Departamento de Sistemas e Serviços de Saúde da OPAS.

Desejamos expressar nossa gratidão aos integrantes das seguintes entidades que participaram do processo de validação deste manual e contribuíram para adaptá-lo às características da Região das Américas: Equipe de Segurança de Vacinas da Sede da Organização Mundial da Saúde (OMS); Unidade de Doenças Imunopreveníveis do Escritório Regional da OMS para a Europa; Divisão de Imunização Global dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos

Estados Unidos; Representação da OPAS na Colômbia; Representação da OPAS no México; Ministério da Saúde e Proteção Social, Instituto Nacional de Saúde e Instituto Nacional de Vigilância de Medicamentos e Alimentos da Colômbia; Ministério da Saúde e Centro Nacional de Farmacovigilância da Costa Rica; Ministério da Saúde e Instituto de Saúde Pública do Chile; Ministério da Saúde, Centro Nacional de Saúde da Criança e do Adolescente, Direção Geral de Epidemiologia e Comissão Federal de Proteção contra Riscos Sanitários do México; Diretoria de Controle de Doenças Imunopreveníveis da Argentina; Universidade do Chile e Comitê Assessor Nacional para a Classificação de Casos de ESAVI no Chile e Comitê de ESAVI no Peru.

Coordenadores da elaboração do manual

Desirée Pastor

Helvert Felipe Molina León

Siglas

ARN	autoridade reguladora nacional
BCG	bacilo de Calmette-Guérin
CAPI	Comitê Assessor de Práticas de Imunização
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América
CID-10	Classificação Internacional de Doenças (10ª edição)
COVID-19	doença pelo coronavírus de 2019 (SARS-CoV-2)
DTP	vacina tríplice bacteriana (contra difteria, tétano e coqueluche)
DTP-Td	Vacina DTP (contra difteria, tétano e coqueluche) combinada com toxoide diftérico
dTpa	vacina DTP acelular
ESAVI	evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização
ETAV	evento temporalmente associado à vacinação
GACVS	Comitê Consultivo Mundial de Segurança das Vacinas
GAIA	Alinhamento mundial da avaliação da segurança da imunização na gestação (do inglês <i>Global Alignment of Immunization Safety Assessment in Pregnancy</i>)
GVI	Iniciativa Mundial para a Segurança das Vacinas (do inglês <i>Global Vaccine Safety Initiative</i>)
H1N1	Subtipo A/H1N1 do vírus influenza
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HPV	papilomavírus humano
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IIV	vacina inativada contra gripe
NMRC	Centro de Pesquisa de Doenças Tropicais da Marinha dos Estados Unidos (do inglês <i>Naval Medical Research Center Detachment</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCV	vacina pneumocócica conjugada
Penta	vacina pentavalente contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
PNI	Programa Nacional de Imunização
RT-PCR	reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa
SARS-CoV-2	coronavírus da síndrome respiratória aguda grave tipo 2
SCR	vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola
TMI	taxa de mortalidade infantil
VIP	vacina inativada (injetável) contra poliomielite
VOP	vacina oral contra poliomielite

Nota para esta edição

O termo em espanhol “*evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización*” (ESAVI) [evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização] foi cunhado na Região das Américas por ocasião da reunião do Grupo Técnico Assessor da OPAS sobre Doenças Imunopreveníveis, realizada em 22 e 23 de novembro de 2002 em Washington, DC (Estados Unidos da América). Desde então, todos os países de língua espanhola e alguns países de língua inglesa da Região têm utilizado o termo em suas publicações técnicas e sistemas de informação nacionais.

Dois componentes são considerados essenciais para entender o conceito de *ESAVI*, a saber:

1. Ao afirmar que se trata de um *evento supostamente atribuível*, destaca-se a incerteza quanto à relação causal entre o evento adverso e a vacina. É impossível estabelecer tal relação causal no momento da notificação; isso requer uma revisão sistemática das evidências individuais e populacionais sobre o evento, com base em uma metodologia estruturada.
2. Ao diferenciar *vacinação* de *imunização*, fica claro que o primeiro termo corresponde ao processo de aplicação ou administração

da vacina, enquanto o segundo é o processo de geração de resposta pelo sistema imunitário da pessoa vacinada, por interação com o antígeno ou com outros componentes da vacina. Diante de um evento adverso, é necessário diferenciar o efeito causal de cada componente.

Durante as reuniões de especialistas nas quais foi revisado o conteúdo deste manual, optou-se pela manutenção do termo *ESAVI* devido às considerações acima elencadas e ao efeito que o uso de um termo alternativo poderia causar nas atividades de vigilância e nos sistemas de informação existentes nos países.

Da mesma forma, embora até agora o uso dos termos *adverse event following immunization* (AEFI), *manifestation postvaccinale indésirable* (MAPI) e *evento adverso pós-vacinação* (EAPV) tenha prevalecido nos países anglófonos, francófonos e lusófonos da Região, respectivamente, optou-se por utilizar o termo *ESAVI* nas traduções para os quatro idiomas oficiais da Organização Pan-Americana da Saúde, a fim de manter a equivalência do conceito técnico e pelas razões apresentadas acima.

Introdução à vacinação segura na Região das Américas

O *Plano de Ação Mundial sobre Vacinas 2011-2020*, aprovado pela Assembleia Mundial da Saúde em 2012, é um documento que orienta a implementação mundial de ações para melhoria da saúde pública por meio da vacinação. Este documento descreve as lições aprendidas e as expectativas em relação ao tema abordado. Entre as recomendações derivadas da avaliação do plano mundial, destacou-se a necessidade de novas estratégias ou planos com base em evidências geradas por sistemas locais de informação e plataformas de

pesquisa adaptadas às necessidades de cada território (1).

A *Agenda de imunização 2030* incorpora as lições aprendidas com o plano e, em sua implementação, aperfeiçoa a visão estratégica com o intuito de corrigir deficiências e superar as barreiras identificadas. A prioridade estratégica formulada na agenda é a necessidade de desenvolver programas de imunização em prol da atenção primária à saúde e da cobertura universal de saúde.



O cumprimento dessa meta requer, entre outros aspectos, um foco na segurança vacinal e no monitoramento da vacinação, a fim de garantir a disponibilidade de uma cadeia de suprimentos de vacinas e insumos de qualidade e eficácia elevadas, articulada em um sistema de prestação de serviços baseado na atenção primária (2).

Um sistema de informação sobre a segurança das vacinas é uma ferramenta essencial para apoiar a tomada de decisão, ao permitir a avaliação permanente dos riscos gerados pelas intervenções propostas.

A visão da *Agenda de imunização 2030* também destaca a necessidade de fortalecer o compromisso de todos os atores dos sistemas de saúde com a imunização e com o aumento da demanda por serviços correlatos. No atual contexto de conectividade entre as regiões do mundo, e considerando a velocidade com que as mensagens se espalham entre as pessoas, conseguir a confiança do público nas vacinas exige ter informações relevantes sobre segurança e eficácia que respondam às perguntas e indagações da população de forma confiável. Contar com um sistema de informação sobre a segurança das vacinas também ajuda nesse sentido.

Por outro lado, o acesso a inovações em imunização, especialmente para emergências de saúde pública¹ (por exemplo, a pandemia provocada pelo SARS-CoV-2), exige que tenhamos plataformas de geração de informação que nos permitam avaliar o

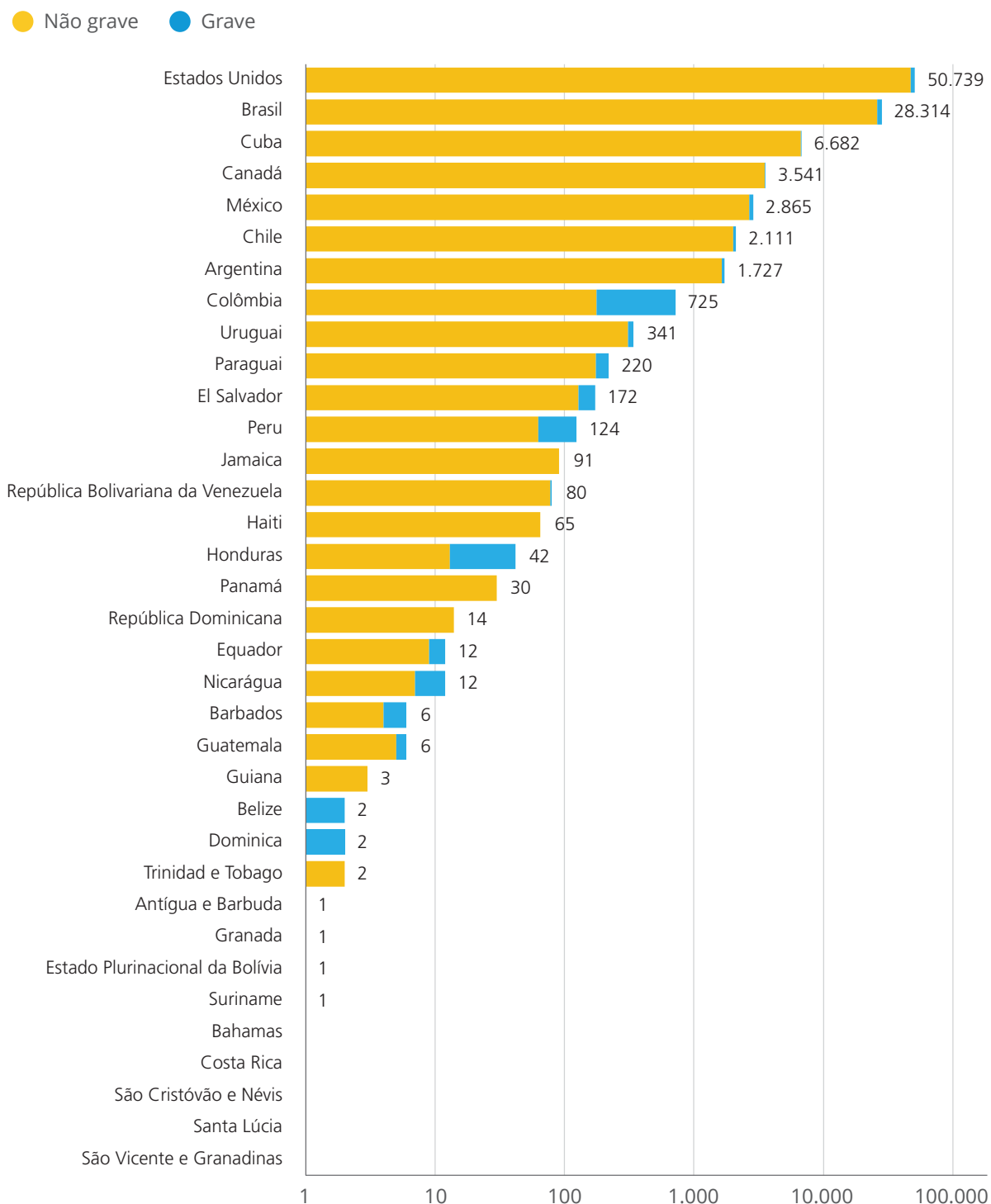
efeito das referidas inovações no estado de saúde e na mitigação da causa da emergência. Ter insumos, atividades e canais de comunicação permanentes pode agilizar a aplicação de novos processos de vigilância e a realização de investigações que respondam aos questionamentos dos programas de imunização, dos órgãos reguladores e do público em geral.

Em conformidade com a visão de segurança das vacinas e da vacinação, todos os países da Região das Américas contam com sistemas nacionais de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI), com diferentes níveis de maturidade e que dependem de diversos atores. Em 17 países da Região (48,6%), o Programa Nacional de Vacinação (PNI) é responsável por notificar os dados de ESAVI; em nove países (25,7%), a notificação é realizada em conjunto com a autoridade reguladora nacional (ARN); e em apenas três países (8,6%) a responsabilidade é exclusivamente da ARN. Seis países (17,1%) da Região designaram uma instituição diferente da ARN ou PNI para notificar esses dados (3).

Em 2018, a Região relatou 6.460 ESAVI graves de um total de 97.932 ESAVI. Os países que mais notificaram ESAVI foram os Estados Unidos (50.739), seguidos de Brasil (28.314), Cuba (6.682) e Canadá (3.541). Nas Bahamas, Costa Rica, São Cristóvão e Névis, Santa Lúcia e São Vicente e Granadinas (Figura 1), nenhum ESAVI foi notificado (3).

1 O Regulamento Sanitário Internacional define uma *emergência de saúde pública* como “um evento extraordinário que, nos termos do presente Regulamento, é determinado como: (i) constituindo um risco para a saúde pública para outros Estados, devido à propagação internacional de doença e (ii) potencialmente exigindo uma resposta internacional coordenada”. Organização Mundial da Saúde. Regulamento Sanitário Internacional (RSI) 2005. Genebra: OMS; 2008.

FIGURA 1. Número de eventos supostamente atribuíveis à vacinação e imunização notificados pelos países da Região das Américas



Fonte: Análise própria dos bancos de dados públicos do formulário conjunto para notificação de dados da Organização Mundial da Saúde e do Fundo das Nações Unidas para a Infância, 2019. Organização Mundial da Saúde/Fundo das Nações Unidas para a Infância. Formulário de notificação conjunta OMS/UNICEF. Genebra: OMS; 2020. Disponível em inglês em <https://www.who.int/data/gho/data/themes/immunization>.

Além do panorama variado dos países da Região, conforme apresentado no relatório, apenas 18 países (51,4%) possuem um comitê nacional com capacidade de analisar e tomar decisões relacionadas à ocorrência de ESAVI (3).

Este manual contribui para fortalecer a vigilância de ESAVI na Região, a qual é essencial para apoiar a segurança das vacinas e cumprir as metas propostas pelas diretrizes mundiais. Está dirigido principalmente aos gestores de instituições de governo, às equipes técnicas nacionais encarregadas de coordenar e orientar a vigilância de ESAVI e a todo o pessoal técnico-operacional encarregado da implantação das atividades correlatas nos territórios nacionais. Também contém ferramentas operacionais úteis para o nível local. Um dos seus objetivos

é apresentar normas de natureza técnica para orientar o manejo de casos e a comunicação em caso de eventos de risco para os PNI.

Definir normas regionais de vigilância é o primeiro passo na aplicação de um sistema de vigilância regional que permita o monitoramento permanente e em tempo real da segurança das vacinas e da vacinação, por meio de uma rede de informações multicêntrica. O referido sistema de vigilância também servirá como plataforma para o desenvolvimento de pesquisas necessárias para a tomada de decisões referentes aos planos e políticas regionais e nacionais de imunização, e contribuirá indiretamente para o conhecimento global sobre segurança de vacinas e procedimentos de vacinação.

Sistema de vacinação segura

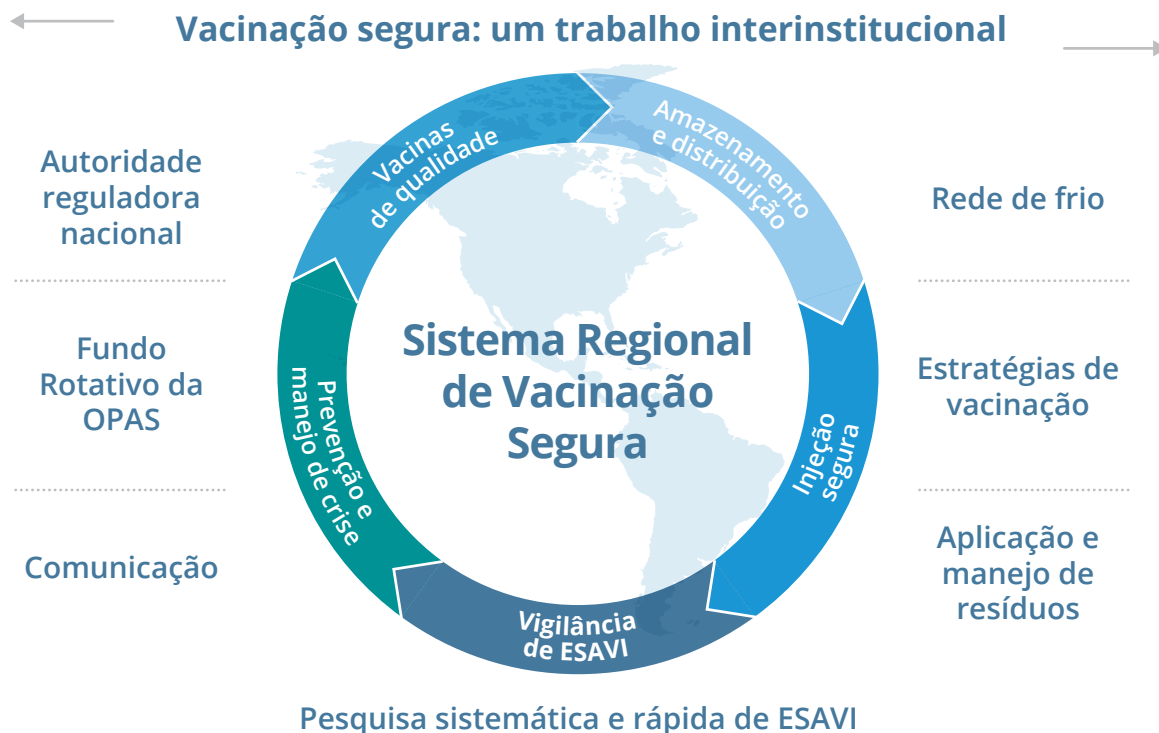
Na Região das Américas, em comparação com outras áreas do mundo, as vacinas alcançaram níveis bastante elevados de aceitação e confiança como uma intervenção muito eficaz para reduzir a frequência e o impacto de muitas doenças infecciosas. No entanto, o público em geral tem mostrado menos confiança na segurança das vacinas do que em sua eficácia (4).

As autoridades nacionais e a comunidade de pessoas que atuam nas áreas de imunização e farmacovigilância devem, portanto, ter ferramentas que lhes permitam identificar e minimizar os riscos reais associados às vacinas. O objetivo é gerar informações objetivas que permitam tirar conclusões válidas e comunicar corretamente as certezas e incertezas sobre eventos adversos ou reações imprevistas.

O sistema de vacinação segura é constituído por diversos componentes que devem interagir permanentemente e por atividades realizadas simultaneamente por diferentes instituições em todos os países.

O primeiro componente do sistema de vacinação segura é a aplicação de práticas recomendadas de pesquisa clínica durante o desenvolvimento das vacinas e o uso de critérios de boas práticas de fabricação nos processos de produção. Da mesma forma, a ARN correspondente deve supervisionar a produção de forma independente, e deve haver um sistema regulatório nacional encarregado de garantir a regulação, controle e fiscalização dos produtos utilizados em todo o país. O papel e as funções das ARN se encontram descritos em vários documentos internacionais (5).

FIGURA 2. Sistema regional de vacinação segura



OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde; ESAVI: evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização.

A Figura 2 mostra os cinco componentes que garantem a segurança das vacinas desde a produção e durante todo o ciclo de uso.

Cuidar da qualidade e segurança das vacinas começa no processo de pesquisa e desenvolvimento e continua durante a produção, autorização e vigilância pós-autorização, até a disposição final.

Ao longo do chamado ciclo de vida da vacina, são planejadas diversas atividades para verificar o cumprimento das boas práticas de pesquisa clínica, fabricação, controle e regulação. As entidades reguladoras são responsáveis por realizar esta fiscalização; por sua vez, a Organização Mundial da Saúde (OMS) fornece diretrizes e recomendações internacionais para a aplicação dessas práticas.

Atualmente, além das atividades de fiscalização de vacinas realizadas pelas ARN, a maioria das vacinas adquiridas por programas de imunização é pré-qualificada pela OMS (6). Esse processo foi estabelecido em 1987 a pedido do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) para avaliar a qualidade, segurança e eficácia das vacinas no contexto dos PNI. O procedimento de pré-qualificação de vacinas da OMS é baseado no fortalecimento dos sistemas regulatórios e no controle contínuo que esses sistemas realizam sobre as vacinas. Este procedimento de pré-qualificação também inclui a avaliação dos aspectos programáticos relacionados ao uso de vacinas para garantir que as características ideais para uso pelos PNI foram consideradas, incluindo: administração concomitante com

outras vacinas, dados clínicos para a população recomendada, compatibilidade com esquemas de vacinação e a política de uso de frascos abertos multidoses².

De acordo com os procedimentos operacionais do Fundo Rotativo da OPAS para Acesso a Vacinas, as vacinas adquiridas pelos ministérios da Saúde da Região das Américas por esta via atendem aos padrões de qualidade, segurança e eficácia recomendados internacionalmente para seu desenvolvimento, fabricação e controle (7). Além disso, foram avaliados pelos órgãos reguladores responsáveis pelo controle desses produtos e, quando se trata de vacina pré-qualificada, também pela OMS. As condições para o transporte internacional dessas vacinas também devem seguir as recomendações estabelecidas pela OMS quanto ao sistema de refrigeração e monitoramento utilizado para cada tipo de vacina (8).

Por sua vez, os ministérios da saúde e os PNI são responsáveis por assegurar que, desde a sua chegada ao país até seu uso final, as vacinas sejam armazenadas e distribuídas nas condições de temperatura recomendadas e em estabelecimentos autorizados pela ARN para este fim. Além disso, em países com capacidade técnica e disponibilidade de laboratório de controle, é realizado um processo analítico de liberação de lotes, no qual são realizados testes de segurança (identidade, esterilidade e apirogenicidade); de eficácia, como potência e estabilidade térmica; e alguns testes físico-químicos, como variação de volume ou pH, entre outros (9). Qualquer desvio na rede de

frio de uma vacina pode afetar sua qualidade, segurança e eficácia, e deve ser informado pelo PNI e pelo Ministério da Saúde em tempo hábil ao fornecedor do produto, à OPAS e à área de pré-qualificação de vacinas da OMS.

Assim que o produto biológico chegar à instituição onde será administrado, a responsabilidade pela guarda e manutenção da rede de frio cabe aos profissionais de saúde do posto de vacinação e às autoridades administrativas da instituição, que devem fornecer as condições necessárias para que se tenha um produto seguro.

O PNI aloca recursos para desenvolver atividades de treinamento para o pessoal encarregado da preservação da rede de frio, selecionando a pessoa certa para a vacina correta, aplicando corretamente a vacina através da “aplicação segura”³ e garantindo a existência de insumos adequados e suficientes para realizar o procedimento com o menor risco possível.

Apesar da disponibilidade das medidas acima descritas, que garantem o controle de múltiplos riscos relacionados à vacinação, é possível que surjam ESAVI ou situações que afetem a saúde dos vacinados e que mereçam investigação para fornecer informações que permitam definir a associação ou relação com a vacinação em si ou com o procedimento de vacinação.

A **vigilância de ESAVI** tem como objetivo a detecção e análise precoce dos eventos adversos para desenvolver uma resposta

2 A lista de vacinas pré-qualificadas pela OMS por meio deste sistema e suas características programáticas avaliadas podem ser consultadas em Organização Mundial da Saúde. WHO prequalified vaccines. Genebra: OMS. Disponível em inglês em: <https://extranet.who.int/pqvdta/>.

3 Define-se a *aplicação segura* como aquela que não prejudica o vacinado, não expõe o prestador do serviço a nenhum risco evitável e não gera resíduos perigosos para outras pessoas. Para mais informações, consulte Organização Pan-Americana da Saúde. Módulo III. Práticas de inyección segura. In: Vacunación segura: módulos de capacitación. Washington (DC): OPAS; 2007.

rápida e adequada que permita minimizar o impacto negativo na saúde dos indivíduos e no programa de imunização. As informações geradas pelo sistema de vigilância de ESAVI fornecem ferramentas a todos os responsáveis pela segurança vacinal para identificar riscos até então não reconhecidos e potencialmente derivados da interação do produto biológico com o sistema imunológico do receptor, desvios no processo de uso da vacina ou problemas de qualidade na produção da vacina, bem como discriminar aqueles erroneamente associados à vacinação, entre outros (10).

A caracterização dos problemas no sistema de vacinação permitirá sugerir medidas de mitigação de riscos e de melhoria permanente da qualidade. Além disso, os dados gerados serão utilizados para avaliar o desempenho do programa e obter dados de eficácia e segurança pós-comercialização da vacina.

No caso de vacinas adquiridas pelo Fundo Rotativo da OPAS, espera-se que os Estados Membros da OPAS informem sobre qualquer episódio relacionado a alterações na manutenção da rede de frio ou ESAVI que ocorram durante o ciclo de vida dessas vacinas. Em cada situação, procede-se à realização das investigações correspondentes, bem como à emissão de recomendações sobre a utilização de lotes dos produtos afetados. O Fundo Rotativo da OPAS é um mecanismo de cooperação técnica que, além de proporcionar acesso a produtos qualificados, seguros e eficazes, oferece cooperação técnica para a

posterior vigilância e investigação dos produtos adquiridos dessa forma. Algumas investigações podem exigir um tempo de resolução maior do que outras, principalmente quando relacionadas a desvios de qualidade das vacinas ou ESAVI, uma vez que pode ser necessária a realização de análises de controle de qualidade de lotes específicos por laboratórios selecionados para esse fim.

Um componente essencial do sistema é a **comunicação de risco**, tanto para os tomadores de decisão como para a comunidade. Com as informações disponíveis, provenientes das atividades regulatórias e da vigilância da segurança no uso das vacinas, as crises de confiança da população devem ser antecipadas e gerenciadas de maneira adequada, sem impactar negativamente a aceitabilidade e o financiamento de todo o sistema. A comunicação de risco deve ser baseada em informações científicas válidas e confiáveis, geradas pela avaliação por fontes imparciais das situações ocorridas. Isso significa que as atividades de resposta a uma crise de comunicação devem ser planejadas mediante integração da análise das informações oficiais coletadas durante as atividades de cada um dos componentes da segurança vacinal.

A comunicação de risco é essencial, e deve-se contar com orçamento para a realização dessa atividade por uma equipe profissional, experiente e com disponibilidade de tempo suficiente (11).

Noções básicas sobre vacinas, vacinação e imunização

A seguir, descrevemos os principais conceitos básicos relacionados a vacinas, vacinação e imunização. Para entender como as vacinas funcionam e a base das recomendações para seu uso, é útil lembrar as funções do sistema imunitário.

2.1 Imunidade

Imunidade é a capacidade do corpo de combater ou eliminar qualquer material, substância ou micro-organismo nocivo que ultrapasse as barreiras biológicas entre o corpo e o meio externo, com a capacidade adicional de reconhecer e tolerar todos os componentes internos do próprio organismo (12). A resposta do sistema imunitário ocorre por meio da ativação de células que se especializam na função de proteger o corpo de qualquer material ou substância estranha, e que circulam por todos os tecidos e sistemas. Essas células usam proteínas chamadas anticorpos para

marcar elementos estranhos e permitir sua eliminação pelas células das linhas de defesa.

O ser humano recém-nascido já possui ferramentas de defesa (a imunidade inata) que lhe permitem se defender contra micro-organismos patogênicos e, ao mesmo tempo, tem a capacidade de treinar seu sistema imunitário para tornar essa resposta inata mais eficaz.

Existem dois mecanismos pelos quais o corpo humano consegue potencializar a resposta imune: imunização ativa e imunização passiva.

2.2 Imunização ativa

A imunização ativa consiste em estimular o sistema imunitário por meio da exposição a moléculas específicas (antígenos) que fazem parte da estrutura de um micro-organismo. Isso induz uma resposta humoral (produção de

anticorpos) e a ativação de linhagens celulares de defesa, que reconhecem o antígeno e o eliminam por diferentes mecanismos.

Existem duas formas de desencadear ativamente uma resposta imune: a primeira é entrar em contato com o micro-organismo, pegar a doença e sobreviver a ela; a segunda é identificar a molécula específica que o sistema imunitário deve reconhecer e, em seguida, introduzi-la no organismo (vacinação).

A qualidade da resposta imune à vacinação é medida pelo tipo e quantidade de anticorpos gerados e pela evolução ou resposta do organismo quando exposto à doença (resposta clínica). Ela depende de fatores como presença ou ausência de anticorpos maternos, tipo e dose do antígeno, via de administração e presença de substâncias adicionadas para aumentar a imunogenicidade da vacina (adjuvantes). Entre os fatores do organismo receptor da vacina (hospedeiro) que afetam a resposta estão a idade, o estado nutricional, fatores genéticos e doenças coexistentes, entre outros.

2.3 Imunização passiva

A imunização passiva consiste na transferência de anticorpos que ativam a resposta contra um micro-organismo ou substância derivada de um micro-organismo, ou de anticorpos que por si sós conseguem facilitar a eliminação da substância estranha.

Um exemplo de imunização passiva natural é a transferência de anticorpos da mãe para o feto durante a gravidez, que geralmente circulam por até seis meses na corrente sanguínea do bebê. Essa imunidade passiva natural pode interferir temporariamente na eficácia das vacinas feitas com essa tecnologia e evitar o crescimento de vírus atenuados isolados e aplicados na criança.

A imunização passiva artificial consiste na infusão de anticorpos isolados de outros organismos, específicos contra o antígeno a ser eliminado. Essa resposta é de curta duração (uma a seis semanas), pois o organismo receptor degrada os anticorpos aplicados.

2.4 Imunidade coletiva

A imunidade coletiva, ou imunidade de rebanho, é a proteção proporcionada aos indivíduos não vacinados pela simples presença de indivíduos vacinados no entorno. Isso envolve vários mecanismos de proteção, como proteção direta dos indivíduos não vacinados pela transferência de antígeno de indivíduos vacinados (em alguns casos, como no caso da vacina oral contra rotavírus) ou pela simples ausência de indivíduos suscetíveis, o que significa que não há ninguém para transmitir o micro-organismo a indivíduos não protegidos (13).

Em tese, é possível eliminar uma doença mesmo antes que os níveis de vacinação da população atinjam 100% dos indivíduos, como mostra o exemplo da varíola. O limiar de imunidade coletiva é a proporção de indivíduos vacinados em uma determinada população a partir da qual a doença não é mais transmitida. Essa proporção depende de vários fatores, como a virulência ou transmissibilidade da doença, a eficácia da vacina e a cobertura vacinal, a cobertura específica da população em risco de contrair a doença e a facilidade e frequência de contatos de risco entre indivíduos na população (14).

2.5 Vacinas

As vacinas expõem o sistema imunitário a componentes moleculares de micro-organismos ou outras substâncias estranhas que devem ser eliminados e desencadeiam duas respostas: primeiro, uma resposta de reconhecimento e memória; depois, uma resposta celular e destruição.

O objetivo da vacinação é a produção de linfócitos de memória, células especializadas que respondem de forma rápida e organizada a estímulos externos.

O primeiro contato com a vacina desencadeia uma resposta humoral, na qual são produzidos anticorpos que sinalizam o antígeno a ser eliminado e permitem que ele seja reconhecido pelas células efectoras. Além de eliminar o antígeno, as células efectoras estimulam linfócitos (resposta celular), que são capazes de gerar uma “memória” para reconhecer o antígeno e desencadear uma resposta mais eficiente quando ocorrer um novo contato com esse antígeno.

Na resposta inicial, ocorre a secreção de imunoglobulina M (IgM), que é produzida em pequenas quantidades e não adere bem ao antígeno. Posteriormente (após ser gerada a memória imune), ocorre a secreção de grandes quantidades de imunoglobulina G (IgG), que se liga muito bem ao antígeno. Uma segunda exposição à vacina estimula a produção precoce e maciça de IgG. A vacinação visa gerar células imunes e anticorpos (IgG) específicos contra o micro-organismo ou agente estranho em quantidade suficiente para conferir proteção duradoura.

2.6 Classificação das vacinas

As vacinas são classificadas em dois tipos, de acordo com o método de desenvolvimento e o componente principal: vacinas atenuadas e vacinas inativadas. As últimas, por sua vez, são divididas em vacinas inteiras, polissacarídicas e fracionadas. As vacinas fracionadas incluem as vacinas de subunidade (com antígeno purificado) e os toxoides (compostos tóxicos inativados) (Quadro 1). Cada tipo de vacina possui particularidades

que determinam seu mecanismo de ação e o tipo de resposta que desencadeiam.

Com a chegada da pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2), novas tecnologias estão sendo avaliadas e, no momento da publicação deste manual, algumas vacinas já foram incorporadas à lista de uso emergencial da OMS. Duas novas plataformas estão em uso: vacinas de vetor viral, que podem ser divididas em replicantes e não replicantes, e vacinas de ácido nucleico, que podem ser de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA). Além disso, dentro da categoria das vacinas de subunidade, estão sendo avaliadas vacinas que usam partículas semelhantes a vírus (ou vírus-símile). Os detalhes dessas novas plataformas não serão discutidos neste documento, mas podem ser consultados em outros documentos de referência (15).

2.6.1 Vacinas atenuadas

As vacinas que contêm microrganismos vivos atenuados são, em sua maioria, contra doenças virais. Uma exceção é a BCG, que contém o bacilo da tuberculose atenuado.

Essas vacinas contêm cepas do microrganismo em questão que foram selecionadas por meio de um processo de cultura repetitivo e cuja capacidade de provocar doenças foi minimizada. Nessas vacinas são utilizados microrganismos vivos que, ao se replicarem, garantem um estímulo antigênico prolongado que aumenta a resposta imune sem causar a doença.

As linhagens de células de memória têm a possibilidade de amplificar o tamanho e a qualidade dessa resposta. A resposta a este tipo de vacina é muito semelhante à que ocorre após uma infecção natural.

QUADRO 1. Classificação das vacinas

TIPO DE VACINA	DOENÇAS CONTRA AS QUAIS PROTEGE	
Atenuadas	Bacterianas Tuberculose (BCG) Virais Poliomielite (oral) Sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral, SCR)	Rotavírus Febre amarela (FA) Encefalite japonesa Varicela (catapora) Herpes-zóster Febre tifoide
Inativadas	Bacterianas Coqueluche Febre tifoide (injetável) Cólera	Virais Poliomielite (injetável, VIP) Raiva Gripe ou influenza (IIV) Hepatite A
Vacinas de subunidade	Vacinas de subunidades proteicas Hepatite B Gripe ou influenza Coqueluche (acelular) Papilomavírus humano Meningococo B Toxoides Difteria Tétanos	Polissacarídeos puros Pneumococo 23-valente Meningococo A, B, C, W e Y Polissacarídeos conjugados <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b Pneumococo 10- e 13-valente Meningococo A, C, W e Y

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, update 2016. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

Os riscos dessas vacinas estão relacionados à possibilidade de o microrganismo atenuado retornar ao seu estado natural e causar a doença. As chances de isso acontecer aumentam se a pessoa vacinada for imunocomprometida ou se as condições rígidas de armazenamento não forem respeitadas. Além disso, existe o risco de que a vacina cause uma infecção prolongada (por exemplo, a linfadenite após vacina BCG, que contém o bacilo de Calmette-Guérin) ou que ocorram erros programáticos durante o uso, como a interrupção da rede (ou cadeia) de frio ou alterações na reconstituição da vacina.

Em geral, a primeira dose de uma vacina já gera proteção. Por exemplo, 82% a 95% das pessoas que tomam uma dose da vacina

contra o sarampo desenvolvem uma resposta imune protetora em 9 meses (16). A segunda dose aumenta a proporção de pessoas que respondem à vacina; dessa forma, garante-se que quase 99% das pessoas estarão imunes à doença.

As propriedades dessas vacinas favorecem que a maioria das pessoas que as recebem não precisem de doses de reforço, exceto para a vacina oral contra a poliomielite (VOP), que exige doses múltiplas para que ocorra a soroconversão. As vacinas atenuadas – como BCG, sarampo, rubéola, dupla viral (contra sarampo e rubéola) e tríplice viral (SCR) – são muito sensíveis à luz e às mudanças de temperatura, exigindo atenção às condições de manuseio.

2.6.2 Vacinas inativadas

Essas vacinas são fabricadas pela inativação de vírus ou bactérias que estão crescendo em um meio de cultura, por adição de um produto químico (por exemplo, formaldeído) ou exposição a altas temperaturas. Como está inativo, o microrganismo administrado na vacina fica incapaz de se replicar e, portanto, é impossível que cause a doença, mesmo em uma pessoa imunocomprometida.

Essas vacinas geralmente não são afetadas pelos anticorpos maternos circulantes nos primeiros meses de vida da criança e, portanto, são capazes de desencadear uma resposta imune em idades mais precoces. Além disso, são mais estáveis e toleram melhor as mudanças nas condições ambientais.

Geralmente, é necessária mais de uma dose dessas vacinas. A primeira dose apenas prepara o sistema imunitário, enquanto as doses subsequentes potencializam progressivamente a resposta imune protetora. Em geral, a resposta a essas vacinas é principalmente humoral, com um componente celular menor, que faz com que ela se atenuie com o passar dos anos; isso requer a administração de doses de reforço periódicas.

2.6.3 Vacinas de subunidades

Vacinas de subunidades proteicas

As vacinas baseadas em subunidades proteicas são um subtipo de vacinas inativadas que contêm apenas uma parte do microrganismo, a parte que induz a resposta imune. Existem vários mecanismos para a fabricação



dessas vacinas, desde o fracionamento do microrganismo após seu crescimento em cultura (por exemplo, como a vacina acelular contra a coqueluche) até o uso de técnicas de engenharia genética que permitem produzir somente a molécula que gera a resposta imune (por exemplo, a vacina recombinante contra hepatite B).

No caso de vacinas recombinantes, o antígeno é idêntico ao encontrado no microrganismo, mas não contém o restante do material genético deste e, portanto, é incapaz de se replicar e causar a doença.

Toxoides

Toxoides são toxinas produzidas por algumas bactérias que foram inativadas por métodos químicos ou de engenharia genética (por exemplo, o toxoide tetânico). Para aumentar a resposta imune, a toxina inativada é combinada com um adjuvante (por exemplo, sais de alumínio). Os toxoides não apresentam grande capacidade imunogênica, sendo necessárias doses de reforço. Por outro lado, essas vacinas são estáveis, duram muito tempo e apresentam um ótimo perfil de segurança (16, 17).

Vacinas polissacarídicas

Essas vacinas contêm apenas os polissacarídeos presentes na superfície de algumas bactérias que estimulam a resposta imune em humanos. As vacinas polissacarídicas puras são aquelas feitas para agir contra o pneumococo, o meningococo, a *Salmonella typhi* e o *Haemophilus influenzae* tipo b (16). Essas vacinas tendem a gerar respostas imunes fracas e de curta duração, principalmente em crianças, e estimular uma resposta dependente de um mecanismo mediado por células T, sem o envolvimento das células T auxiliares (que geram memória de longo prazo). Doses repetidas dessas vacinas podem não gerar

uma resposta imune da mesma magnitude que a primeira dose. Isso é devido, entre outros fatores, a um estímulo que produz principalmente IgM e pouco IgG.

Vacinas conjugadas

Nas vacinas conjugadas, as frações proteicas que podem ser reconhecidas pelas células T são combinadas para aumentar a resposta imune por meio da participação das células T auxiliares e gerar uma maior memória imunológica. Nesse caso, doses repetidas desencadeiam um aumento na resposta imune humoral.

