

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

BEATRIZ FRAGAL

**Desinformação sobre os efeitos adversos das vacinas e suas
consequências para a saúde pública global.**

São Paulo
2020

BEATRIZ FRAGAL

**Desinformação sobre os efeitos adversos das vacinas e suas
consequências para a saúde pública global.**

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador: Marco Antonio Stephano

São Paulo

2020

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO	4
2. JUSTIFICATIVA	8
3. OBJETIVO.....	9
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
4.1. Critérios de inclusão	10
4.2. Critérios de exclusão	10
5. RESULTADOS	11
6. DISCUSSÃO	24
7. CONCLUSÃO.....	27
8. REFERÊNCIAS.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCG	Bacilo de Calmette e Guérin
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DTP	Vacina Tríplice bacteriana
HPV	Papiloma Vírus Humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
SAGE	<i>Strategic Advisory Group of Experts</i>
SAGE-WG	<i>Strategic Advisory Group of Experts Working Group on Vaccine Hesitancy</i>
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SRC	Vacina Tríplice viral
VOP	Vacina Oral Poliomielite
VORH	Vacina Oral de Rotavírus Humano

RESUMO

FRAGAL, B. **Desinformação sobre os efeitos adversos das vacinas e suas consequências para a saúde pública global**. 2020. no. 1017-20. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as vacinas são consideradas uma das ferramentas com melhor custo benefício no âmbito de saúde pública global. Porém, nos últimos anos, é possível observar uma tendência de hesitação em relação à imunização, classificada pela OMS como uma das 10 maiores ameaças à saúde global em 2019. O objetivo desse trabalho consiste em elucidar quais fatores podem estar associados a essa tendência de relutância e quais as possíveis consequências na saúde pública do Brasil e do mundo. Para tal, foi realizada uma revisão da literatura, incluindo trabalhos publicados nos últimos 5 anos (2015 a 2020), considerando as palavras-chave: “vacina”, “hesitação vacinal”, “efeitos adversos”, “segurança” e “desinformação”, além do uso da base de dados de cobertura vacinal e incidência de doenças imunopreveníveis disponibilizadas pela OMS. Visto isso, observa-se que a queda nas taxas de cobertura vacinal pode ser considerada uma das consequências mais evidentes do movimento de hesitação, baseando-se principalmente na falta de confiança em relação a segurança das vacinas, muitas vezes amplificadas pela disseminação de notícias falsas e desinformação. Por outro lado, as vacinas apresentam um vasto embasamento científico de sua eficácia e segurança, passam por regulações rigorosas antes de serem disponibilizadas no mercado e raramente estão relacionadas com efeitos adversos graves, invalidando grande parte das justificativas para a não vacinação. Dessa forma, conclui-se que para reversão do cenário atual é essencial o treinamento e incentivo dos profissionais da saúde, investimento financeiros em inovação e monitoramento de tendências com base nas diretrizes internacionais e principalmente universalizar o acesso da população à informação de qualidade, com embasamento científico, de modo a incitar pensamentos críticos.

Palavras-chave: Vacina. Hesitação Vacinal. Efeitos Adversos. Segurança.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 100 milhões de crianças são vacinadas antes de seu primeiro ano de vida, prevenido de 2 a 3 milhões de mortes por ano (WHO 2009). Apesar desse número expressivo, estima-se que quase 20% das crianças não têm acesso à imunização no seu primeiro ano de idade, principalmente por falta de infraestrutura econômica e de saúde pública, conflitos armados, ou simplesmente por falta de priorização e recursos de seus respectivos países para disponibilização de vacinas. Dessa forma, estima-se que mais de 1,5 milhão de mortes poderiam ser evitadas com o aumento da cobertura vacinal ao redor do mundo (WHO, 2019a).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, o Programa Nacional de Imunização (PNI) disponibiliza atualmente todas as vacinas recomendadas pela OMS. Estas, possibilitam a prevenção de mais de 19 tipos de doenças imunopreveníveis, abrangendo calendários nacionais específicos para crianças recém-nascidas, adultos, gestantes, idosos e esquemas próprios para os povos indígenas, além de apresentar informações como indicação, frequência e faixa etária para cada uma delas (BRASIL, 2018).

As vacinas classificadas como essenciais, e principalmente obrigatórias, são inseridas no calendário básico de imunização, onde é possível citar: BCG (prevenção de formas graves de tuberculose), hepatite B, tetravalente DTP/Hib (ação contra difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b), VOP (prevenção de poliomielite – paralisia infantil), VORH (diarréia por rotavírus), febre amarela, SRC - tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), DTP - tríplice bacteriana (ativa difteria, tétano e coqueluche) (BRASIL, 2018).

As vacinas, consideradas como uma das ferramentas com melhor custo benefício no âmbito de saúde pública, além de serem muito eficazes, possuem grande benefício socioeconômico associado (NANDI; SHET, 2020). Porém, como são administradas em pessoas saudáveis, e em grande parte, crianças recém-

nascidas, carregam a expectativa de que seus benefícios sejam maiores que seus efeitos adversos (THOMSEN et al., 2019).

Antes mesmo de serem disponibilizadas no mercado, as vacinas passam por uma série de aprovações regulamentares. Depois de sua comercialização, os sistemas de vigilância passam a monitorar a segurança destas baseadas nos efeitos adversos associados, buscando principalmente, uma relação temporal que dificilmente poderia ser vista nos estudos clínicos pré comercialização (THOMSEN et al., 2019).

Essa vigilância pode ser feita de forma ativa ou passiva. A primeira, é feita através de estudos controlados que, apesar de serem mais assertivos e confiáveis, são caros e demandam muito tempo, dificultando a correlação dos efeitos adversos à longo prazo. Já o passivo consiste nos reportes espontâneos de efeitos adversos coletados pela farmacovigilância das agências de saúde. Apesar de apresentarem algumas barreiras como a subnotificação ou a notificação de efeitos adversos não precisamente causada pela imunização, é o método mais simples, barato, abrangente que pode ser realizado por tempo indeterminado, justificando ser o recurso mais utilizado atualmente (THOMSEN et al., 2019).

Apesar de diversos estudos demonstrarem cientificamente a eficácia e segurança das vacinas, é possível observar, nos últimos anos, uma mudança comportamental de “hesitação” e relutância em relação à imunização. Essa tendência vem crescendo ano a ano em diversos países ao redor do mundo e alcançou um estado de alerta que levou a Organização Mundial da Saúde a classificar essa conduta como uma das 10 maiores ameaças à saúde global em 2019 (WHO, 2019b).

A desconfiança e a rejeição das vacinas por parte da população não são um fenômeno novo. Historicamente, no início do século XX, a fim de combater a epidemia de varíola que assolava a cidade do Rio de Janeiro, Oswaldo Cruz liderou uma campanha de sanitização de forma autoritária e agressiva, que além de vacinar a população contra a sua vontade, estava associada ao desalojamento de grande parte os indivíduos para remodelamento urbano. A população sem qualquer esclarecimento a respeito da importância ou motivação do governo se

rebelou no movimento conhecido como “Revolta da Vacina”, gerando grande repulsa e descontentamento popular (PORTO, 2003).

Da mesma forma, desde o século 18 na Europa, as vacinas sofreram oposições principalmente religiosas, sendo consideradas “diabólicas” entre reverendos. Posteriormente, também enfrentou resistência política, como no “Movimento Anti-Vacinação na Inglaterra” (1853-1907), que do mesmo modo gerou diversas manifestações em massa, protestos e insatisfação popular associadas principalmente a desconfiança da intervenção do governo de forma compulsória (HUSSAIN et al., 2018; FITZPATRICK, 2005).

Apesar de muito progresso em relação a disseminação dos inúmeros benefícios da vacinação e sua importância, sua oposição nunca foi completamente extinta e ainda ecoa na sociedade atual. Ainda hoje é possível observar que os principais fatores associados a insegurança e ansiedade em relação a imunização é a falta de informação ou a falta de acesso a conteúdo com embasamento científico. Paradoxalmente, a maior disponibilidade de internet também pode estar associada a esse fator, uma vez que permite uma difusão rápida e abrangente de notícias falsas, desinformação e até mesmo pelo fortalecimento de movimentos anti-vacinas (ISAACS, 2019).