Novas técnicas estão em desenvolvimento para a produção de vacinas, inclusive, por exemplo, imunizantes elaborados a partir da terapia gênica. Nesse método, são utilizados vetores que introduzem o material genético nas células do receptor para que expressem o antígeno em sua superfície e sejam apresentados às células do sistema imunológico. Aqui, não é um microrganismo estranho que é introduzido, mas sim diretamente o material genético que está envolvido na resposta imune.

O Quadro 1 mostra os tipos de vacinas e exemplos de cada uma delas (a lista não é exaustiva).

2.7 Componentes adicionais das vacinas

2.7.1 Adjuvantes

Os adjuvantes são substâncias adicionadas às vacinas com o objetivo de aumentar o grau e a duração da resposta imune; isso permite reduzir a quantidade de antígeno por dose ou o número de doses necessárias para atingir a proteção. Alguns adjuvantes retardam a liberação do antígeno no local da injeção para prolongar o contato entre o antígeno e o sistema imunitário do receptor.

Os adjuvantes mais comumente usados são os sais de alumínio (fosfato de alumínio e potássio e sulfato de alumínio e potássio), que estimulam a resposta do sistema imunitário aos extratos proteicos. Também são usados produtos de origem natural, como o esqualeno, um componente extraído do óleo de fígado de tubarão. Nos últimos anos, as emulsões de óleo em água (sistemas adjuvantes 03 e 04, ou AS03 e AS04, na sigla em inglês) têm sido utilizadas.

Em casos muito raros, os adjuvantes podem causar reações locais, como nódulos subcutâneos, abscessos estéreis, inflamação com formação de granuloma e hipersensibilidade ao contato, especialmente se administrados por via subcutânea. Todas as vacinas com adjuvantes devem ser administradas por via intramuscular.

2.7.2 Antibióticos

Os antibióticos são utilizados para prevenir a contaminação bacteriana do produto durante sua fabricação. Por exemplo, a vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) e a vacina inativada contra a poliomielite (VIP) contêm, cada uma, menos de 25 µg de neomicina por dose. A presença de neomicina ou de qualquer antibiótico pode desencadear uma resposta de hipersensibilidade em alguns indivíduos; por isso, é necessário estar atento aos sinais clínicos dessa reação.

2.7.3 Conservantes

Conservantes, como o tiomersal e os derivados de fenol, são substâncias que são adicionadas às vacinas para inativar os vírus (no caso de vacinas inativadas ou de subunidades), para inativar toxinas bacterianas e para evitar a contaminação bacteriana ou fúngica de frascos multidoses. O tiomersal contém etilmercúrio. Já foi determinado que não há evidências sobre os riscos teoricamente atribuídos a essa substância. A OMS desenvolveu conceitos

e recomendações amplamente difundidos a esse respeito (18).

2.7.4 Estabilizantes

Os estabilizantes são usados para manter as propriedades físico-químicas da vacina durante o armazenamento. Para garantir a qualidade do produto biológico, são adicionados alguns compostos que minimizam os problemas associados a alterações na acidez, alcalinidade, estabilidade e temperatura. Os estabilizadores são essenciais, especialmente em condições onde é difícil manter a estabilidade da rede de frio.

As vacinas bacterianas podem se tornar instáveis devido à hidrólise e agregação de moléculas de carboidratos e proteínas. Alguns agentes estabilizantes são o cloreto de magnésio, o sulfato de magnésio, o sorbitol-lactose e o sorbitol-gelatina.

2.7.5 Contraindicações e precauções

Uma **contraindicação** é uma condição, de nascença ou adquirida, que aumenta a probabilidade de reação adversa a uma vacina. Em indivíduos com contraindicações, a probabilidade de ocorrência da reação é muito alta e as consequências esperadas costumam ser graves (19).

Em contrapartida, as **precauções** são situações que podem (com probabilidade menor do que no caso de contraindicação) aumentar a probabilidade ou gravidade de uma reação adversa a uma vacina, ou que podem comprometer a capacidade da vacina de gerar imunidade (19).

As contraindicações à vacinação devem ser sempre levadas em conta para evitar a ocorrência de eventos adversos. Um problema frequente na prática da vacinação são as

falsas contraindicações, derivadas da falta de conhecimento dos profissionais de saúde sobre o manejo de situações específicas relacionadas às comorbidades da população vacinada (20).

A ocorrência de reação anafilática é contraindicação absoluta para a administração de doses subsequentes da mesma vacina, e, portanto, deve sempre ser questionada antes de se vacinar uma pessoa. A presença de infecções agudas, com ou sem febre, e a corticoterapia são contraindicações relativas e transitórias (21).

As precauções devem ser diferenciadas das contraindicações; ambas são citadas nas bulas do produto. As contraindicações são geralmente situações em que se identifica um maior risco derivado das condições médicas do indivíduo que receberia a vacina, devendo este risco ser pesado contra os benefícios da vacinação.

Não há evidências de danos ao feto quando vacinas inativadas são usadas em gestantes. Porém, as vacinas atenuadas apresentam

alguns riscos teóricos durante a gestação. Quando a probabilidade de adquirir a doença é alta ou quando as consequências da infecção na gestante, no feto ou em ambos podem ser graves, os benefícios da vacinação geralmente superam os riscos. Pode-se considerar o uso de vacinas vivas atenuadas (por exemplo, para febre amarela) em situações especiais e com avaliação rigorosa da relação risco-benefício (22).

No caso de pessoas imunocomprometidas, o grau e o tipo da imunodeficiência devem ser avaliados antes de decidir se devem tomar vacinas atenuadas, como a SCR. Um especialista na doença do paciente e as diretrizes nacionais e internacionais relevantes devem ser consultados para avaliar os riscos da aplicação de uma vacina contra os benefícios de proteger o indivíduo de uma doença que pode ter consequências mais graves do que a própria vacina. Nesses pacientes, a administração de vacinas atenuadas pode levar à replicação descontrolada do vírus ou bactéria contido na vacina.

Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI) é definido como qualquer evento de saúde (sinal, sintoma, achado laboratorial anormal ou doença) desfavorável e indesejado que ocorre após a vacinação ou imunização, e que não tem necessariamente uma relação causal com o processo de vacinação ou com a vacina.

Como qualquer intervenção de saúde, a vacinação não é totalmente segura, e a interação das vacinas com o corpo humano pode gerar respostas indesejadas que são descobertas durante o processo de pesquisa clínica. Também pode acontecer de defeitos de fabricação ou de qualquer outra natureza afetarem a qualidade da vacina, podendo causar reações adversas. Durante o transporte e manuseio, também podem surgir riscos capazes de afetar os indivíduos que receberão o produto e que mereçam atenção clínica e notificação.

Porém, nem todos os eventos de saúde que ocorrem após a administração de uma vacina são devidos à vacina ou à vacinação; com frequência, outras situações inerentes ao estado fisiológico da pessoa ou devidas a doenças que surgem simultaneamente com a vacinação ou após a vacinação também podem explicar o evento ou podem se sobrepor aos sinais, sintomas ou achados presentes na pessoa vacinada.

O Quadro 2 apresenta uma classificação dos ESAVI com base na avaliação da causalidade (17).

3.1 Eventos relacionados a qualquer um dos componentes da vacina

Esses eventos são aquelas situações nas quais uma interação entre o indivíduo vacinado e qualquer um dos componentes da vacina, incluindo o dispositivo usado para sua aplicação, desencadeia uma resposta

QUADRO 2. Tipos de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização de acordo com sua causa

TIPOS DE ESAVI POR CAUSA ESPECÍFICA	DEFINIÇÃO
Evento relacionado à vacina ou a qualquer um de seus componentes	ESAVI causado por uma ou mais propriedades inerentes ao produto biológico, seja o princípio ativo ou qualquer outro componente da vacina (por exemplo: adjuvantes, conservantes ou estabilizantes)
Evento relacionado com um desvio de qualidade do produto	ESAVI ocasionado por desvio das especificações de qualidade das vacinas, inclusive dos dispositivos utilizados para sua aplicação, em decorrência dos processos de fabricação, armazenamento ou distribuição
Evento relacionado a erro programático	ESAVI causado por um desvio dos procedimentos padronizados recomendados em qualquer estágio do ciclo da vacina, desde a distribuição pelo fabricante até o uso, incluindo o descarte de resíduos
Evento por estresse ocorrido imediatamente antes, durante ou após o processo de vacinação	ESAVI causado por ansiedade relacionada ao processo de vacinação e fatores socioculturais relacionados
Evento coincidente	ESAVI que NÃO é causado pela vacina, erro programático ou reação de estresse relacionada à vacinação, guardando relação meramente temporal com a aplicação da vacina
Evento inclassificável (ou não classificável)	Definição operacional utilizada quando, por falta de informações, o evento não pode ser classificado em nenhuma outra categoria

Fonte: Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

indesejada no organismo. Muitos desses eventos ocorrem devido à ativação exagerada do sistema imunológico, que pode se tornar intensa a ponto de gerar uma resposta contra os tecidos do próprio indivíduo. Alguns dos mecanismos combinados para explicar a origem desses eventos podem ser: mediação por imunocomplexos, geração de mimetismo molecular e liberação excessiva (conhecida como “tempestade”) de citocinas, entre outros mecanismos de autoimunidade já conhecidos (23). Outros mecanismos de ação são atividade viral resultante da reativação do vírus ou persistência da infecção pelo vírus em pessoas imunocomprometidas.

Embora o mecanismo de muitas reações adversas seja desconhecido, a incidência

destas reações é medida nos ensaios clínicos anteriores à aprovação da vacina, o que permite caracterizar os períodos de maior risco, principalmente para os eventos mais frequentes.

O Quadro 3 descreve alguns ESAVI já conhecidos de acordo com a vacina associada, sua gravidade, período de maior risco e incidência.

Como podemos observar, os eventos graves são muito raros e, quando se calcula a relação risco-benefício, a probabilidade de apresentar doença grave ao ser infectado pelo vírus naturalmente é muito maior do que o risco de eventos graves devidos à vacinação.

QUADRO 3. Caracterização de alguns eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização com base nas vacinas associadas, gravidade, período de maior risco e incidência

CLASSIFICAÇÃO POR GRAVIDADE ^a	REAÇÃO ^b	VACINA	PERÍODO DE RISCO	TAXA DE INCIDÊNCIA (%)
Não graves	Febre	Hepatite B	1-2 dias	1-6
		DTP	1-2 dias	50
		SCR	1-2 dias	10,5
		Gripe ou influenza	6-12 horas	12
	Vermelhidão ou dor local	BCG	2-4 semanas	Quase todos os vacinados
		Hepatite B	24 horas	3
		Pneumocócica (PCV)	Minutos a horas após a aplicação	10
		SCR	1-10 dias	16,7 ^c
	Irritabilidade	DTP-Td	1-2 dias	≤50
		DTP	1-2 dias	≤60
Graves	Exantema	SCR	1-10 dias	6,24 ^c
	Meningite asséptica	SCR	2-3 semanas	1-10/100.000 vacinados
	Doença neurotrópica ^{d-f}	Febre amarela (17D-204)	3-18 dias	4-8/1.000.000 vacinados
		Febre amarela (17DD)	3-18 dias	5,6/1.000.000 vacinados
	Doença viscerotrópica ^{d-f}	Febre amarela (17D-204)	3-60 dias	3,1-3,9/1.000.000 vacinados
		Febre amarela (17DD)	3-60 dias	0,19/1.000.000 vacinados
	Trombocitopenia	SCR	8-9 dias	1/30.000 vacinados
	Anafilaxia	Hepatite B	Na primeira hora	1-2/1.000.000 vacinados
		SCR	Na primeira hora	1-2/1.000.000 vacinados
		Gripe ou influenza	Na primeira hora	1/500.000 vacinados
	Convulsões febris	Hepatite B	1 mês	0,20
		DTP	3 dias	60/100.000 vacinados
	Poliomielite associada à vacina	VOP	4-30 dias	1,4-3,4/1.000.000 vacinados

Observação: ^a A gravidade pode variar dependendo do caso. A classificação aqui apresentada corresponde ao cenário mais frequente. ^b A lista de eventos e vacinas associadas não é exaustiva. ^c De Menezes Martins R, Curran B, Maia M de LS, Ribeiro M das GT, Camacho LAB, da Silva Freire M, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella vaccine delivered by disposable-syringe jet injector in healthy Brazilian infants: a randomized non-inferiority study. *Contemp Clin Trials*. 2015;41:1-8; ^d Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: An updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*. 2005;23(25):3256-63; ^e Guimard T, Minjolle S, Polard E, Fily F, Zeller H, Michelet C, et al. Short report: Incidence of yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(6):1141-3; ^f Kitchener S. Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the 17D yellow fever vaccine, ARILVAX®. *Vaccine*. 2004; 22:2103-5. DTP: vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche; PCV: vacina polivalente conjugada; DTP-Td: vacina tríplice bacteriana com toxoide diftérico; SCR: vacina contra sarampo, caxumba e rubéola; VOP: vacina oral contra a poliomielite.

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. *Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization*, update 2016. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

3.2 Eventos relacionados com um desvio de qualidade do produto

Durante o processo de fabricação da vacina, podem ocorrer situações que levem ao não cumprimento das normas de boas práticas de fabricação ou dos requisitos, especificações e procedimentos operacionais padrão aprovados, com consequente risco para as pessoas que receberão o produto. O exemplo mais comum é a contaminação microbiológica dos frascos onde o produto é armazenado, o que pode causar infecções locais e sistêmicas no indivíduo vacinado. A síndrome do choque tóxico é um tipo de reação sistêmica causada por uma toxina bacteriana; a resposta imune é caracterizada por febre, exantema e reação cutânea característica e disfunção de múltiplos órgãos (19).

Outra causa de eventos desse tipo é a inativação inadequada do vírus vacinal, o que causa uma doença tão grave quanto a infecção natural pelo vírus selvagem (23). O comportamento de vírus inativados incorretamente pode ser semelhante ao dos vírus selvagens; assim, eles também representam um risco para a saúde pública.

Embora este manual não inclua um guia para notificação e manejo de desvios de qualidade identificados pelos programas de imunização ou pelos laboratórios oficiais dos países, espera-se que o PNI notifique esses eventos em tempo hábil ao fornecedor do produto, à OPAS e à área de pré-qualificação de vacinas da OMS (quando aplicável).

O feedback dos ministérios da saúde sobre resultados relativos à qualidade, segurança e eficácia das vacinas pré-qualificadas é fundamental dentro do sistema de verificação de consistência de fabricação do produto,

a fim de garantir que seja realizada de acordo com os critérios recomendados.

3.3 Evento relacionado a erros no manuseio ou aplicação da vacina (erros programáticos)

Nesta categoria se incluem todos os eventos devidos a desvios que ocorrem após a fabricação, quando o produto já está em processo de distribuição, podendo incluir problemas no transporte, armazenamento e, por fim, no uso ou aplicação do produto.

Este manual não cobre a notificação de erros programáticos que não causem sintomas, sinais, achados laboratoriais anormais, doenças ou outros estados patológicos. No entanto, recomenda-se registrar esse tipo de evento em um sistema paralelo de informações sobre a qualidade do programa de imunização. As informações desse sistema podem complementar a vigilância de ESAVI e subsidiar a tomada de decisões importantes pelo PNI e pela ARN.

Em alguns modelos e experiências bem-sucedidas na Região, o registro de erros programáticos sempre leva a uma análise da situação e à tomada de medidas para prevenir sua recorrência e evitar futuros ESAVI.

O Quadro 4 apresenta alguns exemplos de erros programáticos que podem levar a um ESAVI.

Como os erros que levam a desvios da qualidade de um produto biológico frequentemente afetam mais de uma unidade, esse tipo de evento pode ocorrer na forma de conglomerados (ou *clusters*) de casos. Os sistemas de informação que permitem a rastreabilidade do produto desde sua entrada no país permitem avaliar e conhecer a origem

QUADRO 4. Tipos de erros programáticos

TIPO DE ERRO PROGRAMÁTICO		EVENTO ASSOCIADO
Erro no manuseio da vacina	Exposição ao calor ou frio excessivo devido a condições inadequadas de transporte, armazenamento ou manuseio da vacina (e seus diluentes, quando aplicável)	Reações sistêmicas ou locais devido a mudanças no estado físico da vacina (como aglutinação de excipientes à base de alumínio em vacinas sensíveis ao congelamento); e falhas na efetividade
	Uso do produto após o prazo de validade	Falha da proteção imune como resultado da perda de potência ou inviabilidade do produto atenuado
Erro na prescrição da vacina ou não adesão às recomendações de uso	Falta de aderência às contraindicações	Anafilaxia, infecção disseminada por vírus de vacinas atenuadas, poliomielite vacinal, trombocitopenia
	Falta de aderência às indicações, à prescrição das doses ou ao esquema vacinal	Reações locais ou sistêmicas; lesão neurológica, osteomuscular ou vascular devida a técnica de injeção incorreta, equipamento inadequado ou local de injeção incorreto
Erros de aplicação	Uso de diluente errado ou injeção de um produto diferente da vacina pretendida; procedimento de aplicação incorreto	Falha vacinal devido a diluente ou procedimento incorreto, reação associada às propriedades inerentes à substância administrada em vez do diluente ou vacina, reação devida à aplicação incorreta
	Técnica estéril incorreta ou procedimento inadequado com frasco multidoso	Infecção no local de aplicação ou infecção sistêmica devida à aplicação de vacina contaminada

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, update 2016. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

do problema que originou o evento e facilitam a mitigação de sua recorrência.

3.4 Evento por estresse ocorrido imediatamente antes, durante ou após o processo de vacinação

Antes de classificar um ESAVI como uma resposta relacionada ao estresse causado pela vacinação, é preciso realizar uma investigação completa e uma análise cuidadosa para descartar que os sintomas sejam causados por uma doença real de origem orgânica.

Como qualquer intervenção em saúde, a vacinação está inserida em um contexto cultural particular e é influenciada pela percepção das pessoas sobre os conceitos de saúde e doença. Isso torna as respostas psicológicas ao processo de vacinação muito diversas, e provoca respostas físicas observáveis que simulam distúrbios neurológicos ou doenças reais. Visto que, em muitas ocasiões, os sintomas e sinais observados atraem muita atenção das pessoas no entorno do indivíduo afetado, esses tipos



de eventos podem causar reações semelhantes em contatos próximos que também tomem a vacina. Eventos de estresse têm sido descritos não somente no processo de vacinação, mas também em outros tipos de intervenções (24). Tais eventos podem ocorrer em conglomerados e causar preocupação na comunidade, com repercussões negativas para os programas de vacinação em longo prazo.

Nas situações em que é descartada a presença de uma patologia ou doença orgânica, não se detecta transtorno mental ou se identifica claramente um interesse de ganho secundário (simulação), o episódio não deve ser considerado um ESAVI.

O Anexo A descreve a análise desse tipo de evento.

3.5 Eventos coincidentes

A aplicação das vacinas pode coincidir com o início de um processo patológico que levará, em curto prazo, ao surgimento de uma doença, ou pode coincidir com uma doença cujas manifestações, por serem leves, não foram detectadas antes. Também pode acontecer que, imediatamente após a vacinação, surja um novo quadro clínico não relacionado à vacina. Em todas as situações descritas, a cronologia leva a suspeitar que esse quadro clínico corresponda a uma reação à vacina.

Uma ferramenta que ajuda na avaliação desses eventos nos sistemas de vigilância é saber as taxas basais das alterações clínicas em questão, com o objetivo de avaliar se a frequência de ocorrência do evento muda devido à aplicação da vacina ou se a frequência observada

corresponde à taxa esperada para a idade e é compatível com as características da população afetada (25).

Para exemplificar, o Quadro 5 mostra a taxa de mortalidade infantil em intervalos de tempo conhecidos após a vacinação.

Por exemplo, no Butão, espera-se que ocorram dois óbitos coincidentes para cada 106 doses de vacina aplicadas, correspondendo a uma taxa de 18,9 por 1.000 doses. Esse número pode

ser considerado como a incidência de óbitos coincidentes por dose prevista no país, e pode ser comparado com o número real de óbitos que ocorreram. Se a taxa observada for maior que a esperada, deve haver um fator adicional que precisa ser investigado.

As taxas básicas não são conhecidas para todas as afecções, o que dificulta uma análise agregada. Por isso, é muito importante realizar uma investigação completa e uma análise estruturada e objetiva de cada caso.

QUADRO 5. Taxas de mortalidade infantil e sua relação com a vacinação em vários países

PAÍS	TAXA DE MORTALIDADE INFANTIL POR 1.000 NASCIDOS VIVOS	NÚMERO DE NASCIMENTOS POR ANO	NÚMERO ESTIMADO DE ÓBITOS			NÚMERO ESTIMADO DE ESQUEMAS COMPLETOS DE VACINAÇÕES ^a COM PENTAVALENTE/DPT		
			UM MÊS	UMA SEMANA	UM DIA	UM MÊS	UMA SEMANA	UM DIA
Butão	42	15.000	53	12	2	3.233	746	106
Canadá	5	388.000	162	37	5	86.864	20.045	2.856
China	13	16.364.000	17.728	4.091	583	3.634.035	838.624	119.475
Indonésia	25	4.331.000	9.023	2.082	297	950.113	219.257	31.237
Irã	21	1.255.000	2.196	507	72	276.445	63.795	9.089
México	13	2.195.000	2.378	549	78	487.455	112.490	16.026
Sudão	57	1.477.000	7.016	1.619	231	313.382	72.319	10.303
Reino Unido	4	761.000	254	59	8	170.540	39.355	5.607

Observação: ^a Pressupõe um esquema de três doses com cobertura de 90%; DTP: vacina tríplice bacteriana (difteria, tétano, coqueluche).

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, update 2016. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

3.6 Outros critérios para classificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Todo ESAVI é classificado como grave ou não grave.

Dependendo da frequência de ocorrência, podem ser classificados como muito comuns, comuns ou frequentes, incomuns ou infrequentes, raros ou muito raros, conforme descrito no Quadro 6.

QUADRO 6. Classificação dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização por frequência de ocorrência

CATEGORIA DE FREQUÊNCIA	FREQUÊNCIA EXPRESSA COMO RAZÃO	FREQUÊNCIA EXPRESSA EM PORCENTAGEM (%)
Muito comum	$\geq 1/10$	≥ 10
Comum (frequente)	$\geq 1/100$ e $< 1/10$	≥ 1 e < 10
Incomum (infrequente)	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$	$\geq 0,1$ e < 1
Raro	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$	$\geq 0,01$ e $< 0,1$
Muito raro	$< 1/10.000$	$< 0,01$

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, update 2016. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

Princípios e modelos para a vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

A vigilância de ESAVI é um dos componentes do sistema regional de segurança de vacinas, e deve funcionar de forma integrada às atividades de rotina referentes à segurança de produtos para uso em seres humanos realizadas pela ARN e pelo PNI, sob direção do ministério da saúde ou agência nacional correspondente.

Para tanto, o objetivo deve ser cumprido em nível nacional, tarefa que terá o acompanhamento permanente da OPAS.

4.1 Objetivos da vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

4.1.1 Objetivo geral

O objetivo geral da vigilância de ESAVI em nível nacional é a detecção oportuna, a notificação e a análise de eventos supostamente atribuíveis à vacinação, de forma que possa ser organizada

uma resposta rápida e eficaz para minimizar o impacto negativo na vacinação e no programa nacional de imunização, bem como prevenir a ocorrência de eventos adicionais ou sua recorrência.

4.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos da vigilância de ESAVI dependem do direcionamento estratégico que cada país define para suas atividades de vacinação e das capacidades técnicas e recursos disponíveis. A seguir, apresentamos uma lista de objetivos que podem ser propostos para o sistema, considerados essenciais para assegurar o fornecimento de informações confiáveis que permitam a tomada de decisões (17):

1. Detectar e identificar transtornos de saúde devidos a: i) interação do princípio ativo da vacina com o organismo do indivíduo

- vacinado; *ii*) defeitos na qualidade das vacinas devido a desvios na sua produção; e *iii*) desvios no armazenamento, transporte (rede de frio), manuseio e uso (erros programáticos) da vacina.
2. Analisar as notificações de ESAVI para monitorar o perfil de segurança das vacinas, identificar sinais de segurança (novas reações adversas não anteriormente descritas) e avaliar as ações de vacinação segura do programa de imunização.
 3. Colaborar com todos os responsáveis pela cadeia de segurança vacinal, inclusive a população em geral, para gerar informações e desenvolver recomendações que permitam mitigar os riscos relacionados ao uso de vacinas e os riscos de ocorrência de ESAVI para o programa de imunização.
 4. Monitorar a segurança das vacinas aplicadas em campanhas de vacinação ou em emergências de saúde pública, inclusive mediante detecção de conglomerados de casos ou frequências incomuns de ESAVI.
 5. Buscar coordenação interinstitucional e harmonização das atividades entre os diferentes atores envolvidos na aplicação de vacinas, desde o nível local até o nacional: PNI, ARN e vigilância epidemiológica.

O que se espera dos sistemas de vigilância de ESAVI é que, por meio da análise dos dados das notificações de ocorrências devidamente notificadas, investigadas, analisadas e classificadas, sejam conhecidos os fatores determinantes de tais ocorrências e possam ser formuladas estratégias para reduzi-las ou eliminá-las, além de evitar danos à população e ao meio ambiente.

A confiança nas vacinas e a aceitação das vacinas estão intimamente relacionadas à epidemiologia e à incidência de eventos de risco à segurança vacinal; portanto, para manter a sustentabilidade dos programas de vacinação, é essencial ter evidências confiáveis e preparar uma resposta de comunicação (Figura 3).

4.2 Tipos de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

A vigilância pode ser definida, no sentido lato, como o processo de gestão de informação usado para a tomada de decisões em saúde pública (26). Entende-se “gestão da informação” como a cadeia de procedimentos que vai desde a coleta e passa pelo armazenamento, organização, análise e uso da informação.

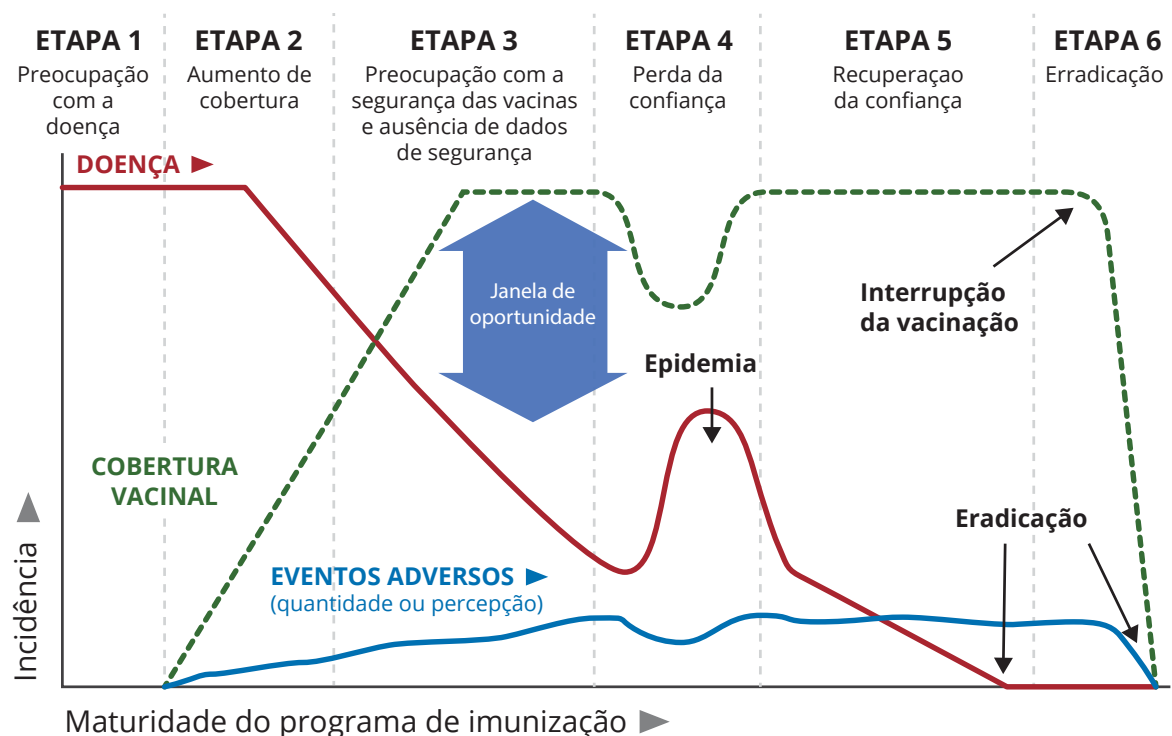
A aplicação de um sistema de vigilância varia de acordo com os métodos e mecanismos utilizados em cada fase do processo.

4.2.1 Vigilância passiva

Baseia-se na notificação voluntária e espontânea de quem identifica o evento adverso na instituição de saúde, ou pelo próprio indivíduo vacinado. Depende de um sistema de notificação, que na maioria dos casos corresponde a um formulário⁴ no qual se registram todos os dados relevantes do evento. O formulário pode estar disponível em papel, mídia digital ou na internet. Recomenda-se que a ficha de notificação de ESAVI corresponda à ficha de notificação de reações adversas a medicamentos e contenha, no mínimo, as variáveis-chave, inclusive as 25 variáveis recomendadas pela OMS. Isso evita a multiplicidade de formatos e facilita a coordenação da notificação em nível nacional e entre os sistemas nacionais e internacionais.

4 Modelos de fichas de notificação e investigação estão disponíveis no seguinte link: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.

FIGURA 3. Dinâmica da interação entre a epidemiologia das doenças evitáveis, a cobertura vacinal, a incidência de eventos adversos e eventos de saúde pública relacionados à vacina



Observação: A linha vermelha representa a incidência da doença; a linha verde pontilhada, a cobertura vacinal; e a linha azul celeste, a taxa de incidência de eventos adversos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização.

Fonte: Adaptado de Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals*. 2012;40(5):393-7.

A notificação de casos pode ser feita por meio de um sistema básico — preenchimento manual de formulários em papel e transferência física destes para os diferentes níveis. Também podem ser usados sistemas digitais com possibilidade de transferência via internet, dispositivos móveis ou mídia magnética. Onde houver acesso à internet permanentemente disponível, poderá ser desenvolvido um sistema totalmente digital

que não exija transferência de dados entre instituições e que permita o acesso em tempo real a todos os envolvidos.

Uma alternativa é a notificação por telefone, na qual os dados são obtidos por um telefonista ou por um sistema de reconhecimento automático de voz e são registrados em um banco de dados gerado automaticamente.

Um sistema nacional bem desenvolvido com recursos suficientes poderia incluir a população em geral como fonte primária de notificação. Isso exigirá a adaptação dos instrumentos de coleta de informações às condições dessa população e, consequentemente, o desenvolvimento de um sistema de classificação das notificações que priorize aquelas que atendam à exata definição de ESAVI e que mereçam investigação.

Este tipo de vigilância permite a identificação de novos eventos não identificados previamente em ensaios clínicos e de sinais de segurança em potencial. Além disso, é muito útil, acima de tudo, para monitorar possíveis erros programáticos quando estes provocam ESAVI. A desvantagem é que essa vigilância tende a apresentar vieses, há subnotificação de casos, as frequências não representam o comportamento real e não serve para avaliar a hipótese de associação entre ESAVI e vacina (27).

A vigilância passiva estimulada é um subtipo de vigilância passiva que envolve o uso de incentivos, como reuniões regulares de notificadores primários (médicos, enfermeiras, responsáveis pela segurança do paciente, entre outros) e a “notificação zero” (notificação obrigatória periódica, mesmo se não houver casos detectados).

A seção a seguir apresenta um exemplo de vigilância passiva realizada no México.

Exemplo de caso de vigilância passiva

Desde 1991, o México monitora eventos adversos relacionados a vacinas por meio do sistema de vigilância de eventos temporalmente associados à vacinação (ETAV), que em 2014 evoluiu para o sistema de vigilância de ESAVI após dois anos de

trabalho intensivo de criação do primeiro manual nacional em 2012 e inúmeros treinamentos regionais. O sistema exige a notificação de ESAVI graves e não graves, que são detectados quando os indivíduos afetados (ou seus pais) se consultam em estabelecimentos de saúde por causa de sintomas ou sinais de um ESAVI. Os eventos também podem ser notificados diretamente pelos pais ou responsáveis.

Primeiramente, é preenchido um formulário em papel, denominado ESAVI 1, que colhe dados básicos sobre a pessoa responsável pela notificação, o indivíduo afetado e seu quadro clínico. Depois de concluída a investigação, é preenchido um formulário chamado ESAVI 2, também em papel.

O relatório é transferido a várias instâncias para revisão até que seja notificado ao nível nacional, especificamente à Direção Geral de Epidemiologia, que gera um arquivo Excel com as informações dos casos individuais e o envia ao PNI, subordinado ao Centro Nacional de Saúde da Infância e do Adolescente (CeNSIA), que, por sua vez, o envia para o centro nacional de farmacovigilância, liderado pela ARN — a Comissão Federal de Proteção contra Riscos Sanitários (COFEPRIS) (28).

4.2.2 Vigilância ativa

A vigilância ativa consiste na aplicação de estratégias de busca sistemática de eventos específicos na comunidade ou em estabelecimentos de saúde, por meio de um protocolo com instruções detalhadas, para esclarecer dúvidas sobre a real frequência de um evento e sua associação com a vacina (29, 30). Por exemplo, é possível pesquisar todos os registros de um evento adverso específico e avaliar o momento da vacinação retrospectivamente para identificar casos

associados a uma vacina que não tenham sido notificados.

Essas atividades requerem a alocação de pessoal e recursos adicionais. Mesmo assim, a sensibilidade é muito maior e as frequências calculadas de ocorrência dos eventos estão mais próximas da realidade. Devido ao custo e esforço, as atividades de vigilância ativa podem ser realizadas periodicamente e podem priorizar certos eventos, regiões geográficas, grupos populacionais ou vacinas específicas (como as de introdução mais recente).

Existem novas técnicas de verificação de sinais em tempo real que podem ser aplicadas a bancos de dados agregados e multicêntricos, aumentando a velocidade de resposta aos eventos de segurança vacinal. Essas técnicas constituem uma ferramenta para definir prioridades de investigação em situações que são de conhecimento público e tendem a ser influenciadas por pressão política ou da mídia (29, 31). A análise de dados regionais também permite a identificação de eventos adversos raros ou muito raros, cuja identificação exige uma base populacional muito grande.

Uma estratégia adicional que pode ser incluída no modelo é o uso de programas estruturados de monitoramento de risco, que em alguns países são denominados **programas de gestão de risco ou programas de monitoramento de dados clínicos**.

Esses programas funcionam basicamente como mecanismos de monitoramento ativo de eventos adversos que aumentam a probabilidade de detecção e avaliação de

novas reações adversas às vacinas. Também usam dados obtidos de múltiplas fontes e instituições e os vinculam a dados de uso de medicamentos e dados clínicos para testar a hipótese de associação entre vacinas e eventos adversos (29, 30).

Outro exemplo são os estudos de coorte para monitoramento de eventos. Eles são usados para monitorar eventos adversos em pacientes que recebem um determinado medicamento ou regime de tratamento. Uma coorte (grupo) definida de pacientes é acompanhada prospectivamente, e todos os eventos adversos que ocorrem durante o tratamento e por um tempo especificado após a conclusão do tratamento são registrados. Os eventos adversos monitorados em coortes não têm necessariamente uma relação causal com o tratamento, ao contrário das reações adversas a medicamentos; portanto, será necessária uma avaliação da causalidade (32).

A vigilância sentinela também tem lugar nas estratégias de vigilância ativa, quando é realizada a busca ativa de casos de um determinado ESAVI para medir sua frequência com maior precisão e implementar delineamentos de pesquisa observacionais que permitam a comparação entre vacinados e não vacinados em centros sentinela. No caso de novas vacinas, é possível planejar, em centros sentinela, o monitoramento de eventos que possam estar associados à nova vacina ou de eventos adversos de interesse especial⁵ antes da introdução da vacina e observar as mudanças na frequência destes após a incorporação da vacina.

5 Os eventos adversos de interesse especial (EAIE) são eventos pré-especificados clinicamente significativos que podem ser causados por uma vacina e devem ser monitorados de perto e confirmados por estudos especiais adicionais. Para mais informações, consulte Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS guide to active vaccine safety surveillance [Internet]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2017. Disponível em inglês em <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>.

A seguir, apresentamos alguns exemplos de cenários em que o desenvolvimento de atividades de vigilância ativa pode ser considerado na Região:

1. Segurança de vacinas em gestantes, seja de aplicação de vacinas durante a gestação ou de introdução de novas vacinas destinadas especificamente para gestantes. Especificamente, vigilância de:
 - a) eventos adversos durante a gravidez, estratificados por idade gestacional, e
 - b) consequências para o desenvolvimento fetal e neonatal da administração de vacinas durante a gravidez.
2. Riscos relacionados à administração de doses excessivas da vacina.
3. Riscos das vacinas polivalentes.
4. Mensuração da variação do risco quando várias vacinas são aplicadas simultaneamente.
5. Eventos adversos e outros aspectos relacionados à segurança geral de novas vacinas.
6. Faixas etárias, diferentes dosagens (por exemplo, uso de doses fracionadas da vacina contra a febre amarela) ou indicações não incluídas nas recomendações do fabricante.
7. Mutirões de vacinação.

Nesses casos, recomenda-se que os países que já contam com sistemas de vigilância passiva em bom funcionamento considerem o desenvolvimento de sistemas de vigilância ativa para esses tópicos (quando pertinente).

4.3 Estudos *ad hoc* de segurança vacinal

Nos casos em que o evento corresponda a um sinal, pode ser necessária a elaboração e realização de estudos epidemiológicos que

permitam testar as hipóteses formuladas pela vigilância passiva e ativa.

Alguns dos delineamentos de pesquisa usados com mais frequência são estudos de caso-controle, estudos de coorte e séries de casos autocontrolados. Dependendo da frequência do evento, a participação de vários hospitais, vários países de uma só região ou até de várias regiões do mundo pode ser necessária para obter uma amostra suficiente de eventos.

Para novas vacinas, o fabricante pode realizar ensaios clínicos pós-comercialização, cujos resultados preliminares são divulgados quando há suspeita de eventos graves ou de alto impacto.

Uma vez que os eventos adversos mais raros exigem populações muito grandes de indivíduos expostos para serem detectados, as iniciativas mundiais sobre segurança de vacinas (10, 33) propõem um marco que garanta a colaboração entre instituições e países para o intercâmbio de dados e análises conjuntas que permitam caracterizar e avaliar esses eventos. O processo de detecção de sinais depende principalmente de notificações da vigilância passiva, que juntas permitem a identificação de um número suficiente de eventos semelhantes para descrever seu comportamento e realizar uma avaliação estatisticamente significativa. No longo prazo, espera-se padronizar os dados coletados em vários países para caracterizar eventos infrequentes e acumular evidências que facilitem a tomada de decisões (34, 35).

Exemplos de caso de vigilância ativa e estudos ad hoc

Desde 1990, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, em conjunto com uma rede de

hospitais, monitoram a incidência de eventos adversos de interesse relacionados às vacinas e desenvolvem projetos específicos de pesquisa baseados em análises retrospectivas de dados, através do chamado *Vaccine Safety Datalink* (VSD) (29). A rede de instituições contempladas, que possuem prontuários eletrônicos e administrativos, cobre uma população de nove milhões de habitantes nos dois extremos do país. Os hospitais enviam periodicamente um conjunto de arquivos padronizados com dados individuais das pessoas vacinadas ou, dependendo da pergunta da pesquisa, de casos de doenças ou alterações clínicas. Os arquivos podem incluir dados demográficos, inclusão ou não em plano de saúde, dados de nascimento, registros de vacinas aplicadas, dados clínicos de atendimentos de emergência, consultas ambulatoriais e internações, entre outros.

Os dados são compartilhados e a rede detecta os sinais em tempo real com uma metodologia chamada *Rapid Cycle Analysis* (RCA). Assim, os problemas de segurança das vacinas aplicadas são identificados precocemente. Além disso, há uma equipe de pesquisadores vinculados ao projeto que formula perguntas de pesquisa sobre segurança vacinal e propõe metodologias para a realização de pesquisas epidemiológicas retrospectivas. Um exemplo desse tipo de projeto foi o monitoramento da segurança da vacina contra a gripe (influenza) durante a epidemia de 2009 (29).

4.4 Modelos de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização para a Região das Américas

A vigilância de ESAVI para a Região das Américas considera um modelo de dois níveis, cada qual com objetivos e atividades definidos.

4.4.1 Modelo de vigilância regional

O monitoramento da segurança vacinal não se beneficia apenas das atividades de vigilância em nível nacional, devendo ser complementado por atividades integradas de vigilância multinacional. Os objetivos da vigilância regional são os seguintes:

1. Identificar e monitorar o comportamento de eventos adversos raros e muito raros, agregando vários bancos de dados de relatos de casos individuais.
2. Identificar novos eventos em potencial nunca antes identificados (sinais), observando os padrões de ocorrência de tais eventos em diferentes países.
3. Monitorar problemas na qualidade das vacinas e realizar prevenção precoce de danos por meio de alertas regionais que permitam a troca de informações entre os países.
4. Fortalecer a capacidade de vigilância técnica de ESAVI e melhorar progressivamente a qualidade da informação por meio do intercâmbio de experiências e capacidades entre os países e entre eles e a OPAS.
5. Desenvolver e implementar projetos de pesquisa multicêntricos *ad hoc* para avaliar a associação entre eventos adversos e vacinas.
6. Aplicar técnicas de *big data* e ciência de dados para gerar informações úteis para a avaliação permanente da segurança vacinal, para o planejamento e gestão dos PNI e para o apoio à tomada de decisões em tempo real.

Isso só pode ser alcançado por meio do compromisso de cada país com a qualidade das atividades de vigilância. Uma vigilância regional de qualidade exige que cada uma

das fontes de informação seja da mais alta qualidade, o que, por sua vez, depende das atividades desenvolvidas a partir do nível local. As recomendações neste manual podem ajudar a otimizar essas atividades.

O modelo de vigilância regional será aplicado de forma progressiva, começando com o fortalecimento da vigilância passiva e a criação de um banco de dados regional de notificações de casos individuais dessa vigilância.

Paralelamente, e conforme as necessidades, serão definidas redes institucionais que possam servir como sentinelas para a detecção ativa de casos e como rede de hospitais de pesquisa para aplicação de protocolos visando avaliar hipóteses de associação (29).

As experiências bem-sucedidas na Região mostraram a capacidade de alguns países de aplicar protocolos de vigilância ativa e a utilidade das redes multicêntricas para gerar evidências que contribuam para a segurança das vacinas (36, 37). Experiências e iniciativas semelhantes às redes de pesquisa também podem ser estudadas para avaliar a efetividade das vacinas contra a gripe (influenza) (38, 39).

4.4.2 Modelo de vigilância nacional

Antes de estabelecer a vigilância, é necessário identificar os riscos e prevenir os ESAVI mediante a aplicação de todas as medidas sugeridas pelo modelo de vacinação segura. A qualidade da vacina e da vacinação deve estar sob controle permanente, controlada e documentada pela agência reguladora e pelo PNI, respectivamente.

A farmacovigilância também deve considerar as informações contidas nos planos de gerenciamento de risco apresentados pelo fabricante à ARN, bem como os relatórios periódicos de segurança que são atualizados com a frequência acordada

pelas regulamentações nacionais e contêm informações internacionais relevantes sobre a incidência de eventos adversos. Esses documentos oferecem informações valiosas para prevenir, mitigar, comunicar e gerenciar riscos potenciais. Os elementos mencionados são alguns dos que revelam a necessidade imperiosa de articulação de ações entre o PNI e a ARN para garantir o monitoramento efetivo da segurança vacinal.

Algumas atividades de preparação incluem conhecimento atualizado das doenças, sinais, sintomas e alterações laboratoriais reconhecidos como eventos adversos em potencial. Sua incidência e prevalência, os grupos mais afetados e fatores determinantes adicionais, como fatores ambientais, devem ser conhecidos. É necessário conhecer muito bem a cobertura vacinal da região afetada e de todo o país, bem como a frequência prévia de eventos adversos notificados.

Deve haver um plano de comunicação permanente sobre a segurança vacinal que inclua um plano de resposta a crises para qualquer evento que coloque em risco a credibilidade do programa (40, 41). As atividades de aplicação, comunicação permanente e monitoramento dos resultados e riscos de comunicação devem ser realizadas paralelamente a todas as atividades de vigilância de eventos. Deve-se dar grande ênfase à preparação da comunicação individual com pessoas afetadas e suas famílias. As informações fornecidas devem ser transparentes, e o resultado da investigação e da análise da causa deve ser relatado.

As pessoas afetadas devem ser o centro da resposta e do sistema de vigilância. Quando ocorre um ESAVI, este é detectado pelos profissionais de saúde que atendem a pessoa

afetada ou seus familiares. Na maioria das vezes, o evento é detectado nas primeiras horas após a aplicação da vacina. Em primeiro lugar, deve-se prestar a atenção necessária ao estado de saúde da pessoa, garantindo um diagnóstico preciso e um tratamento eficaz, bem como medidas de reabilitação, se necessárias. O evento deve ser notificado ao sistema de vigilância sanitária disponível no país o mais rápido possível, garantindo-se que todas as informações clínicas e epidemiológicas relevantes e verificáveis sejam incluídas.

Deve-se proceder à investigação, cujo objetivo é conhecer por completo os eventos ocorridos, verificar o diagnóstico clínico, entender o contexto e os fatores relacionados ou que contribuíram para a ocorrência do evento. Concluída a investigação, todas as evidências disponíveis serão examinadas e, com base na metodologia de análise de causalidade proposta, será estabelecida a probabilidade de associação do evento com a vacina. Em segundo lugar, espera-se compreender o papel dos fatores contribuintes.

Caso o ESAVI não seja grave e não esteja associado a um conglomerado de casos ou ocorra em um contexto de situação de baixo risco à saúde pública, será registrado no sistema de notificação, mas não haverá necessidade de estender o processo de investigação; o evento deve ser verificado com a evidência que baste.

Finalmente, as conclusões da análise de eventos fornecem ferramentas suficientes para identificar brechas na segurança das vacinas ou no sistema que garante a vacinação segura. Devem ser usadas para a formulação e implementação de medidas corretivas que reduzam a probabilidade de recorrência do evento e levem à melhoria da segurança dos

programas de imunização e vigilância de ESAVI. O processo de vigilância e o feedback correspondente também devem ser avaliados.

O modelo operacional de vigilância de ESAVI varia de acordo com a disponibilidade de recursos e ferramentas, as capacidades técnicas do país e a estrutura administrativa e responsabilidades legais das instituições. Além disso, a coordenação interinstitucional e entre os sistemas de vigilância do país, como vigilância epidemiológica de doenças imunopreveníveis e farmacovigilância, é muito importante.

As instâncias locais de saúde pública são responsáveis pelas atividades extramuros necessárias ao monitoramento e coleta de informações na comunidade. Elas também se certificam de informar e apoiar a coordenação da resposta com os níveis subnacional e nacional (Figura 4).

Nesse nível, é necessário envolver ativamente profissionais com experiência em farmacovigilância para apoiar a observação dos fatores específicos a cada vacina e gerenciar as informações de rastreabilidade disponíveis na ARN, ou direcionar as atividades de análise do produto quando for apropriado. O PNI, a instituição responsável pela vigilância epidemiológica (por exemplo, institutos nacionais de saúde ou secretarias de epidemiologia dos ministérios da saúde) e a ARN devem ter acesso às informações do caso o mais rápido possível para realizar suas atividades de gestão coordenadas desde o nível subnacional e nacional.

As autoridades subnacionais e nacionais devem avaliar a qualidade da notificação, da investigação, da análise de causalidade e das conclusões, além de identificar maiores

FIGURA 4. Ciclo de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização



Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, update 2016. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

riscos para a população, padrões anormais de ocorrência de eventos e outros tipos de sinais.

Quando são identificados eventos que constituem uma emergência para a saúde pública local e nacional, deve ser planejada uma resposta conjunta com a atribuição de atividades compatíveis com as funções determinadas pela regulamentação local e de acordo com a experiência e capacidade técnica.

Conforme o caso, será necessário coordenar as atividades dos sistemas de vigilância em saúde pública, sejam sistemas de notificação compulsória de doenças de interesse público ou sistemas de vigilância de produtos para uso em humanos.

O comitê nacional de vacinação segura, coordenado pelo PNI e pela ARN, deve realizar uma análise interinstitucional periódica da situação da segurança das vacinas e da vacinação em nível nacional.

Se for necessária cooperação técnica da OPAS, os procedimentos operacionais definidos e publicados pela Organização devem ser seguidos.

Como estratégia regional, e com o objetivo de detectar sinais de segurança das vacinas distribuídas nas Américas, recomenda-se aos países que relatem periodicamente os dados de ESAVI de acordo com as recomendações da OPAS após a publicação deste manual.

4.5 Princípios da vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Os princípios de vigilância de ESAVI nortearão as ações de todas as partes interessadas e servirão para orientá-las em situações de

incerteza ou inexistência de recomendações específicas sobre como proceder.

4.5.1 Humanização da vigilância

A prioridade da vigilância de ESAVI deve ser a pessoa afetada. As atividades realizadas devem assegurar a saúde das pessoas e de suas famílias, bem como a segurança da população. Cada país deve, de forma autônoma, estabelecer mecanismos para garantir o atendimento às pessoas afetadas por ESAVI.

4.5.2 Foco no propósito

O propósito das atividades do sistema de notificação de ESAVI não é identificar os culpados pelas falhas do programa, mas sim detectar riscos relacionados às vacinas ou práticas de vacinação. As atividades do sistema de vigilância de ESAVI devem se concentrar na detecção de fatores que coloquem em risco a segurança das vacinas ou do processo de vacinação. O sistema de vigilância de ESAVI não deve ser usado com uma abordagem punitiva.

4.5.3 Qualidade da informação

Para atingir o seu objetivo, é necessário que a informação prestada nas notificações seja oportuna e qualificada em termos de completude e validação.

4.5.4 Sigilo

Como todo sistema de vigilância que coleta dados de identificação pessoal e da situação de saúde das pessoas, devem ser tomadas medidas para garantir a segurança dessas informações. Preservar a confidencialidade dos dados deve ser uma prioridade desde o momento da sua coleta.

4.5.5 Abordagem sistêmica

A ocorrência de ESAVI, principalmente aqueles relacionados a erros programáticos, geralmente se deve a desvios ou problemas que têm

origem em falhas no sistema de saúde, com alto nível de complexidade, em que vários fatores interagem simultaneamente. Para assegurar a segurança das vacinas, é necessário que a abordagem dos eventos seja sistêmica, ou seja, olhe para o sistema de segurança como um todo e não busque identificar uma única causa.

4.5.6 Coordenação interprogramática e interinstitucional

O PNI, a ARN, as secretarias e gabinetes nacionais de vigilância epidemiológica e as instituições designadas pela autoridade sanitária nacional do país devem cooperar de forma organizada na vigilância de ESAVI. Devem ser atribuídas funções e responsabilidades claras a cada instituição, o que assegurará a coordenação de sua jurisdição nos níveis subnacional e local.

4.5.7 Comunicação social dos riscos otimizada

Para o sucesso de qualquer sistema de vigilância, é necessário comunicar os riscos em tempo hábil à população, dar feedback aos atores que os notificam e esclarecer as dúvidas que possam surgir e que ponham em risco a confiança na vacinação. Todas as instituições responsáveis pela fiscalização de ESAVI devem ter recursos humanos, físicos e tempo para se dedicar à comunicação dos riscos e definir, de forma permanente, o que deve ser comunicado, a quem, quando e por quê. Além disso, deve-se priorizar a comunicação dos resultados da investigação às pessoas afetadas pelo ESAVI, bem como a análise dos eventos relevantes para o atendimento delas.

4.6 Considerações especiais para a vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização em gestantes

Em todo o mundo, há uma necessidade crescente de gerar dados sobre a segurança do uso de vacinas na gestação (42), seja das vacinas existentes recomendadas para todas as gestantes (por exemplo, vacina contra gripe/influenza e Td ou DTP) ou daquelas em desenvolvimento especificamente para gestantes (como a vacina contra o vírus sincicial respiratório ou a vacina contra os estreptococos do grupo B).

Considera-se que o mecanismo mais eficaz para garantir imunidade no recém-nascido e por vários meses após o nascimento é a passagem de anticorpos gerados pela resposta imune às vacinas administradas à gestante (43). Isso justifica a indicação de outras vacinas durante a gestação. A expansão segura das recomendações para o uso de vacinas durante a gestação requer sistemas de vigilância passiva e sistemas especiais de vigilância ativa.

As principais vacinas com as quais existe experiência de uso durante a gestação são a vacina inativada contra a gripe (influenza), o toxoide tetânico, a DTP, as vacinas contra as hepatites A e B, a vacina meningocócica conjugada e a vacina pneumocócica (22). Outras vacinas foram utilizadas em ensaios clínicos e em situações especiais, como epidemias ou emergências, como a vacina contra a febre amarela (44).

Recomenda-se que todos os países incorporem, em seus sistemas de vigilância passiva, variáveis que possibilitem coletar informações sobre o estado gestacional ou a possibilidade de gravidez da pessoa vacinada, além de registrar os desfechos dessas gestações tanto para

a mãe como para o feto ou recém-nascido. É necessário trabalhar na incorporação de critérios claros, incluí-los nas definições de eventos adversos e verificar se se ajustam às capacidades de cada sistema de saúde (por exemplo, os critérios paraclínicos de idade gestacional exigem a realização de ultrassom durante a gestação em momentos compatíveis com a capacidade dos serviços de saúde do país, entre outros exames). Nos últimos dois anos, a colaboração de Brighton⁶ incluiu definições de ESAVI associados a alterações clínicas que afetam a gestante, o feto e o recém-nascido (45, 46).

Deve-se considerar a implantação de sistemas de vigilância ativa voltados à detecção de eventos adversos em gestantes e recém-nascidos, inclusive a vigilância de doses de vacinas aplicadas em gestantes que não sabiam estar grávidas (42, 44).

Uma fonte de informação que pode ser relevante para este tipo de vigilância são os sistemas de vigilância de anomalias congênitas que muitos países da Região implementaram. A partir desses sistemas, e em conjunto com os sistemas de informação dos programas de imunização, podem ser formulados protocolos de pesquisa e vigilância ativa que permitam avaliar qualquer associação entre a vacina e uma anomalia congênita específica a ser estudada.

Duas habilidades especiais devem ser desenvolvidas: i) a capacidade de detectar e classificar ESAVI durante gestações conhecidas e desconhecidas e ii) a avaliação da causalidade desses eventos durante a gestação e no

recém-nascido. Os comitês nacionais de vacinação segura devem adquirir capacidade e experiência na avaliação de anomalias congênitas e complicações gestacionais (44). Da mesma forma que ocorre em outras abordagens de farmacovigilância, a confirmação de uma associação causal entre um evento e uma vacina exigirá estudos específicos para esse fim.

Um bom recurso para quem deseja ampliar a experiência na vigilância da segurança de vacinas em gestantes é consultar os documentos publicados pelo projeto GAIA (*Global Alignment of Immunization Safety Assessment in Pregnancy*, ou Alinhamento mundial da avaliação da segurança da imunização na gestação), liderado pela OMS.

4.6.1 Plataforma para vigilância ativa de ESAVI em gestantes

A OPAS, em colaboração com o Centro Latino-Americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e Reprodutiva (CLAP), iniciou um projeto com o objetivo de estabelecer uma plataforma na América Latina para a vigilância ativa de ESAVI na gestação, a partir dos dados coletados pelo sistema de informação perinatal (SIP).

Esse sistema de acesso gratuito inclui informações populacionais e clínicas individuais sobre gestantes e seus recém-nascidos atendidos em hospitais e maternidades em vários países da América Latina. Além disso, há alguns anos, o sistema coleta dados sobre as vacinas que as mulheres receberam antes, durante e depois da gravidez. Atualmente, vários hospitais e maternidades em países como Brasil, Colômbia, Estado Plurinacional

6 A Colaboração de Brighton é um programa do Grupo de Trabalho para a Saúde Mundial. Para mais informações, visite <https://brightoncollaboration.us/>.

da Bolívia, Guatemala, Honduras, Nicarágua, Paraguai, Peru e República Dominicana usam o SIP e contribuem com seus dados para a plataforma multicêntrica.

O projeto também visa harmonizar os eventos clínicos maternos e neonatais detectados com as definições propostas pelo GAIA. A compilação e análise de dados multicêntricos

podem ajudar a identificar ESAVI raros. O fortalecimento dessa plataforma e da qualidade dos dados coletados por cada país será especialmente importante para a vigilância ativa de ESAVI na introdução de futuras vacinas específicas para gestantes, como as vacinas contra o vírus sincicial respiratório e contra estreptococos do grupo B.

Recomendações para a implementação da vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização nos países

O sistema de vigilância de ESAVI deve estar inserido em um sistema nacional de segurança vacinal que inclua todos os componentes descritos no capítulo 2. Todas as atividades de vigilância de ESAVI devem ser coordenadas com as atividades dos componentes de segurança vacinal.

5.1 Passos para implementar um sistema de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

1. Revisar o marco regulatório do país e identificar as disposições normativas que justificariam a vigilância de ESAVI e todas as atividades de vacinação segura. Se forem detectadas lacunas normativas, formular um plano de atualização ou desenvolvimento do marco regulatório com prazos bem definidos e recursos alocados para esse fim.
2. Definir papéis e responsabilidades dos atores envolvidos na vigilância de ESAVI, em particular do PNI, da ARN e dos órgãos especializados de epidemiologia, conforme seu funcionamento no país. Em países com centro nacional de farmacovigilância, as responsabilidades deste devem ser determinadas. Dependendo da disponibilidade de recursos e do marco regulatório do país, devem ser decididas as capacidades de cada instituição e dos sistemas de informação já utilizados.
3. Elaborar um manual nacional com objetivos claros, no qual sejam identificadas estratégias, atividades e disponibilidade de recursos, e adaptar as recomendações deste manual regional ao contexto do país. O manual deve incluir a definição de caso e uma lista de exemplos de eventos adversos de notificação compulsória, procedimentos

- de investigação, avaliação de causalidade e formulários de notificação. Um grupo de especialistas em segurança de vacinas deve revisar e avaliar a consistência técnica do protocolo e a relevância deste para as condições locais. Deve-se garantir que os procedimentos operacionais necessários estejam em vigor.
4. Definir um plano de desenvolvimento de sistemas de informação para segurança de vacinas em conjunto com todas as instituições envolvidas, e considerar as tecnologias de informação e os recursos humanos, físicos e econômicos necessários e a forma de gerir esses recursos. Estabelecer o fluxo de notificações e informações, procedimentos de análise, tomada de decisão e comunicação.
 5. Criar os termos de referência do comitê nacional de vacinação segura com a responsabilidade de analisar todos os casos de ESAVI de alto impacto para o país ou para o programa nacional de imunização. Devem ser formados comitês *ad hoc* para a revisão de tais casos, com especialistas convidados de áreas relevantes que não estejam representadas no comitê nacional. Este comitê pode ser constituído como um subcomitê do Comitê Assessor de Práticas de Imunização (CAPI). Quando o país não tem capacidade técnica disponível, pode-se convocar um comitê de cooperação e apoio técnico da OPAS. No nível subnacional, dependendo das capacidades e recursos disponíveis, podem ser criados comitês para revisar casos dessas jurisdições. Esses comitês devem notificar o comitê nacional dos resultados de suas análises.
 6. Deve-se assegurar que nos termos de referência do comitê nacional de vacinação segura constem as funções

específicas relacionadas às atividades de segurança vacinal.

7. Incluir no sistema de vigilância uma unidade de gerenciamento de crises e apoio às comunicações.
8. Desenvolver uma estratégia de capacitação para o pessoal envolvido na vigilância de ESAVI que inclua a identificação e notificação de eventos adversos, investigação e análise em todos os níveis. Deve também incluir capacitação em aplicação segura de vacinas e atendimento médico dos pacientes afetados pelos eventos.
9. Desenvolver um plano de implementação que inclua estratégias nacionais para comunicação da disponibilidade do sistema de notificação.

5.2 Funções das instituições envolvidas na vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

A seguir, são mencionadas as funções das instituições que participam da vigilância de ESAVI. Cada instituição e cada instância possuem capacidades complementares e que podem agregar qualidade ao processo de vigilância. A interação deve consistir não apenas na troca de informações, mas também na coordenação de funções em fases relevantes do processo, como, por exemplo, as expectativas em torno da interação entre o PNI e a ARN durante a investigação ou análise de causalidade de um caso. Em cada seção, são fornecidas recomendações sobre como essas interações podem ser coordenadas.

5.2.1 Organização Mundial da Saúde

Em 2012, a OMS lançou a Iniciativa Mundial para a Segurança das Vacinas (*Global Vaccine*



Safety Initiative, GVSII) como estratégia para estabelecer o roteiro definido pelo *Plano de Ação Mundial para Vacinas* formulado em 2010. A iniciativa define vários papéis da OMS na segurança de vacinas (33):

1. Liderar a promoção de atividades que garantam a segurança das vacinas no mundo para continuar aproveitando os benefícios desta intervenção para a saúde pública.
2. Vincular atores e criar parcerias nas quais seja necessário desenvolver uma agenda global de segurança de vacinas.
3. Prestar suporte técnico às regiões de cada país em questões de segurança de vacinas, inclusive técnicas e tecnologias de vigilância de ESAVI.
4. Atuar como secretaria do Comitê Consultivo Mundial de Segurança das Vacinas (GACVS, na sigla em inglês) e apoiar todas as suas atividades.

5. Avaliar e emitir conceitos técnicos sobre a causalidade dos eventos adversos e sua associação com qualquer vacina.
6. Desenvolver ferramentas e métodos internacionalmente harmonizados para farmacovigilância de vacinas.
7. Desenvolver sistemas apropriados de interação entre governos nacionais, autoridades multilaterais e fabricantes nos níveis internacional, nacional e regional.

5.2.2 Organização Pan-Americana da Saúde

1. Desenvolver e manter um sistema regional de vigilância de ESAVI para atingir os objetivos regionais do *Plano de ação sobre imunização*, os objetivos traçados pela GVSII e monitorar a segurança das vacinas distribuídas na Região.
2. Estabelecer um sistema de informação, com dados de notificações de casos individuais de ESAVI de todos os países,

- que permita descrever o comportamento da segurança de vacinas na Região e detectar sinais relevantes para a tomada de decisão em nível regional e nacional.
3. Servir de referência técnica em nível regional para assuntos relacionados à segurança de vacinas para os comitês nacionais encarregados dessas atividades.
 4. Apresentar questões relacionadas à segurança da vacina nos comitês técnicos e grupos de especialistas existentes na Região.
 5. Promover, de forma permanente, o trabalho integrado entre os PNI, as agências de vigilância epidemiológica e as ARN para o monitoramento da segurança vacinal.
 6. Participar do processo de investigação de ESAVI relacionados (ou com suspeita de relação) com desvios de qualidade de vacinas adquiridas por meio do Fundo Rotativo da OPAS.
 7. Monitorar o status de aceitação das vacinas pelas comunidades e propor estratégias conjuntas para evitar a rejeição ou superar as barreiras à vacinação.
 8. Formar um grupo de trabalho para a vigilância regional de ESAVI.
 9. Promover pesquisas multicêntricas, inclusive a possibilidade de estabelecer redes multinacionais de vigilância ativa para determinadas vacinas (por exemplo, em casos de introdução de novas vacinas no contexto de emergências de saúde pública, como a causada pela COVID-19) ou usos especiais (para exemplo, vacinas para gestantes) para detectar eventos adversos raros.

5.2.3 Fundo Rotativo da OPAS para Acesso a Vacinas

1. Integrar as informações da vigilância de ESAVI na Região às suas atividades de

tomada de decisão sobre a compra e distribuição de produtos biológicos.

2. Interagir com o grupo de trabalho de vigilância regional de ESAVI e com as autoridades nacionais responsáveis pela segurança vacinal, para gerir as alegações de qualidade dos produtos e fornecer as informações necessárias sobre as vacinas que distribui, bem como contribuir para a classificação de alguns ESAVI e tomar medidas para minimizar o impacto nas pessoas em situação de risco.
3. Adquirir vacinas de alta qualidade que atendam aos padrões de qualidade estabelecidos em seus procedimentos operacionais.

5.2.4 Programa Nacional de Imunização

1. Conhecer toda a cadeia de abastecimento de vacinas e todas as atividades para a sua aplicação para garantir a sua segurança e propor, em conjunto com a ARN, medidas para melhoria permanente.
2. Elaborar, em conjunto com a ARN, um plano de interoperabilidade de sistemas de informação relacionados à segurança de vacinas.
3. Detectar precocemente as notificações de eventos graves e conglomerados de eventos para subsidiar as intervenções sugeridas pelo comitê nacional de vacinação segura que são de sua competência.
4. Planejar, em colaboração com as ARN, as atividades de avaliação periódica da implementação de todas as atividades de vigilância de ESAVI para corrigi-las e melhorar seu desempenho.
5. Também em conjunto com as ARN, orientar as políticas nacionais necessárias para garantir a segurança das vacinas e, em particular, o desenvolvimento de um

marco regulatório para a notificação de eventos adversos.

6. Fornecer recomendações técnicas sobre práticas que garantam a aplicação segura das vacinas.
7. Realizar, em conjunto com a ARN, análises descritivas periódicas dos ESAVI notificados e aplicar técnicas de detecção de sinais para a identificação precoce de eventos de risco à saúde pública.
8. Realizar análises de qualidade dos dados relevantes.
9. Convocar os comitês de especialistas necessários para apoiar a análise de causalidade de eventos adversos relevantes em nível nacional.
10. Divulgar, de maneira eficaz e em conjunto com a ARN, os resultados finais das investigações de ESAVI graves à comunidade, aos profissionais da saúde, às sociedades científicas e a outros atores e colaboradores importantes da vacinação no país.
11. Elaborar um plano de comunicação contínua para a promoção da vacinação que inclua o uso das redes sociais e a prevenção e mitigação de boatos e conflitos relacionados com a segurança das vacinas. O plano deve incluir comunicação de crise.
12. Coordenar com a ARN a notificação de ESAVI e sinais de segurança vacinal à OPAS pelos meios previamente definidos e com a periodicidade estabelecida.
13. Em casos de emergências de saúde pública que exijam a introdução de uma nova vacina, os programas devem definir, em conjunto com as autoridades do governo envolvidas no uso de vacinas, um plano de monitoramento do balanço risco-benefício que permita a avaliação do uso continuado da vacina, sua segurança e sua eficácia.

5.2.5 Autoridades reguladoras nacionais

Em nível nacional, a autoridade reguladora deve:

1. Autorizar o uso de vacinas pelo Ministério da Saúde.
2. Definir os marcos regulatórios e operacionais, o calendário para a autorização de vacinas e a vigilância pós-autorização de vacinas no contexto nacional, dirigidas aos setores público e privado. Além disso, deve cumprir outras funções recomendadas pela OMS (ver seção 5.2.1).
3. Avaliar os planos de gerenciamento de risco do produto enviados pelos fabricantes durante os processos de autorização e relatórios periódicos de segurança. A partir desses insumos, coordenar com o PNI e as entidades pertinentes as estratégias de gerenciamento dos riscos potenciais associados às vacinas.
4. Participar ativamente dos comitês nacionais de vacinação segura e comprometer-se a projetar e implementar as atividades necessárias para melhorar o sistema.
5. Em coordenação com o PNI, capacitar todo o pessoal de vigilância sanitária a usar o sistema de notificação de ESAVI e a prestar suporte técnico a qualquer usuário que deseje fazer alguma notificação.
6. Fornecer todos os dados de segurança das vacinas envolvidas nas notificações de ESAVI e dados de liberação dos lotes quando necessário.
7. Conduzir investigações conjuntas relacionadas com as atividades de vigilância e controle do mercado, entre as quais: desvios da rede de frio em estabelecimentos de nível nacional; desvios de qualidade, segurança e eficácia de produtos; avaliação de notificações e associações causais, entre outros.

8. Apoiar a coleta de amostras vacinais durante a investigação dos ESAVI e realizar os testes necessários para determinar o nível de atribuição do evento à vacina, quando for da sua competência, de acordo com o marco regulatório nacional.
9. Colaborar com o PNI na análise dos dados nacionais, no processo de detecção de sinais e em todas as funções definidas para realização coordenada entre o PNI e a ARN.
10. Notificar os ESAVI ao Centro de Monitoramento de Uppsala, um centro colaborador da OMS, de acordo com os regulamentos pertinentes.

A seguir, são descritas as funções que podem ser aplicadas num modelo de gestão descentralizado como o aqui descrito, cuja implementação dependerá da organização nacional.

5.2.6 Níveis subnacionais

1. Supervisionar de perto as instituições de saúde no cumprimento das atividades de vigilância de ESAVI.
2. Garantir a realização das ações de vigilância intensificada e priorizada de ESAVI nas campanhas de vacinação.
3. Observar o cumprimento da notificação de ESAVI por todas as instituições e profissionais de saúde que atendem pessoas vacinadas. Verificar também a qualidade das notificações.
4. Analisar os dados de vigilância local de ESAVI e caracterizar o status da segurança vacinal em sua circunscrição geográfica.
5. Fornecer dados locais adicionais que sejam considerados necessários para realizar a análise dos ESAVI detectados em sua circunscrição geográfica, quando exigidos pelo nível nacional.
6. Se for decidido implantar um sistema de informação com modelo escalonado (com

transferência das notificações para vários níveis antes de chegar ao nível central), o nível subnacional deve relatar todos os eventos ao nível nacional em tempo hábil.

7. Quando uma investigação independente dos ESAVI é necessária, o nível subnacional deve ser capaz de realizar a investigação desses eventos. Caso contrário, deve facilitar a intervenção pelo nível nacional para realizar esta tarefa.
8. Desenvolver atividades de capacitação de instituições e profissionais de saúde sobre o processo de vigilância de ESAVI.

5.2.7 Estabelecimentos de saúde

1. Desenvolver um plano de implementação para vigilância de ESAVI que inclua atividades de capacitação para o pessoal da unidade.
2. Elaborar atividades para estimular a identificação e notificação de ESAVI pelos profissionais de saúde.
3. Contar com os instrumentos necessários para a notificação de ESAVI.
4. Designar recursos específicos (tempo e pessoal) para o desenvolvimento das atividades de vigilância de ESAVI, que incluem o recebimento da notificação, a investigação, a análise e a comunicação da notificação ao nível regional ou nacional.
5. Prestar atendimento integral às pessoas afetadas por ESAVI. Garantir a prestação de atendimento médico completo.
6. Atuar junto ao nível regional na aplicação das ações corretivas sugeridas pelo nível nacional e avaliar os resultados dessas atividades.

5.2.8 Comitê nacional de vacinação segura

O objetivo da revisão de casos pelo comitê nacional de vacinação segura é prestar assistência técnica para ajudar a tomar decisões

sobre a classificação final de eventos relevantes e sugerir medidas corretivas a serem aplicadas.

Os casos que serão encaminhados ao comitê de especialistas serão, principalmente, os seguintes:

1. Casos classificados como graves, com qualquer vacina, em que haja incerteza quanto à causalidade.
2. Casos relacionados com vacinas novas ou ocorridos em determinadas populações, como crianças, adolescentes e gestantes.
3. Casos que têm potencial para causar ou já causaram crise nos meios de comunicação.
4. Conglomerados de casos (*clusters*), qualquer que seja sua gravidade.
5. Casos em que haja dúvida quanto à necessidade de retirada de um lote da vacina do mercado ou de suspensão do uso de uma vacina.
6. Casos relacionados à detecção de sinais em qualquer nível geográfico.

Funções específicas do comitê nacional de vacinação segura

Recomenda-se que o comitê nacional de vacinação segura realize as seguintes atividades relacionadas à segurança das vacinas:

1. Revisar a estrutura e implementação do sistema nacional de segurança de vacinas.
2. Verificar o gerenciamento de risco em todo o PNI e nas campanhas de vacinação em massa.
3. Analisar eventos adversos notificados, o que deve incluir a revisão de dados de pesquisa, a análise de causalidade usando as ferramentas incluídas neste manual, a identificação de fatores contribuintes e a definição de medidas corretivas em todos os níveis.

4. Deliberar, em conjunto com a ARN, sobre a decisão de retirar um lote de vacinas ou suspender temporariamente a administração da vacina, quando for o caso.
5. Revisar periodicamente as atualizações dos manuais de vacinação segura e todas as publicações nacionais sobre segurança de vacinas.
6. Definir uma equipe de comunicação, usá-la para recomendar estratégias e mensagens e indicar porta-vozes para prevenção e resposta a crises.
7. Defender as políticas ou normas sugeridas pelo programa nacional e pelo próprio comitê para melhorar ou assegurar a segurança das vacinas no país.
8. Revisar os dados de avaliação do sistema de vigilância de ESAVI, opinar sobre a qualidade do referido sistema e formular hipóteses.

Funções de governança do comitê nacional de vacinação segura

Como esta questão é muito sensível, é necessário manter claras as regras definidas nos estatutos ou na norma nacional que constituiu o comitê nacional de vacinação segura. Devem ser descritos os critérios e mecanismos para seleção dos especialistas participantes, a declaração de conflito de interesses e o processo de tomada de decisão.

O comitê nacional de vacinação segura é um comitê técnico e deve ter caráter independente. Sua independência política, econômica, ideológica e comercial deve ser garantida. A área de especialização depende do tipo de eventos a serem discutidos e das necessidades da discussão sobre a segurança das vacinas. Pode ser considerada a inclusão de especialistas em pediatria, neurologia, clínica geral, medicina legal, patologia, imunologia,

microbiologia, infectologia, epidemiologia, psiquiatria e toxicologia, entre outros.

Antes de serem incluídos no comitê, todos os especialistas devem preencher um formulário de declaração de conflito de interesses.

O comitê nacional de vacinação segura tem a atribuição de aceitar ou não a participação de um especialista com conflito de interesses.

Membros da indústria farmacêutica ou da sociedade civil poderão assistir às sessões do

comitê quando este o considerar apropriado e pertinente. Esses participantes devem ter voz, mas não voto.

Os termos de funcionamento ou estatuto do comitê devem ser redigidos e revisados anualmente, bem como reforçar que a revisão e avaliação das situações relacionadas à segurança de vacinas devem ser realizadas com o mais elevado nível de transparência, imparcialidade e objetividade.

Detecção e notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Este capítulo descreve conceitos, atividades e recomendações para a detecção e notificação corretas dos ESAVI. Os pontos-chave para sua implementação e as recomendações para coordenação entre as instituições envolvidas serão destacados a seguir.

PONTOS-CHAVE PARA A IMPLEMENTAÇÃO DE ATIVIDADES E RECOMENDAÇÕES	RECOMENDAÇÕES PARA COORDENAÇÃO INTERINSTITUCIONAL
- Os ESAVI graves devem ser notificados o mais rápido possível – no mais tardar, nas primeiras 48 horas após a detecção. - ESAVI não graves devem ser notificados dentro de sete dias após a detecção. - Todas as fichas de notificação, graves e não graves, devem estar preenchidas, no mínimo, com as variáveis-chave sugeridas para cada uma delas. - Os instrumentos de obtenção de informações devem ser projetados de forma a minimizar a possibilidade de erros no registro dos dados. - Considerando os recursos limitados para vigilância de ESAVI em alguns contextos, cabe ao país a decisão de notificar ESAVI não graves. No entanto, deve-se entender que o monitoramento desses eventos permite a identificação precoce de problemas relacionados à qualidade da vacina e erros programáticos.	- O PNI, a ARN e o órgão de vigilância epidemiológica devem harmonizar a definição de eventos a serem notificados e coordenar os mecanismos de gestão de todos os eventos. Deve-se minimizar a carga de trabalho associada à notificação. - Recomenda-se desenvolver um formulário único em nível nacional para as notificações de ESAVI (um modelo de ficha de notificação pode ser baixado do link https://doi.org/10.37774/9789275723869). - Conforme o mecanismo de notificação, deve-se coordenar a transferência segura de informações sobre ESAVI no país.

6.1 Evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização

Qualquer evento de saúde⁷ (sinal, sintoma, achado laboratorial anormal ou doença) desfavorável e indesejado que ocorre após a vacinação e que não tem necessariamente uma relação causal com o processo de vacinação ou com a vacina.

6.1.1 ESAVI grave

É todo ESAVI que atenda a qualquer uma das seguintes condições:

1. Leva ao óbito do indivíduo vacinado.
2. Oferece perigo iminente à vida do indivíduo vacinado.
3. Requer hospitalização ou prolonga uma hospitalização existente.
4. Causa deficiência ou incapacidade persistente ou significativa.
5. Suspeito de causar anomalia congênita ou óbito fetal.
6. Suspeito de provocar aborto.

6.1.2 ESAVI não grave

É todo ESAVI que não ofereça perigo à vida do indivíduo vacinado (ou do embrião, feto ou recém-nascido caso o indivíduo vacinado tenha sido uma gestante), que desapareça sem tratamento ou apenas com tratamento sintomático, que não necessite de hospitalização e que não cause deficiência ou outros transtornos a longo prazo.