Outro fator que também deve ser considerado é a hesitação dos próprios profissionais da saúde tanto em propagar os benefícios da vacinação, quanto pela reafirmação da baixa incidência de efeitos adversos graves (ISAACS, 2019). Por outro lado, um aspecto que também pode contribuir com essa indiferença é a equivocada perda do medo das doenças já erradicadas, levando a considerar a vacinação uma medida desnecessária (NANDI; SHET, 2020).

Nesse cenário, doenças que poderiam ser facilmente erradicadas pela imunização estão voltando a reaparecerem, segundo a própria Organização Mundial da Saúde. Apesar de não ser possível correlacionar essa tendência exclusivamente com a hesitação, é possível observar o aumento do número de casos principalmente em algumas comunidades de pessoas não vacinadas (GREYDANUS et al., 2019; WHO, 2019b).

Estratégias para o combate de surtos e para a retomada da confiança da população em relação à importância, benefícios e principalmente segurança das vacinas tem sido uma prioridade da OMS durante a conhecida “Década das Vacinas” (2010 a 2020), juntamente com pautas relacionadas a investimentos em inovação e tecnologia e formas de garantir o acesso mundial a imunização. Porém, diante de tais circunstâncias, é essencial uma união global para determinar novas estratégias para vencer o desafio da cobertura vacinal universal da próxima década (MACDONALD et al., 2020).

2. JUSTIFICATIVA

Apesar de sua já reconhecida eficácia em combater, e até mesmo erradicar, doenças imunopreveníveis, as vacinas não apenas evitam milhões de mortes por ano, como também são responsáveis por toda uma cadeia de benefícios socioeconômicos. Entre eles, podemos citar: prevenções de epidemias que evitam a sobrecarga dos sistemas de saúde e custos médicos associados; aumento da qualidade de vida e produtividade da população, inclusive dos indivíduos mais idosos, além de estarem relacionadas com maior crescimento econômico. Este último, sendo considerado uma poderosa ferramenta de equidade social, principalmente em países menos favorecidos (BLOOM; FAN; SEVILLA, 2018).

Apesar de todos esses benefícios, as vacinas vêm enfrentando uma resistência cada vez mais presente, motivadas principalmente pela desinformação. Como consequência, pode-se observar o retorno de doenças já erradicadas e novos surtos em diversos países. Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 90 mil casos de sarampo foram registrados na Europa apenas nos seis primeiros meses de 2019, representando o dobro do número de casos do mesmo período de 2018. A OMS também aponta que o mundo alcançou a maior incidência da doença dos últimos 13 anos, sendo o Brasil o segundo país com maior número de registros na América, perdendo apenas para os Estados Unidos (MARTÍN, 2019).

Visto isso, esse trabalho busca a melhor compreensão dos diversos fatores capazes de influenciar dessa tendência mundial e quais as possíveis estratégias estão sendo consideradas para seu controle. Além disso, espera-se que esse estudo possa contribuir para o aumento do debate e assimilação de novas hipóteses que auxiliem no manejo do cenário atual.

3. OBJETIVO

O objetivo desse trabalho consiste em elucidar quais os principais fatores que podem estar associados a tendência mundial de hesitação vacinal, e mais especificamente, como a desinformação e falta de acesso da população a informações com embasamento científico sobre as vacinas podem influenciar a decisão de não se vacinar.

Os objetivos específicos são:

- Analisar os impactos nas taxas de coberturas vacinais no Brasil e no mundo, ao longo dos anos;
- Avaliar quais as principais associações entre vacinas e efeitos adversos graves, explorando seu embasamento científico;
- Identificar quais os possíveis impactos para a saúde pública global e quais as estratégias estão sendo consideradas para reversão dessa tendência.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia empregada foi uma revisão da literatura baseada na análise de documentos de referências, publicações e diretrizes sobre vacinas da Organização Mundial da Saúde. Além disso, foi utilizado como banco de dados eletrônicos as plataformas: Web of Science, PubMed, Scielo e Periódicos da Capes. As palavras-chave utilizadas foram: “vacina”, “hesitação vacinal”, “efeitos adversos”, “segurança” e “desinformação” para bases de dados em português e “*vaccine*”, “*vaccine hesitancy*”, “*adverse effects*”, “*safety*” e “*misinformation*” para as bases de dados internacionais.

4.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse trabalho artigos em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 5 anos (2015 a 2020), relevantes ao objetivo de elucidar as causas e consequências da hesitação vacinal. Já em relação as evidências científicas correlacionando os efeitos adversos decorrentes de imunização, foi utilizada como palavras-chave “vacina” e “efeitos adversos” e seus correspondentes em inglês (“*vaccine*” e “*adverse effects*”), priorizando estudos de metanálise e revisão sistemáticas, publicados nos últimos 2 anos (2018 a 2020).

4.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo artigos não indexados, publicados anteriormente a 2015, artigos relacionados a imunização veterinária e/ou não relacionados ao objetivo deste trabalho.

5. RESULTADOS

Em 1973 no Brasil, foi desenvolvido o Programa Nacional de Imunização (PNI) com o objetivo de viabilizar o acesso as vacinas, prevenção e erradicação de doenças infectocontagiosas e imunopreveníveis à nível nacional. Para cada uma das vacinas disponíveis no país são estabelecidos níveis de cobertura vacinal desejadas. Estes, são ferramentas importantes para a gestão de cada campanha e do controle de tendências comportamentais da população em relação à imunização. As vacinas podem ser divididas em 4 níveis de cobertura vacinal, de acordo com cada população alvo, sendo 80% de cobertura para campanhas como influenza sazonal e HPV; 90% para vacinas BCG e VORH; 95% para DTP/Hib/HB (pentavalente), VOP, Pneumocócica 10, Pneumocócica 23, Meningocócica C, Triplice viral, Tetra viral, Hepatite A e B e por fim, 100% de cobertura para vacina de Febre Amarela, vacina adsorvida difteria e tétano adulto – dupla adulto (dT) e vacina acelular adsorvida difteria, tétano, pertussis, dose adulto (dTpa) (BRASIL, 2015).

Para determinar a cobertura vacinal, são realizados cálculos que se baseiam na razão do número total de doses aplicadas, pela população alvo de cada campanha. No numerador, utiliza-se o total de últimas doses do esquema de cada vacina. Já no denominador há duas opções, sendo a primeira: dados de registro de nascimentos do SINASC (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos), quando relacionadas as campanhas direcionadas para crianças com menos de um ano de idade. Já para as demais faixas etárias, emprega-se dados de estimativas populacionais do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), disponíveis na plataforma do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde) (BRASIL, 2015).

Entretanto, quando se observa os dados da OMS referente a performance de vacinações no Brasil, é possível perceber que alguns esquemas estão muito abaixo da cobertura esperada e sugerem uma tendência de decréscimo da vacinação ao decorrer dos anos. Como exemplo, podemos citar as campanhas de sarampo e febre amarela, entre os anos de 2011 a 2018, essa última

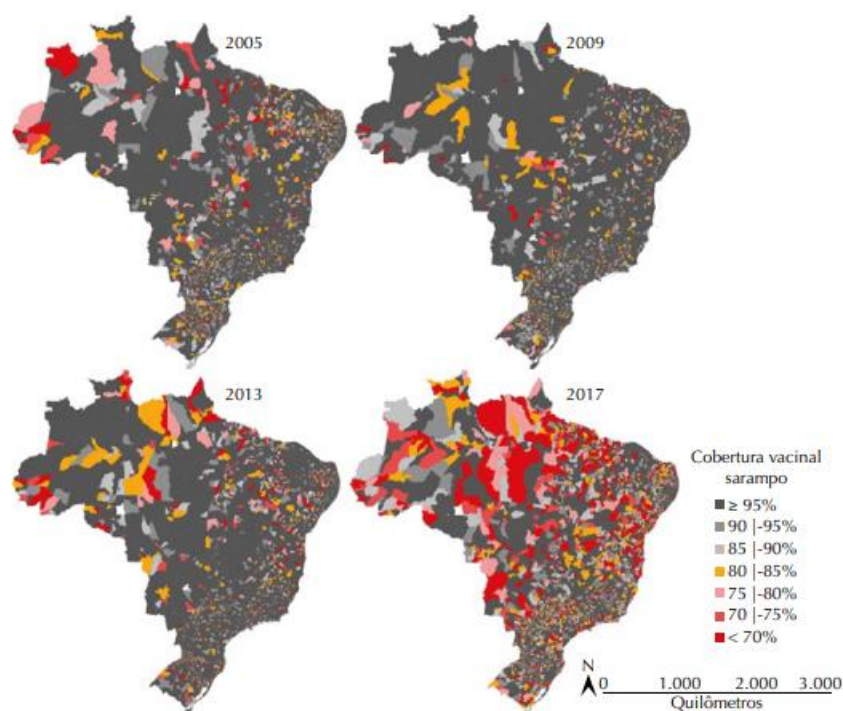
apresentando taxas de apenas 43% do esperado no ano de 2016 (Tabela 1) (WHO, 2020c). Esses dados convergem com os achados de Sato (2018), que além de demonstrar a heterogeneidade entre os municípios, aponta a grande queda na cobertura vacinal de sarampo entre os anos de 2013 e 2019 (Figura 1) (SATO, 2018).