6.2 Detecção de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Em um sistema de vigilância passiva, os ESAVI podem ser identificados pela própria pessoa vacinada, por seus familiares ou pelos profissionais de saúde. Em geral, deve-se suspeitar que qualquer alteração na saúde que ocorra nos primeiros 30 dias⁸ após a aplicação de uma vacina pode ser uma consequência da administração da vacina; porém, o surgimento de um evento após mais de 30 dias não exclui uma possível associação com a vacina. É necessário avaliar o perfil de segurança da vacina e os dados históricos do ESAVI em questão na região geográfica onde ocorreu, para excluir uma potencial associação. O ESAVI deve ser notificado se, após análise da situação clínica do vacinado, permanecer a suspeita de relação da vacina com os achados clínicos.

6.3 Notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Todo ESAVI grave é um agravo de notificação compulsória ao sistema de vigilância. As notificações devem conter, no mínimo, as variáveis-chave indicadas na ficha de notificação⁹. No caso de ESAVI grave, a notificação deve obrigatoriamente incluir uma descrição completa derivada de um processo de investigação completo.

O objetivo do monitoramento de ESAVI não graves é observar seus padrões de frequência e distribuição, a fim de compará-los com as

7 Durante a gestação, o evento de saúde pode ocorrer na gestante ou no feto.

8 Cabe esclarecer que o período de risco varia de acordo com o evento adverso e a vacina em questão. Para saber o período de risco real, consulte as fichas informativas de segurança das vacinas, disponibilizadas (em inglês) pela Organização Mundial da Saúde em <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/reaction-rates-information-sheets>.

9 A ficha de notificação está disponível em <https://doi.org/10.37774/9789275723869>.

frequências e padrões previstos. Desvios na incidência desses ESAVI podem estar relacionados a erros programáticos sistemáticos ou problemas na qualidade da vacina.

A notificação de ESAVI não graves dependerá da capacidade do país e dos recursos disponíveis. Recomenda-se notificar apenas aqueles ESAVI não graves que obriguem a pessoa ou sua família a consultar os serviços de saúde. Estratégias de busca ativa para esses casos não são recomendadas, exceto em situações específicas em que se suspeite de conglomerados ou agrupamentos imprevistos de casos, ou no contexto de investigação específica de um novo tipo de evento ou de um evento grave inexplicável.

As notificações iniciais podem não conter informações completas, de modo que os

sistemas devem ser adaptados para permitir acesso múltiplo a um mesmo registro. A descrição clínica do caso deve ser feita nas palavras do responsável pela notificação. O diagnóstico e a classificação do evento devem ser muito precisos; portanto, sempre que possível, devem ser utilizadas definições de caso padronizadas com algum nível de validação. Podem ser usadas definições de caso clínico já consagradas e razoáveis ou definições validadas externamente, como as definições da Colaboração de Brighton (47).

O comitê nacional de vacinação segura pode sugerir a realização de atividades de vigilância para eventos específicos se julgar necessário.



© Municipalidad Metropolitana de Lima

6.4 Prazos para a notificação

A verificação das informações obtidas na detecção do evento pode levar algum tempo; portanto, uma janela de 48 horas pode ser sugerida nas diretrizes nacionais. Se todas as informações verificáveis do caso já estiverem disponíveis, a notificação deve ser imediata.

Se for uma situação de alto risco à saúde pública, a notificação também deve ser imediata. Para eventos não graves, o prazo para notificação pode ser de sete dias a partir do momento da identificação do evento.

6.5 Mecanismos para a notificação

A notificação deve ser feita de forma que reúna, no mínimo, informações sobre as variáveis consideradas essenciais para a análise adequada das informações (48)¹⁰.

Embora seja possível incluir outras variáveis, deve-se avaliar o quanto isso aumentará a complexidade do preenchimento do formulário e tomará tempo de quem coleta as informações, bem como a relevância e utilidade dos dados coletados. Uma vez que o formulário sugere a coleta de dados de identificação pessoal e outros dados confidenciais, tais informações devem ser tratadas conforme exige a legislação local.

A utilização dos critérios de dados definidos pela autoridade nacional irá facilitar o intercâmbio interinstitucional de informações e a agregação de dados de vários territórios. No caso de haver disposições nacionais sobre tais critérios, deve-se seguir o recomendado por autoridades nacionais ou internacionais.

Cada país pode ter o sistema de notificação mais conveniente de acordo com suas necessidades e com a capacidade disponível, desde um formulário de notificação em papel a ser preenchido manualmente até um formulário digital (seja um arquivo *offline* ou um site na internet) a ser preenchido no computador. O formato digital tem a vantagem de minimizar erros no registro das informações, garantir a completude do preenchimento e permitir a geração simultânea de bancos de dados de casos para análise. As desvantagens são exigir um computador e acesso permanente à internet.

Um formulário digital *offline* pode ser usado quando não houver acesso permanente à internet no local de notificação. Tais formulários podem ser preenchidos e enviados por e-mail ou impressos em papel depois de preenchidos. Quando armazenados em formato digital, podem ser configurados para geração automática de um banco de dados em formato .csv ou .xls (planilha Excel®).

Na medida do possível, deve ser utilizado um formulário digital que permita a transferência de informações por meios não físicos, sempre com as medidas de segurança necessárias.

Se for utilizado um formulário *online*, é possível ter um sistema de notificação centralizado que permita acesso por todas as instituições envolvidas e que permita minimizar a complexidade da transferência de informações. Em sistemas onde existe um fluxo de informação que requer muitas transferências de dados entre várias instituições, o risco de perda ou dano de informação e a possibilidade

10 Para obter mais informações sobre a descrição das variáveis-chave, consulte o endereço eletrônico <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.

de vazamento de informação para fora da rede é elevado. Caso esteja disponível um sistema de notificação única, respeitando os respectivos acordos legais e administrativos, deve-se garantir que todas as autoridades envolvidas possam acessá-lo em tempo real.

6.6 Exemplos de caso de detecção e classificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

A seguir, descreveremos dois exemplos de detecção e classificação de ESAVI, um no Peru e um no Chile, cada qual com características distintas que levaram as equipes a classificá-los como ESAVI graves.

6.6.1 Caso de febre amarela no Peru

Nos meses de setembro e outubro de 2007, após um terremoto e uma campanha maciça de vacinação no departamento de Ica, no Peru, foi observado o seguinte caso que foi classificado e investigado como ESAVI:

Mulher, 23 anos, relatou mal-estar geral, febre, cefaleia, artralgia e mialgia no dia seguinte à aplicação da vacina contra a febre amarela. Dois dias depois, apresentou náuseas, vômitos e diarreia. Sem sinal de melhora, ela procura um posto de saúde, onde se decide pela internação hospitalar.

Os exames laboratoriais revelam apenas um ligeiro aumento nos níveis de transaminases (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase). Logo depois, a paciente apresenta um episódio de agitação psicomotora, hipotensão, acidose metabólica e insuficiência renal aguda. A paciente evolui para falência de múltiplos órgãos e óbito 9 nove dias depois.

Nesse ínterim, foram identificados quatro casos semelhantes com evolução para falência de múltiplos órgãos e óbito.

O caso relatado começou como um ESAVI não grave que evoluiu para grave, pois a paciente precisou ser internada. A investigação revelou um conglomerado temporal e geográfico de casos graves de uma doença que provoca falência de múltiplos órgãos (49).

6.6.2 Caso de abscesso no Chile

Menino de sete meses comparece à consulta com massa na região axilar esquerda de um mês de evolução e aumento progressivo de tamanho. A criança está afebril e sem dor, tem um bom estado geral. É realizada drenagem da lesão, com evidência de *caseum* abundante. Toma-se uma amostra do material, que é enviada para cultura e baciloscopia. Os resultados informam o presença de micobactérias. O calendário de vacinação é revisto e está completo.

O caso é considerado um ESAVI local tardio, provavelmente relacionado à vacina BCG. É classificado como grave, pois foi necessária internação hospitalar para drenagem da lesão.

Uma vez estabelecida a possível relação com a aplicação da vacina, a notificação deve ser imediata.

Investigação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Este capítulo descreve conceitos, atividades e recomendações para a correta investigação de um ESAVI. Os pontos-chave para sua implementação e as recomendações para coordenação entre as instituições envolvidas serão destacados a seguir.

PONTOS-CHAVE PARA A IMPLEMENTAÇÃO DE ATIVIDADES E RECOMENDAÇÕES	RECOMENDAÇÕES PARA COORDENAÇÃO INTERINSTITUCIONAL
1. Todo ESAVI grave deve ensejar uma investigação completa e exaustiva. 2. ESAVI não graves não precisam ser investigados, exceto em algumas situações de alto risco. 3. No processo de investigação completa de um ESAVI, deve-se: a. Definir o problema. b. Elaborar um plano de coleta de dados e uma organização estruturada da investigação a ser realizada. c. Consolidar os dados clínicos, resultados laboratoriais e informações sobre a vacina, dispositivo de aplicação e diluente (quando aplicável), inclusive as condições de armazenamento de tais produtos. d. Estabelecer uma linha de tempo e identificar os fatos relacionados ao ESAVI. e. Identificar os fatores relacionados à prestação do serviço de vacinação. f. Agrupar todos os fatores relacionados e contribuintes para o ESAVI. g. Redigir o relatório de investigação de ESAVI e preencher o formulário correspondente. h. Enviar o relatório de investigação às autoridades competentes para determinação da causalidade. i. Prever a estratégia de comunicação necessária conforme os achados da investigação, bem como as atividades pós-investigação (por exemplo: retirada de um lote de vacina do mercado ou suspensão da campanha de vacinação, entre outros).	1. Cada país deve contar com procedimentos operacionais padrão para detectar e responder a um ESAVI. Esses procedimentos devem estabelecer as funções e responsabilidades de cada um dos atores envolvidos, em especial do PNI e da ARN, entre outros. 2. Durante o planejamento da investigação, deve-se envolver o PNI, a ARN e, se for de sua competência, a vigilância epidemiológica. Tarefas e recursos devem ser atribuídos a cada entidade participante para realizar a investigação.

A investigação de um ESAVI consiste no processo de coleta de informações verdadeiras e completas sobre o evento adverso grave e quaisquer eventos de interesse, inclusive as circunstâncias envolvidas, para identificar as causas do evento e tomar as medidas cabíveis.

Somente ESAVI graves serão investigados como rotina.

ESAVI não graves serão investigados apenas nos seguintes casos especiais:

1. Quando se identifica um conglomerado de casos (grupo de dois ou mais casos), seja no tempo ou no espaço.
2. Quando o evento está ocorrendo com frequência maior do que a esperada.
3. Quando o evento é novo ou não descrito anteriormente, ou quando é um evento conhecido, mas com características clínicas ou epidemiológicas novas ou imprevistas (por exemplo: em termos dos grupos populacionais e áreas geográficas afetadas, entre outros).
4. Quando há indícios de que o evento foi causado por um erro programático ou desvio de qualidade da vacina, de seu diluente (se aplicável) ou do dispositivo utilizado para a aplicação.

7.1 Finalidades da vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

As finalidades sugeridas da investigação de ESAVI são as seguintes (50):

1. Documentar as informações sobre a vacina aplicada, seu diluente (se aplicável) e o dispositivo utilizado para a vacinação, bem como o tempo decorrido entre a aplicação e a manifestação do evento.

2. Confirmar se o diagnóstico foi notificado ou estabelecer o diagnóstico correspondente.
3. Documentar a conclusão da investigação do evento adverso notificado.
4. Identificar as possíveis causas do ESAVI.
5. Determinar se o evento é isolado ou se pertence a um grupo de eventos semelhantes. Caso sejam detectados eventos semelhantes, identificar onde as vacinas foram aplicadas, que tipo de vacinas foram aplicadas e se esses casos envolveram o(s) mesmo(s) lote(s) de vacina, em nível nacional ou internacional.
6. Avaliar os aspectos operacionais e técnicos do programa de vacinação ou da campanha de vacinação para prevenir erros relacionados à imunização (programáticos).
7. Identificar se há relatos de eventos semelhantes em indivíduos que não receberam a mesma vacina.

7.2 Extensão da investigação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

A extensão da investigação a ser realizada depende do tipo de ESAVI e pode ser de dois tipos, que serão descritos a seguir.

7.2.1 Investigação concisa

Esse tipo de investigação consiste na coleta de informações básicas sobre o evento, incluindo dados de identificação pessoal da pessoa afetada e da vacina. Não são necessárias várias fontes de informação e, às vezes, o histórico médico ou uma declaração verbal da pessoa podem ser suficientes. Em geral, esses eventos são considerados de baixo impacto à saúde pública.

As condições que ESAVI graves (ou ESAVI não graves de interesse especial) devem cumprir

para que este tipo de investigação seja realizado são as seguintes:

1. Não há ambiguidade quanto ao diagnóstico clínico.
2. Explicações alternativas para o caso foram descartadas.

Por exemplo, convulsões febris após a aplicação de uma vacina com antígeno do vírus do sarampo são classificadas como ESAVI grave e a pessoa geralmente é hospitalizada. Uma vez que as causas coincidentes tenham sido excluídas, é suficiente prosseguir com uma investigação concisa e preencher o formulário de investigação apenas (além do formulário de notificação), sem preencher detalhes adicionais, como investigação da comunidade, verificação da rede de frio e condições onde foi realizada a vacinação, entre outros.

7.2.2 Investigação completa

Nesses casos, é necessário coletar informações completas, precisas e detalhadas sobre as situações em torno da aplicação da vacina, o que requer mais tempo e mais recursos.

Nesse tipo de investigação, deve-se definir um protocolo de trabalho para o caso, e a participação de uma equipe multidisciplinar de especialistas faz-se necessária para esclarecer a causalidade do evento.

Deve-se preencher o formulário de investigação correspondente. A equipe de investigação deve, entre outras atividades, visitar o centro de vacinação ou local de imunização; entrevistar o funcionário que aplicou a vacina, os responsáveis pela(s) criança(s), a(s) pessoa(s) vacinada(s) e o médico responsável; observar os procedimentos de vacinação; verificar as condições de armazenamento da vacina, do diluente e do

dispositivo utilizado na vacinação e estender a investigação ao nível da comunidade. Deve ser elaborado um dossiê com todos os elementos da investigação para análise pelo comitê de segurança vacinal, que, por sua vez, formará um comitê de avaliação de causalidade.

Deve-se assegurar que a investigação seja conduzida de forma objetiva e imparcial durante o processo de coleta e análise das informações. O pessoal envolvido em todo o processo não deve ter conflitos de interesses, e a qualidade das evidências coletadas deve ser sempre avaliada para uma análise completa e imparcial do caso. Um exemplo de investigação completa está incluído no final desta seção (ver 7.6.3 Febre amarela no Peru).

7.3 Procedimento para investigação de um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização

Um dos melhores modelos para investigação de eventos adversos sugere os passos descritos abaixo (50, 51).

7.3.1 Definir o problema

Quando se notifica um evento adverso, é possível que apenas alguns aspectos do quadro clínico da pessoa afetada sejam notificados e não todos os detalhes necessários, ou que sejam notificadas situações ou condições clínicas de pouca relevância. Além disso, o problema que foi identificado no início pode não ser exatamente assim quando contextualizado. Um exemplo é um caso em que é relatada uma reação de ansiedade após a vacinação e, ao monitorar o evento, observa-se evolução para um quadro neurológico compatível com encefalite. Nesse caso, os sintomas iniciais eram apenas prenúncios de um distúrbio mais sério.

Outro exemplo é a notificação de um abscesso na área da injeção que não enseja uma investigação até que se reconheça que este evento faz parte de um conglomerado de cinco casos com relação geográfica e temporal.

Algumas perguntas que devem ser feitas para ajudar a definir o problema:

Quem?: quantas pessoas foram afetadas; qual seu sexo, idade, etnia; se há alterações de saúde pré-existent; se foram imunizadas ou não; se foram detectadas diferenças entre imunizados e não imunizados; se há gestantes afetadas.

Onde?: se aconteceu em casa ou no estabelecimento de saúde; caso tenha acontecido em um hospital, se foi na UTI ou no centro cirúrgico.

Como?: se o evento foi espontâneo, agudo ou crônico; se foi descoberto durante um check-up regular ou se foi incidental.

Quando?: se o evento ocorreu imediatamente após, vários dias após ou vários meses após a vacinação, ou após o início de um novo medicamento.

Nesta fase, é útil estabelecer se a frequência do evento está nas taxas esperadas. O perfil de segurança completo da vacina também pode ser analisado para avaliar se eventos semelhantes ou relacionados já foram descritos (17).

Com base nas informações coletadas, é avaliado se o caso atende aos critérios de definição de caso padrão para algum evento adverso já conhecido de uma vacina. Recomenda-se revisar as definições de caso da Colaboração de Brighton (47).

7.3.2 Plano de coleta de dados e organização da investigação

1. A coleta de informações relacionadas ao evento deve incluir, em primeiro lugar, uma revisão dos prontuários e laudos laboratoriais da(s) pessoa(s) afetada(s) pelo evento adverso, bem como dos registros de vacinação com informações sobre o tipo de vacina aplicada. A segunda fonte de informação é o contato direto ou entrevista com a pessoa vacinada e com os profissionais ou pessoal de saúde envolvidos.
2. Outras fontes alternativas que servirão de evidência na investigação são amostras e resultados de análises ambientais, registros administrativos e registros oficiais, entre outros.
3. É sempre necessário revisar os registros anteriores dos sistemas de vigilância para identificar os padrões temporais e espaciais de comportamento dos eventos adversos e avaliar se o evento em questão faz parte de um conglomerado ou está associado à presença de um surto que o explica.
4. Nesta fase, deve ser definida a equipe de investigação: devem-se selecionar os integrantes da equipe de campo e os especialistas clínicos e não clínicos, devendo ser determinado também o nível de participação das autoridades locais e do pessoal da instituição envolvida.
5. Será estabelecido um cronograma de atividades e definidos os recursos a serem investidos na investigação.
6. A equipe de investigação pode ser limitada ao nível local; inclusive, o mesmo estabelecimento de saúde que identificou o evento pode proceder à investigação. Os profissionais em nível local — ou nacional, dependendo do nível de independência exigido da investigação e da disponibilidade de recursos e capacidades — também

podem participar para apoiar e observar as atividades.

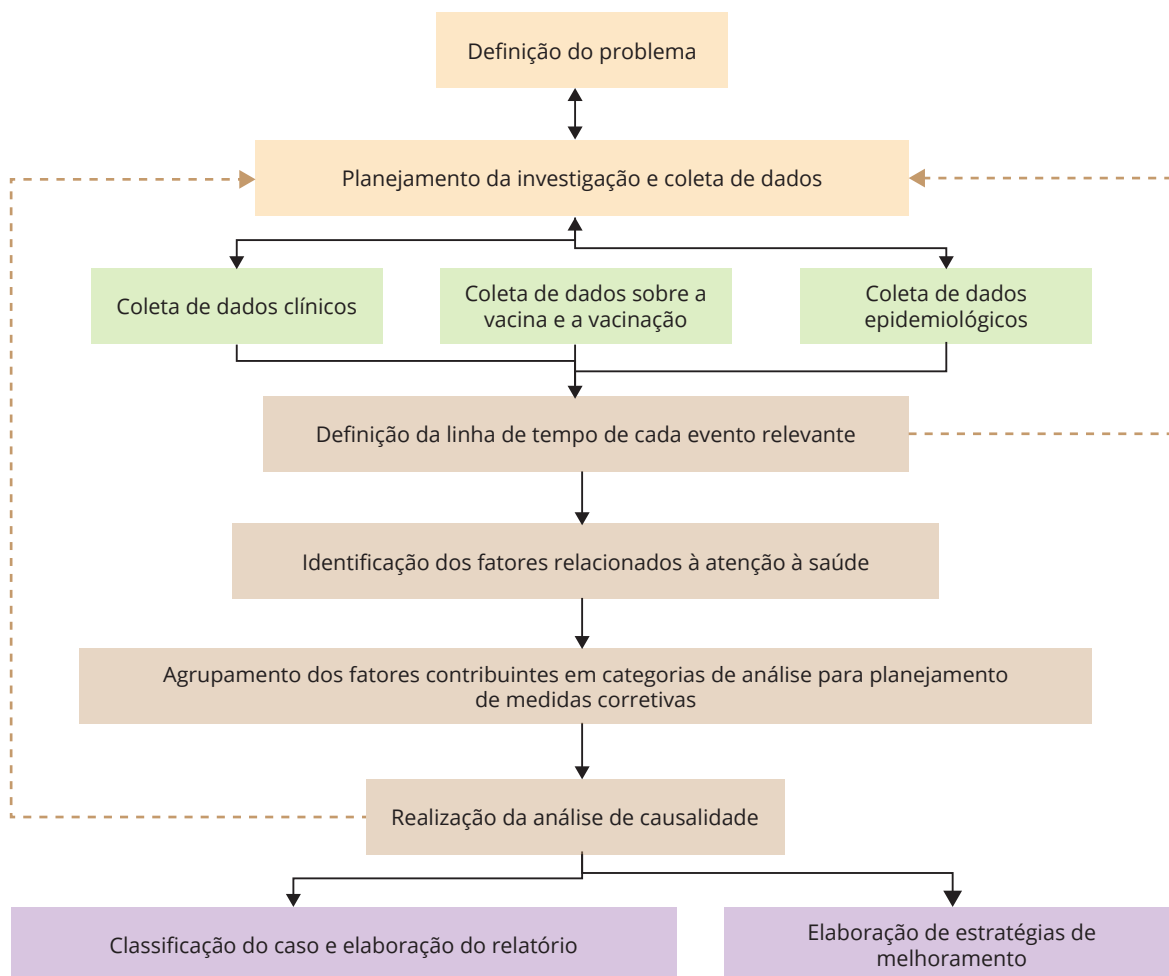
7. Quando houver participação da secretaria local de saúde ou de uma agência de nível nacional, é muito importante que os responsáveis pelas áreas de imunização, farmacovigilância e vigilância epidemiológica participem.
8. Como pode ser observado no fluxograma do processo de investigação, existe a possibilidade de os achados e sua análise permitirem a identificação de lacunas de informação que precisam ser sanadas

ou novas informações que precisam ser coletadas (Figura 5).

7.3.3 Coleta de dados clínicos e informações sobre o produto biológico ou vacina

A partir das fontes de informação descritas no ponto anterior, devem ser registrados todos os dados clínicos do evento, estabelecida a ordem cronológica do surgimento dos sinais e sintomas, histórico de vacinação e outras doenças ou intervenções, reações ou eventos após outras

FIGURA 5. Fluxograma de procedimentos para investigação de um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização



imunizações, histórico familiar, tratamento e evolução do quadro clínico.

Os dados da vacina a serem registrados são o tipo de vacina, o nome do fabricante, o número exato do lote, a data de validade, as condições do diluente (se houver) e as condições de armazenamento e transporte (rede de frio). Em relação ao processo de vacinação, é preciso identificar a data e hora da aplicação e sua relação com o início dos sintomas e com o procedimento de reconstituição, bem como verificar a origem e armazenamento dos insumos para vacinação, condições dos insumos para vacinação, pessoal de vacinação e técnica de vacinação (52).

A seguir, apresentamos uma lista de informações que devem ser coletadas para apoiar a investigação. Estas informações podem ou não ser aplicáveis dependendo da causa do ESAVI.

Detalhes das informações a serem coletadas durante uma investigação completa de ESAVI

Informações sobre a pessoa afetada ou vacinada

O objetivo é caracterizar o(s) indivíduo(s) afetado(s). Os dados completos do histórico clínico devem incluir:

1. Data e hora (se necessário) dos eventos mais importantes relacionados com o ESAVI.
2. Dados demográficos: idade, sexo e local de residência.
3. Resumo do quadro clínico recente (sintomas e sinais, quando surgiram, duração, achados do exame clínico, exames complementares indicados, tratamento e evolução). Os exames laboratoriais e de imagem devem ser

realizados em instituições certificadas.

Dependendo do tipo de vacina suspeita de causar o ESAVI, será necessária a coleta de amostras para isolamento viral, carga viral ou detecção do genoma viral de acordo com os critérios para qualquer vírus.

4. Tipo de evento, data de ocorrência, duração e tratamento do evento clínico. Sugere-se diferenciar e registrar as seguintes referências de tempo:

Data de início: é a data após a vacinação na qual surgiu o primeiro sinal, sintoma ou achado laboratorial anormal indicativo do ESAVI.

Data de diagnóstico: é a data após a vacinação em que o evento passou a atender a definição de caso.

Data do fim do episódio: data em que o evento deixou de atender a definição de caso.

5. Antecedentes patológicos ou clínicos, inclusive perinatais: dependendo do tipo de ESAVI detectado, deve-se dar destaque à busca por determinadas doenças pregressas. Por exemplo, se os sintomas do ESAVI forem principalmente neurológicos, a ênfase deve ser na coleta de dados sobre um possível histórico de doenças neurológicas. No caso de crianças, deve-se incluir o histórico gestacional, a idade gestacional ao nascer e o peso ao nascer, entre outros dados.
6. Antecedentes cirúrgicos: por exemplo, timectomia ou cirurgias que podem causar problemas de imunidade.
7. Antecedentes farmacológicos: devem incluir o uso de medicamentos sintéticos, biológicos, homeopáticos e naturais. Caso sejam identificados medicamentos com efeito sobre a imunidade, deve-se perguntar sobre o uso deles nos últimos seis meses.

8. Antecedentes familiares.
9. Antecedentes vacinais: tipo de vacina utilizada e data da última dose, tipo de reação anterior (se houver). É importante saber se existe alergia a ovos ou a algum dos componentes da vacina¹¹. No caso de crianças, deve-se confirmar se o esquema vacinal está completo; no caso de adultos, devem-se pesquisar as vacinas aplicadas nos últimos seis meses.
10. Antecedentes toxicológicos ou exposição a elementos tóxicos.
11. Antecedentes ginecológicos e obstétricos, principalmente em mulheres em idade reprodutiva e gestantes¹². Caso a pessoa afetada tenha capacidade reprodutiva de engravidar, é necessário definir se estava gestando no momento da aplicação da vacina e verificar o estado da gestação.
12. Condições habitacionais e socioeconômicas: disponibilidade de abrigo, tipo de cama e hábitos de sono (no caso de morte súbita de lactentes).
13. Deve-se incluir uma descrição do estado final de saúde e se o evento persiste (ou seja, se ainda atendia à definição de caso ao término do período de seguimento) ou se deixou sequelas.
14. Em caso de óbito, devem ser seguidas as recomendações para investigação de casos de ESAVI associados a óbitos.

Informações sobre a vacina e a vacinação

Devem-se incluir informações sobre a vacina, diluente, seringa utilizada e seu manuseio:

1. Número de lote.
2. Denominação comum internacional (DCI, INN em inglês), nome comercial, concentração, dosagem, forma farmacêutica, fabricante e distribuidor.
3. Data e local onde tenha sido detectado qualquer desvio de qualidade.
4. Dispositivo de administração e suas características (pode incluir desde o tipo da seringa até os novos sistemas de adesivos com microagulhas e sistemas de injeção sem agulha, entre outros). Em caso de suspeita de um problema com o dispositivo de aplicação, o sistema nacional de tecnovigilância deve ser notificado conforme as diretrizes nacionais aplicáveis.
5. Datas de fabricação e validade, tanto da vacina como do diluente¹³.
6. Laboratório fabricante.
7. Procedência da vacina, do diluente, da seringa e do dispositivo de aplicação; data de recebimento da vacina desde o nível nacional até o nível local, inclusive dados de transporte e condições de armazenamento.
8. Aspecto macroscópico da vacina, do diluente e do dispositivo de aplicação.

11 Para mais informações sobre alérgenos em potencial contidos nas vacinas, consulte o site do Institute for Vaccine Safety da Johns Hopkins University: <https://www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm>.

12 Ao longo deste documento, usamos o termo “gestante” para nos referirmos a mulheres grávidas e outras pessoas / pessoas de gênero diverso que podem engravidar. Enquanto a maioria das pessoas que estão ou podem engravidar são mulheres cisgênero, que nasceram e se identificam como mulheres, os homens transgêneros e outras pessoas de gênero diverso podem ter a capacidade reprodutiva de engravidar. Portanto, esta orientação inclui suas experiências.

13 Mesmo se for constatado durante a investigação de ESAVI que a vacina ou diluente estavam vencidos ou que houve falha na rede de frio, isso não basta para atribuir a causa da ESAVI a tal episódio e encerrar a investigação. Do ponto de vista científico-biológico, uma vacina vencida não necessariamente causará um ESAVI; é muito mais provável que haja uma redução da atividade biológica. Embora as evidências clínicas sejam escassas, há uma forma de notificação específica para esse erro programático. Para mais informações, consulte: Organização Pan-Americana da Saúde. Vacunación segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington (DC): OPAS; 2002.

9. Aspecto macroscópico da vacina após reconstituição (no caso de vacinas liofilizadas).
10. Vacina(s) aplicada(s), data e hora de aplicação da(s) vacina(s), detalhes sobre o local anatômico de aplicação da(s) vacina(s) e via de administração. Descrição detalhada de quaisquer problemas observados durante a aplicação da vacina e revisão de quaisquer dificuldades recentes com o fornecimento de seringas ou dispositivos para vacinação, ou com sua qualidade.
11. No caso de aplicação de vacinas fora de um estabelecimento de saúde, devem ser incluídas informações precisas sobre o espaço físico do local onde a vacina foi aplicada.

Incluir um inventário detalhado dos itens a seguir. Isso é importante para detectar desvios da rede de frio e fatores relacionados a erros na técnica de vacinação:

- Equipamentos de refrigeração (registros de controle de temperatura, relatório da última manutenção do equipamento, se o equipamento é de uso exclusivo, entre outros).
- Mesa de trabalho.
- Sala de vacinação e área de preparo e aplicação da vacina.
- Condições de armazenamento dos dispositivos utilizados na aplicação da vacina.
- Lista dos medicamentos recebidos e entregues no estabelecimento de saúde (analisar os registros de movimentação de medicamentos)

A ARN terá disponível em arquivo a documentação de registro da vacina e deverá

revisar os seguintes elementos de controle de qualidade do processo de fabricação da vacina:

12. Conformidade com as boas práticas de fabricação e controles da unidade fabril, inclusive os resultados dos ensaios de controle de qualidade realizados nas matérias-primas, durante o processo de fabricação das vacinas e no produto acabado. Em relação ao **princípio ativo ou antígeno da vacina**:

- Revisão da fabricação de outros produtos no mesmo local e monitoramento das precauções contra contaminação.
- Controle de matérias-primas: de origem animal (por exemplo, ovos, soro e proteínas), substratos celulares (linhagens de células), adjuvantes e antibióticos, entre outros.
- Análises microbiológicas e ensaios de esterilidade.
- Conformidade com as especificações de liberação de matéria-prima.

Em relação ao **produto acabado**:

- Acompanhamento das boas práticas de fabricação.
- Conformidade com as especificações de liberação de produto acabado.
- Revisão do certificado de análise.
- Avaliação do sistema de envase e fechamento (*fill and finish*).
- Revisão do protocolo de fabricação da vacina.

Revisão dos aspectos operacionais do programa de imunização

Esta revisão fornecerá informações sobre o manuseio da vacina e sua aplicação. Deve-se verificar a conformidade com as práticas de

segurança para a pessoa que recebe a vacina, a pessoa que aplica a vacina e o meio ambiente.

1. Armazenamento da vacina: é necessário verificar e registrar as condições de armazenamento da vacina ao longo de toda a cadeia de abastecimento (centro de distribuição, hospital, farmácia e local de aplicação, entre outros) e no estabelecimento atual. As temperaturas em graus Celsius (°C) e a umidade relativa (%) devem ser anotados.
2. Cadeia de abastecimento do produto: deve-se rastrear a distribuição da vacina e avaliar se eventos semelhantes foram notificados com o mesmo lote.
3. Manuseio e transporte da vacina: deve-se verificar se houve relato de algum incidente durante a entrega e transporte da vacina do centro de distribuição ao posto de vacinação, além de verificar os registros da rede de frio e, se necessário, os da cadeia de custódia.
4. Uso de diluentes, reconstituição de vacinas e vias de administração: deve-se fornecer uma descrição dos materiais e soluções utilizadas, a temperatura ambiente no momento da reconstituição do produto, as mudanças observadas (por exemplo, cor, aspecto geral, presença de partículas) e outras anomalias que porventura tenham ocorrido.
5. Dosagem adequada.
6. Disponibilidade de agulhas e seringas e práticas apropriadas de injeção.
7. Circunstâncias nas quais é realizada a vacinação e como é realizada; monitoramento da técnica de aplicação adequada (técnica asséptica, sem contato).
8. Nome e formação profissional ou acadêmica da pessoa que realizou a vacinação.

9. Ordem de aplicação da dose (em caso de frasco multidose).
10. Em caso de qualquer anormalidade no aspecto ou nas características físicas do produto, devem ser tiradas fotografias para documentá-la.

Dados epidemiológicos

Serão coletadas informações sobre a população afetada ou potencialmente afetada pelo ESAVI:

1. Identificar e monitorar as pessoas vacinadas com o mesmo frasco ou lote. Verificar se alguma delas apresenta os mesmos sintomas.
2. Notificar outras doenças, detecção de surtos ou fatores de risco ambientais na região.
3. Determinar se o evento relatado é um evento isolado ou se houve outros casos semelhantes; estabelecer a localização geográfica e a relação entre os casos.
4. Identificar a população não vacinada para determinar se algum evento semelhante ocorreu nesta população.
5. Identificar a população vacinada com um lote diferente da vacina (do mesmo fabricante ou de outro) e se apresenta sintomas semelhantes, para determinar se um episódio semelhante ocorreu nessa população.

No caso de eventos não previamente relatados ou caracterizados, pode ser útil avaliar o dossiê da vacina junto ao órgão regulador ou os dados de análise para liberação do lote, com o objetivo de determinar se existem dados ou características relacionados à qualidade na cadeia de produção que poderiam estar associados ao ESAVI.

7.3.4 Estabelecer a ordem cronológica dos eventos notificados e relacionados

Durante a investigação e coleta de dados, deve-se identificar a ordem cronológica de ocorrência dos eventos e colocar cada achado em uma linha do tempo. A elaboração dessa linha do tempo ajudará a relacionar os eventos clínicos com as outras situações e facilitará a formulação de hipóteses.

Recomenda-se representar graficamente a linha do tempo com os eventos ocorridos.

7.3.5 Identificar os fatores relacionados à prestação do serviço de vacinação

Deve-se dedicar um tempo específico à avaliação da organização dos serviços de vacinação envolvidos. No contexto de uma campanha de vacinação em massa ou mutirão, deve-se revisar o plano de utilização dos serviços na área. Oportunidades de melhoria e possíveis fatores relacionados à ocorrência do evento devem ser identificados, mesmo quando for improvável que o evento tenha sido devido a um erro programático.

7.3.6 Agrupamento dos fatores relacionados e contribuintes

Uma vez que todas as informações individualizadas estejam disponíveis, deve ser realizado um processo de análise e agrupamento dos fatores que possam estar relacionados. Grupos de fatores relacionados podem ser reunidos sob uma única denominação. A ideia é conectar todos os quadros clínicos, eventos ou situações identificadas e tentar estabelecer qualquer vínculo entre eles que possa auxiliar na formulação de recomendações.

7.3.7 Elaboração do relatório de investigação de ESAVI

Registrar todas as evidências coletadas durante o processo de investigação no formulário de investigação (incluído neste manual) ou em formulário específico elaborado pelas instituições responsáveis pela vigilância.

Resumir as conclusões da investigação e organizar as informações para apresentação ao comitê nacional de vacinação segura.

7.4 Análise laboratorial de amostras de vacina

A decisão sobre quando amostrar produtos biológicos para análises laboratoriais deve levar em consideração os dados coletados e a utilidade dos resultados dessas análises. Deve ficar claro o tipo de teste específico a ser realizado, qual é sua finalidade e como os resultados podem ser interpretados. Esse tipo de análise não deve ser realizado como rotina.

Às vezes, o laboratório oficial do país (se houver) pode não possuir a infraestrutura, as metodologias e os procedimentos necessários para a realização de ensaios de qualidade de lotes de vacinas utilizadas pelo PNI conforme recomendações internacionais. A recomendação é que análises independentes dos lotes de vacinas envolvidos em notificações da ESAVI sejam realizadas apenas nos seguintes casos:

1. Quando a investigação indica que um mesmo lote pode estar associado a eventos semelhantes.
2. Após verificar que não há registros que evidenciem desvios nas condições de armazenamento da vacina.
3. Após a verificação de que, no caso de vacinas liofilizadas, o processo de reconstituição foi realizado de acordo com

as recomendações atuais, inclusive com uso do diluente sugerido.

4. Se, após revisão de todas as informações relacionadas aos processos de produção e controle, houver suspeita de desvio nos procedimentos de fabricação que possa ter afetado as especificações de qualidade da vacina.
5. Uma vez verificado que não há suspeitas de uso de produtos falsificados ou fora de especificações.

Em qualquer caso, o tipo de teste a ser realizado, bem como o local de coleta da amostra do produto, o número de amostras necessárias e o laboratório de referência sugerido para sua análise, devem ser determinados pela autoridade reguladora competente, pela OPAS (se o produto foi adquirido por meio do Fundo Rotativo) ou pela OMS (para vacinas pré-qualificadas). Para tanto, a OPAS recomenda o uso de laboratórios subcontratados pela OMS, mencionados no início deste manual. Existem registros públicos de exemplos de investigações desse tipo conduzidas pela OMS, bem como de outras investigações relacionadas a vacinas pré-qualificadas (53).

Além disso, quando um ensaio de qualidade for considerado necessário, as autoridades de saúde locais (PNI, Ministério da Saúde, ARN) devem contar com a infraestrutura e os arranjos logísticos para:

1. Assegurar as condições de transporte adequadas ao tipo de vacina e diluente, responsabilizando-se pelo envio ao laboratório sugerido.
2. Coletar e identificar as amostras necessárias e, quando aplicável, manter o restante do lote em quarentena. Em

geral, este tipo de atividade é realizado em coordenação com a ARN do país.

Qualquer alteração nos aspectos acima mencionados poderá influenciar os resultados do controle do lote de vacina a ser analisado. Conforme observado no início deste manual, quando as investigações de ESAVI incluem a realização de testes de controle de qualidade de lotes de vacinas, o tempo para concluir a investigação pode ser prolongado. Isso se deve ao tempo que alguns testes de vacinas exigem; por exemplo, um teste de potência de uma vacina combinada com mais de um antígeno pode exigir o uso de substratos animais com certas características de peso, e, em alguns casos, um tempo de análise de mais de três meses para cada antígeno. Assim, a utilização de laboratórios de controle de qualidade deve ser um último recurso a ser utilizado nos casos de investigação de ESAVI após a exclusão de outros aspectos que possam ter causado o evento identificado ou notificado.

O Quadro 7 lista alguns testes laboratoriais que podem ser realizados com base em determinadas hipóteses da investigação.

Para enviar uma amostra de vacina, deve-se enviar o frasco do qual foi extraído o produto biológico para administração ao paciente, a amostra da vacina em si e também um frasco de vacina não reconstituído do mesmo lote (que deve ser mantido a 4°C ou na temperatura indicada na bula); caso a vacina tenha sido reconstituída, a amostra deve ser mantida a -70°C. Em relação ao frasco do qual foi extraído o produto biológico administrado ao paciente, o volume mínimo a ser enviado é de 1 mL; entretanto, se tal volume não estiver disponível, ainda é recomendável enviar o frasco com o quanto de vacina ainda houver.

QUADRO 7. Testes a serem realizados na investigação de um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização, conforme a hipótese da investigação

HIPÓTESE	TIPO DE AMOSTRA A ENVIAR	TESTE LABORATORIAL
Problemas de transporte ou armazenamento	Frasco(s) da(s) vacina(s) e diluente(s) do(s) lote(s) envolvido(s). O(s) frasco(s) enviado(s) deve(m) ser da mesma geladeira e sala de vacinas onde foi realizada a vacinação.	Inspeção visual, presença de material estranho, turbidez, descoloração e floculação. Título do vírus presente na vacina.
Erro de reconstituição (contaminação de diluente ou uso de substância diferente do diluente, por exemplo, um medicamento)	Frasco(s) da(s) vacina(s) e diluente(s) do(s) lote(s) envolvido(s).	Inspeção visual. Composição química para avaliar um componente anormal ou cultura microbiológica para detectar contaminação.
Injeção não estéril	Agulha, seringa, frascos de vacina e diluente envolvidos.	Esterilidade.
Problemas com a vacina	Frasco(s) da(s) vacina(s) e diluente(s) do(s) lote(s) envolvido(s). Os frascos para injetáveis devem ser provenientes da mesma geladeira e local onde a vacinação foi realizada, e do mesmo lote de locais diferentes do posto de vacinação no qual a pessoa foi vacinada.	Inspeção visual, identidade, título do vírus, pH. Composição química, níveis de conservantes ou adjuvantes. Testes biológicos para contaminantes ou toxinas. Os mesmos testes usados para liberação do lote podem ser repetidos, considerando-se a possibilidade de erros nos mesmos.
Problemas com o dispositivo de aplicação	Frasco de vacina e dispositivo de aplicação.	Análise da conformidade com os critérios de qualidade.

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, update 2016. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

7.5 Investigação de conglomerados

Para a investigação de eventos que afetem diversos indivíduos e tenham relação no tempo e espaço ou estejam relacionados a um determinado posto ou grupo de postos de vacinação, é necessário primeiro realizar um processo de investigação individual para cada caso que permita consolidar a informação completa e oportuna sobre o quadro clínico do evento e a vacina.

As informações sobre o local de vacinação, a localização geográfica do domicílio da pessoa afetada e as linhas de tempo de cada caso devem ser completas e válidas.

No caso de conglomerados, é necessário identificar padrões que ajudem a identificar a causa da doença. Os eventos que ocorrem como conglomerados podem ser o resultado de erros programáticos ou desvios de qualidade da vacina. Nesses casos, é comum haver mais de

um indivíduo afetado com o mesmo padrão de sintomas ou sinais.

Os casos compatíveis em uma área geográfica definida ou em um grupo de instituições relacionadas devem ser detectados por meio de uma investigação epidemiológica de campo, usando uma definição de caso padrão. Devem ser caracterizadas outras variáveis comuns que poderiam explicar a relação observada no início, como fatores ambientais, exposições tóxicas e comportamentos e hábitos de risco.

Para novas vacinas, é possível que um conglomerado corresponda a novos eventos adversos que não foram identificados anteriormente durante os ensaios clínicos.

Uma vez identificado um conglomerado, todas as medidas necessárias devem ser tomadas para mitigar seu impacto e evitar a propagação ou aumento do número de casos.

Outro tipo de evento que pode aparecer como um conglomerado são as reações de ansiedade, que podem se transformar em eventos em massa e afetar negativamente a imagem do programa de imunização. Algumas vacinas com as quais esses tipos de eventos já foram relatados são o toxoide tetânico e as vacinas contra hepatite B, tétano e difteria, cólera e gripe/influenza (23). Na investigação desses casos, o primeiro passo é a identificação e classificação correta do quadro clínico da pessoa afetada. Frequentemente, os sintomas e sinais correspondem a uma síndrome neurológica que é acompanhada por alterações aparentes ou reais do estado de consciência e sintomas autonômicos como vômitos, náuseas, taquicardia, palidez e movimentos anormais, entre outros. É preciso distinguir claramente uma síncope, uma reação anafilática e os sintomas de um ataque de pânico ou ansiedade (ver Anexo A para mais detalhes) (23).

Pode-se decidir realizar somente uma investigação concisa no caso de um conglomerado de ESAVI não graves nas seguintes ocasiões:

- Não há ambiguidade quanto ao diagnóstico clínico.
- Explicações alternativas foram descartadas.
- Não apresentam um padrão clínico e epidemiológico fora do comum.
- Não estão relacionados ao mesmo lote de vacina.
- Não há indícios para suspeitar de erros programáticos e desvios na qualidade da vacina.

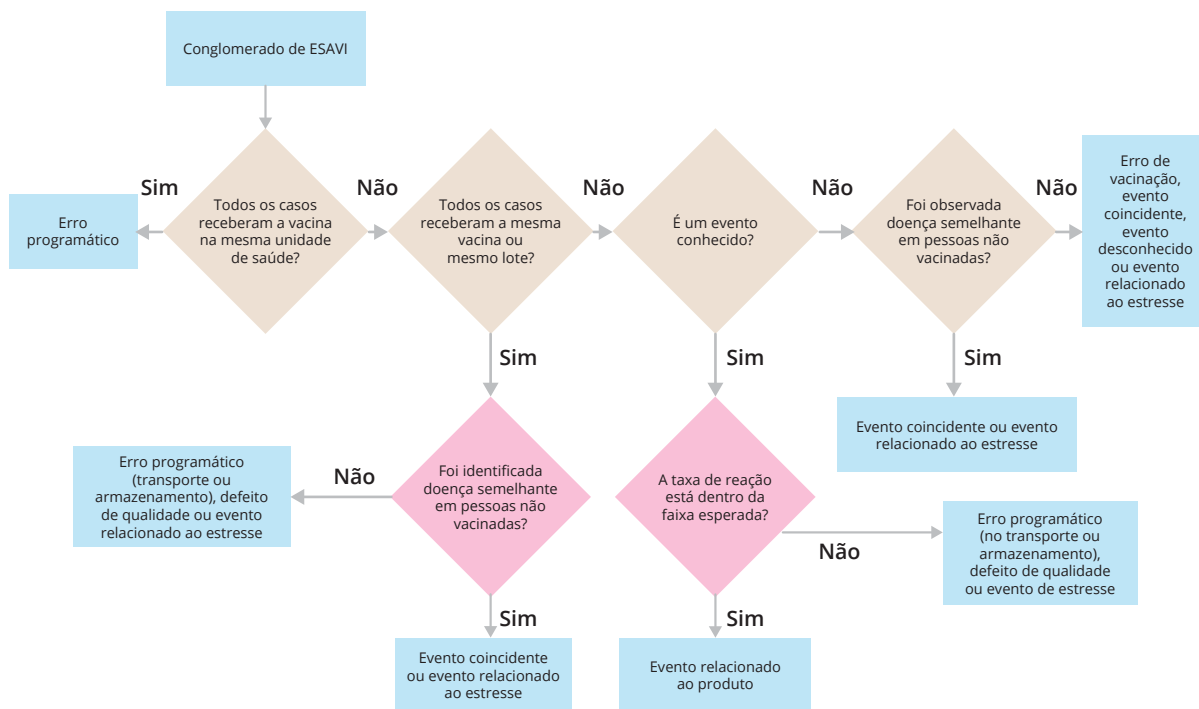
A Figura 6 descreve as etapas para a análise de conglomerados e apresenta as questões relevantes e análises das respostas necessárias para classificar corretamente um conglomerado.

7.6 Investigação de óbitos confirmados ou suspeitos de terem sido causados por um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização

Cada país deve estabelecer um protocolo para o atendimento dos casos de óbitos ocorridos após a administração de uma vacina quando houver suspeita de ESAVI como causa do óbito. O referido protocolo deve considerar a coordenação entre as autoridades médico-legais e as autoridades de vigilância epidemiológica.

É muito importante considerar o impacto emocional tanto para a família da pessoa afetada quanto para o pessoal envolvido no atendimento nos serviços de saúde. Se necessário, deve-se prestar apoio psicológico a esses dois grupos afetados.

FIGURA 6. Análise de conglomerados de ESAVI



*Observação: Em casos de conglomerados de eventos relacionados ao estresse, podem ser detectados casos de pessoas não imunizadas que desenvolveram sintomas ao ouvir sobre o evento, ou podem ser eventos coincidentes.

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, update 2016. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

Deve-se realizar a necropsia como de praxe e com algumas particularidades referentes ao processo de investigação.

Em primeiro lugar, é necessário esclarecer que o diagnóstico de óbito em si não deve ser classificado como ESAVI, e sim que o ESAVI corresponde ao diagnóstico da causa de morte. Para tanto, é necessária uma revisão completa dos dados clínicos do caso, desde antes da aplicação da vacina até o atendimento médico, se houver, e até o desfecho letal.

No caso de óbito ocorrido no domicílio do indivíduo vacinado, deve-se seguir o procedimento médico-legal estabelecido pelas autoridades locais competentes. Na maioria dos

casos, é necessária a realização de necropsia para determinar a causa de morte, uma vez que pode se tratar de uma morte súbita sem antecedentes que sugiram claramente uma causa não relacionada à vacina.

Em algumas jurisdições, as necropsias relacionadas a eventos de interesse para a saúde pública são realizadas pelo instituto médico legal, instituto geral de perícias ou correspondente (54). Cada país deve revisar seu marco regulatório e incluir no manual nacional os procedimentos administrativos necessários para realização de necropsia nesses casos.

Em todos os casos, recomenda-se a aplicação do protocolo de autópsia verbal, que permite

coletar a história completa do evento anterior à aplicação da vacina. O pessoal responsável pela autópsia verbal deve ser treinado para obter informações completas e confiáveis (55).

7.6.1 ESAVI possivelmente associados a óbitos de origem incerta

ESAVI possivelmente relacionados a óbitos de origem incerta podem ser os seguintes (55):

1. **Anafilaxia:** é um ESAVI muito raro, que tem uma incidência variável dependendo da vacina; alguns estudos relataram uma incidência geral em crianças de 0,65 casos por milhão de doses (56). A mortalidade gira em torno de 10%. Os sinais e sintomas são variáveis e podem envolver desde sintomas neurológicos a manifestações cardiovasculares. É muito importante coletar dados sobre os sintomas apresentados antes do óbito para identificar alguns dos sinais característicos (vide Anexo A). Como depende da resposta idiossincrática da pessoa afetada, essa reação não ocorre em conglomerados.
2. **Doença viscerotrópica:** é uma reação específica à vacina contra a febre amarela que ocorre principalmente em pacientes com doenças crônicas debilitantes e é caracterizada por uma síndrome progressiva de falência de múltiplos órgãos que pode levar à morte. Normalmente surge quatro dias após a administração da vacina. Para a confirmação do caso, é necessário isolar o vírus e identificá-lo como correspondente à cepa vacinal.
3. **Infecções vacinais em pacientes imunocomprometidos:** nesses pacientes, as vacinas vivas atenuadas podem desencadear doenças graves com as mesmas características da infecção pelo vírus do tipo selvagem. Mesmo com a aplicação de protocolos adequados de seleção

das pessoas a serem vacinadas, existe a possibilidade de elas apresentarem imunodeficiências não identificadas previamente e que explicariam o surgimento de uma reação grave. O quadro clínico e patológico corresponderá ao da doença causada pelo vírus selvagem.

4. **Intussuscepção ou invaginação**

intestinal: é uma doença bem caracterizada em crianças que está associada a sintomas gastrointestinais e que, se passar despercebida ou não receber o tratamento adequado, pode levar ao óbito por necrose intestinal, perfuração intestinal e sepse. Está associada somente à vacina contra rotavírus.

5. **Desvios de qualidade da vacina:** qualquer contaminação biológica ou química em um frasco pode ser fatal se o agente contaminante tiver capacidade de causar lesão séria ao corpo humano (por exemplo, sepse grave ou intoxicação fulminante). Tais contaminações podem ocorrer desde o processo de fabricação da vacina até o seu manuseio durante a aplicação.

Em todos os casos, em caso de dúvida, é necessário realizar uma investigação completa da situação e das condições em que ocorreu o fato.

7.6.2 Recomendações para a coleta de amostras durante a necropsia

Se for possível ao pessoal de saúde ter acesso ao cadáver, deve-se realizar uma inspeção externa completa (ectoscopia) para identificar sinais de doença. Se possível, devem ser obtidas radiografias do cadáver.

Caso o país tenha capacidade de colher amostras de tecido para análise posterior, as autoridades competentes, a OPAS (se o produto foi adquirido por meio do Fundo Rotativo) ou

a OMS (no caso de vacinas pré-qualificadas) devem identificar quais tipos de amostras devem ser obtidas e que tipo de análise será realizada para identificar a causa do ESAVI.

Para tanto, recomenda-se o uso de laboratórios subcontratados pela OMS, mencionados no início deste manual.

Se for necessário e possível colher amostras para análise posterior, o protocolo descrito no Quadro 8 deve ser seguido.

Devem ser obtidos dois conjuntos de amostras de tecidos: um é enviado para o laboratório nacional onde as amostras são processadas e o outro, se necessário, é enviado para um laboratório de referência internacional.

Em cada caso, a amostra deve ser representativa da área de suspeita do que está sendo investigado. Tudo deve ser enviado junto em um frasco de boca larga com formol em quantidade suficiente para cobrir todas as peças.

QUADRO 8. Amostras a serem obtidas durante a necropsia de um óbito suspeito para evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização

TIPO DE AMOSTRA	QUANTIDADE	PRESERVAÇÃO	EXAME DIAGNÓSTICO
Fígado, cérebro (com meninges), rim, baço, pâncreas, coração, pulmões, glândulas suprarrenais, pele, timo	4 amostras de 3 a 4 cm ³ de cada órgão	Tecido congelado a -80°C	Cultura viral Detecção de DNA ou RNA
		Tecido fixado em formol a 10%	Detecção de DNA ou RNA <24 horas pós-morte
		Tecido fixado em parafina	Histopatologia Imuno-histoquímica
Fígado, cérebro e conteúdo gástrico (na falta deste, amostra de tecido gástrico)	80 a 100 g de tecido	Sem conservantes Armazenar em frasco de boca larga Conservar a 4°C	Exames toxicológicos
Sangue	1 amostra de 2 mL de sangue	Congelar a -80 °C uma amostra de sangue e uma amostra de soro	Cultura viral, detecção de DNA ou RNA e carga viral
	2 amostras de 5 mL de soro		
		1 amostra de soro a 4°C, sem congelar	Testes sorológicos
Linfonodos	2 linfonodos próximos do local de aplicação da vacina	Congelados a -80°C ou em formol a 4°C	Detecção de DNA ou RNA viral

DNA: ácido desoxirribonucleico; RNA: ácido ribonucleico.

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Surveillance of adverse events following immunization against yellow fever: field guide for staff at central, intermediate and peripheral levels. Genebra: OMS; 2010. Disponível em inglês em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70216/WHO_HSE_GAR_ERL_2010.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Todas as amostras devem ter uma etiqueta com o nome do falecido e o número do protocolo de necropsia, e devem ir acompanhadas dos documentos solicitando os exames desejados, o laudo cadavérico — no qual deve constar a causa da morte com base na Classificação Internacional de Doenças (10ª edição) — e, se possível, o(s) agente(s) causador(es). Além disso, deve-se incluir um resumo clínico do evento fatal.

O laboratório de referência enviará os resultados ao programa de imunização do Ministério da Saúde ou à instituição que o país definir, de acordo com o regulamento a ser incorporado à investigação do ESAVI. Esses resultados serão então compartilhados com as autoridades competentes, bem como com a OMS e a OPAS, quando apropriado.

7.6.3 Caso de febre amarela no Peru (continuação da seção 6.6.1)

Além do caso descrito na seção 6.6.1, outros quatro casos foram notificados no mesmo período. Portanto, tratava-se de um conglomerado de cinco casos com quadro clínico semelhante, dos quais quatro evoluíram para óbito. Todos os casos fatais tinham como antecedente em comum a aplicação da vacina contra a febre amarela.

A equipe de investigação deste caso incluiu o Ministério da Saúde do Peru, o Centro de Pesquisa de Doenças Tropicais da Marinha dos Estados Unidos em Lima (*Naval Medical Research Center Detachment*, NMRCDC) e os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos em Atlanta.

Durante a investigação, primeiramente, os prontuários foram analisados para caracterizar corretamente os casos e, assim, estabelecer a etiologia da doença e a causa da morte. A

investigação de cada caso foi realizada pelos profissionais responsáveis pelo atendimento até a morte ou, no caso do paciente que sobreviveu, até a resolução dos sintomas. Foram realizadas provas sorológicas para HIV, hepatite B, vírus Mayaro, vírus Oropuche, encefalite equina venezuelana e leptospirose. A imunoglobulina G (IgG) para febre amarela foi reagente em todos os casos.

Foi realizada necropsia em todos os casos fatais. Observou-se necrose hepática em todos os casos e necrose tubular aguda em três casos. Em cada caso, pelo menos um outro órgão afetado foi detectado; por exemplo, havia indícios de edema pulmonar, endometrite disseminada, depleção da polpa branca e congestão do baço, entre outros achados.

Foram coletadas amostras para identificação do vírus da febre amarela no fígado, rim, pulmão, cérebro e baço.

A análise virológica foi realizada nas três instituições participantes. A detecção de imunoglobulina M e IgG foi realizada mediante ensaio imunoenzimático (ELISA) e teste de neutralização por redução de placas (PRNT, na sigla em inglês). O vírus foi cultivado e um teste de reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa (RT-PCR) foi realizado em amostras de soro e tecido. O vírus também foi detectado por imuno-histoquímica nas amostras de tecido.

O sequenciamento genômico do material viral foi realizado em todas as amostras e os resultados foram comparados com os do vírus vacinal. Em todos os casos, foi confirmado que o vírus correspondia ao vírus vacinal.

Foram identificados dois lotes de vacina envolvidos, ambos fabricados pelo mesmo

laboratório no Brasil. Uma equipe de funcionários da OMS, OPAS e CDC visitou a fábrica para analisar a conformidade com as boas práticas de fabricação, os registros de produção, sistemas de qualidade e os resultados dos testes de controle de qualidade. Foram realizados testes sequenciais de potência a partir de amostras obtidas no local de fabricação e no local de aplicação da vacina (Ica, Peru) usando um teste de infectividade aprovado pela OMS.

Realizou-se ainda uma investigação epidemiológica, que contemplou a identificação de casos adicionais, para os quais foi estabelecida uma definição de caso padrão aplicada retrospectivamente aos prontuários de pessoas internadas no mês anterior, de pessoas que procuraram atendimento em prontos-socorros e em

certidões de óbito. Foram utilizadas definições de caso suspeito, que foram então expandidas para a revisão de caso desenvolvida pelo painel de especialistas que participaram da investigação. Também foram revisadas as notificações em nível nacional para avaliar casos suspeitos além dos ocorridos em Ica. Em nível nacional, foram detectados mais cinco casos de ESAVI grave em uma busca de dois meses, embora não tenha sido confirmado que haviam recebido a vacina do mesmo lote, e um dos casos não tinha associação com a vacina. Nenhum dos casos adicionais aos de Ica atendeu à definição de caso de doença viscerotrópica. Nenhum caso suspeito adicional de doença viscerotrópica foi encontrado. Também não houve surtos de doenças adicionais que pudessem explicar as mortes, nem antes nem depois da campanha na qual as vacinas foram aplicadas (49).

Gestão de dados e indicadores de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Este capítulo descreve conceitos, atividades e recomendações para a correta gestão de dados e indicadores de vigilância de ESAVI. Os pontos-chave para sua implementação e as recomendações para coordenação entre as instituições envolvidas serão destacados no início do capítulo.

PONTOS-CHAVE PARA IMPLEMENTAÇÃO	RECOMENDAÇÕES PARA COORDENAÇÃO INTERINSTITUCIONAL
Para minimizar a frequência de erros nos dados de vigilância de ESAVI, as variáveis (inclusive variáveis propriamente ditas, rótulos e códigos) a serem analisadas e os procedimentos de análise devem ser padronizados conforme recomendado neste capítulo. Para atender ao objetivo regional de monitorar a segurança das vacinas aplicadas na Região, será necessário transferir os dados de vigilância passiva de ESAVI para a OPAS, onde serão gerenciados e submetidos a análises periódicas descritivas e de detecção de sinais, bem como notificados os resultados aos países.	Os bancos de dados de vigilância de ESAVI de todas as instituições devem ter a mesma estrutura e obedecer a critérios definidos. Como parte das atividades conjuntas, devem ser organizadas reuniões para revisar e avaliar as análises periódicas realizadas e avaliar a situação da segurança vacinal no país.

O caso descrito ilustra a extensão e as atividades envolvidas em uma investigação completa de um ESAVI.

A análise dos dados agregados das notificações e investigações de ESAVI tem como objetivo caracterizar a população acometida pelos ESAVI e os eventos em si; identificar padrões de ocorrência que levem a suspeita de novas associações entre uma vacina e eventos adversos (sinais), problemas de qualidade do produto biológico e erros sistemáticos no manuseio das vacinas ou na vacinação (erros programáticos); e avaliar o desempenho das atividades do sistema de vigilância de ESAVI.

Em nível local, o primeiro produto para a análise de dados é um banco de dados bem estruturado com informações de qualidade sobre as características da população afetada pelo ESAVI, com as características completas do evento (inclusive a descrição do quadro clínico, dos exames complementares e da análise de causalidade); as características da vacina aplicada; e a descrição das medidas adotadas. O monitoramento da segurança das vacinas requer dados de alta qualidade, coletados conforme normas bem definidas.

Define-se um *signal* como qualquer informação de múltiplas origens que sugira uma potencial nova associação causal, ou um novo aspecto de uma associação conhecida entre uma intervenção e um evento ou um grupo relacionado de eventos, sejam adversos ou benéficos, com probabilidade de certeza suficiente para justificar ações de verificação (57).

O processo de manejo de sinais é alimentado pelas informações fornecidas por várias notificações e após uma análise do

comportamento de segurança da vacina em questão.

A aplicação de critérios de informação permitirá o intercâmbio de dados entre atores nacionais e internacionais e poderá ampliar a capacidade de um sistema mundial de segurança de vacinas que assegure o fortalecimento da detecção de sinais e sua interpretação (35).

Entre os elementos a serem padronizados nas informações de vigilância dos ESAVI estão os descritos no Quadro 9.

O resultado esperado é a geração de notificações de alta qualidade com informações que podem ser transferidas e utilizadas com outras fontes de informação em saúde ou com fontes de informação de vigilância, mas de outras regiões geográficas ou períodos diferentes.

8.1 Análise dos dados de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Os bancos de dados construídos a partir do sistema de vigilância de ESAVI devem ser analisados periodicamente para avaliar o comportamento agregado dos eventos. A sequência de análise proposta para todos os níveis é descrita a seguir.

8.1.1 Limpeza dos dados e avaliação de qualidade

A primeira etapa é verificar se os dados estão prontos para análise em uma planilha ou software de estatística. A frequência de dados faltantes, as inconsistências entre variáveis e os possíveis erros no registro de variáveis devem ser avaliados. Se forem identificados erros repetidos e sistemáticos, é necessário revisar a origem do erro para corrigi-lo e avaliar se o erro terá o efeito de enviesar os resultados da análise.

QUADRO 9. Critérios aplicáveis à vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

FASE DA VIGILÂNCIA DE ESAVI	TIPO DE CRITÉRIO
Coleta de dados	Inclusão das variáveis essenciais para notificação de ESAVI recomendadas por este manual. Uso de um instrumento de coleta de dados validado em termos de apresentação e adequação da linguagem e estrutura ao contexto local.
Investigação e análise	Uso de critérios de classificação de diagnóstico (por exemplo, critérios de Brighton, quando disponíveis). Uso de uma metodologia padronizada de análise de causalidade (por exemplo, a metodologia proposta pela OMS). Uso de uma ferramenta de apoio à avaliação de causalidade (por exemplo, as ferramentas do GVSI).
Construção do banco de dados	Uso de uma ferramenta de geração automática de banco de dados a partir de um formulário em vez da construção manual do banco de dados. Uso de um critério de codificação internacional para o evento adverso e as outras variáveis incluídas (por exemplo: MedDRA, CID-10 e critérios para codificação de variáveis ou diretrizes nacionais fornecidos pelo instituto nacional de estatística).
Análise de dados	Aplicação de um protocolo padrão para a análise de dados de farmacovigilância da vacina e para a detecção de sinais.

ESAVI: evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização; OMS: Organização Mundial da Saúde; GVSI: Global Vaccine Safety Initiative; MedDRA: Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (sigla em inglês); CID-10: Classificação Internacional de Doenças (10ª edição).

Para otimizar o tempo de revisão, podem ser usadas matrizes de validação de dados em pacotes estatísticos ou regras de validação de dados em softwares de planilhas de cálculo.

8.1.2 Análise descritiva

Dois elementos serão caracterizados: as pessoas afetadas e a vacina utilizada.

Em relação às pessoas afetadas, serão descritas as medidas sumárias (médias, medianas, desvios-padrão e percentuais, entre outras) de variáveis como idade, sexo, localização, frequência do evento e características da pessoa que realizou a notificação. Em relação à vacina, serão

descritas a frequência dos eventos adversos e sua relação com o tipo de vacina, dose, cepa vacinal, via de administração e lote, quando pertinente.

Será calculado o período entre a vacinação e o início dos sintomas, e entre o início dos sintomas e a notificação.

Deve-se caracterizar a frequência dos casos por circunscrição geográfica e pela relação temporal entre os casos em uma curva de frequência de eventos e tempo. Podem ser realizadas análises estatísticas de conglomerados em tempo real ou retrospectivas (58, 59).

Se nesta instância ainda não houver um banco de dados estruturado, recomenda-se preparar uma lista de casos que inclua as variáveis básicas de análise para identificar conglomerados ou eventos de interesse especial que devam ser investigados com maior profundidade.

8.1.3 Análise de taxas

Deve-se calcular a taxa de incidência de ESAVI durante o período de análise. Para calcular a taxa, será usado como denominador o valor mais confiável disponível, que dependerá da integração dos dados do sistema de informação sobre vacinas, que em muitos países funciona como um sistema nominal público.

As taxas devem ser calculadas por tipo de evento adverso, por tipo de vacina, por tipo de cepa vacinal, por laboratório fabricante, por grupos de idade e sexo e por localizações geográficas. Além disso, as tendências das taxas ao longo do tempo devem ser analisadas.

Os denominadores para calcular as taxas de ESAVI podem ser os seguintes:

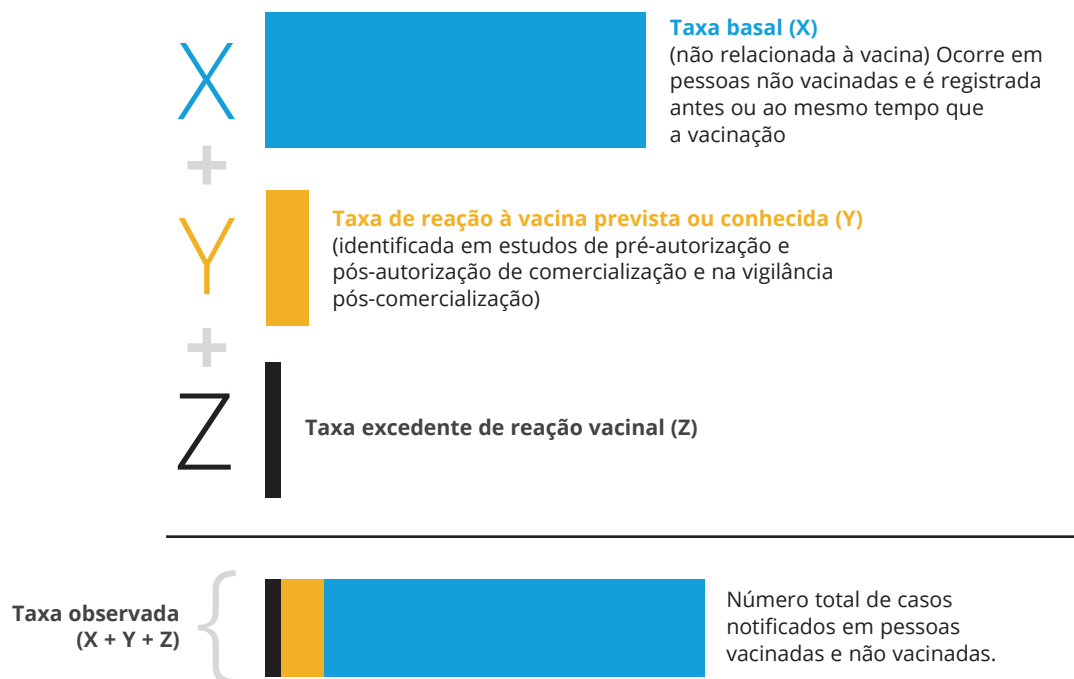
1. **Número de doses aplicadas:** é o mais confiável, mas muitas vezes não está disponível.
2. **Número de doses distribuídas:** às vezes é o único valor disponível, mas tem a desvantagem de poder subestimar a taxa.
3. **Número de doses calculadas por cobertura:** o número absoluto de pessoas vacinadas é estimado a partir do número de habitantes da região e do percentual de cobertura vacinal calculado pelo PNI. É altamente variável e imprevisível, dada a variabilidade dos métodos de cálculo da cobertura.
4. **Número de indivíduos-alvo:** corresponde à população total calculada como meta durante o planejamento do programa ou da campanha; é uma estimativa muito ampla. Porém, nas campanhas ou mutirões de vacinação é possível obter um valor mais exato.

Para interpretar as taxas e comportamentos dos ESAVI observados ao longo do tempo, é útil conhecer duas medidas adicionais:

1. **Taxa de incidência basal ou taxa basal (*background rate*):** é a incidência do quadro clínico na população não vacinada, ou seja, sem o efeito da vacina. Essa taxa não é tão fácil de obter para todos os eventos conhecidos.
2. **Taxa esperada ou observada do ESAVI:** é a taxa observada em ensaios clínicos ou estudos observacionais no grupo de intervenção; ou seja, é a frequência conhecida de ocorrência do evento quando associado à vacina. Uma taxa observada elevada, maior do que a taxa prevista, pode ser principalmente devida a duas situações: um excesso de casos gerados por causas que devem ser investigadas (por exemplo, desvios de qualidade da vacina ou erros programáticos) ou um aumento na incidência basal do evento (por exemplo, meningite asséptica causada por um surto de vírus na população em geral). Neste último caso, os dados da análise devem ser complementados com os dados do sistema de vigilância epidemiológica de outras doenças ou agravos.

No caso de novos eventos (sinais) ou vacinas com perfis de segurança desconhecidos (por exemplo, no caso de emergências de saúde pública como a COVID-19), é útil monitorar as taxas de incidência basais e compará-las com as

FIGURA 7. Taxas de notificação de ESAVI, taxa de incidência basal e taxa de incidência prevista de reação à vacina



Observação: A taxa pode ser expressa por 1.000, 10.000 ou 100.000 doses administradas.

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em https://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1.

taxas observadas em pessoas vacinadas, para avaliar se o que está sendo observado pode ser um evento coincidente ou é realmente devido à vacina (25) (Figura 7).

Para interpretar os resultados da comparação dos indicadores calculados, é necessário considerar a origem dos dados em relação às seguintes variáveis:

1. **Tipo de vacina:** pode haver variações na fabricação da vacina com um mesmo antígeno. As técnicas de produção de antígenos podem variar e modificar de alguma maneira a reatogenicidade ou os componentes adicionados à vacina. Os adjuvantes também podem
2. **Idade:** as diferenças nas idades de aplicação dos esquemas vacinais também podem estar relacionadas à incidência de novos eventos adversos ou ao aumento da incidência de eventos conhecidos.
3. **Dose:** o número de doses de vacina também pode estar relacionado a uma mudança na frequência de eventos adversos. Um exemplo é a vacina DPTa, que pode estar associada a uma frequência maior de reações locais quando aplicada como reforço do que quando é aplicada pela primeira vez.
4. **Definição de caso:** a definição de evento adverso pode ter sido diferente

explicar mudanças na frequência de eventos adversos.

nos ensaios clínicos e, portanto, a frequência de eventos adversos pode variar dependendo da sensibilidade ou especificidade dessa definição. Ao usar os critérios de Brighton, reduz-se a variabilidade devida a esse fator.

5. **Período:** é possível que os períodos tenham sido diferentes e que a mensuração do evento adverso tenha ocorrido em um momento diferente após a administração da vacina. A frequência de certos eventos é diferente no período pós-vacinal imediato e um mês após a administração da vacina, por exemplo.
6. **Métodos de vigilância:** os dados de farmacovigilância pós-comercialização geralmente refletem menos a realidade da frequência de um evento adverso se o sistema de captura for baseado em notificação passiva. Se a notificação for ativa, os números detectados podem ser muito mais próximos dos reais. Por serem coletados com grande rigor, os dados de ensaios clínicos são geralmente os mais confiáveis.
7. **Afecções basais ou subjacentes:** a ocorrência de determinados eventos epidemiológicos pode aumentar a frequência de doenças coincidentes e também de erros ou problemas de interpretação. Por exemplo, um surto de meningite em uma região pode aumentar a coincidência desse evento com a vacinação e, portanto, a associação numérica.

8.1.4 Cálculo de indicadores de qualidade da vigilância

Os mesmos dados das notificações de eventos adversos podem ser usados para construir indicadores que permitam monitorar a qualidade das atividades de vigilância. Alguns dos indicadores potenciais que podem ser calculados estão descritos no Quadro 10.

Recomenda-se que, em cada nível de vigilância, sejam calculados os indicadores permitidos pelas informações disponíveis. Desde o início da vigilância e da implementação do sistema de vigilância de ESAVI, deve-se prever a necessidade de quantificar esses indicadores.

8.2 Detecção de sinais de segurança vacinal

A detecção de sinais de segurança vacinal pode ser aplicada a diferentes fontes de informação, inclusive bancos de dados de informações vinculadas de várias fontes, como prontuários médicos e registros administrativos e de vacinação.

O primeiro passo para um gerenciamento de dados que permita a aplicação de métodos de detecção de sinais é padronizar a fonte de informações. Por exemplo: caso se deseje detectar um sinal de segurança por análise de desproporcionalidade nas notificações de eventos associados a uma vacina, como meningite asséptica, é necessário que todos os casos diagnosticados de meningite asséptica sejam registrados usando-se o mesmo termo e código no banco de dados e que, na prática, não haja nenhum caso de diagnóstico clínico de meningite asséptica codificado como outra doença.

Um dos padrões mais amplamente usados para atividades regulatórias é o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA), que é licenciado gratuitamente para autoridades reguladoras ou para uso sem fins lucrativos. O Dicionário é organizado em uma série de hierarquias conceituais que agrupam eventos adversos que compartilham características, afetam um mesmo órgão ou sistema ou estão associados a um determinado procedimento médico. Idealmente, nos sistemas de notificação de farmacovigilância, uma lista

QUADRO 10. Exemplos de indicadores de qualidade da vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

INDICADOR	FÓRMULA
Taxa de notificação do ESAVI	Número de eventos / denominador escolhido (a taxa de ESAVI para controle de qualidade é calculada com o número de lactentes sobreviventes como denominador).
Oportunidade da notificação	- Data de notificação e data de início dos sintomas. - Porcentagem de casos de ESAVI relatados em tempo hábil em nível nacional (<24 horas desde a notificação primária).
Oportunidade da investigação	- Data de início da investigação e data de início dos sintomas. - Porcentagem de eventos graves cuja investigação teve início nas primeiras 48 horas. - Porcentagem de investigações de ESAVI cujas conclusões foram apoiadas pelos resultados de estudos complementares especiais (amostras clínicas, achados de necropsia e resultados laboratoriais de amostras da vacina). - Porcentagem de casos em que a avaliação de causalidade pelo comitê nacional de vacinação segura foi concluída nos primeiros 30 dias após o recebimento da documentação. - Porcentagem de casos de ESAVI analisados pelo comitê nacional de segurança de vacinas não avaliáveis devido à falta de informações.
Completude da notificação	- Porcentagem de eventos sem dados faltantes para as variáveis necessárias. - Porcentagem de eventos com pelo menos um dado faltante.
Validade dos dados	Porcentagem de eventos sem erros* no registro da variável.

Observação: * Os erros mais frequentes são inconsistências entre as datas e erros na classificação diagnóstica ou no registro da classificação final de causalidade do evento, entre outros. ESAVI: evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização.

de termos (nomes) de eventos adversos é apresentada na interface do usuário, e o sistema de notificação facilita a classificação do referido evento de acordo com o melhor grupo ou nível da nomenclatura utilizada. No entanto, mesmo nos sistemas mais desenvolvidos, deve haver uma equipe designada para revisar as notificações e dados clínicos e verificar a classificação das notificações (31, 60).

A probabilidade de detecção de um evento adverso raro aumenta proporcionalmente ao número de registros adicionados ao processo de detecção de sinais.

Portanto, muitas iniciativas nacionais e globais buscam aumentar o repositório de dados

ao combinar várias fontes de informação. É o caso do trabalho realizado pelo Centro de Monitoramento de Uppsala (UMC), responsável por receber notificações de segurança de medicamentos e vacinas de todo o mundo e aplicar métodos de análise de dados estatísticos para a detecção de sinais e caracterização da segurança de produtos para uso em humanos. Até hoje, o UMC não detectou nenhum sinal relacionado a vacinas.

No caso da vigilância de ESAVI, é imprescindível obter informações sobre a situação vacinal da pessoa afetada, o que requer que o sistema nominal de informação sobre vacinação seja interoperável ou esteja vinculado ao sistema de vigilância de ESAVI.