Tabela 1 - Taxa de cobertura vacinal das campanhas de sarampo e febre amarela entre 2011 e 2018 no Brasil.

Ano	Sarampo	Febre amarela
2011	100%	100%
2012	99%	100%
2013	100%	100%
2014	100%	100%
2015	96%	99%
2016	95%	43%
2017	91%	55%
2018	92%	58%

Fonte: Adaptado de WHO, (2020c).

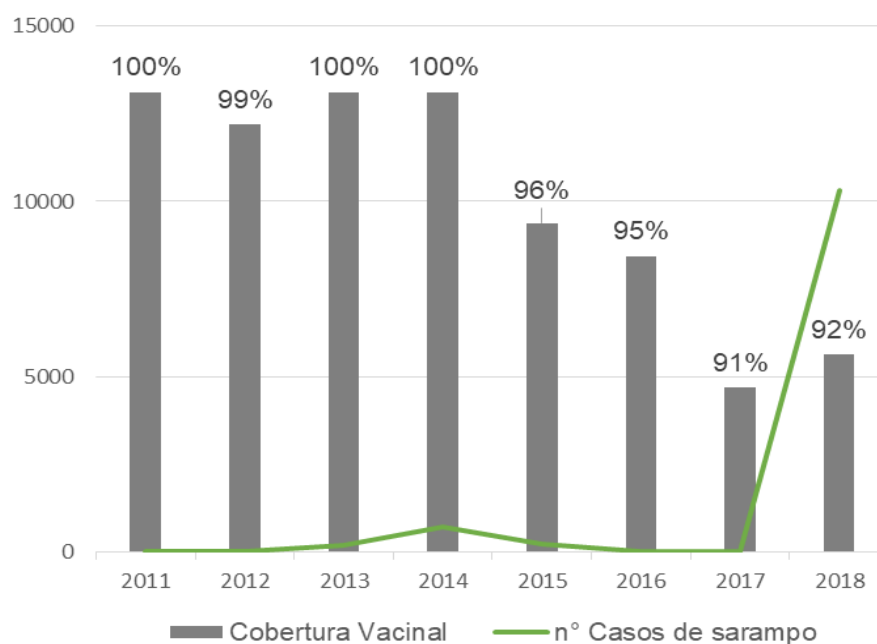
Figura 1 - Cobertura vacinal de sarampo em 2005, 2009, 2013 e 2017, no Brasil.



Fonte: Programa Nacional de Imunização. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações - SIPNI. Brasília (DF); 2018. Apud Sato (2018).

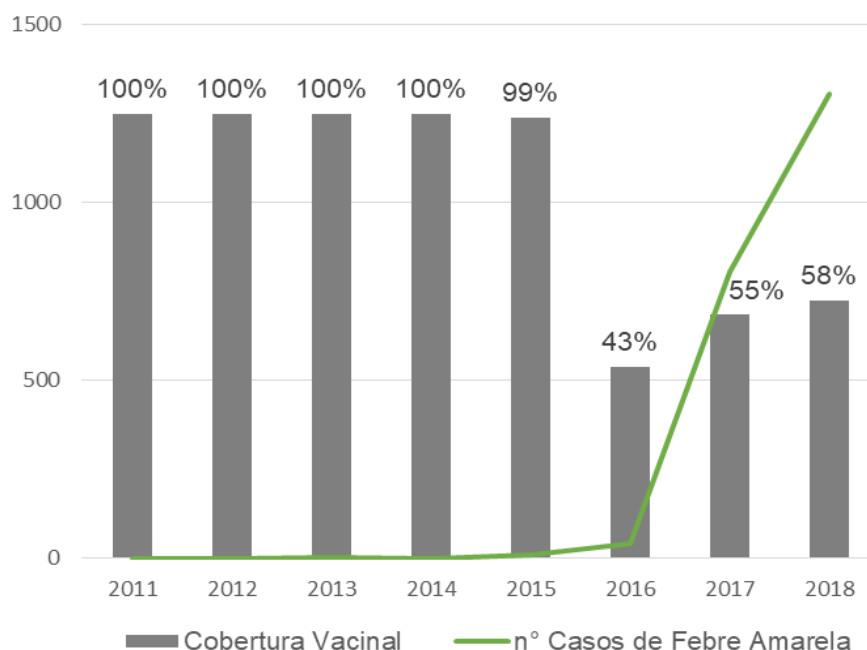
Além disso, a OMS também disponibiliza dados sobre a incidência de doenças em diversos países. No Brasil, especificamente, podemos estabelecer uma relação entre as taxas de coberturas vacinais ao longo dos anos e o número de casos confirmados de sarampo e febre amarela no país (gráficos 1 e 2). Nesses gráficos é possível observar uma tendência inversamente proporcional, ou seja, quanto menor é a taxa de imunização, maior a propagação da doença, chegando a 10.326 casos de sarampo e 1.307 casos de febre amarela em 2018 (WHO, 2020c).

Gráfico 1 – Relação entre as taxas de cobertura vacinal e o número de casos de sarampo confirmados entre 2011 e 2018 no Brasil.



Fonte: Adaptado de WHO, (2020c).

Gráfico 2 – Relação entre as taxas de cobertura vacinal e o número de casos de febre amarela confirmados entre 2011 e 2018 no Brasil.



Fonte: Adaptado de WHO, (2020c).

Esses números, além de alarmantes, acarretam em diversas consequências na saúde pública do país, mas principalmente, dão abertura para o aumento desenfreado do número de casos dessas doenças e possivelmente ao ressurgimento de enfermidades já erradicadas do território brasileiro.

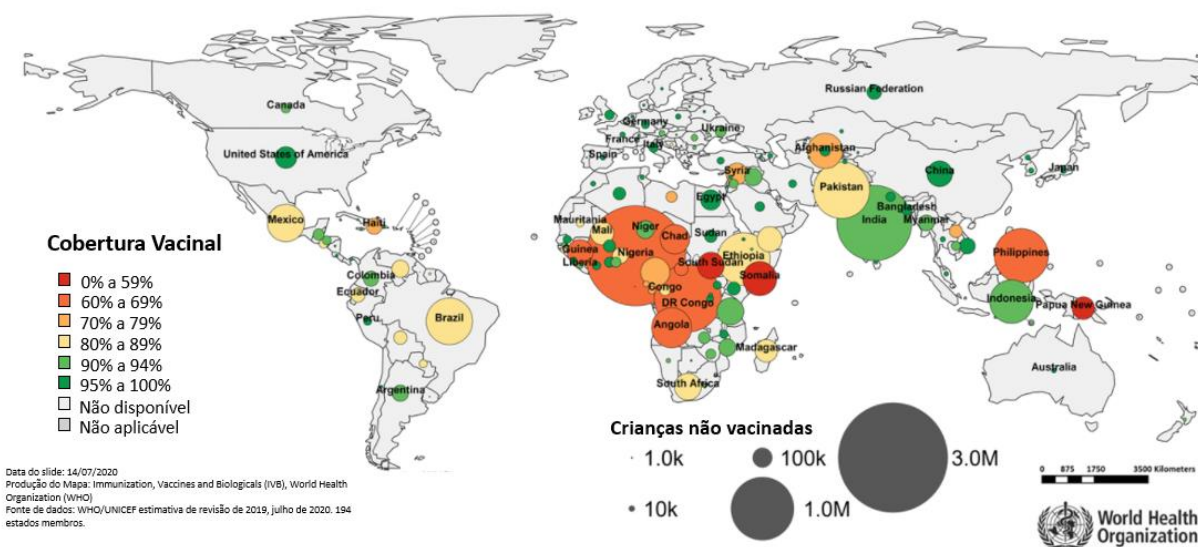
O próprio sarampo, doença grave que chegou a ter uma incidência de 97.7 casos a cada 100 mil habitantes brasileiros em 1986, atingiu a marca de apenas 10 casos confirmados no Brasil, entre os anos de 2001 e 2005, sendo 4 deles importados. No entanto, com a queda das taxas de vacinação nos últimos anos, há, conseqüentemente, um aumento de pessoas desprotegidas e susceptíveis, capazes de gerar novas ondas de contágios cada vez mais rápidas e de difícil controle, uma vez que, uma única pessoa infectada pode transmitir a doença para até 18 indivíduos que não estejam imunes e assim sucessivamente (BRASIL, 2019a).