8.2.1 Recomendações para a detecção de sinais

Algumas recomendações para detecção de sinais de segurança (57, 60):

1. Concentrar muitos esforços em garantir uma altíssima qualidade das notificações em termos de integridade e validade. Se as informações nos bancos de dados não forem confiáveis, o processo de detecção de sinal gerará resultados equivocados.
 2. Dedicar recursos para capacitar a equipe que analisa as notificações e, assim, garantir a correta classificação e codificação dos casos.
 3. Utilizar um critério de classificação de evento adverso conhecido e capacitar a equipe no uso desse critério.
 4. O processo de detecção de sinais pode ser feito com base em termos preferidos de acordo com a nomenclatura MedDRA ou a partir de níveis de classificação detalhados de acordo com a CID-10 ou CID-11. O nível de análise pode ser variável.
 5. Categorias de análise de eventos adversos para aplicação de métodos estatísticos de detecção de sinais podem ser criadas com base em técnicas de engenharia do conhecimento.
 6. A análise deve ser realizada por uma pessoa com experiência em análise quantitativa de dados, de preferência um profissional em estatística.
 7. O banco de dados deve incluir, no mínimo, as variáveis básicas definidas no capítulo sobre notificação. Os códigos de classificação dos eventos adversos também devem ser adicionados.
 8. O primeiro método de análise dos dados deve ser a geração de estatísticas de desproporcionalidade, devido à sua facilidade de aplicação, interpretação e eficiência.
 9. É necessário definir protocolos e algoritmos de análise de dados para detecção de sinais como métodos alternativos à análise de desproporcionalidade.
 10. Deve-se estar sempre atento a publicações que avaliem algoritmos de detecção de sinal e métodos de análise.
 11. As análises de subgrupos já demonstraram benefícios claros e devem ser realizadas.
 12. Não se recomenda a realização de análises estratificadas ou ajustadas, pois não demonstraram benefícios adicionais.
- Recomenda-se trabalhar na criação de estratégias de intercâmbio e análise de informações que permitam a realização de análises de dados longitudinais.

Análise de causalidade de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Este capítulo descreve conceitos, atividades e recomendações para a correta análise de causalidade de um ESAVI. Os pontos-chave para sua implementação e as recomendações para coordenação entre as instituições envolvidas serão destacados a seguir.

Esta análise visa estabelecer o grau de certeza com que se pode afirmar que a vacina ou o processo de vacinação foi a origem ou causa do quadro clínico (sintomas ou sinais) observado na pessoa vacinada.

PONTOS-CHAVE PARA IMPLEMENTAÇÃO	RECOMENDAÇÕES PARA COORDENAÇÃO INTERINSTITUCIONAL
1. Dois níveis de análise devem ser diferenciados: individual e populacional. Os objetivos em cada nível devem ser claros. 2. A decisão final sobre a causalidade de um ESAVI deve ser tomada por um comitê de especialistas, não devendo jamais ficar a critério de um profissional individual. 3. Dependendo da disponibilidade de capacidade técnica no nível subnacional, a decisão sobre causalidade pode ser tomada nesse nível. 4. Recomenda-se a utilização da metodologia e classificação propostas por este manual para a avaliação da causalidade e classificação final do ESAVI.	Os termos de referência do comitê nacional de vacinação segura nacional devem esclarecer o papel de cada uma das instituições participantes (PNI, ARN, vigilância epidemiológica) e suas contribuições esperadas. Todas as instituições devem estar capacitadas e bem familiarizadas com a metodologia de análise de causalidade. O ideal é realizar treinamentos conjuntos para preparar uma resposta coordenada.

A pergunta da avaliação de causalidade requer a consideração de vários critérios – não apenas a observação de uma relação temporal entre a aplicação da vacina e o surgimento dos sintomas, nem só a observação de uma relação matemática (associação) no comportamento da frequência de casos ao longo do tempo.

Além de definir a relação entre a aplicação da vacina e o quadro clínico da pessoa afetada, é importante identificar outros fatores que possam ter contribuído para o surgimento do evento. Embora seja verdade que o sistema de segurança da vacina deve garantir que

tanto o princípio ativo quanto os componentes adicionais da vacina não prejudiquem a população vacinada, é necessário também avaliar, controlar e modificar, quando necessário, outros fatores do processo de atenção à saúde relacionados às atividades de vacinação que possam contribuir para a ocorrência de ESAVI — por exemplo, quando uma técnica de injeção incorreta causa infecção no local de aplicação da vacina.

O Quadro 11 apresenta um resumo dos níveis, métodos e responsáveis pela avaliação da causalidade.

QUADRO 11. Níveis de avaliação da causalidade de um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização

NÍVEL DE AVALIAÇÃO	PERGUNTAS QUE RESPONDE	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	QUEM É RESPONSÁVEL?
Individual	A vacina aplicada pode ser a causa dos sinais ou sintomas dessa pessoa? Como os fatores do processo de atenção à saúde e do programa de imunização estão relacionados aos sinais ou sintomas observados?	Análise dos dados clínicos e de sua relação com a vacina com base nas evidências e experiência disponíveis.	Comitê institucional de qualidade ou segurança do paciente. Comitê nacional de vacinação segura.
Populacional	A vacina X aumenta o risco de ocorrência do evento X na comunidade?	Análise de dados agregados de vigilância de ESAVI. Análise de dados provenientes de estudos epidemiológicos observacionais que buscam testar a hipótese de associação entre a vacina e o quadro clínico em questão. Dados de outros estudos científicos básicos e publicações teóricas para atender aos critérios de causalidade de Bradford Hill.	Comitê regional ou Comitê nacional de vacinação segura.

Fonte: Instituto de Medicina dos Estados Unidos. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines. In: Stratton KR. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington (DC): National Academies Press; 2012.

9.1 Critérios de Bradford Hill

No caso de novos eventos, ou eventos cuja associação causal seja desconhecida, na maioria das vezes a análise do caso individual só pode gerar hipóteses de causalidade entre a vacina e o evento; a demonstração dessa relação (mediante análise populacional) só pode ser feita no contexto de uma análise completa com o somatório das evidências epidemiológicas e achados da investigação laboratorial, tendo os critérios de Bradford Hill como guia (61):

1. **Força da associação:** a associação é uma relação estatística ou matemática entre duas variáveis. A força de associação geralmente é medida em estudos epidemiológicos e no caso de frequência de eventos, e é avaliada pela medição dos riscos ou frequências do evento. Quanto maior a frequência de eventos em indivíduos vacinados em comparação com indivíduos não vacinados, mais forte será a associação. Isso requer a coleta de evidências de vários estudos epidemiológicos de boa qualidade que tenham avaliado a hipótese de associação entre a vacina e o evento.
2. **Congruência:** espera-se que diferentes estudos que avaliaram a mesma relação causal tenham produzido os mesmos resultados.
3. **Especificidade:** é necessário que determinado fator gere apenas esse efeito. Quando se demonstra que o evento pode ser produzido por vários fatores, é mais difícil demonstrar uma relação causal com algum deles.
4. **Temporalidade:** o início das alterações causadas pelo evento deve ter ocorrido em um momento em que seja plausível que tenha sido causado pela vacina.
5. **Gradiente biológico:** à medida que a dose de exposição aumenta, o risco ou probabilidade de ocorrência do evento também aumenta. Até o momento, não foi demonstrado que esse padrão efetivamente ocorra na incidência de eventos adversos (62); no entanto, pode ser considerado no futuro, uma vez que novas tecnologias se tornem disponíveis.
6. **Plausibilidade biológica:** o mecanismo pelo qual a vacina causa o evento adverso é coerente com o que se conhece da biologia humana.
7. **Coerência:** há congruência entre os dados epidemiológicos e os mecanismos biológicos, bem como com o que se conhece a respeito da doença ou quadro clínico apresentado.
8. **Evidência experimental:** há evidências de ensaios clínicos randomizados controlados e outros estudos experimentais que demonstram uma relação causal. Eventos adversos já detectados em ensaios clínicos são exemplos de evidências disponíveis para demonstrar uma associação entre a vacina e o quadro clínico da pessoa afetada.
9. **Analogia:** existem dados sobre uma relação entre outras vacinas e ocorrências ou quadros clínicos semelhantes. Por exemplo, convulsões febris são eventos frequentes após a administração da DPT; por analogia, pode-se pressupor que, como o mecanismo é imunitário, outra vacina poderia produzir febre e convulsões em crianças suscetíveis (mesmo tipo de evento).

Como se pode deduzir, não é possível atender a todos esses critérios em um só caso. Porém, quando ocorre algum evento, eles servem de guia para avaliar a

QUADRO 12. Comparação de tipos de evidências para análise populacional

EVIDÊNCIA DE MECANISMO	EVIDÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA
Só serve de evidência a favor da associação quando está disponível.	Pode servir de evidência a favor ou contra a associação.
Pode sugerir grupos populacionais possivelmente afetados pela vacina.	Pode não detectar a associação quando o risco é pequeno e a amostra não é grande o suficiente.
Não serve para prever o risco em grupos populacionais.	Frequentemente, é o único tipo de evidência disponível.
Exemplo: isolamento do vírus da vacina nos tecidos de pessoas com doença viscerotrópica.	Exemplo: estudos de série de casos autocontrolados que demonstram associação entre a síndrome de Guillain-Barré e a vacina contra a gripe (influenza).

Fonte: Instituto de Medicina dos Estados Unidos. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines. In: Stratton KR. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington (DC): National Academies Press; 2012.

probabilidade de relação causal. Em alguns casos, é possível usar outros critérios¹⁴.

Para a análise em nível populacional, são reconhecidos dois tipos de evidências, descritos no Quadro 12 (23).

A metodologia da OMS é usada para avaliação de causalidade individual e resume dois tipos gerais de evidência: a evidência epidemiológica da associação entre a vacina e o evento adverso, e a evidência do mecanismo pelo qual a vacina produz o evento adverso. Recomenda-se levar esses dois grandes corpos de evidência em consideração ao elaborar o relatório que será apresentado ao comitê nacional de vacinação segura quando a análise for realizada (63).

9.2 Responsabilidade pela análise de causalidade

As pessoas responsáveis por realizar as análises de causalidade em cada nível são descritas a seguir.

9.2.1 Análise de causalidade individual

Deve ser realizada pelo comitê nacional de vacinação segura, que deve ser formado e operar de acordo com as recomendações descritas anteriormente neste documento.

Embora o relatório do comitê tenha a última palavra, os profissionais de saúde da instituição onde o evento ocorreu podem fazer sua própria análise para avaliar se existe a possibilidade de uma nova vacina estar relacionada ao evento ou se o evento foi devido a um erro programático. Isso permitirá a aplicação de medidas corretivas e de gestão de risco no nível do estabelecimento. Também serve para

14 Para um exemplo de análise de causalidade em nível populacional, consulte a seguinte publicação: Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects: reviewing the evidence for causality. NEJM. 2016;374:1981-7. Disponível em inglês em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmsr1604338>.

descartar, nesse nível, um evento coincidente erroneamente associado à vacina e, no futuro, melhorar a especificidade da notificação.

9.2.2 Análise de causalidade populacional

Deve ser realizada por um comitê interdisciplinar de especialistas (no nível onde houver capacidade para tal), porque requer uma análise complexa com evidências técnicas robustas, incluindo dados epidemiológicos, revisão e resumo da literatura e análises complexas de notificações múltiplas, não apenas de um caso individual. Em nível nacional, é realizada pelo comitê de especialistas em segurança de vacinas, que pode solicitar a opinião dos comitês regionais e mundiais (por exemplo, GACVS).

9.3 Procedimento para realização da análise de causalidade individual

O Grupo de Segurança de Vacinas da OMS propôs um procedimento e uma série de ferramentas e metodologias de avaliação de causalidade, que são resumidos e descritos a seguir (63).

Passo 1. Avaliação de elegibilidade

O diagnóstico do caso deve ser confirmado e obedecer a critérios de classificação padronizados de acordo com a prática clínica de rotina, diretrizes de prática clínica nacionais ou internacionais, ou de acordo com alguma definição padronizada, conforme discutido em capítulos anteriores. Além disso, deve-se verificar a vacina envolvida e a relação temporal com o caso; ou seja, certificar-se de que foi aplicada antes do início dos sintomas ou sinais do evento, com exceção dos eventos de estresse, que podem ocorrer imediatamente antes da aplicação da vacina.

Para realizar a avaliação de causalidade, a investigação deve ter sido concluída e todos os detalhes do caso devem estar disponíveis.

Nesta etapa, propõe-se definir e formular a pergunta de avaliação, que terá a seguinte forma:

A vacina _____ ou a vacinação com _____ é a causa de _____?

A avaliação da causalidade deve ser realizada para cada vacina aplicada e para cada sinal, sintoma, achado laboratorial anormal, síndrome ou doença, conforme seja o caso.

Passo 2. Lista de verificação

Deve-se aplicar uma lista de verificação (ver Anexo B) que avalia os elementos da análise e permite utilizar todos os dados coletados durante a investigação. É necessário responder a uma série de perguntas, agrupadas em quatro áreas:

1. Existem evidências de outras causas?
2. Existe associação conhecida com a vacina ou vacinação, já descrita na literatura médica?
3. Existem evidências contra uma associação causal?
4. Considerações de outros fatores (por exemplo, taxa basal do evento, histórico de saúde, fatores de risco em potencial, medicamentos, plausibilidade biológica, entre outros).

A lista de verificação inclui quatro respostas possíveis: Sim, Não, Não sabe e Não se aplica.

Se a resposta for Sim para qualquer uma das perguntas, devem-se incluir observações e evidências que substanciem a resposta.

Passo 3. Algoritmo de avaliação de causalidade

Uma vez respondidas as questões da análise, aplica-se um algoritmo que permite observar a tendência das evidências sobre o caso.

Se o caso ainda não for classificável após a aplicação do algoritmo, recomenda-se esgotar todas as instâncias possíveis para coletar eventuais informações ausentes que possam permitir sua classificação.

O algoritmo não toma decisões com base em quem está realizando a análise; é tão somente um guia para saber em qual direção as evidências apontam. Cabe ao comitê tomar uma decisão e avaliar se concorda ou não com o resultado do algoritmo.

Passo 4. Classificação do evento

As classificações possíveis são as seguintes:

A. Associação causal consistente com a vacina ou o processo de vacinação

Nesse grupo se inserem dois tipos diferentes de eventos: aqueles que estão causalmente relacionados à vacina ou a qualquer um de seus componentes e aqueles que estão relacionados às condições ou ao contexto do processo de vacinação.

Eventos com associação causal consistente com a vacina ou qualquer um de seus componentes:

- A1. Evento relacionado à vacina ou a qualquer um de seus componentes (conforme publicado na literatura).
- A2. Evento relacionado a um desvio de qualidade da vacina.

Evento com associação causal consistente com o processo de vacinação:

- A3. Evento relacionado a erro programático.

- A4. Evento por estresse ocorrido imediatamente antes, durante ou após o processo de vacinação.

B. Indeterminado

Este grupo de eventos inclui situações nas quais, após revisão das evidências, há incerteza quanto à associação causal, seja por serem insuficientes ou conflitantes.

- B1. A relação temporal é consistente, mas não há evidências definitivas suficientes para atribuir causalidade à vacina. Pode ser um evento recentemente associado à vacina. O evento é um sinal em potencial e deve ser considerada uma investigação mais extensa.
- B2. Fatores determinantes para a classificação mostram tendências conflitantes a favor e contra uma associação causal com a vacinação.

C. Sem associação causal consistente com a vacina ou a vacinação (evento coincidente)

O evento foi causado por uma doença subjacente ou emergente ou por uma condição causada pela exposição a algo diferente da vacina.

D. Inclassificável (ou não classificável)

As informações disponíveis não permitem enquadrar o caso em nenhuma das categorias. Informações adicionais podem ser necessárias e podem estar disponíveis no futuro. Portanto, recomenda-se armazenar todas as informações do caso em um banco de dados que permita revisões periódicas para analisar a detecção de sinais.

Uma vez que cada caso tenha sido classificado, devem ser planejadas as intervenções apropriadas para cada um.

9.4 Caso de febre amarela no Peru (continuação da seção 7.6.3)

A seguir, é descrita a análise de causalidade do caso de febre amarela no Peru.

Pergunta de causalidade:

A vacina contra a febre amarela causou uma síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (doença viscerotrópica)?

I. Existem evidências robustas de outras causas?	Sim	Não	NS	NA	Observações
1. O histórico médico, o exame clínico ou os exames laboratoriais realizados nessa pessoa confirmaram outra causa?	☐	☒	☐	☐	Todos os exames complementares para determinar outra etiologia foram negativos.

II. Existe uma associação causal conhecida com a vacina ou a vacinação?	Sim	Não	NS	NA	Observações
Componentes da vacina					
1. Há evidência na literatura (publicada e revisada por pares) de que esta(s) vacina(s) pode(m) causar o evento notificado, mesmo se aplicada(s) corretamente?	☒	☐	☐	☐	Sim, este evento foi relatado em várias publicações na literatura
2. Existe plausibilidade biológica de que a vacina poderia ter causado o evento?	☒	☐	☐	☐	Sim, a vacina contém vírus vivo que, em casos muito raros, pode disseminar-se e replicar-se ativamente, especialmente em pacientes imunocomprometidos.
3. Foi realizado algum exame específico que demonstrasse o papel causal da vacina ou de qualquer um de seus ingredientes neste caso?	☒	☐	☐	☐	Sim, o vírus vacinal foi isolado em vários órgãos durante a necropsia
Qualidade da(s) vacina(s)					
4. A vacina aplicada nessa pessoa tem algum desvio de qualidade, está fora de especificação ou é falsificada?	☐	☒	☐	☐	Na avaliação dos lotes da vacina e na visita de inspeção à unidade fabril, constatou-se que não houve desvios de qualidade da vacina
Erro programático					
5. Houve erro no momento de prescrever ou recomendar o uso da vacina a esta pessoa (por exemplo, não usar vacina vencida, confirmar a identidade da pessoa, entre outros)?	☒	☐	☐	☐	Foi identificada uma neoplasia de tireoide na necropsia e a paciente apresentava diagnóstico prévio de doença autoimune
6. A vacina (ou algum de seus ingredientes) foi aplicada nesta pessoa de forma não estéril?	☐	☒	☐	☐	Não, de acordo com a verificação da técnica de administração e considerando a ausência de casos semelhantes no mesmo posto de vacinação
7. O aspecto macroscópico da vacina estava anormal (por exemplo, cor, turbidez ou presença de substâncias estranhas) no momento da aplicação?	☐	☐	☒	☐	Não havia amostra do frasco disponível no momento da investigação

8. Quando esta pessoa foi vacinada, houve erro no momento da reconstituição ou preparo da vacina por parte da pessoa que a aplicou (por exemplo: uso de produto errado ou diluente errado, mistura inadequada ou enchimento de seringa errada, entre outros)?	☐	☒	☐	☐	Não há indícios de erros desse tipo nos registros ou na inspeção presencial da técnica
9. Houve erro no manuseio da vacina aplicada nesta pessoa (por exemplo, a rede de frio foi interrompida durante o transporte, armazenamento, aplicação da vacina, etc.)?	☐	☒	☐	☐	Não há indícios de erros desse tipo nos registros ou na inspeção presencial da técnica
10. A vacina foi aplicada nesta pessoa de maneira errada (por exemplo, dose errada, local ou via de administração errados, tamanho de agulha errado, etc.)?	☐	☒	☐	☐	Não há indícios de erros desse tipo nos registros ou na inspeção presencial da técnica

Ansiedade vacinal (resposta desencadeada pelo estresse da vacinação)

11. Nesta pessoa, o evento poderia ter sido desencadeado pelo estresse da vacinação (por exemplo, reação aguda ao estresse, síndrome vasovagal, hiperventilação ou ansiedade)?	☐	☒	☐	☐	O histórico clínico não é compatível com uma reação de estresse
--	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------	--------------------------	---

Se a resposta for “Sim” a alguma das perguntas da seção II, o evento ocorreu dentro do período esperado de maior risco?

	Sim	Não	NS	NA	Observações
1. Nesta pessoa, o evento ocorreu dentro de um período de tempo razoável após a vacina ser aplicada?	☒	☐	☐	☐	A janela de risco é de 3 a 60 dias após a vacinação

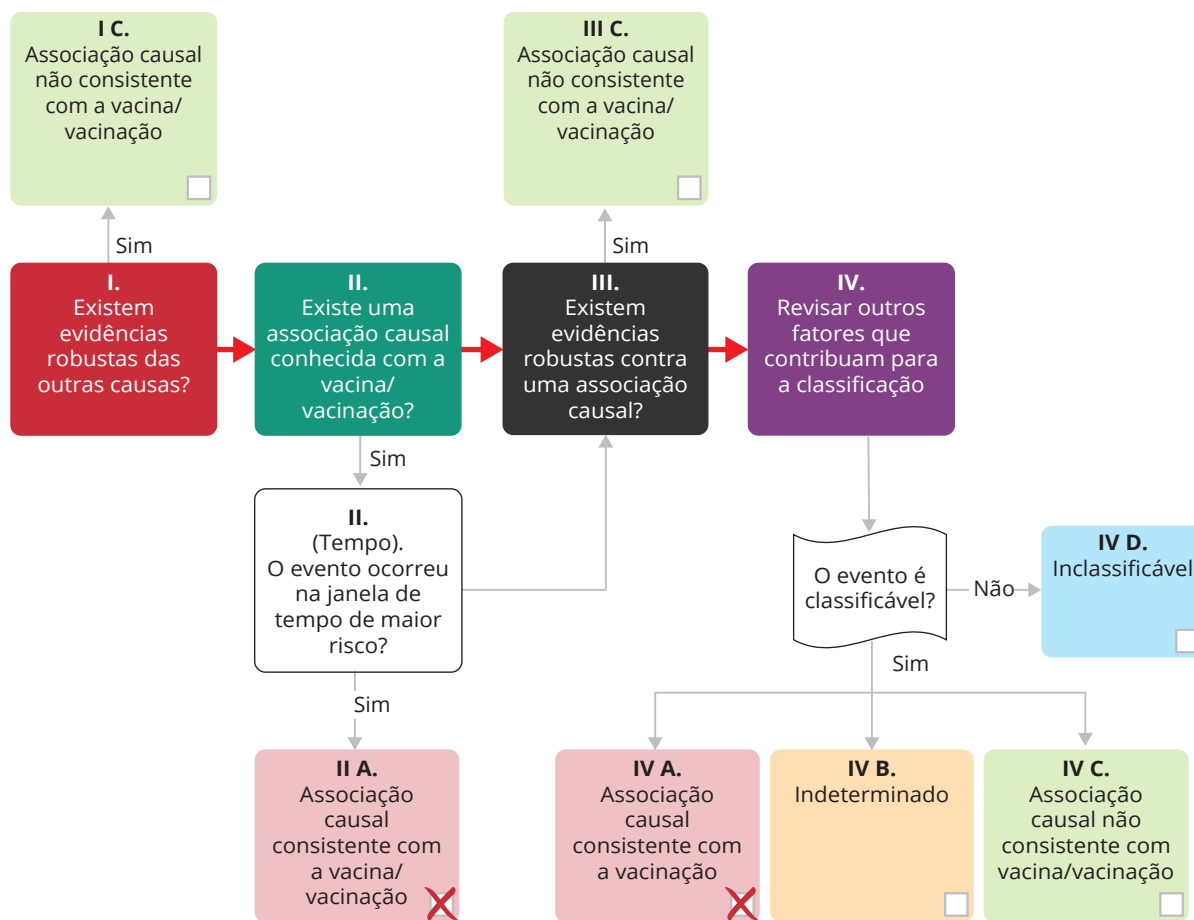
III. Existem evidências robustas contra uma associação causal?

	Sim	Não	NS	NA	Observações
1. Existe um corpo robusto de evidências publicadas (revisões sistemáticas, revisões do GACVS, entre outras) que deponha contra uma associação causal entre a vacina e o ESAVI?	☐	☒	☐	☐	Fortes evidências indicam o contrário

IV. Outros fatores que contribuem para a classificação

	Sim	Não	NS	NA	Observações
1. Nesta pessoa, o evento ocorreu no passado após receber uma dose anterior de uma vacina semelhante?	☐	☒	☐	☐	De acordo com o histórico médico
2. Nessa pessoa, um evento semelhante ocorreu no passado, independentemente de vacinação?	☐	☒	☐	☐	
3. Nesta pessoa, o evento poderia ter ocorrido independentemente da vacinação (incidência basal)?	☐	☒	☐	☐	Não há evidências de que outro problema de saúde possa ter causado a doença
4. A pessoa tinha alguma doença/afecção pré-existente ou fator de risco que pode ter contribuído para o ESAVI?	☒	☐	☐	☐	A paciente apresentava tireoidite e neoplasia tireoidiana. Embora o mecanismo não seja claro, são problemas que podem alterar a interação do sistema imunitário com o vírus da vacina
5. A pessoa estava tomando algum medicamento antes da vacinação?	☒	☐	☐	☐	Sim, ela havia recebido tratamento com iodo radioativo vários meses antes
6. A pessoa foi exposta a algum fator de risco potencial (além da vacina) antes do evento (por exemplo, alérgenos, medicamentos, fitoterápicos, etc.)?	☐	☐	☒	☐	Nem todos os movimentos da paciente foram identificados; no entanto, não foi detectada a presença de fatores de risco em seu entorno

De acordo com a análise apresentada, a tendência das evidências é a seguinte:



Classificação final:

A. Associação causal consistente com a vacina ou a vacinação.

I. Evento relacionado à vacina ou a qualquer um de seus componentes.

NS: não sabe; NA: não se aplica; ESAVI: evento supostamente atribuível à vacina ou imunização; GACVS: Comitê Consultivo Mundial de Segurança das Vacinas.

Ações e resposta à notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização e à classificação final do caso

A primeira resposta à notificação de um ESAVI é o atendimento ao quadro clínico da pessoa afetada, que dependerá do tipo de evento. Também é essencial manter uma comunicação adequada com a pessoa e seus familiares ou acompanhantes, explicar a origem do quadro clínico e apresentar claramente o balanço entre o risco e o benefício da vacinação.

Na maioria dos eventos adversos associados ao princípio ativo das vacinas, o mecanismo de ação está relacionado à resposta imune estimulada pelo contato com o antígeno da vacina ou por um efeito tóxico de algum dos componentes da vacina. O tratamento desses ESAVI envolve a modulação da resposta imune ou o tratamento sintomático enquanto se aguarda a resolução espontânea do quadro clínico.

No caso de erros programáticos, o dano é causado por problemas no procedimento de injeção ou pelas condições que devem ser atendidas antes da aplicação da vacina. O tratamento médico também é sintomático e específico para o tipo de evento; por exemplo, para tratar infecções no local da injeção, são usados antibióticos sistêmicos.

Conforme estabelecido no modelo de vigilância de ESAVI, a resposta de comunicação deve ser desenvolvida paralelamente às ações definidas neste capítulo. Mais detalhes sobre como proceder a essa resposta são apresentados no próximo capítulo.

10.1 Processo de tomada de decisão após a notificação de um evento adverso

Os processos de tomada de decisão correspondentes a cada instância após a notificação de um ESAVI são descritos a seguir.

10.1.1 Estabelecimentos de saúde

O estabelecimento de saúde deve tomar as medidas necessárias para avaliar os riscos que sejam de sua competência e implementar as ações corretivas correspondentes, bem como analisar a conformidade com todas as diretrizes e padrões nacionais para centros de vacinação publicados pelo PNI.

No caso de ESAVI graves, embora uma análise preliminar da causalidade individual possa ser realizada, as recomendações dos níveis subnacionais e nacionais superiores devem ser acatadas. O estabelecimento de saúde é o local onde são aplicadas as medidas sugeridas pelo comitê nacional de vacinação segura ou pelo PNI.

10.1.2 Nível local

Uma vez recebidos a notificação e o resultado da investigação, a secretaria municipal de saúde se encarrega de avaliar a qualidade de tais atividades, verificar se todas as informações necessárias foram coletadas e subsidiar as atividades de investigação e classificação do evento adverso, quando necessário.

A instância local também será responsável por notificar a instância subnacional ou nacional, conforme apropriado para a estrutura administrativa do país.

Em geral, a instância local se encarrega de estender a investigação ao nível extrainstitucional quando necessário e de envolver outras instituições de fiscalização de eventos de saúde pública, como os centros subnacionais de farmacovigilância e os departamentos de vigilância epidemiológica. A instância local também tem a função de investigar os conglomerados que ocorrem na comunidade ou em instituições não relacionadas ao setor da saúde.

Nos casos de óbitos em que haja suspeita de envolvimento de vacina, este nível deve verificar se os procedimentos para a realização da necropsia de acordo com os regulamentos nacionais são seguidos.

10.1.3 Programa Nacional de Imunização

O PNI deve observar de perto os resultados da vigilância de ESAVI. O objetivo é a detecção e correção precoce de erros operacionais do programa ou problemas diretamente relacionados à vacina.

Uma vez que o caso ou arquivo do caso tenha sido revisado, o nível nacional realiza uma análise quantitativa e qualitativa das notificações por meio do comitê nacional de vacinação segura, usando as ferramentas propostas neste manual.

Esse comitê emite recomendações técnicas e o programa avalia sua aplicabilidade.

As decisões do programa devem ser tomadas após deliberação entre os membros do comitê nacional de vacinação segura. As medidas em potencial dependerão dos fatores causais e contribuintes para o evento, e devem considerar os componentes do programa descritos abaixo.

Medidas relacionadas à vacina

Uma vez revisada a cadeia de distribuição da vacina, deve-se trabalhar com a ARN para recomendar ou aplicar medidas de mitigação de risco de acordo com o tipo de evento e os fatores contribuintes. Alguns exemplos:

1. Retirar a vacina envolvida do mercado.
2. Trocar o fabricante do produto afetado por um desvio de qualidade.

3. Alterar os protocolos de preservação da cadeia de frio e os suprimentos usados para esse fim, ou treinar novamente o pessoal envolvido.
4. Verificar e ajustar os protocolos de liberação de lote.
5. Intensificar a supervisão das atividades de vacinação ou da logística de abastecimento.
6. Ajustar as atividades de vigilância para melhorar a coleta de informações em casos futuros, visando corrigir os erros atuais.

Nesse momento, o programa definirá o plano de crise de acordo com o impacto do evento.

Também é necessário assegurar o fornecimento de uma nova vacina para não afetar a cobertura vacinal. É preciso fornecer orientações sobre o que fazer durante o período de contingência.

Pessoal

É preciso pensar na capacidade técnica e suficiência dos profissionais de saúde encarregados da vacinação. No contexto de uma campanha ou mutirão de vacinação, é necessária a participação de pessoal adicional; portanto, o plano da campanha deve incluir tempo e recursos para a capacitação desse novo pessoal. Além disso, é necessário realizar observação direta durante o início da campanha para identificar e corrigir erros no cumprimento dos protocolos de aplicação segura repassados durante o treinamento.

A equipe deve ser informada, com antecedência, sobre os resultados das investigações de eventos adversos e a correção de procedimentos ou novas medidas que serão aplicadas. Se necessário, devem-se fazer as recomendações necessárias sobre os aspectos

de gestão de recursos humanos necessários para a vacinação.

Estabelecimentos de saúde

As ações locais para os estabelecimentos de saúde devem abranger duas frentes de atuação. A primeira é o gerenciamento do risco de recorrência do evento notificado, e a segunda é o atendimento médico dos afetados pelo evento e por quaisquer complicações decorrentes.

Para gerenciar o risco de recorrência do evento, é necessário ter aplicado as ferramentas de análise de caso, identificado os fatores contribuintes em nível local e sugerido quais fatores externos podem afetar a ocorrência do evento.

Com esta análise, é possível avaliar o risco de recorrência do evento, bem como sua repercussão, e propor as medidas corretivas preliminares que sejam da competência do estabelecimento.

A decisão de suspender a vacinação ou o uso de um lote deve sempre ser tomada com base em recomendação nacional emitida pelo PNI ou pela ARN.

Para a prevenção de erros programáticos e atendimento médico das pessoas afetadas por tais erros, devem ser seguidas as diretrizes e orientações técnicas publicadas pelo PNI.

10.1.4 Autoridade reguladora nacional

O papel da ARN inclui o fornecimento de informações relacionadas aos dados históricos de segurança da vacina, detalhes do processo de fabricação e conformidade com as boas práticas de fabricação por parte do fabricante da vacina no país. Além disso, se necessário, a autoridade reguladora ficará encarregada

de orientar a coleta de amostras de produtos para as análises necessárias para o processo de investigação (mencionadas acima) e de realizá-las. Esse processo de análise deve ser totalmente independente dos envolvidos no evento, inclusive o fabricante da vacina.

Caso haja necessidade de retirada de lote ou vacina do mercado, caberá à ARN coordenar a intervenção em toda a cadeia de abastecimento.

Por meio das redes de autoridades reguladoras, devem ser identificados quaisquer alertas internacionais sobre uma vacina em circulação no país. Após a análise nacional, deve ser publicado um alerta nacional e as autoridades competentes devem ser notificadas para gerar um alerta internacional.

Paralelamente ao programa de imunização, a autoridade aplicará sua experiência à análise para detecção de sinais, que será realizada periodicamente e cujos achados serão compartilhados com o comitê de vigilância de ESAVI.

10.2 Ações posteriores à classificação de um evento adverso

As ações gerais a adotar, dependendo do tipo de evento adverso, são as seguintes.

Associação causal consistente com a vacina ou o processo de vacinação

A1. Evento relacionado à vacina ou a qualquer um de seus componentes

Caso o evento já seja conhecido e descrito anteriormente, deve-se providenciar o atendimento ao paciente e o acompanhamento necessário. Se for um evento não descrito anteriormente, é necessário que o comitê nacional de vacinação segura emita recomendações e tome as medidas necessárias.

Nesse caso, será avaliado em conjunto com a ARN e com o fabricante se é necessário colocar o lote em quarentena ou mesmo retirá-lo de circulação e comprar a vacina de outro fabricante.

A2. Evento relacionado a um desvio de qualidade da vacina

Se após a análise for identificado que um desvio de qualidade afetou um ou mais lotes, deve-se seguir o protocolo para retirada de circulação do lote defeituoso. Essa decisão deve ser tomada em conjunto com o comitê nacional de vacinação segura, a ARN e o patrocinador ou fabricante da vacina no país.

A ARN deve gerar um alerta e informar a OPAS para garantir que chegue a toda a Região.

A3. Evento relacionado a erro programático

É necessário revisar os procedimentos completos do programa de vacinação para identificar erros ou problemas que ocorram de forma sistemática. Embora as atividades básicas de capacitação devam sempre ser realizadas, ainda é necessário fazer a análise completa e identificar os fatores causais do problema. Por exemplo: em um mesmo posto de vacinação, são notificados dois casos de infecção de tecidos moles no local da injeção em dois meses consecutivos. Nos dois casos, a vacina foi aplicada por diferentes profissionais. A investigação revela problemas na capacitação do pessoal em técnicas de aplicação segura e também um problema de alta rotatividade do pessoal do posto de vacinação. Os contratos são muito curtos e as condições de trabalho não são adequadas, o que faz com que os contratados abandonem o emprego caso recebam uma oferta melhor. As estratégias para resolver este problema a partir do nível local devem ir além da capacitação, e sugerem a necessidade de

intervenção pelo departamento de recursos humanos da instituição envolvida.

A4. Evento por estresse ocorrido imediatamente antes, durante ou após o processo de vacinação.

Deve-se garantir que a vacinação seja realizada em um ambiente seguro e tranquilo. O Anexo A apresenta uma série de recomendações para prevenir e abordar esse tipo de evento.

B. Indeterminado

B1. A relação temporal é consistente, mas não há evidência definitiva suficiente sobre relação causal com a vacina (pode ser um evento recentemente associado à vacina ou sinal)

É necessário verificar a presença de conglomerados temporais e espaciais. Se não forem identificados de imediato, é possível que, posteriormente, sejam observadas tendências que podem ser interpretadas como sinal de uma nova associação causal ou um novo aspecto de uma associação já conhecida. Para a análise de sinais, é necessário ter um banco de dados padronizado que contenha informações de todas as notificações.

B2. Fatores determinantes para a classificação mostram tendências conflitantes a favor e contra uma associação causal com a vacinação

A documentação dos casos deve ser avaliada para garantir que não haja informações que bastariam para a classificação do evento em outra categoria. O surgimento de casos semelhantes pode forçar a reclassificação de um caso encerrado nesta categoria.

Se houver necessidade de assistência, esses casos podem ser encaminhados ao comitê nacional de vacinação segura e, se necessário, à representação da OPAS no país para apoio técnico.

C. Associação causal não consistente com a vacinação (evento coincidente)

Como para os demais eventos, a ausência de associação entre o evento e a vacina deve ser confirmada e divulgada para as pessoas vacinadas, os profissionais de saúde e a comunidade. Evidências que deponham contra uma associação com a vacina também devem ser apresentadas. As recomendações na seção de comunicação de risco devem ser seguidas para garantir a comunicação adequada da situação.

Comunicação relacionada a eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

11.1 Comunicação de risco para as equipes de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

As vacinas são aplicadas como estratégia preventiva ao longo do ciclo de vida, mas principalmente na infância, de modo que a expectativa da população quanto à sua segurança é bastante elevada. Qualquer situação percebida como sendo de risco pode ter consequências negativas para a aceitação e confiança da população. Por este motivo, é fundamental que a comunicação com o público seja a melhor possível.

Uma mensagem correta para o público-alvo no momento certo pode ter um impacto positivo e manter ou aumentar a confiança nas vacinas e a credibilidade nas autoridades de saúde ou em todos os profissionais de saúde, bem como evitar um efeito negativo na opinião do público sobre o PNI, com possível impacto sobre a

cobertura vacinal. Por outro lado, o silêncio institucional pode aumentar boatos e diminuir a credibilidade e a confiança nas autoridades e na vacinação.

As comunicações sobre a segurança da vacinação devem considerar um programa ou estratégia de comunicação contínua que permita que a confiança da população seja mantida e não se limite a respostas durante crises relacionada à segurança da vacinação. Algumas recomendações sobre a comunicação da segurança das vacinas devem ser seguidas permanentemente (41, 64, 65):

1. Manter, fortalecer ou recuperar a confiança.
2. Elaborar um plano de comunicação sobre a segurança da vacinação.

Este capítulo analisa algumas recomendações sobre o preenchimento dos relatórios de

vigilância e feedback de resultados como uma importante ferramenta de comunicação, bem como recomendações sobre a comunicação de riscos associados à incidência de um ESAVI.

Ferramentas adicionais para aprofundar a comunicação sobre a segurança da vacinação estão disponíveis no Anexo C deste manual e no manual de orientação técnica (65).

Recomendações para o preenchimento de relatórios de vigilância de casos de ESAVI e feedback de resultados

Para manter um registro e arquivo histórico dos ESAVI, cada relatório de investigação dos eventos investigados deve ser armazenado como documento oficial. Para eventos graves, deve-se elaborar um relatório extenso detalhando cada caso e explicando exaustivamente as considerações do comitê de vacinação segura.

Este guia é usado para a notificação de um caso individual ou para a notificação de outros casos relacionados. No caso de vários casos relacionados, será elaborado um único relatório com um resumo dos dados completos de cada caso e a identificação de cada um.

Em suma, o relatório deve responder integralmente às seguintes questões:

1. O que aconteceu?
2. Quem foi afetado?
3. Quando aconteceu?
4. Onde aconteceu?
5. Como aconteceu?
6. Por que aconteceu?