Por outro lado, essa tendência não é apenas uma exclusividade do Brasil. Diversos outros países apresentam inclinação semelhantes, como Venezuela,

Ucrânia, Índia, Filipinas, Nigéria Paquistão e Estados Unidos. Este último, chegou a declarar erradicação do sarampo nos anos 2000 no território norte americano, porém, recentes dados demonstram o crescente número de casos da doença que atingiu a marca de 1077 pessoas infectadas no país em 2019, localizadas principalmente em comunidades com baixas taxas de imunização nos estados de Washington e Nova York (STREBEL; ORENSTEIN, 2019).

Da mesma forma, a vacina de DTP, ativa contra difteria, tétano e coqueluche (figura 2) também vem enfrentando resistência crescente ano a ano em diversos países, alcançando taxas de cobertura vacinal em crianças bem abaixo da meta, principalmente em países da América e Ásia e África (WHO, 2020a).

Figura 2 – Cobertura vacinal mundial de DTP em 2019.



Fonte: Adaptado de WHO, (2020a).

Segundo a OMS, diversos fatores podem estar relacionados com essa tendência de queda da cobertura vacinal que vem sendo denominada como *vaccine hesitancy* ou hesitação vacinal (WHO, 2019b), que se caracteriza pelo, “atraso na aceitação ou recusa das vacinas apesar da disponibilidade de serviços de vacinação” (MACDONALD; SAGE 2015). As causas para tais tendências são complexas e estão associadas a diversos fatores culturais, políticos e

socioeconômicos, além de aspectos pessoais como dúvidas da necessidade das vacinas, segurança e efeitos adversos (SUCCI, 2018).

Em 1999 a OMS organizou um conselho denominado SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts*) que busca orientar a Organização Mundial da Saúde sobre as estratégias globais relacionadas a vacinação e doenças imunopreveníveis. Dentro desse, foi estabelecido o grupo especializado sobre a tendência de recusa vacinal, denominado *SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy* (2012). Segundo SAGE-WG a aceitação das vacinas é o resultado de um processo de decisão que se baseia nos conceitos dos 3C's, sendo: complacência, conveniência e confiança (MACDONALD; SAGE, 2015).

O primeiro quesito de complacência está relacionado paradoxalmente em lugares em que as vacinações são extremamente efetivas, o que resulta na incompreensão da importância da imunização ou até mesmo uma falsa impressão de que as vacinas não são necessárias. Já a conveniência se baseia nas questões de acesso as vacinas, desde disponibilidade física dos produtos, quanto acessibilidade financeira e até mesmo relacionada as questões de acessibilidade de compreensão da importância dos serviços para pessoas leigas. Por último, uma esfera importante da tendência de hesitação é a confiança, que se caracteriza pela crença na efetividade das vacinas e na segurança de seus efeitos. Além disso, nesse quesito também se insere confiança nos sistemas de saúde e políticas públicas, assim como nos profissionais que atuam no processo, como: médicos, enfermeiros e farmacêuticos (MACDONALD; SAGE, 2015).

A falta de confiança na segurança e eficácia das vacinas vem sendo questionada a alguns anos, sendo que o estopim se deu em 1998 após a publicação do estudo de Andrew Wakefield na renomada revista científica *Lancet*, que sugeria que a vacinação de sarampo caxumba e rubéola (tríplice viral) poderia levar ao desenvolvimento de autismo. O artigo tinha como metodologia o estudo de caso de 12 crianças que desenvolveram distúrbios gastrointestinais, prejuízo no sistema cognitivo e comportamental, como: o autismo (presente em 9 das 12 crianças), psicose desintegrativa (1) e possível encefalite pós viral ou vacinal (2) (WAKEFIELD, 1998). A publicação do estudo deu força e argumentos (mesmo

que controversos) para a hesitação e até mesmo movimentos anti-vacina, que se alastraram rapidamente pelo Reino Unido e diversos países da Europa, América e Austrália (DEER, 2011).

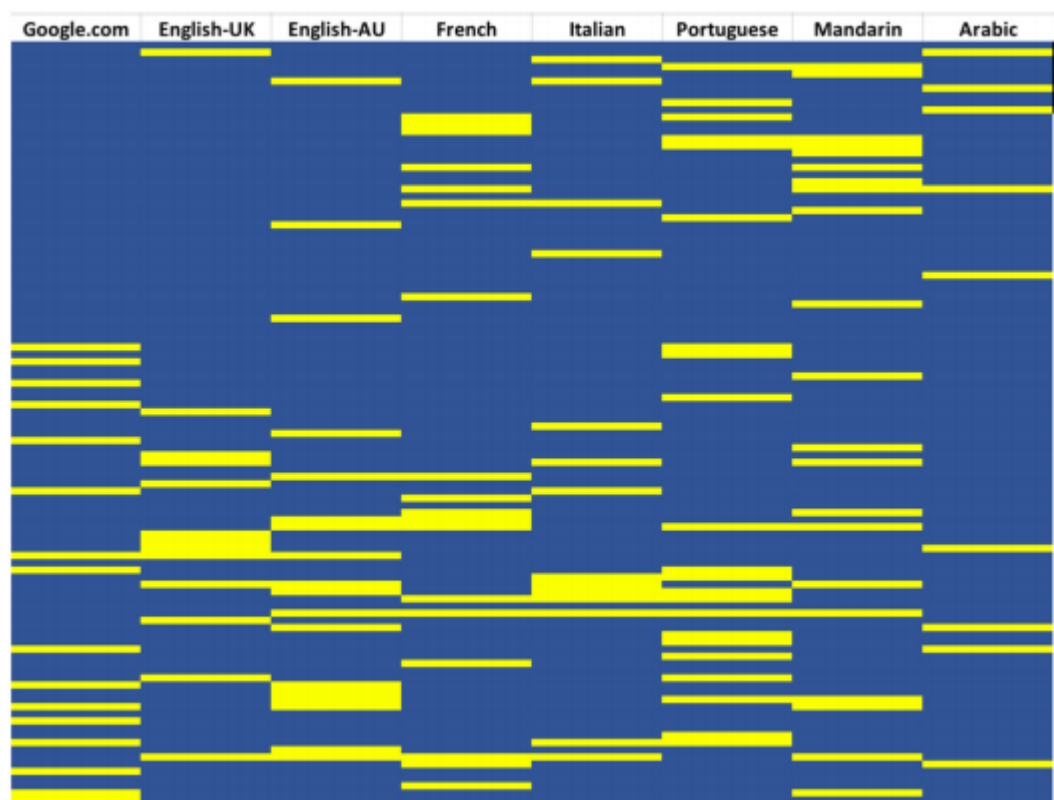
Entretanto, anos mais tarde, em fevereiro de 2010, o estudo de Andrew Wakefield foi comprovadamente retratado pela revista *Lancet* por fraude, uma vez que inconsistências graves foram encontradas, como, por exemplo, o viés da escolha dos pacientes estudados, que foram recrutados através de ativistas anti-vacinas, além de não haver uma comparação ativa com crianças expostas e não expostas a tríplice viral; inveracidade sobre o histórico saudável dos pacientes pré vacinação (em ao menos 5 crianças foram confirmada doenças pré-existentes); manipulação de dados de início do aparecimento dos sintomas, sendo de meses após a vacinação e não dias, como descrito no artigo e, por fim, uma série de conflitos de interesse, como o financiamento do estudo para litígio comprovado e uma própria patente de Andrew de uma vacina contra o sarampo, oficializada oito meses após a publicação na *Lancet* (DEER, 2011).

Com consequências importantes para a saúde pública global, esse estudo foi um marco de como a desinformação e quebra de confiança nos serviços de imunização afeta o processo de decisão na aplicação de vacinas, como demonstrado por SAGE, mas também não foi a única. Notícias falsas, por meios de comunicação em massa também tem chamado a atenção sobre como podem influenciar a insegurança sobre as vacinas.

Para evidenciar as consequências do estudo de Wakefield na disseminação de desinformação, foi publicado no ano de 2018 (exatos 20 anos após a publicação na *Lancet*), um estudo que testou qual a associação das palavras-chave “vacina” e “autismo” em mais de 200 sites de busca em diversas línguas, como Inglês, Francês, Italiano, Português, Mandarim e Árabe. Como resultado, estima-se que de 12 a 24% dos dados encontrados foram relacionadas a informações anti-vacinação, além disso, pode-se observar que em alguns países as notícias falsas estão muito mais acessíveis a população, isso é, a incidência de sites contrários à imunização está mais presente nos 10 primeiros resultados de busca, com mais probabilidade de serem lidos. A figura 3 apresenta esses

achados, onde no ranking dos 100 primeiros websites as barras amarelas estão associadas às informações anti-vacinação, as barras azuis à pró vacinação ou neutro e a barra preta indica as 10 primeiras páginas. (ARIF, 2018).

Figura 3 - Incidência de websites anti-vacinação como resultado de busca.



Fonte: ARIF (2018).

Outros estudos apontam a disseminação de *fake news* ou acesso a informações por mídias não-tradicionais como uma das principais causas de hesitação vacinal (CARRIERI; MADIO; PRINCIPE, 2019; DONZELLI et al., 2018). Trabalhos italianos também analisaram os vídeos na plataforma *Youtube* relacionados a vacinação, evidenciando que os vídeos “anti-vacinas” são até 3 vezes mais frequentes e apresentam muito mais engajamento como “curtidas”, comentários e compartilhamentos (DONZELLI et al., 2018), o que além de disseminar conteúdos majoritariamente inverossímeis, aproxima pessoas com opiniões e contextos similares, dando ainda mais força ao movimento. Esses

dados também corroboram com o estudo de Carrieri, Madio e Principe (2019) apontando a correlação entre o maior acesso à internet, a partir de 2012, com a decrescente curva de imunização relacionada a todas as vacinas na Itália, ficando abaixo dos 95% de cobertura vacinal (CARRIERI; MADIO; PRINCIPE, 2019).

A desinformação ganha força e alastra-se baseada nos mitos em relação as vacinas que foram sendo construídos ao longo de anos, muitos delas correlacionados com a segurança. Podemos citar como os principais: a antiga associação entre a vacina e o autismo como já citada anteriormente, a incerteza sobre a segurança dos adjuvantes, a associação da imunização com Síndrome de Guillain-Barré e a associação entre vacinas e desenvolvimento de doenças autoimunes (WESSEL, 2017; GEOGHEGAN; CALLAGHAN; OFFIT, 2020; DeSTEFANO; BODENSTAB; OFFIT, 2019).

Com relação a segurança, as vacinas devem passar por testes e regulamentações rigorosas até serem disponibilizadas no mercado. Primeiramente, deve-se realizar testes pré-clínicos, demonstrando imunogenicidade e eficácia em pelo menos um modelo animal, passando para estudos de segurança, toxicologia, estabilidade e análise de propriedades físico-químicas. As candidatas mais promissoras passam para os testes em humanos, conhecidos como testes de fase I, II, III e IV, todas essas passando por rígidas aprovações regulatórias.

A primeira fase é direcionada a uma pequena parcela de indivíduos saudáveis e visa a observação de possíveis efeitos adversos. A segunda, conta com uma amostragem maior e busca avaliar a segurança e imunogenicidade de uma dosagem ótima já pré-determinada na fase I. A terceira é desenhada para avaliar principalmente a eficácia. Já a última, tem como principal objetivo o monitoramento dos efeitos adversos a longo prazo, depois que o produto já está no mercado (WILLIAMSON; WESTLAKE, 2019). Além disso, especificamente no Brasil, outras diversas fiscalizações do processo de produção, armazenagem e distribuição são realizadas pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), associado com Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA), que garante a qualidade dos imunobiológicos distribuídos (BRASIL, 2008).

Já quando procuramos as publicações científicas associando as palavras “vacina” e “efeitos adversos” nos últimos 2 anos, podemos encontrar uma vasta literatura que busca evidenciar as possíveis relações de causa e consequência das imunizações, ou até mesmo, se de fato existe embasamento científico que suportem o medo e insegurança em relação as vacinas e seus efeitos adversos.

A vacina de HPV, por exemplo, vem sendo amplamente estudada pela sua suposta associação com o desenvolvimento de doenças autoimunes. Segundo Bragazzi et al. (2019), a vacina de HPV não contém o genoma viral, portanto não são patogênicas. Porém, há hipóteses de que em pacientes imunossusceptíveis, principalmente com histórico familiar de doença autoimune, os adjuvantes são capazes de desencadear uma resposta imune grave, como o aparecimento de lúpus eritematoso sistêmico. Este, sendo provavelmente originado do mimetismo molecular estrutural entre os peptídeos microbianos e auto antígenos humanos (BRAGAZZI et al., 2019).

Apesar de haver estudos demonstrando a associação entre vacinação de HPV e tais respostas autoimune graves, esses achados são referentes a estudos de caso ou caso/controle, não havendo a robustez científica necessária para confirmar a relação entre os dois fatores. Para corroborar com tal hipótese, um estudo de Miranda et al. (2017), usando uma base de dados francesa de mais de 2 milhões de adolescentes (13 a 16 anos), demonstrou que a incidência de meninas vacinadas que desenvolveram lúpus é de 3.23 por 100.000 habitantes, enquanto das não-vacinas é de 3.42 na mesma população (95% IC). Esse dado demonstra a semelhança estatística entre os dois grupos e impossibilidade de associação entre os dois fatores (BRAGAZZI et al., 2019).

Outros diversos estudos foram publicados nos últimos 2 anos, buscando associar a vacina de HPV com o aparecimento de efeitos adversos, desde sintomas mais leves como fraqueza, dor de cabeça, fadiga (OZAWA et al., 2017) e lesões orais ou orofaríngeas (VILLA et al., 2020) até os mais graves, como desenvolvimento de insuficiência ovariana primária (CHRISTIANSON et al., 2019)

e doenças autoimunes (GENOVESE et al., 2018). Em todos eles, nenhuma relação entre a vacinação e os efeitos adversos foram encontradas, além de reafirmarem a eficácia da imunização demonstrada pelas taxas significativamente menores de infecções por HPV e redução de lesões pré-cancerosas relacionadas ao vírus, quando comparadas com o grupo controle não imunizado (VILLA et al., 2020).

Outro evento adverso grave que tem sido muito sugerido por estudos epidemiológicos é a Síndrome de Guillain–Barré (SGB) desenvolvido pós-vacinação. Essa síndrome rara é uma manifestação aguda caracterizada pela paralisia neuromuscular que gera fraqueza e perda dos reflexos, muitas vezes desencadeada por uma infecção viral ou bacteriana. Após diversos estudos contraditórios, essa associação com a vacina de influenza foi aparentemente comprovada por dois trabalhos (Canadá e Estados Unidos) demonstrando o aumento do risco de desenvolver a doença em pessoas vacinadas. Esses achados mesmo que raros, também corroboram com um estudo internacional com dados de 15 países, que chegaram ao mesmo resultado (PRINCIPI; ESPOSITO, 2019). Por outro lado, metanálises contendo dados de 22 estudos não encontraram qualquer associação entre os fatores e apontam até que a vacinação de influenza reduz em 88% o risco de SGB associado a “*Influenza-like illness*” ou “doença semelhante à influenza” (PETRÁŠ et al., 2020).