O conteúdo sugerido para uma notificação de caso individual é o seguinte:

1. Apresentação e introdução: deve conter os dados de identificação da instituição que gerou o relatório, o tipo de notificação, o número do ESAVI, os autores, os nomes dos membros da comissão que avaliaram o caso e quaisquer outras formalidades exigidas.
2. Resumo: um breve resumo do relatório para dar ao público uma ideia geral do que trata o documento. Pode incluir os seguintes pontos-chave:
 - Descrição do evento e suas consequências.
 - Dados de identificação do evento e relatório.
 - Metodologia da investigação.
 - Achados e resultados da investigação.
 - Análise da causalidade individual e dos fatores contribuintes.
 - Lições aprendidas e recomendações.
 - Plano de seguimento.
3. Descrição completa do evento e suas consequências.
4. Antecedentes e contexto do evento: incluir uma breve descrição da situação da vigilância de ESAVI no momento em que o evento foi identificado. Mencionar as tendências de eventos semelhantes ou conglomerados previamente identificados do mesmo evento, se o evento ocorreu no âmbito de uma campanha ou mutirão de vacinação e em que ponto estava o andamento da campanha ou mutirão no momento, entre outros dados.
5. Apresentação da equipe de investigação: nomes, filiações e resultados do processo de declaração de interesse.
6. Metodologia de investigação: descrever o processo de investigação e os métodos utilizados. Deve incluir como as informações utilizadas foram coletadas (entrevistas, análise retrospectiva de prontuários, reuniões com funcionários

de estabelecimentos de saúde, entre outros dados) e qual foi o resultado.

7. Resultados da investigação:
 - Cronologia dos eventos: linha do tempo.
 - Mecanismo de detecção e notificação.
 - Descrição da evidência do evento clínico completo e do desfecho clínico.
 - Descrição dos aspectos relacionados à vacina: tipo de vacina, fabricante, tempo de registro ou autorização de comercialização, origem, histórico de eventos adversos notificados na Região e no país, entre outros.
 - Descrição do desenvolvimento do programa na Região e das atividades de vacinação.
 - Identificação de fatores contribuintes e problemas na prestação do serviço de vacinação ou na prestação do serviço de saúde para o atendimento aos eventos.
8. Análise de causalidade: argumentação.
9. Lições aprendidas.
10. Recomendações: soluções, projeções.

Recomenda-se a elaboração de um relatório periódico agregado pelo menos a cada seis meses e sempre antes de eventos especiais, como campanhas de vacinação em massa ou após a introdução de uma nova vacina.

O objetivo desses relatórios é apresentar o estado da segurança vacinal no país, o estado da vigilância e apoiar a tomada de decisão em todos os níveis para a melhoria permanente do sistema de segurança vacinal.

O conteúdo sugerido deste relatório periódico e agregado de casos é o seguinte:

- Apresentação.
- Atualização resumida da situação atual do programa de imunização.
- Descrição dos eventos relevantes que ocorreram desde o último relatório.
- Apresentação dos indicadores de vigilância de ESAVI e caracterização completa do comportamento dos eventos.
- Apresentação de casos especiais: resposta e recomendações.
- Recomendações completas derivadas da análise.
- Apresentação da avaliação da qualidade e monitoramento da qualidade do sistema.
- Conclusões.

Além do relatório, é necessário trabalhar com a equipe de comunicação para desenvolver outras estratégias de feedback e comunicação sobre o seu trabalho e sobre os achados do sistema de vigilância de ESAVI, mesmo quando não se trata de um evento especial ou de risco.

11.2 Estratégia de comunicação em caso de eventos de risco

Conforme visto no modelo de vigilância, as atividades de comunicação se sobrepõem às atividades de vigilância. A Figura 8 descreve as três fases da estratégia permanente para desenvolver um plano de comunicação de risco.

Este plano permite o desenvolvimento de ferramentas para enfrentar situações de crise que possam surgir, inclusive o surgimento de um ESAVI. A equipe e a comunidade estarão preparadas para enfrentar as situações que envolvam um ESAVI e saberão responder de forma coordenada a diversos eventos que possam comprometer o funcionamento do programa de imunização.

FIGURA 8. Fases da estratégia de comunicação diante de uma crise relacionada à vacinação



Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Escritório Regional para a Europa. Vaccine crisis communication manual. Copenhagen: OMS. No prelo.

As três fases do plano de comunicação de risco em caso de ESAVI são descritas abaixo.

11.2.1 Fase de preparação: prevenção e preparação da comunicação e resposta a eventos relacionados à vacinação

O processo de comunicação deve ser permanente para manter a confiança na segurança das vacinas e da vacinação. Sugere-se manter comunicação constante com a mídia e propor uma estratégia permanente nas redes sociais que forneça ferramentas sobre a percepção de risco que a população tem sobre vacinas e vacinação (65, 66). Os benefícios das vacinas também devem ser comunicados para manter a confiança nelas elevada.

Para esta fase, sugerem-se as seguintes atividades:

1. Conhecer a evidência:
 - Compreender os determinantes da comunicação da segurança da vacinação: é importante considerar que existe uma lacuna na percepção de risco entre os profissionais de saúde e a população em geral.
 - Monitorar a percepção pública: detectar preocupações, dados históricos, opinião pública e informações de redes sociais. Algumas ferramentas recomendadas para o monitoramento são comunicados de imprensa, pesquisas de opinião, pesquisas científicas, vigilância de

boatos, monitoramento de redes sociais e informações advindas dos profissionais de saúde.

2. Trabalhar com as partes interessadas:

- Criar um mapa de atores: nesta fase, isso permite o planejamento de mensagens e a operacionalização de recursos de forma eficiente. É importante mencionar que tanto os atores que colaboram quanto os que obstaculizam devem ser identificados (66).
- Construir alianças estratégicas com influenciadores da mídia e grupos da sociedade civil.

3. Estabelecer um mecanismo de resposta: em caso de crise, sugere-se a constituição de um grupo de trabalho com os atores identificados na etapa anterior.

Recomenda-se então:

- Ser claro a respeito dos papéis de cada ator no caso de um evento relacionado à vacinação. É preciso designar um porta-voz oficial e uma equipe de apoio à mídia. O porta-voz geralmente será um funcionário de alto nível (um ministro ou quem quer que seja nomeado como porta-voz oficial), capaz de tomar decisões e que conquiste a confiança do público. É preciso informar e capacitar todo o pessoal do programa de imunização e da vigilância de ESAVI sobre como responder.
- Identificar situações e cenários em potencial, antecipar-se às questões que podem ser colocadas naquele momento e prever qual poderá ser a fonte de informação para responder a essas questões e o tipo de informação que será necessária.
- Em situações especiais como campanhas ou mutirões de vacinação, informar sobre os riscos potenciais

da administração da vacina nesta situação e definir mensagens informativas a serem difundidas pela mídia.

- Alocar uma parte do orçamento de atividades do programa de imunização para capacitação, planejamento e resposta a crises.
- Capacitar o pessoal: sugere-se que as equipes recebam treinamento contínuo em gestão de crises de comunicação.
- É altamente recomendável desenvolver um manual ou guia para a mídia. Também é muito útil incluir na equipe um jornalista ou comunicador com experiência em comunicação de risco à saúde em programas nacionais de imunização.
- Preparar mensagens gerais e específicas para cada vacina.

A mensagem

Ao elaborar o plano, devem ser preparadas mensagens-chave que consistam em frases curtas e claras; se o público-alvo for a população geral, não utilizar linguagem técnica. Pode-se utilizar linguagem técnica se o público-alvo for de especialistas, profissionais de saúde ou cientistas e sua colaboração for necessária para difundir a mensagem.

A participação dos principais atores interessados, inclusive a comunidade, permitirá adaptar, avaliar e validar a mensagem preparada, bem como prever seu possível impacto.

Dependendo do tipo de associação causal que se aplique ao evento, as mensagens podem ser específicas para a situação:

1. Associação causal consistente com a vacina ou o processo de vacinação:

- As vacinas apresentam riscos mínimos associados ao princípio ativo, ao processo de fabricação e à sua aplicação (cabe ressaltar que este último risco só é mínimo se as boas práticas de vacinação forem respeitadas). Esses riscos são muito menores do que o risco de pessoas não vacinadas pegarem a doença.
 - O processo de fabricação e aprovação das vacinas é muito rigoroso; isso ajuda a minimizar erros que poderiam prejudicar as pessoas. A vigilância é o primeiro passo para corrigir esses erros.
 - Os profissionais de saúde podem cometer erros durante a aplicação de uma vacina. A vigilância desses erros, a promoção de boas práticas de vacinação e o treinamento contínuo ajudam a evitar erros futuros.
2. Associação causal indeterminada:
 - As informações obtidas a partir do evento observado não permitem estabelecer sua causa; assim mesmo, as autoridades estão trabalhando para minimizar a possibilidade de que a vacina seja o problema.
 3. Associação causal não consistente com a vacina ou a vacinação:
 - Todos os testes descartaram qualquer papel da vacina ou do processo de aplicação de qualquer vacina.
 - O evento foi causado por uma peculiaridade do paciente.
 2. Quando alguma ação for exigida do público, destaque o valor dela.
 3. Destaque o aspecto humano da situação. É preciso pensar em como conectar o público com a situação. Mensagens emocionais com narrativas pessoais são preferíveis.
 4. Mensagens mais técnicas podem ser preparadas para divulgação a profissionais de saúde treinados.
 5. Escolha bem o design gráfico das mensagens ou dos materiais que serão usados para responder. Recomenda-se investir recursos suficientes na proposta gráfica.
 6. Se a mensagem for divulgada periodicamente, é recomendável incluir um logotipo ou ícone que identifique todas as mensagens do mesmo teor.
 7. Em suma, a mensagem deve ser: concisa, sem muita linguagem técnica e siglas, com frases que incitem à ação – destacando o que pode ser feito em vez do que não pode ser feito (mensagem positiva) – e curta, com uma frase memorável e específica que possa ser pronunciada em 15 segundos.
 8. Ensine o público a construir resiliência: aumentar a conscientização sobre os grandes benefícios e pequenos riscos associados à imunização e às doenças imunopreveníveis.
 9. Monitore e avalie eventos

Recomendações para construir mensagens-chave

1. Não sobrecarregue o público com muitas informações. Defina duas ou três mensagens principais e alguns fatos específicos para destacar.

Durante o trabalho, é importante monitorar e avaliar eventos que tenham potencial de se transformar em crises (Figura 9), como ESAVI, publicações e discussões sobre segurança vacinal e mudanças nos calendários de vacinação. Com base nessa avaliação, pode-se identificar a resposta apropriada.

Os eventos podem ser classificados de acordo com sua potencial repercussão: pouca, média ou grande. Cada uma

FIGURA 9. Resumo do processo sugerido para responder adequadamente a um evento que pode prejudicar a confiança nas vacinas



Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Escritório Regional para a Europa. Vaccine crisis communication manual. Copenhagen: OMS. No prelo.

dessas categorias requer uma resposta diferente. É necessário selecionar as fontes de informação adequadas para compilar os detalhes do evento. As equipes de vigilância de ESAVI que atuam no Ministério da Saúde, no instituto de saúde pública ou na ARN devem ser a fonte primária de informação oficial. A participação de profissionais de comunicação no comitê nacional de vacinação segura antes mesmo do surgimento de qualquer evento pode permitir que eles entendam muito bem

a situação de risco quando ela ocorrer, facilitar o planejamento da comunicação e orientar o restante da equipe de vigilância.

Uma vez caracterizado o problema, deve-se definir a repercussão que ele pode ter, com base nos fatores que podem afetar o nível de atendimento necessário, tais como:

1. Incerteza quanto à causalidade do evento.
2. Eventos graves, muito temidos, dramáticos ou memoráveis por qualquer motivo despertam emoções ou medos.

3. População envolvida: o risco do evento é maior se ocorrer em crianças ou gestantes.
4. Se faz parte de uma campanha ou mutirão de vacinação e se foi aplicada uma estratégia de prevenção adequada.
5. Se a vacina envolvida é relativamente nova.
6. Se é um evento ou vacina de especial interesse para um público especial ou muito grande.
7. Se for um boato: qual é o nível de credibilidade?

Uma vez que o plano de comunicação permanente inclui o monitoramento de eventos, é possível que uma potencial crise seja detectada; é necessário ter pessoal treinado para esta tarefa.

Definir se o evento merece ou não ser comunicado

Em geral, eventos de pouca repercussão devem ser comunicados apenas à população afetada, e exigem acompanhamento da evolução da confiança no programa. A maioria desses eventos é registrada e notificada em relatórios periódicos, que devem ser públicos. Os eventos de média repercussão devem ser monitorados e ensejar intensificação da fase de preparação. Por outro lado, eventos de grande repercussão exigem uma resposta imediata e de alto nível. Nesse caso, deve-se proceder diretamente à fase de implementação. A avaliação do contexto também pode afetar a decisão de comunicar ou não comunicar. Por exemplo, se um evento não grave ocorre em um momento de estresse político para o país, talvez o mais prudente seja confirmar sua causalidade ou aguardar para comunicá-lo no momento adequado.

O plano de comunicação deve ser divulgado rapidamente, e a resposta deve ser estabelecida o mais rápido possível, antes

que a velocidade do desenrolar dos eventos ultrapasse a capacidade de resposta.

11.2.2 Fase de implementação

O plano de comunicação precisa ser difundido rapidamente. O conteúdo do plano pode ser o seguinte (40):

1. Antecedentes.
2. Metas.
3. Objetivos.
4. Público.
5. Mensagens.
6. Estratégia.
7. Prazo.
8. Orçamento.
9. Monitoramento.
10. Avaliação.

Etapas da fase de implementação

1. Coordenar e engajar: nesta fase, o grupo de trabalho deve se reunir imediatamente e estabelecer um mecanismo de coordenação, incluindo os técnicos da área de imunização e, idealmente, atores que apoiem a gestão da comunicação. Este mecanismo permite que todos os atores tenham uma voz unificada e que as mensagens comunicadas ao público estejam alinhadas com o plano de comunicação.
2. Criar a resposta e implementar a estratégia: nesta fase, inicia-se a seleção do público-alvo; as mensagens previamente desenvolvidas são adaptadas a cada tipo de público e são selecionados os meios de divulgação apropriados.
3. Compartilhar informações: um porta-voz é designado e treinado em técnicas de diálogo com a mídia. Quando não for possível contar com um porta-voz dedicado, existe a opção de emitir

- comunicados e declarações por escrito, após análise e aprovação pela equipe.
4. É preciso antecipar-se às perguntas e cenários da mídia e da comunidade e gerar estratégias de comunicação adequadas (65).
 5. Toda ação, seja uma entrevista, uma declaração ou uma entrevista coletiva, deve ser precedida de uma fase de preparação. Para mais informações a respeito das recomendações gerais e comuns para essas estratégias, sugere-se consultar o manual de diretrizes técnicas para a comunicação de crises relacionadas à segurança das vacinas (65).
 6. Se não houver informações suficientes ou não houver informação nenhuma, devem-se considerar as seguintes ações:
 - Manter e espelhar a confiança. Se algo for desconhecido, deve-se dizer isso. Ser transparente e tranquilizar a população – por exemplo: “Estamos estudando essa situação e assim que tivermos a resposta, comunicaremos a vocês pelos canais oficiais, que são os seguintes...”.
 - Não dizer nada que não possa ser embasado em evidências e não fazer promessas se não tiver absoluta certeza de que podem ser cumpridas.
 - Ser completamente honesto.
 - Demonstrar empatia com a situação. Certificar-se de que todas as medidas possíveis foram tomadas para resolver a situação e fornecer informações oportunas.
 - Não se esquecer de mencionar e insistir no benefício da vacinação em comparação aos óbitos e doenças evitadas.
 - Fornecer informações sobre os antecedentes da vacina e do programa de imunização.

- Definir o momento e a data em que mais informações serão fornecidas ao público.
- Agradecer pela paciência e pela participação, principalmente caso seja necessária alguma ação por parte da população.

Se o tempo permitir, deve-se avaliar a qualidade e o efeito projetado das mensagens preparadas antes de divulgá-las.

Deve-se realizar um seguimento permanente do plano de comunicação e de quaisquer barreiras ou imprevistos identificados, os quais devem ser considerados no orçamento da estratégia.

Foram identificados seis determinantes da confiança do público, que se encontram descritos na Figura 10.

Os meios de divulgação

É preciso entender que os meios de comunicação têm interesses particulares e espaços para vender; portanto, o volume de audiência gerado por suas mensagens é sempre a prioridade. Consequentemente, o fracasso do programa de imunização ou da campanha de vacinação pode ser tão atraente quanto o seu sucesso. Além disso, a forma como a mensagem é apresentada pode aumentar seu efeito negativo sobre o público.

As orientações do programa de vacinação podem ser essenciais, assim como a confiabilidade do meio que veicula a mensagem. Da mesma forma que podem destruir a confiança no programa, os meios de comunicação podem ser aliados importantes na minimização de riscos em uma situação de crise.

Os meios usados para transmitir a mensagem dependerão do país e do nível

FIGURA 10. Determinantes da confiança do público em uma comunicação de crise

C apacidade	Demonstrar que se possui o conhecimento necessário para lidar com uma crise.
O bjatividade	A informação e as ações para abordar a crise não devem ser afetadas por conflitos de interesses.
T ransparência	É fundamental que a comunicação seja transparente, honesta e aberta. Não devem ser ocultados fatos.
I nclusividade	Considerar todas as opiniões relevantes.
C oerência	Todas as estratégias de comunicação devem estar coordenadas e alinhadas, com base nas diferenças contextuais e culturais.
E mpatia	O diálogo deve ser bidirecional, considerando as preocupações sobre a segurança das vacinas e da vacinação e enfatizando o bem-estar individual e da população.

Fonte: Adaptado de Renn O. Risk communication: insights and requirements for designing successful communication programs on health and environmental hazards. In: Heath RL, O'Hair HD (eds.). Handbook of risk and crisis communication. Nova York: Routledge; 2008:81-99.

subnacional que está sendo discutido. Para isso, é preciso identificar os meios de comunicação mais utilizados no país e aprender a usar essa plataforma para transmitir a mensagem.

No início de uma crise ou situação de alto impacto, é possível que se disponha de poucas informações, mas é necessário divulgá-las rapidamente para evitar a geração ou disseminação de boatos. Deve-se esclarecer quais são as características das informações fornecidas e quando mais detalhes poderão ser fornecidos. Em geral, as opiniões dos especialistas neste ponto tendem a ter mais credibilidade do que a opinião de uma instituição oficial.

Ao selecionar o tipo de meio de divulgação a utilizar, devem ser consideradas as características particulares de cada um, seus atributos e seus custos.

Existem diversas ferramentas e canais de comunicação; para conhecê-los melhor, recomenda-se consultar o manual de orientação técnica acima referido (65).

É importante trabalhar na proposta gráfica. Devem ser apresentados gráficos que representem a relação risco-benefício das vacinas, e nos quais os riscos de contrair a doença naturalmente estejam claramente indicados. Os infográficos costumam ser muito úteis.

Participar de discussões sobre a segurança da vacinação na mídia de massa pode criar uma falsa sensação de igualdade de posições. É preferível não participar desse tipo de debate, pois a população pode se confundir.

Monitoramento e avaliação durante a aplicação

O monitoramento consiste nas atividades de medição que são desenvolvidas no decorrer da estratégia de comunicação, e a avaliação é um processo estruturado que normalmente ocorre no final da fase de implementação e que permite conhecer a eficácia da estratégia, os custos reais e aprender para eventos futuros.

O monitoramento deve incluir não apenas indicadores do andamento da aplicação em termos de tempo e custos, mas também o acompanhamento da evolução da opinião pública e midiática sobre a vacinação, além de detectar boatos ou mensagens erradas que exijam resposta.

Para a realização das atividades de avaliação, o mais importante é definir claramente os critérios de avaliação e assegurar que sejam realistas, plausíveis e específicos.

Gestão de uma situação de crise midiática que envolva o programa de imunização

Uma crise é uma situação em que existe uma perda real ou potencial de confiança numa vacina ou no programa de vacinação e que é desencadeada por uma informação relativa a um ESAVI (66).

Como mencionado antes, as crises devem ser previstas e um plano inicial que permita uma resposta imediata deve ser considerado nos primeiros estágios. Em geral, as mesmas atividades descritas para

a comunicação de risco devem ser seguidas. Algumas recomendações específicas para a gestão de crises:

1. Preparar-se para o pior cenário e desenvolver estratégias de resposta:
 - Definir ações preventivas para mitigar o efeito de um evento por meio do monitoramento da mídia e da utilização das alianças estratégicas desenvolvidas.
 - Aplicar ações de mitigação – ou seja, agir logo para evitar que a situação piore.
2. As primeiras ações a desenvolver são:
 - Reforçar as mensagens-chave e declarações claras (o que dependerá do contexto cultural), por exemplo:
 - a) “Alocamos todos os recursos necessários para a investigação desta infeliz ocorrência e estamos fazendo tudo o que podemos para descobrir os motivos o mais rápido possível.”
 - b) “Implementamos um plano de resposta à crise”.
 - Elaborar uma lista de perguntas e respostas frequentes.
 - Elaborar uma lista de especialistas não filiados ao programa nem ao governo que podem ser uma fonte confiável de informações.
 - Elaborar uma lista de contatos na mídia e um registro das ligações e contatos realizados.
 - Elaborar uma lista de todos os atores que devem ser informados, incluindo os canais de informação adequados para cada um.
 - Certificar-se de que os órgãos do governo conhecem e apoiam o plano definido.

- Definir e atribuir funções e responsabilidades, bem como colaborações.
- Estabelecer canais de comunicação com a mídia e definir a periodicidade das mensagens e os mecanismos pelos quais serão veiculadas.
- Acompanhar os noticiários, redes sociais e jornais para conhecer o estado da comunicação e a percepção do público.

Exemplo de caso: crise de comunicação na Colômbia

Em 3 de junho de 2014, o Instituto Nacional da Colômbia foi notificado sobre um possível surto de causa desconhecida. Foi relatado que 15 meninas com idades entre 11 e 17 anos haviam sido atendidas no hospital municipal de Carmen de Bolívar com sintomas semelhantes, como taquicardia, dispneia e parestesia nas mãos e pernas, após a aplicação da vacina contra o papilomavírus humano (HPV). Durante a investigação de campo, o número de casos aumentou progressivamente para 517 casos notificados com sintomas semelhantes nos primeiros seis meses após o relato inicial. A notícia se espalhou pelas redes sociais, televisão, rádio e jornais, e os casos aumentaram com a atenção da mídia. Durante a investigação do evento, foram realizadas avaliações clínicas abrangentes dos pacientes e incluída a participação de especialistas em neurologia, toxicologia e psiquiatria. Um estudo de caso-controle também foi realizado na área para avaliar a associação com múltiplos fatores de risco potenciais. Foram realizadas consultas nacionais e internacionais sobre a segurança da vacina. Em última instância, não foi encontrada associação alguma entre a vacina e os sintomas.

Perante o impacto massivo na sociedade, as instituições governamentais desenvolveram

várias atividades de comunicação, tais como o apoio à resposta de comunicação local pelo Ministério da Saúde, a criação de um grupo de coordenação de resposta em nível nacional, a criação de alianças com sociedades científicas e com os meios de comunicação e o apoio a esses meios na divulgação de reportagens sobre a situação no município. Além disso, houve a participação direta do ministro da Saúde e de lideranças do setor público da área, que responderam às necessidades e reclamações da comunidade. Uma equipe de apoio permanente no município, coordenada pelo Ministério da Saúde, monitorou a situação em nível local e apoiou a coordenação da implementação das estratégias propostas em âmbito central pelas autoridades locais.

Além das atividades de comunicação, foram aplicadas estratégias de bem-estar social para a população em geral e estratégias de saúde mental para populações vulneráveis.

A divulgação das notícias do evento em nível nacional e internacional teve efeitos importantes na cobertura vacinal, que diminuiu no país e em alguns países da América Latina.

O Escritório Regional da OMS para a Europa desenvolveu uma lista de verificação para avaliar se um sistema de saúde está preparado ou não para tais situações (Anexo C).

11.2.3 Fase de avaliação

Nesta fase, a resposta de comunicação à crise relacionada à vacina deve ser avaliada para identificar as lições aprendidas, determinar se as metas e objetivos definidos no início foram atingidos e analisar quais ações poderiam ser tomadas para obter melhores resultados no futuro.

Cabe reconhecer que nem sempre será fácil avaliar se a meta de manter ou fortalecer a confiança na vacinação foi alcançada.

Deve-se prestar atenção especial aos seguintes itens:

1. Coordenação com o grupo de resposta à crise e outros atores-chave.
2. Elementos relacionados à transparência e comunicação com o público.
3. Compreensão das perspectivas públicas e do público.
4. Escolha e eficácia do canal ou canais de comunicação utilizados.

Embora a crise relacionada à vacina possa já ter passado e ter sido gerenciada de maneira eficaz, a fase de preparação para uma potencial crise futura deve começar. Isso significa que todos os interessados relevantes devem estar cientes de seus papéis e continuar a monitorar a percepção pública das vacinas.

Avaliação

Nesta fase, sugere-se às equipes que avaliem seu sucesso ou eficácia na gestão da crise – especialmente se conseguiram manter ou reconquistar a confiança do público. A seguir, são apresentadas algumas perguntas que podem orientar essa fase (Quadro 13).

Compartilhar as lições aprendidas

Elaborar um relatório com as principais conclusões, lições e boas práticas, bem como elementos positivos e negativos que foram registrados durante a gestão da crise, e compartilhá-lo com o grupo de resposta e outros atores-chave relevantes.

Revisar e fortalecer o plano de comunicação de crise

Certificar-se de incorporar as lições aprendidas e as boas práticas identificadas no processo de avaliação como um plano de correção de comunicação de crise para otimizar a resposta a crises futuras.

QUADRO 13. Perguntas orientadoras para a fase de avaliação

FEEDBACK E AVALIAÇÃO GERAL
1. Quão bem-sucedido foi o gerenciamento da crise? 2. A resposta geral à crise foi eficaz? 3. Foi implantada de maneira oportuna e rápida? 4. O objetivo geral de comunicação foi alcançado? 5. Quais fraquezas foram identificadas? 6. No caso de uma nova crise relacionada à vacina, o que poderia ser melhorado, e como? 7. As populações vulneráveis ou deficientes foram consideradas de forma apropriada? 8. Havia um orçamento dedicado para a gestão de crises relacionadas a vacinas, incluindo, se necessário, recursos humanos adicionais? Em caso afirmativo, os recursos disponíveis foram suficientes?
GRUPO DE TRABALHO DE COMUNICAÇÕES SOBRE IMUNIZAÇÃO E GESTÃO DE ATORES RELEVANTES
1. O grupo de resposta à crise (ou um mecanismo de resposta diferente) foi estabelecido a tempo? 2. Todos os atores-chave estiveram envolvidos? 3. Os atores-chave foram informados de maneira apropriada durante todas as fases do processo? 4. Os atores-chave foram responsivos e atuaram de acordo com suas responsabilidades e funções? 5. Foi percebido algum conflito de interesses entre os atores-chave envolvidos? 6. Como a equipe poderia estar mais bem preparada para uma crise futura? (Por exemplo, planejar treinamentos específicos).
RELACIONAMENTO COM O PÚBLICO
1. O público foi informado de maneira oportuna e transparente? 2. As preocupações e medos do público foram devidamente considerados? 3. As preocupações e medos do público foram monitorados de forma adequada durante todas as fases do processo? 4. Foi aplicada uma estratégia de comunicação bidirecional em cada etapa do processo? 5. Todos os atores-chave responderam adequadamente aos questionamentos da mídia? 6. A equipe foi capaz de responder de forma eficaz às preocupações do público?

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Escritório Regional para a Europa. Vaccine crisis communication manual. Copenhagen: OMS. No prelo.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Plan de Acción Mundial sobre Vacunas 2011-2020 [Internet]. Genebra: OMS; 2013. Disponível em espanhol em https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85398/9789243504988_spa.pdf.
2. Organização Mundial da Saúde. Immunization Agenda 2030 [Internet]. Genebra: OMS; 2020 [consultado em 6 de junho de 2020]. Disponível em inglês em <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>.
3. Organização Mundial da Saúde. Data, statistics and graphics [Internet]. 2020 [consultado em 6 de junho de 2020]. Disponível em inglês em <https://www.who.int/data/gho/data/themes/immunization>.
4. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey. EBioMedicine [Internet]. 2016 [consultado em 16 de fevereiro de 2019];12:295-301. Disponível em inglês em <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235239641630398X>.
5. Organização Pan-Americana da Saúde. Herramienta mundial de la OMS para la evaluación de los sistemas regulatorios nacionales de productos médicos [Internet]. Washington (DC): OPAS; 2020. Disponível em espanhol em https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52851/OPSHSMT200001_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
6. Organização Mundial da Saúde. A system for the prequalification of vaccines for UN supply [Internet] [consultado em 5 de janeiro de 2021]. Disponível em inglês em https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_system/en/.
7. Organização Pan-Americana da Saúde. Procedimientos operativos del Fondo Rotatorio de la OPS. Washington (DC): OPAS; 2015. Disponível em espanhol em <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/RF-OperatingProcedures-s.pdf>.
8. Organização Mundial da Saúde. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines [Internet] [consultado em 5 de janeiro de 2021]. Disponível em inglês em https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/vaccines_packaging_guidelines2019/en/.
9. Organização Mundial da Saúde. Lot release of vaccines by NRAs/NCLs [Internet]. [consultado em 6 de janeiro de 2021]. Disponível em inglês em https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/lot_release/en/.
10. Maure CG, Dodoo AN, Bonhoeffer J, Zuber PLF. The Global Vaccine Safety Initiative: enhancing vaccine pharmacovigilance capacity at country level. Bull World Health Organ [Internet]. 2014 [consultado em 26 de fevereiro de 2019];92(9):695-6. Disponível em inglês em <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/92/9/14-138875.pdf>.
11. Organização Mundial da Saúde. Comunicación de riesgos en emergencias de salud pública: directrices de la OMS sobre políticas y prácticas para la comunicación de riesgos en emergencias (CRE). Genebra: OMS; 2018. Disponível em espanhol em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272852>.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Preceded by: Abbas AK. Cellular and molecular immunology. Filadélfia: Saunders; 2014.
13. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol Rev [Internet]. 1993 [consultado em 26 de fevereiro de 2019];15(2):265-302. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174658>.
14. Rockwell PG. Vaccine science and immunization guideline: a practical guide for primary care. Nova York: Springer; 2017.
15. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020;580(7805):576-577. Disponível em inglês em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346146/>.

16. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Immunology and Vaccine-Preventable Diseases. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases [Internet]. 13ª ed. Washington (DC): Public Health Foundation; 2015 [consultado em 27 de fevereiro de 2019]:8. Disponível em inglês em <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf>.
17. Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês em https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aeft_surveillance/en/.
18. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. WWER. 2012;87(30):281-7. Disponível em inglês em https://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/jun_2012/en/.
19. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, Branch E. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Atlanta: CDC; 2015. Disponível em inglês em <https://books.google.com/books?id=uCI9rgEACAAJ>.
20. Organização Mundial da Saúde. Training manual [Internet]. Copenhagen: OMS; 2017. Disponível em inglês em http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/351927/WHO-Vaccine-Manual.pdf.
21. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP contraindications guidelines for immunization: recommendations [Internet]. [consultado em 29 de maio de 2020]. Disponível em inglês em <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>.
22. Vilajeliu A, García-Basteiro AL, Goncé A, Bayas JM. Vacunación integral en la embarazada. Progresos de Obstetricia y Ginecología. 2014;57(2):88-96.
23. Institute of Medicine. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Stratton KR. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington (DC): National Academies Press; 2012.
24. Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprianou S, et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. Vaccine [Internet]. 2018;36(2):299-305. Disponível em inglês em <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.017>.
25. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, MacDonald N, Law B, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet. 2009;374(9707):2115-22.
26. Organização Mundial da Saúde. Regulamento Sanitário Internacional (2005). Genebra: OMS; 2008. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/regulamento-sanitario-internacional/arquivos/7181json-file-1>.
27. Izurieta HS, Zuber P, Bonhoeffer J, Chen RT, Sankohg O, Laserson KF, et al. Roadmap for the international collaborative epidemiologic monitoring of safety and effectiveness of new high priority vaccines. Vaccine [Internet]. 2013 [consultado em 15 de julho de 2020];31(35):3623-7. Disponível em inglês em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707171/>.
28. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Manual de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Cidade do México: Secretaria de Saúde do México; 2014.
29. McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, Belongia EA, Lee GM, Glanz JM, et al. The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. Vaccine [Internet]. 2014 [consultado em 28 de fevereiro de 2019];32(42):5390-8. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108215>.
30. Baker MA, Nguyen M, Cole D V., Lee GM, Lieu TA. Post-licensure rapid immunization safety monitoring program (PRISM) data characterization. Vaccine [Internet]. 2013 [consultado em 28 de fevereiro de 2019];31:K98-112. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331080>.

31. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* [Internet]. 2015 [consultado em 28 de fevereiro de 2019];33(36):4398-405. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209838>.
32. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). CIOMS guide to active vaccine safety surveillance [Internet]. Genebra: OMS; 2017. Disponível em inglês em <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>.
33. Organização Mundial da Saúde. Global Vaccine Safety Initiative: terms of reference. Genebra: OMS; 2013. Disponível em inglês em <https://www.who.int/publications/m/item/gvsi-terms-of-reference>.
34. Izurieta H, Horne D, Walderhaug M, Hsu H, Sutherland A, Ball R. Statistical, epidemiological, and risk-assessment approaches to evaluating safety of vaccines throughout the life cycle at the Food and Drug Administration. *Pediatrics*. 2011;127(Supplement):S31-8.
35. Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals* [Internet]. 2012 [consultado em 16 de fevereiro de 2019];40(5):393-7. Disponível em inglês em <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104510561200108X>.
36. Bravo-Alcántara P, Pérez-Vilar S, Molina-León HF, Sturkenboom M, Black S, Zuber PLF, et al. Building capacity for active surveillance of vaccine adverse events in the Americas: a hospital-based multi-country network. *Vaccine*. 2018;36(3):363-70.
37. Guillard-Maure C, Elango V, Black S, Perez-Vilar S, Castro JL, Bravo-Alcántara P, et al. Operational lessons learned in conducting a multi-country collaboration for vaccine safety signal verification and hypothesis testing: The global vaccine safety multi country collaboration initiative. *Vaccine*. 2018;36(3):355-62.
38. El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Clará W, Guzmán-Saborío G, Elas M, Mejía H, et al. Pilot to evaluate the feasibility of measuring seasonal influenza vaccine effectiveness using surveillance platforms in Central-America, 2012. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 [consultado em 15 de julho de 2020];15(1). Disponível em inglês em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184659/>.
39. Sofia Arriola C, El Omeiri N, Azziz-Baumgartner E, Thompson MG, Sotomayor-Proschle V, Fasce RA, et al. Influenza vaccine effectiveness against hospitalizations in children and older adults: data from South America, 2013–2017. A test negative design. *Vaccine X* [Internet]. 2019 [consultado em 15 de julho de 2020];3. Disponível em inglês em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867577/>.
40. Organização Mundial da Saúde. Crisis Communications Plan Template. PIP Framework. 2017. Genebra: OMS; 2107. Disponível em inglês em https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/333140/VSS-crisis-comms-plan.pdf.
41. Gidudu JF, Shaum A, Habersaat K, Wilhelm E, Woodring J, Mast E, et al. An approach for preparing and responding to adverse events following immunization reported after hepatitis B vaccine birth dose administration. *Vaccine* [Internet]. 2019. Disponível em inglês em <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X19309326>.
42. Lambach P, Hombach J, Ortiz JR. A global perspective of maternal influenza immunization. *Vaccine* [Internet]. 2015 [consultado em 9 de setembro de 2019];33(47):6376-9. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319068>.
43. Fulton TR, Narayanan D, Bonhoeffer J, Ortiz JR, Lambach P, Omer SB. A systematic review of adverse events following immunization during pregnancy and the newborn period. *Vaccine* [Internet]. 2015 [consultado em 9 de setembro de 2019];33(47):6453-65. Disponível em <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X15011706>.

44. Cassidy C, MacDonald NE, Steenbeek A, Ortiz JR, Zuber PLF, Top KA. A global survey of adverse event following immunization surveillance systems for pregnant women and their infants. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2016 [consultado em 9 de setembro de 2019];12(8):2010-6. Disponível em inglês em <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1175697>.
45. Stuurman AL, Riera M, Lamprianou S, Perez-Vilar S, Anderson SA, Mangtani P, et al. Vaccine safety surveillance in pregnancy in low- and middle-income countries using GAIA case definitions: a feasibility assessment. *Vaccine*. 2018;36(45):6736-43.
46. Kochhar S, Clarke E, Izu A, Emmanuel Kekane – Mochwari K, Cutland CL. Immunization in pregnancy safety surveillance in low and middle-income countries – field performance and validation of novel case definitions. *Vaccine*. 2019;37(22):2967-74.
47. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, Chen RT, Duclos P, Heijbel H, et al. The Brighton Collaboration: creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, eds. Rockville (MD); 2005.
48. Pless R, Heininger U, Wise R, Jefferson T, Bentsi-Enchill A, Bonhoeffer J, et al. Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in surveillance systems. *Vaccine*. 2008;27(16):2289-97.
49. Whittembury A, Ramirez G, Hernández H, Ropero AM, Waterman S, Ticona M, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine* [Internet]. 2009 [consultado em 10 de setembro de 2019];27(43):5974-81. Disponível em inglês em <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X09011189>.
50. Woloshynowych M, Rogers S, Taylor-Adams S, Vincent C. The investigation and analysis of critical incidents and adverse events in healthcare. *Health Technol Assess* [Internet]. 2005 [consultado em 29 de setembro de 2015];9(19):1-143. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890139>.
51. National Patient Safety Agency, National Health Service. Root cause analysis investigation tools. Three levels of RCA investigation-guidance. Londres: NHS; 2008.
52. Hesse EM, Hibbs BF, Cano M V. Notes from the field: administration of expired injectable influenza vaccines reported to the vaccine adverse event reporting system, United States, July 2018-March 2019. *MMWR* [Internet]. 2019 [consultado em 6 de outubro de 2020];68(23):529-30. Disponível em inglês em http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6823a3.htm?s_cid=mm6823a3_w.
53. Organização Mundial da Saúde. Issues relating to prequalified vaccines [Internet]. [consultado em 7 de janeiro de 2021]. Disponível em inglês em https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/quality_issues/en/.
54. Congreso de la República de Colombia. Ley 919. Por la cual se dictan medidas sanitarias. Bogotá D.C.: Gobierno da Colômbia; 1979.
55. Gold MS, Balakrishnan MR, Amarasinghe A, MacDonald NE. An approach to death as an adverse event following immunization. *Vaccine* [Internet]. 2016 [consultado em 10 de setembro de 2019];34(2):212-7. Disponível em inglês em <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X15016382>.
56. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 [consultado em 6 de outubro de 2020];137(3):868-78. Disponível em inglês em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783279/>.
57. Agência Europeia de Medicamentos. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IX Addendum I: methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions. Amsterdã: EMA; 2017. Disponível em inglês em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236405.pdf.