As conclusões que podem ser obtidas com tais dados é que se realmente associadas, a taxa de incidência da Síndrome de Guillain–Barré desenvolvida a partir de imunização é extremamente baixa, sendo de menos de 1 caso por 1 milhão de pessoas imunizadas (Trombetta, Gianhecchi, & Montomoli, 2018). Dessa forma, essa hipótese não pode ser considerada uma razão válida para deixar de administrar vacinas comprovadamente eficazes (PRINCIPI; ESPOSITO, 2019; PETRÁŠ et al., 2020).

O mesmo pode-se observar em relação as vacinas de febre amarela. Desde 1996 há associações da vacina com efeitos adversos graves como doenças neurológicas, doença viscerotrópica, reações de hipersensibilidade e encefalite pós vacinal. Porém, diversos estudos de metanálise e acompanhamento

de campanhas vacinais foram feitos, todos demonstrando a segurança e eficácia da vacina na grande maioria da população. Porudominsky e Gotuzzo (2018), por meio de um estudo de metanálise, também avaliaram e confirmaram a segurança entre diversos grupos de risco (gestantes, mulheres em fase de amamentação, pessoas imunodeficientes ou com terapia de imunossupressão, entre outros), apenas com pontos de atenção entre idosos (que apresentaram resultados controversos) e crianças entre 6 e 9 meses de idade (sendo contraindicadas para menores de 6 meses), evidenciando a necessidade de avaliação caso-a-caso nesses grupos (PORUDOMINSKY; GOTUZZO, 2018).

De fato, é preciso considerar que a vacinação pode sofrer alterações de seus mecanismos de ação em pessoas que apresentam condições especiais, e/ou alteração no sistema imune, como indivíduos com imunodeficiência, uma vez que podem ser mais susceptíveis a efeitos adversos graves. De uma forma geral, vacinas vivas são desaconselhadas para pessoas com essas condições pelo elevado risco de contrair a doença que se está querendo prevenir. Já as vacinas com vírus atenuados ou inativos podem ser consideradas, mas ainda assim recomenda-se a avaliação individualizada em todos os casos, de modo a garantir que os benefícios superem os riscos (BONILLA, 2020).

Por fim, grande parte da insegurança em relação aos efeitos adversos da vacinação são motivadas pelos adjuvantes. Estes, são componentes muito importantes na formulação por aumentarem consideravelmente a performance da vacina pela estimulação da imugenicidade e imuno-acessibilidade ao antígeno. Os compostos a base de alumínio são os mais comumente utilizado para tais fins, entretanto, por se tratar de compostos com conhecida toxicidade, muito tem se discutido sobre essas substâncias e sua possível associação com efeitos adversos (PRINCIPI; ESPOSITO, 2018).

Boa parte de tal insegurança pode estar relacionada com a incapacidade de afirmar a total segurança de tais compostos na formulação. Alguns autores concluem que os adjuvantes são essenciais e devem permanecer nas formulações (KAURAV et al., 2018), além de que as taxas de alumínio ou demais adjuvantes na vacina estão em concentrações muito baixas e são administradas

em exposições agudas, que muito provavelmente são incapazes de gerar qualquer grau de neurotoxicidade ou danos ao sistema nervoso central (PRINCIPI; ESPOSITO, 2018). Entretanto, outros se mostram preocupados pela literatura limitada e resultados contraditórios e questionáveis, que dificultam a separação dos efeitos imunogênicos essenciais dos adjuvantes com os efeitos adversos (BATISTA-DUHARTE; MARTÍNEZ; CARLOS, 2018; DÓREA, 2018). Por fim, questiona-se também a frequência de exposição a tais adjuvantes com base no calendário de vacinação quando considerado todas as diferentes doenças que devem ser imunizadas em um curto espaço de tempo (EXLEY, 2020).

Em resumo, os autores concordam com o fato de que mais estudos precisam ser conduzidos a respeito da farmacocinética e toxicocinética dos adjuvantes, principalmente a longo prazo (PRINCIPI; ESPOSITO, 2018). Além disso, torna-se cada vez mais desejável a utilização de novas abordagens e tecnologias inovadoras nas conduções dos estudos clínicos. Tais aplicações podem auxiliar em diversos aspectos, como no desenvolvimento de biomodelos e biomarcadores, novos carreadores vacinais e até mesmo na identificação de modificações genéticas capazes de impedir as reações cruzadas autoimunes. Esses avanços podem agregar maior assertividade nas formulações, garantindo a segurança e mantendo sua efetividade, além de contribuir, inclusive, com o desenvolvimento e produção em larga escala, capazes de driblar os desafios da saúde global atual (BATISTA-DUHARTE; MARTÍNEZ; CARLOS, 2018; SEGAL; SHOENFELD, 2018; KAURAV et al., 2018; RAUCH et al, 2018).

6. DISCUSSÃO

Como visto, a vacinação é considerada como uma das principais inovações de saúde pública dos últimos tempos. Além de salvar a vida de mais 2.5 milhões de crianças por ano, elas também apresentam impactos socioeconômicos inestimáveis para a população mundial. A vacinação é capaz de evitar doenças cognitivas e debilitantes, mantendo a produtividade de jovens, adultos e idosos, o que está atrelado a maiores receitas, retornos fiscais e até mesmo melhora do Produto Interno Bruto (PIB), sendo uma importante ferramenta para a equidade social. Além disso, as vacinas estão intimamente relacionadas com a diminuição de despesas médicas e impactos no sistema de saúde gerados por epidemias, surtos de doenças infecciosas e até mesmo na redução da necessidade de utilização de antibióticos prevenindo a resistência que é outra grande preocupação da atualidade (BLOOM; FAN; SEVILLA, 2018). Dessa forma, o impacto da hesitação vacinal não se restringe apenas ao aumento de casos de doenças já erradicadas, mas sim, com toda cadeia de saúde pública e socioeconômica, que geram consequências a níveis globais.

Ao analisar o risco vs. benefício das vacinas, destaca-se que o maior risco é justamente a não vacinação (APS et al., 2018), uma vez que as vacinas são rigorosamente testadas e seguras, além de os efeitos adversos associados a imunização, quando cientificamente comprovados, são extremamente raros. Dessa forma, o comportamento de hesitação em relação as vacinas se relacionam justamente pela falta de acesso à informação ou informações por meios de comunicação não científicos, enviesados ou inverídicos. Quando tais informações estão associadas as mídias digitais, sua disseminação é ainda mais rápida, principalmente de forma polarizada, sendo peças importantes na propagação de insegurança e ansiedade em relação as vacinas (BLOOM; FAN; SEVILLA, 2018; LOHARIKAR et al., 2018).

Entretanto, estudos apontam que apesar de garantir o maior acesso à informação seja fundamental, é preciso estabelecer uma estratégia específica para cada região ou país e principalmente entender os diferentes contextos e as

influências externas, afim de garantir a escolha do canal de comunicação mais eficaz para despertar o interesse da população (HANDY, 2017).

Outro fator apontado com muita robustez a respeito de manter a confiança e o incentivo da população está concentrada nos profissionais de saúde. O grupo SAGE já demonstrou que os médicos, enfermeiros e farmacêuticos exercem um papel essencial no processo de formação de opinião sobre os benefícios da vacinação, não apenas pela alta credibilidade que transmitem, mas principalmente pela proximidade e assistência, muitas vezes individualizada. Dessa forma, para garantir o sucesso das campanhas, é fundamental o incentivo e treinamento de tais profissionais, fornecendo os recursos necessários para assegurar que o movimento de hesitação seja rapidamente identificado e refutado (MACDONALD; SAGE, 2015; LOHARIKAR et al., 2018; APS et al., 2018; HANDY et al., 2017).

Visto isso, a fim de criar estratégias mais realistas e ampliar cada vez mais o alcance das vacinas, a OMS vem criando diretrizes a cada década para avaliar o desempenho mundial a respeito da erradicação das doenças imunopreveníveis. Durante a denominada “década das vacinas” (2011 a 2020), diversos avanços foram alcançados, principalmente em relação a inovação e a monitorização mais ágil e assertiva das campanhas e principalmente dos possíveis surtos.

No entanto, diversos pontos foram levantados para o desenvolvimento das estratégias necessárias para a próxima década. O novo documento de orientações globais tem como objetivo garantir a vacinação de todas as pessoas, em qualquer lugar, até 2030. “Leave no one behind” ou “não deixar ninguém para trás” é o tema da campanha que tem como principais prioridades estratégicas: o investimento em pesquisa e inovação tanto no desenvolvimento de novas vacinas e tecnologias quanto no aprimoramento das já existentes; esforços para atingir a cobertura vacinal e o acesso a produtos com qualidade e segurança a âmbito global; monitorar e rapidamente conter os possíveis surtos e tendências de hesitação vacinal. (MACDONALD et al., 2020; WHO, 2020b).

A Organização também ressalta que o sucesso mundial só poderá ser alcançado com aplicação coordenadas das estratégias entre os diversos países e as organizações internacionais, porém, estabelecendo metas que levem em

consideração as particularidades e necessidades de cada país (MACDONALD et al., 2020; WHO, 2020b).

Já no Brasil, tais diretrizes e estratégias são implementadas principalmente pelo Programa Nacional de Imunização (PNI). Segundo o CONASS (Conselho Nacional de Secretários de Saúde), é de extrema importância que as unidades básicas realizem uma busca ativa das necessidades da população, integrando o cuidado com ações de prevenção, com o fornecimento de informações para as bases de dados que são fundamentais para o monitoramento e planejamento de ações. Para isso, é necessário unificar as mensagens e principalmente viabilizar o acesso ao conhecimento em saúde, tanto pelo treinamento dos profissionais, como também pela divulgação de informações corretas e com embasamento científico nos canais oficiais, aliando-se a imprensa, que ainda é peça chave na comunicação em massa (CONSENSUS, 2017).

Outras estratégias locais realizadas pelo Governo Federal brasileiro é a de incentivo financeiro. Em 2019, cerca de 206 milhões de reais foram destinados para estados e municípios ampliarem os programas de vacinação, tendo como condição o aumento para 95% da cobertura vacinal da vacina de sarampo (2019b). O Governo também tem elaborado ações de incentivo e instrução para os profissionais de saúde, como o “Vacina Brasil 10”, com o objetivo de estreitar ainda mais a relação entre a população e as campanhas vacinais. As medidas, divulgadas no final de 2019, contemplam 10 estratégias de abordagem como: aumento dos horários de atendimento ao público, redução de barreiras burocráticas de acesso, aumento da vigilância em pessoas com pendências vacinais e, entre outras recomendações, desmistificar qualquer informação falsa sobre a vacinação e orientar sobre importância e benefícios das mesmas (BRASIL, 2019c). Em relação a essa última, foi inclusive criado um site destinado exclusivamente para refutar qualquer notícia falsa, trazendo informações relevantes, confiáveis e de fácil acesso para a sociedade (BRASIL, 2020).

7. CONCLUSÃO

Dessa forma, é possível afirmar que, durante o último século, a história das vacinas vem sendo amplamente construída e fundamentada em vasta literatura científica a respeito de seu papel essencial na gestão de saúde pública global, porém, também está cercada por diversos mitos e desinformação a respeito de seus efeitos, importância e principalmente segurança.

A disseminação da informação por meios cada vez mais rápidos e acessíveis as grandes massas, podem também propagar ruídos, que se transformam em desinformação de forma exponencial. Essas notícias falsas ou infundadas afetam diretamente a confiança dos indivíduos, que é um pilar essencial na tomada de decisão da vacinação.

A grande parte dos estudos apontam que as vacinas são extremamente eficazes, capazes de prevenir diversas doenças infectocontagiosas e salvar inúmeras vidas. Não obstante, a vacina é a base do sistema primário de saúde, considerada além de uma poderosa ferramenta de manejo da saúde pública global, capaz de trazer diversos benefícios socioeconômicos e resultados expressivos na epidemiologia das doenças à nível mundial. Também é um dos melhores investimentos em saúde, trazendo retornos rápidos, eficazes e com custo relativamente baixo. Tais características são essenciais, principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, em que os recursos destinados para a saúde são muitas vezes escassos.

Apesar dos benefícios irrefutáveis, alguns estudos também demonstram que os efeitos adversos graves decorrentes da vacinação, de fato existem, mas felizmente, são extremamente raros. Estes, podem, muitas vezes, estarem associados a indivíduos que já apresentam comorbidades prévias (doenças autoimunes ou imunodeficiências, por exemplo), histórico familiar, ou fazem parte de grupos com condições especiais, sendo essencial e altamente recomendado a avaliação caso a caso de tais grupos de risco. Dessa forma, em casos específicos o risco será maior do que o benefício, sendo imprudente que tais efeitos adversos

sejam utilizados como justificativa para a não vacinação para a maioria da população saudável.

Sendo assim, a única maneira de combater a desinformação é com mais informação de qualidade. Campanhas de conscientização, estratégias de treinamento dos profissionais de saúde e divulgação de informações com embasamento científico ao alcance da população são essenciais para romper com esse ciclo e tendência global de hesitação vacinal. Assim, é essencial que as estratégias dos governos locais estejam alinhadas ao das organizações mundiais, de modo a transmitir a mensagem mais clara, objetiva e acessível possível, de modo a combater a insegurança e garantir a conscientização e pleno acesso da população a todos os benefícios das vacinas.

8. REFERÊNCIAS

APS, L. R. M. M. et al. Eventos adversos de vacinas e as consequências da não vacinação: uma análise crítica. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, n. 40, 2018.

ARIF, N. et al. Fake News or Weak Science? Visibility and Characterization of Antivaccine Webpages Returned by Google in Different Languages and Countries. **Frontiers in immunology**, v. 9, n. 1215, 2018.

BATISTA-DUHARTE, A.; MARTÍNEZ, D. T.; CARLOS, I. Z. Efficacy and safety of immunological adjuvants. Where is the cut-off? **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 105, p. 616-624, 2018.

BLOOM, D. E.; FAN, V. Y.; SEVILLA, J. P. The broad socioeconomic benefits of vaccination. **Science translational medicine**, v. 10, n. 441, p.1-4, 2018.

BONILLA, F. A. Vaccines in Patients with Primary Immune Deficiency Vaccines Primary immunodeficiency Immunology. **Immunology and Allergy Clinics**, v. 40, n. 3, p. 421–435, 2020.

BRAGAZZI, N. L. et al. Expert Review of Vaccines HPV vaccines and lupus: current approaches towards preventing adverse immune cross- reactivity. **Expert Review of Vaccines**, v. 18, n.1, p. 31-42, 2019.

BRASIL. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. Resolução – RDC Nº 73, de 21 de outubro de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para procedimento de liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil e também para exportação. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 out. 2008. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0073_21_10_2008.html> Acesso em: 25 out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde – **Coberturas Vacinais no Brasil – Período de 2010 a 2014**. Programa Nacional de Imunizações SIPNI. Brasília, 2015. Disponível em:<<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/17/AACOBERTURAS-VACINAIS-NO-BRASIL---2010-2014.pdf>> Acesso em: 21 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Fake News**. 2020. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/fakenews>> Acesso em 30 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância em Saúde – Sarampo**. Brasília, 2019a. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/agosto/21/Guia-de-Vigilancia-em-Saude-Sarampo.pdf>> Acesso em: 25 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde libera R\$ 206 milhões para municípios ampliarem ações vacinação**. 2019b. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/10/saude-libera-r-206-milhoes-para-municipios-ampliarem-acoes-vacinacao>> Acesso em 30 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). **Campanha de imunização contra o Sarampo 2019**. 2019c. Disponível em: <<https://aps.saude.gov.br/noticia/5954>> Acesso em 30 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações SIPNI**. Brasília, 2018. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/calendario_vacina_infantil.asp> Acesso em: 25 ago. 2020.