58. Watkins RE, Eagleson S, Veenendaal B, Wright G, Plant AJ. Applying cusum-based methods for the detection of outbreaks of Ross River virus disease in Western Australia. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2008 [consultado em 28 de fevereiro de 2019];8:37. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18700044>.
59. Mathes RW, Lall R, Levin-Rector A, Sell J, Paladini M, Konty KJ, et al. Evaluating and implementing temporal, spatial, and spatio-temporal methods for outbreak detection in a local syndromic surveillance system. *PLoS One* [Internet]. 2017 [consultado em 28 de fevereiro de 2019];12(9):e0184419. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886112>.
60. Tregunno P, Kayser M, Thakrar B, Seabroke S, Quarcoo N, Norén GN, et al. Good signal detection practices: evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf*. 2016;39(6):469-90.
61. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* [Internet]. 1965 [consultado em 27 de fevereiro de 2019];58(5):295-300. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283879>.
62. Moro PL, Arana J, Marquez PL, Ng C, Barash F, Hibbs BF, et al. Is there any harm in administering extra-doses of vaccine to a person? Excess doses of vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2007-2017. 2019 [consultado em 27 de dezembro de 2019]; Disponível em inglês em <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.088>.
63. Organização Mundial da Saúde. Causality assessment of and adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition). Genebra: OMS; 2018.
64. Organização Mundial da Saúde, Escritório Regional para a Europa. Vaccination and Trust: how concerns arise and the role of communication in mitigating crises [Internet]. Genebra: OMS; 2017. Disponível em inglês em <https://books.google.com/books?id=NjlUyAEACAAJ>.
65. Organização Pan-Americana da Saúde. Comunicação de crise relacionada à segurança das vacinas e da vacinação: orientações técnicas. Washington (DC): OPAS; 2020. Disponível em <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53257>.
66. Organização Mundial da Saúde, Escritório Regional para a Europa. Vaccine Safety Events: managing the communications response. [Internet]. Copenhagen: OMS/EURO; 2013. Disponível em inglês em http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/187171/Vaccine-Safety-Events-managing-the-communications-response.pdf.

Bibliografia

Global Vaccine Safety Initiative (GVSI)

Contém todos os documentos e ferramentas relevantes para entender a visão mundial sobre a segurança de vacinas e praticá-la em nível nacional. Disponível em inglês em https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/en/.

Fichas técnicas da OMS sobre taxas de reação às vacinas

Notificações breves com descrição dos eventos adversos relacionados a cada vacina e sua frequência estimada. Documento útil para vacinadores e, principalmente, para os responsáveis pelas análises relacionadas a vacinas em saúde pública. Disponíveis em inglês em https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/.

Vaccine Information Statements (VIS)

São instrutivos destinados ao público em geral que contêm uma descrição de cada vacina e os riscos relacionados ao seu uso. Elaborados pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos. Disponíveis em inglês em <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html>.

Contraindicações às vacinas mais utilizadas

Material do CDC com a lista de contraindicações às vacinas mais comumente usadas. Disponível em inglês em <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>.

Guia de vacinação em gestantes

A seção do guia do CDC dos Estados Unidos com recomendações relevantes para a vacinação de gestantes inclui uma tabela com as evidências e recomendações para cada vacina. Disponível em inglês em <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html>.

Protocolo de autópsia verbal e ferramentas para sua aplicação

O manual e as ferramentas para realizar e registrar uma autópsia verbal são apresentados separadamente. Inclui um segundo link com uma ferramenta adaptada para casos de ESAVI.

Estudos de caso de febre amarela da OPAS

Inclui o relatório completo (e adaptado para situações de treinamento) dos casos notificados no surto de doença viscerotrópica ocorrido no Peru e relatado neste documento. Disponível em espanhol em <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53870>¹⁵.

Vaccine Safety Net

Iniciativa da OMS que cita e certifica sites em todo o mundo que contêm informações confiáveis relacionadas a vacinas e informações sobre segurança de vacinas. Dentre os critérios de seleção dos sites, destaca-se a apresentação da relação risco-benefício de cada vacina. A seção “Membros” (*Members*) é uma lista de todos os sites avaliados. Disponível em inglês em <https://www.vaccinesafetynet.org/>.

15 Para complementar esses estudos de caso, consulte a definição de Brighton de “doença viscerotrópica” em Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, Breugelmans JG, Brito GS, Camacho LAB, et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2012;30(33):5038-58.

Glossário

Associação causal	Relação de causa e efeito entre um fator (a causa) e um resultado (o efeito).
Avaliação de causalidade	Revisão sistemática de dados sobre um evento adverso supostamente atribuível à vacinação ou imunização para determinar a probabilidade subjetiva de uma associação causal entre o evento e a vacina recebida. Esta avaliação deve ser realizada por um grupo de especialistas.
Conglomerado	Presença de dois ou mais casos do mesmo evento adverso ou de um evento semelhante relacionados no tempo, espaço ou em relação à vacina aplicada. Grupos de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) são geralmente associados a um determinado fornecedor, posto de vacinação ou frasco ou lote de vacina. Também chamado pelo termo em inglês <i>cluster</i> .
Desvio de qualidade	Evento em que o produto biológico (a vacina) apresenta atributos diferentes dos especificados pelo fabricante, o que afeta suas características de qualidade e pode representar risco à segurança do paciente.
Erro programático	Todo desvio dos procedimentos padronizados recomendados em qualquer estágio do ciclo da vacina, desde a distribuição pelo fabricante até o uso, incluindo o descarte de resíduos. Nem todos os erros programáticos levam a um ESAVI. Nesse caso, não estarão sujeitos à vigilância de ESAVI.
Evento coincidente	Evento adverso supostamente atribuível à vacinação ou imunização que não é causado pela vacina, erro programático nem reação de estresse relacionada à imunização, guardando relação meramente temporal com a aplicação da vacina.
Evento por estresse ocorrido imediatamente antes, durante ou após o processo de vacinação	Evento adverso supostamente atribuível à vacinação ou imunização provocado por ansiedade relacionada ao processo de vacinação e aos fatores socioculturais que o cercam.
Evento relacionado a erro programático	Evento adverso supostamente atribuível à vacinação ou imunização provocado pelo manuseio ou uso inadequado da vacina, ou por uma prescrição inadequada da vacina. Um erro programático que não causa alterações no estado de saúde da pessoa vacinada não é um evento adverso supostamente atribuível à vacinação ou imunização.
Evento relacionado a um desvio de qualidade da vacina	Evento adverso supostamente atribuível à vacinação ou imunização ocasionado por desvio das especificações de qualidade das vacinas, inclusive dos dispositivos utilizados para sua aplicação, em decorrência dos processos de fabricação, armazenamento ou distribuição.
Evento relacionado à vacina ou a qualquer um de seus componentes	Evento adverso supostamente atribuível à vacinação ou imunização causado por uma ou mais propriedades inerentes à vacina, seja o princípio ativo ou qualquer outro componente da vacina (adjuvantes, conservantes ou estabilizantes).
Evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI)	Qualquer evento de saúde (sinal, sintoma, achado laboratorial anormal ou doença) desfavorável e indesejado que ocorre após a vacinação ou imunização e que não tem necessariamente uma relação causal com o processo de vacinação ou com a vacina.

Evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI) grave	Todo evento adverso supostamente atribuível à vacinação ou imunização que causa óbito, oferece risco à vida, requer ou prolonga hospitalização ou causa deficiência grave ou permanente, aborto espontâneo ou anomalia congênita.
Evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI) não grave	Todo evento adverso supostamente atribuível à vacinação ou imunização que não atende aos critérios de gravidade e, consequentemente, não oferece risco de afetar permanentemente a saúde da pessoa vacinada.
Falha vacinal	Falha da vacina em desencadear o estímulo imune que gera proteção contra a doença. É medida em termos de desfechos clínicos e imunológicos ou desfechos substitutos (quando aplicável). Distinguem-se dois tipos: a falha primária, quando não ocorre soroconversão ou soroproteção, e a falha secundária, quando a soroconversão ocorre, mas os títulos de anticorpos diminuem rapidamente ou não são suficientes para proteger contra a doença alvo.
Farmacovigilância de vacinas	A ciência e as atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e comunicação de eventos adversos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização e outros aspectos relacionados com a vacinação ou imunização, bem como com a prevenção de eventos adversos da vacinação ou imunização.
Práticas de injeção segura	Práticas que asseguram que o processo de administração de um medicamento (vacina) não ofereça nenhum risco à saúde da pessoa vacinada, de outras pessoas ou ao meio ambiente.
Segurança de vacinas	Orientação das condutas institucionais e humanas que visa minimizar os riscos gerados pelas vacinas e pela vacinação e manter a sua eficácia.
Sinal de segurança	Informação advinda de uma ou mais fontes (inclusive observações e experimentos) que sugere uma nova associação potencialmente causal, ou um novo aspecto de uma associação já conhecida, entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos, adversos ou benéficos, com probabilidade suficiente para justificar uma ação de verificação.
Taxa de incidência basal (background rate)	Incidência da doença ou agravo de saúde na população não vacinada e que pode ter relação temporal com a vacinação.
Taxa esperada	Taxa de incidência conhecida de uma doença ou agravo de saúde que tem associação confirmada com a vacina. Esta incidência geralmente é medida durante os ensaios clínicos.
Taxa excedente	Diferença entre a incidência efetivamente observada de uma doença ou agravo de saúde que tem associação confirmada com a vacina e a taxa esperada de tal doença ou agravo.
Taxa observada	Taxa de incidência de um ESAVI efetivamente medida em uma população. É composta pela taxa basal da doença na população vacinada mais a taxa esperada.
vacina de qualidade inferior (fora de especificação)	Vacina autorizada que não atende aos padrões de qualidade, especificações ou ambos.
Vigilância em saúde pública	Gestão da informação (processo de coleta sistemática, armazenamento, análise e utilização de dados com propósito definido) sobre um risco para a saúde da população.

Anexo A. Casos especiais de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Vigilância em campanhas de vacinação

As campanhas ou mutirões de vacinação em massa são oportunidades para os sistemas de segurança da vacina, uma vez que várias doses de uma única vacina são administradas com enorme frequência em um curto período de tempo, permitindo que o desempenho da segurança da vacina seja avaliado de perto. Além disso, podem se tornar uma oportunidade para avaliar o desempenho dos sistemas de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) implantados¹.

É necessário considerar os riscos adicionais introduzidos pelas campanhas de vacinação, como o aumento do número de erros programáticos. Isso se deve, em muitos casos, ao aumento de pessoal com pouca experiência em vacinação ou com pouco treinamento que pode ser convocado a atuar nessas campanhas para cobrir as necessidades da atividade. O aumento do quantitativo de vacinas aplicado em curto período, com o consequente aumento dos riscos de erros no manuseio, bem como o uso de vacinas em novas populações ou em populações nas quais não há grande experiência (como gestantes, idosos ou pessoas com comorbidades), também são fatores que podem modificar o padrão observado de eventos adversos².

A divulgação de informações sobre as campanhas de vacinação nos meios de comunicação em massa pode sensibilizar a população e os profissionais de saúde sobre a detecção de eventos adversos, principalmente quando são utilizadas vacinas injetáveis, o que pode levar a um aumento das notificações de determinados eventos³. A probabilidade de boatos também é maior, pois essas situações podem ser vistas como oportunidades para grupos que não aceitam vacinas ou têm dúvidas sobre sua segurança, e aproveitam a oportunidade como estratégia de ataque político ao grupo promotor da campanha.

É importante que sejam incluídas medidas adicionais no plano de implementação dos mutirões de vacinação para monitorar a segurança das vacinas. É preciso relembrar a definição de ESAVI e distinguir entre as definições de caso e os quadros clínicos mais frequentes associados à vacina. Os mecanismos de notificação devem ser otimizados e, se possível, devem ser concebidos meios alternativos de notificação além dos já existentes. Além disso, é necessário fortalecer a capacidade de resposta das instituições e órgãos encarregados da vigilância para enfrentar esses eventos de grande risco.

-
- 1 Pless RP, Bentsi-Enchill AD, Duclos P. Monitoring vaccine safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic issues. *J Infect Dis.* 2003;187(s1):S291-8.
 - 2 Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, MacDonald N, Law B, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet.* 2009;374(9707):2115-22.
 - 3 Organização Pan-Americana da Saúde. Vacunación segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington (DC): OPAS; 2002.

Como forma alternativa de notificação no decurso de uma campanha de vacinação em massa, é possível implementar uma linha telefônica para notificação de eventos adversos pela comunidade ou desenvolver um aplicativo para dispositivos móveis com a mesma finalidade.

A seguir, apresentamos algumas recomendações para a vigilância de ESAVI durante os mutirões de vacinação:

1. Desenvolver uma estratégia de intensificação de vigilância simples, flexível e rápida.
2. Decidir em quais ESAVI as atividades de vigilância se concentrarão. Recomenda-se priorizar a detecção de erros programáticos e ESAVI graves.
3. Fazer a rastreabilidade de todos os lotes de vacina distribuídos durante a campanha.
4. Durante a fase de capacitação da campanha, realizar atividades dedicadas à identificação, investigação e notificação de ESAVI.
5. Implementar mecanismos de notificação adicionais, como telefone, fax ou aplicativo móvel.
6. Lembrar e ensinar que o objetivo da investigação de um ESAVI no âmbito de uma campanha é a identificação do risco de recorrência do evento, a propagação de uma doença transmissível ou a expansão de um evento que chame a atenção da mídia (pois pode ser interpretado de maneira errada, colocando em risco a campanha de vacinação).
7. Dispor de mecanismo de transmissão rápida e maciça de informação aos atores ou dirigentes responsáveis pela coordenação e observação da campanha, de modo a gerar alertas de segurança quando necessário (por exemplo, identificação de um lote falsificado de vacinas ou contaminação de frascos de vacina).
8. Incluir estratégias para a detecção ativa de ESAVI de alto risco no protocolo de monitoramento da cobertura vacinal ou nas atividades de monitoramento ou auditoria da campanha de vacinação.
9. Antes do início da campanha, a equipe deve ser informada e treinada a respeito dos ESAVI mais frequentes, suas taxas basais ou esperadas e a incidência ou taxa histórica dessas alterações clínicas na área onde a campanha será realizada.
10. Não se esquecer de elaborar um plano de crise que se antecipe às possíveis situações que possam ocorrer durante a campanha de vacinação.
11. É muito importante agilizar a análise dos dados que se originam no contexto de uma campanha. A detecção precoce de conglomerados geográficos ou temporais pode prevenir uma emergência de saúde pública.
12. Incluir, nas notificações periódicas, o andamento da campanha, relatórios de segurança da vacina que incluam os cálculos dos indicadores de ESAVI e feedback sobre os procedimentos da campanha, se necessário.
13. Considerar a possibilidade de criar um comitê para revisão dos ESAVI, para analisar a causalidade dos eventos relatados (pode incluir, por exemplo, especialistas em neurologia, pediatria, imunologia e patologia), e que possa ser convocado quando necessário. É conveniente que seus membros sejam representantes oficiais das associações profissionais mais importantes⁴.

4 Organização Pan-Americana da Saúde. Vacunación segura: cómo enfrentar los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Washington (DC): OPAS; 2002.

Resposta a conglomerados de casos de reação de estresse relacionada à vacinação ou doença psicogênica em massa

A **reação de estresse relacionada à imunização**, antigamente denominada reação de **ansiedade associada à imunização**, é uma resposta ao estresse que alguns indivíduos podem apresentar devido à possibilidade de tomar uma injeção. Inclui um amplo espectro de manifestações que vão desde uma resposta aguda ao estresse (por exemplo: síncope vasovagal ou pré-síncope e hiperventilação) ou sintomas neurológicos dissociativos, que podem incluir convulsões não epiléticas (ou pseudocrises convulsivas)⁵.

Este tipo de ESAVI vem recebendo atenção especial em vários países da Região devido ao nível de atenção que tem recebido da comunidade em geral e da mídia⁶ e pelo efeito negativo que pode ter sobre os programas nacionais de vacinação quando ocorre em conglomerados regionais.

Desde 2017, o Comitê Consultivo Mundial de Segurança das Vacinas (GACVS) tem despertado o interesse da Organização Mundial da Saúde (OMS) em trabalhar no desenvolvimento de diretrizes que permitam padronizar uma abordagem baseada em evidências para esses eventos e permitir que as autoridades nacionais apresentem uma resposta organizada que não afete (ou que afete minimamente) o uso das vacinas. Seguem algumas recomendações específicas para o atendimento desses ESAVI.

Aspectos importantes para o atendimento de casos individuais

A primeira recomendação é a correta caracterização e classificação do evento. A resposta ao estresse causado pela vacinação pode ocorrer antes da vacinação, durante a vacinação e, na maioria das vezes, alguns minutos depois. Há três síndromes distintas, porém parecidas, que podem ser confundidas, e é preciso diferenciá-las, pois uma delas pode oferecer risco à vida da pessoa afetada. As três síndromes são a anafilaxia, a síncope e a crise de ansiedade. A única que pode ser fatal é a anafilaxia, por seu impacto na fisiologia cardiorrespiratória. Além disso, seu tratamento não é isento de risco, de modo que é muito importante identificar corretamente qual das síndromes está ocorrendo. Em geral, a reação de estresse é um diagnóstico de exclusão, e todos os esforços devem ser feitos para se ter certeza de que é esta a causa do quadro clínico da pessoa vacinada.

A anamnese e o exame físico são essenciais para a correta classificação do evento (Quadro A1).

5 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 2017. *Relev Epidemiol Hebd* [Internet]. 2018 [consultado em 28 de fevereiro de 2019];93(2):17-30. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29350500>. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 5-6 December 2018. *Relev Epidemiol Hebd*. 2019;94(4):45-52.

6 Miller LC, Rosas SR, Hall K. Using concept mapping to describe sources of information for public health and school nursing practice. *J Res Nurs* [Internet]. 2011 [consultado em 9 de novembro de 2012];17(5):466-81. Disponível em inglês em <http://jrn.sagepub.com/content/early/2011/06/21/1744987111403883>.

QUADRO A1. Quadro clínico e manejo da anafilaxia, síncope e reação de estresse relacionadas à vacinação

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANAFILAXIA	SÍNCOPE	REAÇÃO DE ESTRESSE
Início	Rápido, 5 a 30 minutos após a vacinação	Antes, durante ou logo após a vacinação	Antes, durante ou logo após a vacinação
Quadro clínico e comportamental	Inquietação, desconforto, agitação	Medo, tontura, lipotimia, fraqueza, dormência	Medo, tontura, lipotimia, fraqueza, dormência, hiperventilação e formigamento
Ocorre em conglomerados	Não	Sim	Sim
Condução clínica	Adrenalina Avaliação primária (ABC da reanimação cardiopulmonar) Hidratação venosa Anti-histamínicos Corticoides Hospitalização	Virar o paciente de lado (posição lateral de segurança) Realizar manobra de abertura da via aérea Monitorar a respiração e a pulsação Avaliar se há lesões externas Tratar a causa subjacente	Colocar o paciente sentado ou em decúbito dorsal Em caso de hiperventilação, orientar quanto às medidas necessárias e monitorar a respiração
SINTOMAS POR SISTEMA			
Cutâneo	Urticária, inchaço nos olhos e rosto, erupção cutânea generalizada	Palidez, sudorese, pele fria e pegajosa	Palidez, sudorese, pele fria e pegajosa
Respiratório	Respiração ruidosa com fechamento das vias aéreas (estridor e sibilância)	Respiração normal ou profunda	Respiração acelerada e superficial
Cardiovascular	Aumento da frequência cardíaca, queda da pressão arterial, arritmia, parada cardíaca	Queda da frequência cardíaca, queda transitória da pressão arterial	Aumento da frequência cardíaca, pressão arterial normal ou elevada
Gastrointestinal	Náusea, vômito, cólicas abdominais	Náusea e vômito	Náusea e vômito
Neurológico	Perda de consciência, falta de responsividade aos estímulos em decúbito dorsal	Perda transitória de consciência, boa resposta aos estímulos em decúbito dorsal, convulsão tônico-clônica	Pseudocrise convulsiva, tremor, fraqueza, formigamento na face e extremidades

Fonte: Adaptado de Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprianou S, et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine*. 2018;36(2):299–305. Disponível em inglês em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.017>.

Em caso de anafilaxia, o atendimento deve seguir as diretrizes clínicas nacionais. Se não houver tais diretrizes, recomenda-se seguir as diretrizes internacionais para atendimento de emergência. Em caso de síncope, deve-se realizar uma anamnese para determinar a causa subjacente e encaminhar o paciente ao especialista apropriado. A reação de estresse inclui um espectro de transtornos que devem ser diagnosticados e avaliados por um especialista em saúde mental.

Atendimento aos casos em conglomerados

Define-se um conglomerado como a ocorrência de dois ou mais casos de um mesmo evento relacionados no tempo, espaço ou em relação à vacina aplicada⁷. Deve-se reconhecer sempre que a resposta emocional a um evento ou situação estressante pode se espalhar rapidamente.

Os conglomerados de casos ocorrem com maior frequência em comunidades ou instituições fechadas (por exemplo: escolas, centros de acolhimento para pessoas em vulnerabilidade, quartéis militares, entre outros) e em situações que apresentam um fator que desperta a atenção da mídia, como a introdução de uma nova vacina (ou de uma vacina existente, porém nova para o programa de imunização do país ou território), uma mudança na aplicação de uma vacina já incluída no programa ou em caso de intervenções chamativas ou invasivas nas pessoas afetadas.

Também pode estar relacionado a uma cobertura excessiva dos primeiros casos nas redes sociais ou meios de comunicação, ou a uma resposta exagerada de outras pessoas – como adultos, se o paciente for um adolescente, ou até mesmo dos profissionais que atenderem a emergência. É mais comum em certas idades, como na adolescência e início da idade adulta, e não ocorre na infância⁸.

Quando um grande número de pessoas é afetado por uma resposta exagerada, dá-se a isso o nome de “doença psicogênica em massa”, antigamente chamada “histeria coletiva”⁹. É sempre necessário, mesmo quando houver casos de etiologia psicogênica, afastar a possibilidade de um fenômeno patológico orgânico que possa explicar o evento. É preciso reconhecer que, em meio aos casos de crise de conversão ou somatização, sempre pode haver casos de síndromes reais que exijam atendimento médico urgente.

É importante dar a devida atenção a esses tipos de eventos, pois podem ter consequências graves para a continuidade do programa, como tem sido demonstrado em algumas ocorrências no passado.

7 Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprianou S, et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): a systematic review of published clusters of illness. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(2):299-305. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.017>; Weir E. Mass sociogenic illness. *CMAJ* [Internet]. 2005 [consultado em 28 de fevereiro de 2019];172(1):36. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632400>.

8 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 2017. *Relev Epidemiol Hebd* [Internet]. 2018 [consultado em 28 de fevereiro de 2019];93(2):17-30. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29350500>.

9 Weir E. Mass sociogenic illness. *CMAJ*. 2005 [consultado em 28 de fevereiro de 2019];172(1):36. Disponível em inglês em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632400>. O termo “histeria coletiva” é considerado degradante e pode agravar o problema (cf. <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-151594-8>).

Algumas recomendações para a gestão de tais eventos:

1. Pessoas com fatores de risco para desenvolver uma reação ao estresse devem ser vacinadas em horários diferentes, de preferência por agendamento e em ambiente privado.
2. Quando o evento já tiver ocorrido em várias pessoas, estas devem ser atendidas em um local separado, longe da vista das pessoas não afetadas.
3. O risco de ocorrência de reação psicogênica em massa deve ser avaliado no contexto dos mutirões de vacinação, e as medidas necessárias tomadas durante o planejamento detalhado destes.
4. Levar em consideração a ventilação da área de vacinação, a temperatura ambiente, a possibilidade de longas filas, a falta de privacidade no recinto e o potencial de superlotação – todas condições que favorecem a ocorrência de reações vasovagais.
5. Lançar mão de alianças com líderes comunitários e influenciadores para transmitir mensagens objetivas que tranquilizem a população não afetada.
6. Dispor de um “mídia kit” ou “*press kit*” com mensagens baseadas em evidências sobre a segurança das vacinas.
7. Orientar as pessoas vacinadas a permanecerem no posto de vacinação por 30 minutos após a aplicação, numa área que deve ser bem iluminada, ventilada e contar com elementos de distração.
8. Em situações de risco, antes da vacinação, os profissionais de saúde devem ser treinados para responder a esse evento. Deve estar disponível material informativo sobre a diferenciação e manejo clínico das síndromes anafilática, sincopal e de ansiedade.
9. Assim que o evento ocorrer, deve-se implementar o plano de crise projetado para a campanha.
10. É essencial que os profissionais de saúde externem uma atitude cordial, amigável e empática ao atender cada caso individual. Deve-se prestar o atendimento adequado e adaptado à causa dos sintomas, sem exageros nos casos em que não sejam necessárias intervenções invasivas.

Anexo B. Ferramentas para análise de causalidade de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Passo 1. Elegibilidade e formulação da questão de causalidade

Nome e sobrenome da pessoa vacinada	
Nome de uma ou mais das vacinas administradas	
Qual é o diagnóstico válido?	
O diagnóstico atende à definição de caso?	

Pergunta de causalidade:

A vacina _____ ou a vacinação com _____ é a causa de _____?

Este caso atende aos requisitos para análise de causalidade? Se a resposta for "Sim", prossiga para o passo 2.

Passo 2. Lista de verificação do evento

Marcar com um ✓ todas as alternativas aplicáveis.

I. Existem evidências robustas de outras causas?	Sim	Não	NS	NA	Observações
1. O histórico médico, o exame clínico ou os exames laboratoriais realizados nessa pessoa confirmaram outra causa?	☐	☐	☐	☐	

II. Existe uma associação causal conhecida com a vacina ou a vacinação?	Sim	Não	NS	NA	Observações
Componentes da vacina					
1. Há evidência na literatura (publicada e revisada por pares) de que esta(s) vacina(s) pode(m) causar o evento notificado mesmo se aplicada(s) corretamente?	☐	☐	☐	☐	
2. Existe plausibilidade biológica de que a vacina poderia ter causado o evento?	☐	☐	☐	☐	
3. Foi realizado algum exame específico que demonstrasse o papel causal da vacina ou de qualquer um de seus ingredientes neste caso?	☐	☐	☐	☐	
Qualidade da(s) vacina(s)					
4. A vacina aplicada nesta pessoa tem algum desvio de qualidade, está fora de especificação ou é falsificada?	☐	☐	☐	☐	
Erro programático					
5. Houve erro no momento de prescrever ou recomendar o uso da vacina a esta pessoa (por exemplo, não usar vacina vencida, confirmar a identidade da pessoa, entre outros)?	☐	☐	☐	☐	
6. A vacina (ou algum de seus ingredientes) foi aplicada nesta pessoa de forma não estéril?	☐	☐	☐	☐	

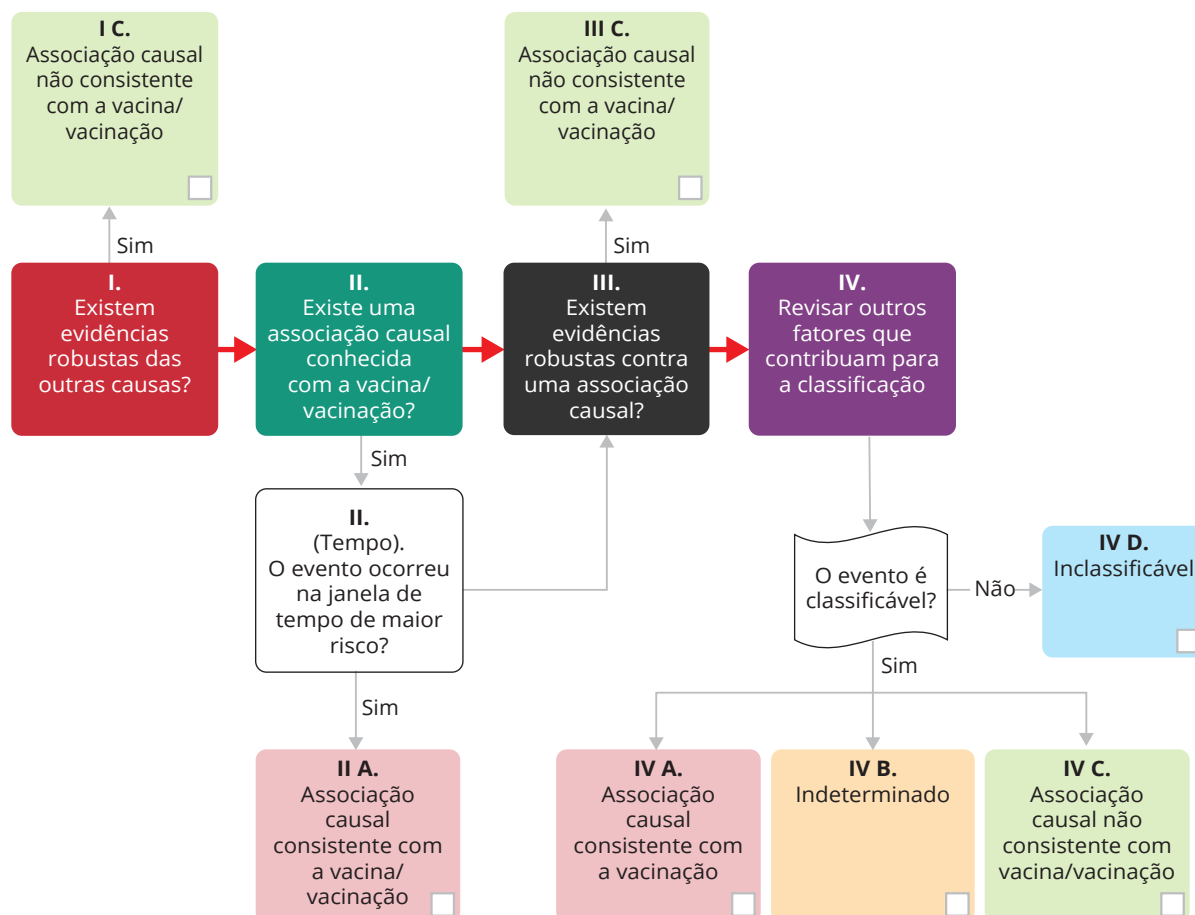
7. O aspecto macroscópico da vacina estava anormal (por exemplo, cor, turbidez ou presença de substâncias estranhas, etc.) no momento da aplicação?	☐ ☐ ☐ ☐
8. Quando esta pessoa foi vacinada, houve erro no momento da reconstituição ou preparo da vacina por parte do indivíduo que a aplicou (por exemplo: uso de produto errado ou diluente errado, mistura inadequada ou enchimento de seringa errada, entre outros)?	☐ ☐ ☐ ☐
9. Houve erro no manuseio da vacina aplicada nesta pessoa (por exemplo, a rede de frio foi interrompida durante o transporte, armazenamento, aplicação da vacina, etc.)?	☐ ☐ ☐ ☐
10. A vacina foi aplicada nesta pessoa de maneira errada (por exemplo, dose errada, local ou via de administração errada, tamanho de agulha errado, etc.)?	☐ ☐ ☐ ☐
Ansiedade vacinal (resposta desencadeada pelo estresse da vacinação)	
11. Nesta pessoa, o evento poderia ter sido desencadeado pelo estresse da vacinação (por exemplo, reação aguda ao estresse, síndrome vasovagal, hiperventilação ou ansiedade)?	☐ ☐ ☐ ☐
Se a resposta for "Sim" a alguma das perguntas da seção II, o evento ocorreu dentro do período esperado de maior risco?	
	Sim Não NS NA
1. Nesta pessoa, o evento ocorreu dentro de um período de tempo razoável após a vacina ser aplicada?	☐ ☐ ☐ ☐
III. Existem evidências robustas contra uma associação causal?	
	Sim Não NS NA
1. Existe um corpo robusto de evidências publicadas (revisões sistemáticas, revisões do GACVS, entre outras) que deponha contra uma associação causal entre a vacina e o ESAVI?	☐ ☐ ☐ ☐
IV. Outros fatores que contribuem para a classificação	
	Sim Não NS NA
1. Nesta pessoa, o evento ocorreu no passado após receber uma dose anterior de uma vacina semelhante?	☐ ☐ ☐ ☐
2. Nesta pessoa, um evento semelhante ocorreu no passado, independentemente da vacinação?	☐ ☐ ☐ ☐
3. Nesta pessoa, o evento poderia ter ocorrido independentemente da vacinação (incidência basal)?	☐ ☐ ☐ ☐
4. A pessoa tinha alguma doença/afecção pré-existente ou fator de risco que pode ter contribuído para o ESAVI?	☐ ☐ ☐ ☐
5. A pessoa estava tomando algum medicamento antes da vacinação?	☐ ☐ ☐ ☐
6. A pessoa foi exposta a algum fator de risco potencial (além da vacina) antes do evento (por exemplo, alérgenos, medicamentos, fitoterápicos, etc.)?	☐ ☐ ☐ ☐

NS: não sabe; NA: não se aplica; GACVS: Comitê Consultivo Global de Segurança das Vacinas; ESAVI: evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização.

De acordo com a análise apresentada, a tendência das evidências é a seguinte:

Passo 3. Algoritmo

Revisar todos os passos, seguir o sentido obrigatória (seta vermelha) e marcar com ☒ todas as alternativas possíveis.



Passo 4. Classificação do evento

Informação adequada disponível

A. Associação causal consistente com a vacina

A1. Evento relacionado à vacina ou a qualquer um de seus componentes

A2. Evento relacionado com um desvio de qualidade do produto biológico ou da vacina

A. Associação causal consistente com o processo de vacinação

A3. Evento relacionado a erro programático

A4. Evento relacionado a estresse imediatamente antes, durante ou imediatamente depois do processo de vacinação

B. Indeterminado

B1. A relação temporal é consistente, mas não há evidência definitiva suficiente sobre relação causal com a vacina (pode ser um evento recentemente associado à vacina, ou seja um [sina])

B2. Fatores determinantes para a classificação mostram tendências conflitantes a favor e contra uma associação causal com a vacinação.

C. Sem associação causal consistente com a vacina ou o processo de vacinação

C. Causa coincidente
Doença subjacente ou emergente ou causada por exposição a algo diferente da vacina ou do processo de vacinação

Informação adequada NÃO disponível

Inclassificável

Especifique a informação adicional requerida para classificar o caso

Em situações nas quais se identifique que um evento é falso mas a análise de causalidade já tenha sido iniciada, o evento será incluído nesta categoria.

Anexo C. Lista de verificação para avaliar a prontidão para comunicação de crise

O Quadro C1 apresenta uma lista de verificação para avaliar a prontidão para comunicação de crise.

QUADRO C1. Lista de verificação para avaliar a prontidão para comunicação de crise

PLANEJAMENTO DE COMUNICAÇÃO DURANTE UMA CRISE	
Foi elaborado um plano de comunicação de crise	☐
O plano de comunicação de crise foi compartilhado com todos os atores relevantes, inclusive tomadores de decisão, parceiros e influenciadores	☐
O plano foi adotado pelo mais alto nível gerencial ou administrativo	☐
O plano de comunicação é flexível, de forma que pode ser aplicado a diferentes tipos de crise	☐
COORDENAÇÃO E COLABORAÇÃO	
Foi estabelecido um grupo de comunicação ou mecanismo de colaboração semelhante	☐
Em caso de crise, a coordenação entre os atores que representam diferentes ministérios e instituições públicas e diferentes áreas de especialização técnica é clara	☐
O plano define mecanismos para aprovação rápida (por exemplo, de comunicados à imprensa) durante uma crise	☐
O plano é revisado uma vez por ano	☐
MECANISMOS DE RESPOSTA A CRISES	
Está claro quem é o responsável por postar, em questão de horas, informações no site e emitir comunicados de imprensa em caso de crise	☐
Existem diretrizes claras sobre a rápida divulgação de informações nos níveis regional e local	☐
Os porta-vozes foram capacitados	☐
Foram elaboradas mensagens e declarações	☐
Foi elaborada uma lista de perguntas frequentes sobre imunização	☐
Foram calculadas as taxas previstas de eventos na população não vacinada	☐

MEIOS DE COMUNICAÇÃO

Há atividades em andamento com o objetivo de estreitar o relacionamento com editores e jornalistas dos meios de comunicação

☐

Os jornalistas e editores são capacitados para aumentar seus conhecimentos sobre vacinação

☐

Há mecanismos em vigor para garantir que as perguntas da mídia sejam respondidas durante uma crise

☐

Há uma lista de contatos na mídia que é constantemente atualizada

☐

Há uma lista de especialistas externos (independentes) que podem servir como fontes eficazes de informação para a mídia (inclui especialistas e porta-vozes relevantes)

☐

TOMADORES DE DECISÃO, PARCEIROS E INFLUENCIADORES

Há atividades permanentes em vigor para construir relacionamentos com pessoas que influenciam a opinião sobre a vacinação

☐

PÚBLICO

Há atividades sistemáticas de comunicação para garantir a conscientização do público sobre os riscos e benefícios da imunização e da doença

☐

Foram realizadas pesquisas para entender os fatores que levam à aceitação e demanda por vacinação

☐

A opinião pública sobre as vacinas é monitorada para que novos problemas possam ser detectados e solucionados

☐

Os profissionais de saúde da linha de frente receberam treinamento sobre segurança das vacinas e comunicação com pais e indivíduos vacinados

☐

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Escritório Regional para a Europa. Vaccines and immunization: checklist for preparedness. Genebra: OMS; 2017. Disponível em inglês em: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2017/checklist-for-preparedness-2017>.

Um dos componentes essenciais de um sistema de vacinação seguro é a vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI). Por meio dessa vigilância, busca-se detectar precocemente qualquer evento adverso que ocorra após a vacinação, a fim de controlar e classificar os riscos relacionados à vacina ou aos processos de fabricação, transporte, armazenamento e aplicação, bem como a qualquer situação inerente à pessoa vacinada ou para afastar a relação de tais eventos com a vacina.

Este manual foi adaptado para a Região das Américas a partir do *Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization (Manual Global para Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação)*, publicado pela Organização Mundial da Saúde em 2014. Ele fornece uma revisão técnica abrangente de todos os processos e procedimentos para implementar e operar sistemas de alta qualidade para a vigilância de ESAVI. Reúne a experiência de vários especialistas em segurança de vacinas da Região e do mundo, especialistas de programas nacionais de imunização, autoridades reguladoras nacionais e outras instituições que desenvolveram conhecimentos relevantes para a vigilância desses eventos.

Espera-se que este documento sirva de guia para que os responsáveis pelos programas nacionais de imunização, os diretores de farmacovigilância das autoridades reguladoras nacionais e as demais instituições responsáveis pelo monitoramento da segurança das vacinas tenham ferramentas que facilitem sua tarefa e permitam a aplicação de normas internacionais em temas como detecção e investigação de ESAVI, análise de causalidade, gerenciamento de dados e comunicação de risco, entre outros.

www.paho.org

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
Escritório Regional para as
Américas



9 789275 723869 >