MARTÍN, B. Mundo tem maior incidência de sarampo em 13 anos. **El País**. Barcelona, 12 ago. 2019. Disponível em: <https://brasil.elpais.com/brasil/2019/08/12/internacional/1565632624_852248.html> Acesso em: 25 out. 2020.

CARRIERI, V.; MADIO, L.; PRINCIPE, F. Vaccine hesitancy and (fake) news: Quasi - experimental evidence from Italy, **Health Economics Letter**, v. 28, n. 11, p. 1377-1382, 2019.

CHRISTIANSON, M. S. et al. Primary Ovarian Insufficiency and Human Papilloma Virus Vaccines: A Review of the Current Evidence. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v. 222, n. 3, p. 239-244, 2019.

CONSENSUS. A queda da imunização no Brasil. **Saúde em Foco**. Edição 25. 2017. Disponível em: <<https://www.conass.org.br/consensus/queda-da-imunizacao-brasil/>> Acesso em: 17 ago. 2020.

CORKINS, M.R. Aluminum Effects in Infants and Children. AAP Committee on Nutrition. **Pediatrics**, v. 144, n.6, 2019.

DEER B. How the case against the MMR vaccine was fixed. **BMJ**, v. 342, n. 5347, 2011.

DeSTEFANO, F.; BODENSTAB, H.M.; OFFIT, P.A.; Principal Controversies in Vaccine Safety in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 4, p. 726–731, 2019.

DONZELLI, G. et al. Misinformation on vaccination : A quantitative analysis of YouTube videos. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 14, n. 7, p. 1654–1659, 2018

DÓREA, J. G. Low-dose Thimerosal (ethyl-mercury) is still used in infants' vaccines: Should we be concerned with this form of exposure? **Journal of trace elements in medicine and biology**, v. 49, p. 134–139, 2018.

EXLEY, C. An aluminium adjuvant in a vaccine is an acute exposure to aluminium. **Journal of trace elements in medicine and biology**, v.57, p. 57–59, 2020.

FITZPATRICK, M. The Anti-Vaccination Movement in England, 1853-1907. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 98, n. 8, p. 384–385, 2005.

GENOVESE, C. et al. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. **Journal of preventive medicine and hygiene**, v. 59, n. 3, p.194–199, 2018.

GEOGHEGAN, S.; O'CALLAGHAN, K.P.; OFFIT, P.A.; Vaccine Safety: Myths and Misinformation. **Frontiers in microbiology**, v. 11, n. 372, 2020.

GRAZINA, I. et al. Is there an association between Stevens-Johnson Syndrome and vaccination? A systematic review. **Annali di igiene: medicina preventiva e di comunità**, v. 32, n. 1, p. 81–96, 2020.

GREYDANUS, D.E. et al. Should rare immunologic, neurologic, and other adverse events be indications to withhold vaccination?. **Translational Pediatrics**, v. 8, n. 5, p. 419–427, 2019.

HANDY, L. K. et al. The impact of access to immunization information on vaccine acceptance in three countries. **PLoS One**, v. 12, n. 8, 2017.

HUSSAIN, A. et al. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine. **Cureus**, v. 10, n. 7, p. 2919, 2018.

ISAACS, D. Vaccine hesitancy and anti-vaccination movements. **Journal of paediatrics and child health**, v. 55, n. 11, p. 1293-1294, 2019.

KAURAV, M. et al. Combined adjuvant-delivery system for new generation vaccine antigens: alliance has its own advantage. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. 3, p.818-831, 2018.

LOHARIKAR, A. et al. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): A systematic review of published clusters of illness. **Vaccine**, v. 36, n. 2, p. 299–305, 2018.

MACDONALD, N. E.; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy (2015). Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. **Vaccine**, v. 33, n. 34, p. 4161–4164, 2015.

MACDONALD, N.E. et al. Global vaccine action plan lessons learned I: Recommendations for the next decade. *Vaccine*, v. 38, n. 33, p. 5364-5371, 2020.

NANDI, A.; SHET, A. Why vaccines matter: understanding the broader health, economic, and child development benefits of routine vaccination. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 16, n. 8, p.1900–1904, 2020.

OZAWA, K. et al. Suspected adverse effects after human papillomavirus vaccination: a temporal relationship between vaccine administration and the appearance of symptoms in Japan. **Drug safety**, v. 40, n. 12, p. 1219–1229, 2017.

PETRÁŠ, M. et al. Is an Increased Risk of Developing Guillain-Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Vaccines**, v. 8, n. 2, p. 150, 2020.

PORTO, M. Y. Uma revolta popular contra a vacinação. **Ciência e Cultura**, v. 55, n. 1, p. 53-54, 2003.

PORUDOMINSKY, R.; GOTUZZO, E. H. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review, **Pan American journal of public health**, v.42, p. 1–9, 2018.

PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Aluminum in vaccines: Does it create a safety problem? **Vaccine**, v. 36, n. 39, p. 5825–5831, 2018a.

PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. **Vaccine**, v. 37, n. 37, p. 5544–5550, 2019.

RAUCH, S. et al. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. **Frontiers in immunology**, v.9, p.1963, 2018.

SATO, A. P. S. Qual a importância da hesitação vacinal na queda das coberturas vacinais no Brasil? **Revista de Saúde Pública**, v. 52, n.96, 2018.

SEGAL, Y.; SHOENFELD, Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 15, p. 586–594, 2018.

STREBEL, P.M.; ORENSTEIN, W.A. Measles. **The New England journal of medicine**, v. 381, n. 4, p. 349–357, 2019.

SUCCI, R. C. M. Vaccine refusal - what we need to know. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n.6, p. 574-581, 2018.

THOMSEN, O.P. et al. Seguridad en vacunas: descripción de los eventos adversos notificados al sistema de vigilancia en Chile, 2014 a 2016. **Revista chilena de infectología**, v. 36, n. 4, p. 461-468, 2019.

TROMBETTA, C. M.; GIANCIECCHI, E.; MONTOMOLI, E. Influenza vaccines: Evaluation of the safety profile, **Human vaccines & immunotherapeutics**, v.14, n.3, p. 657-670, 2018.

VILLA, A. et al. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. **Journal of the American Dental Association**, v. 151, n. 4, p. 245–254, 2020.

WAKEFIELD, A.J. et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children [retracted in: **Lancet**, v. 375, n. 9713, p. 445, 2010.]. **Lancet**, v. 351, n. 9103, p.637-641, 1998.

WESSEL, L. Vaccine myths. **Science**, v. 356, n. 6336, p. 368-372, 2017.

WILLAME, C. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Postlicensure Observational Studies on Human Papillomavirus Vaccination and Autoimmune and Other Rare Adverse Events. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 39, n. 4, p. 287–293, 2020.

WILLIAMSON, E.D.; WESTLAKE, G.E. Vaccines for emerging pathogens: prospects for licensure. **Clinical and experimental immunology**, v. 198, n. 2, p. 170–183, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coverage and Unvaccinated Children for DTP1. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/coverage_dorling_dtp1_animation.gif?ua=1> Acesso em: 16 ago. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Immunization Agenda 2030 (IA2030) A Global Strategy to Leave No One Behind. Geneva, **World Health Organization**, Disponível em: <https://www.who.int/immunization/IA2030_draft_4_WHA.pdf?ua=1> Acesso em: 16 ago. 2020b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Immunization. **World Health Organization**, 2019c. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>> Acesso em: 16 mar. 2020.

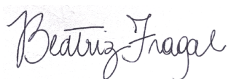
WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ten threats to global health in 2019. **World Health Organization**, 2019b. Disponível em: <<https://www.who.int/vietnam/news/feature-stories/detail/ten-threats-to-global-health-in-2019>> Acesso em: 16 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Vaccine-preventable diseases: monitoring system. **2020 global summary**. 2020a. Disponível em:

<https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=BRA&commit=OK> Acesso em: 15 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; UNICEF; World Bank. State of the world's vaccines and Immunization. Geneva, **World Health Organization**, 2009.

Disponível em: <https://www.who.int/immunization/sowvi/en/> Acesso em: 25 ago. 2020.



SP, 05/11/2020

Data e assinatura do aluno(a)



SP, 04/11/2020

Data e assinatura do orientador(a)