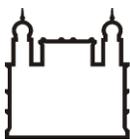


FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
MESTRADO PROFISSIONAL EM TECNOLOGIA DE IMUNOBIOLOGICOS

**FORTALECIMENTO DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO EM
FARMACOVIGILÂNCIA EM BIO-MANGUINHOS**

RENATA CARESTIATO DA SILVA

RIO DE JANEIRO
2013



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS

Mestrado Profissional Em Tecnologia de Imunobiológicos

RENATA CARESTIATO DA SILVA

FORTALECIMENTO DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO EM FARMACOVIGILÂNCIA EM BIO-MANGUINHOS

Dissertação apresentada ao Instituto de
Tecnologia em Imunobiológicos como parte dos
requisitos para obtenção do título de Mestre em
Tecnologia de Imunobiológicos

RIO DE JANEIRO

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

S586 Silva, Renata Carestiato da

Fortalecimento do sistema de informação em farmacovigilância em
Bio-Manguinhos / Renata Carestiato da Silva. – Rio de Janeiro, 2013.

xii, 140 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos,
Pós-Graduação em Tecnologia de Imunobiológicos, 2013.
Bibliografia: f. 91-137

1. Farmacovigilância. 2. Sistema de informação. 3. Vacina febre
amarela. 4. Vacina sarampo, caxumba e rubéola. 5. Vacina Hib. 6. Vacina
DTP-Hib. 7. Vacina poliomielite 8. Vacina meningocócica A e C
eritropoetina humana. 9. Interferon alfa humano. I. Título.

CDD 615.7042

Trabalho realizado na Assessoria Clínica de Bio-
Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, sob a
orientação do Prof. Dr. José Antônio Sá Ferreira.



INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos

RENATA CARESTIATO DA SILVA

FORTALECIMENTO DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO EM
FARMACOVIGILÂNCIA EM BIO-MANGUINHOS

Orientador: Dr. José Sá Ferreira

Dissertação apresentada em 26 de setembro de 2013

Examinadores:

Dra. Guacira Correa de Matos
UFRJ/ Presidente

Dra. Gloria Regina da Silva e Sá
UNIRIO

Dra. Lusiele Guaraldo
IPEC/Fiocruz

Rio de Janeiro

2013

À minha família, pelas orações e ajuda durante o mestrado.

AGRADECIMENTOS

Á Deus e a Nossa Senhora, por iluminarem minha vida e por me darem força e capacidade para vencer os obstáculos que apareceram durante este período.

Aos meus pais, pelo incentivo ao estudo, por fazerem o possível e o impossível para me ver feliz e por estarem presentes na minha vida em todos os momentos.

Á minha irmã, Juliana Carestiato, por cuidar de mim e pela ajuda, não somente durante esta dissertação, mas em todos os momentos em que necessito.

À Fiocruz/Bio-Manguinhos, por ter possibilitado espaço físico e disponibilizado pessoal técnico para a realização do estudo.

Ao meu orientador, Dr. José Antônio Sá Ferreira, pela paciência e ajuda durante o trabalho.

Á Gisele Soares, Bibliotecária da ENSP, pela ajuda essencial que foi me dada, ensinando-me a fazer busca bibliográfica.

Ao Paulo Roberto Gomes dos Santos e Patricia Mouta, pela ideia do projeto, auxílio e orientação durante o mestrado.

Á Vanessa dos Reis, pela boa vontade com que sempre me atendeu mesmo estando ocupada, por sua ajuda fundamental e pelo respeito com que me tratou.

Ao núcleo de estatística da ASCLIN, especialmente a Deborah Araujo e Suelen Estácio Marques por me ajudarem e por permitirem que eu usasse o computador do setor.

Aos colegas de turma Arthur Côrrea e Cleyton Lage, pela ajuda na formatação do trabalho e a Ingrid Pinheiro por sua preocupação comigo durante minha licença.

Á Zaíra Prado, pelo ombro amigo e pela ajuda nos momentos em que precisei.

Á Dra. Lusiele Guaraldo, pela forma carinhosa e respeitosa com que me tratou na qualificação e quando fui ao IPEC/Fiocruz pedir ajuda.

Á minha médica, Dra Ângela Moura, por me fazer voltar ao mestrado e ver a vida com outros olhos.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização dessa dissertação.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1-INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Histórico da Farmacovigilância.....	2
1.1.1 – Farmacovigilância no mundo.....	2
1.1.2 – Farmacovigilância no Brasil.....	7
1.2- Farmacovigilância na Indústria Farmacêutica.....	10
1.3- Cenário Nacional e Internacional de Vacinas e Biofármacos.....	12
1.4- Farmacovigilância de vacinas e medicamentos biológicos.....	14
1.5- Vacinas e Biofármacos em Bio-Manguinhos/Fiocruz.....	18
1.6- Farmacovigilância em Bio-Manguinhos/Fiocruz.....	20
1.7 - Sistema de Informação em Farmacovigilância.....	22
2-OBJETIVOS.....	27
2.1- Geral.....	27
2.2- Específico.....	27
3- MATERIAL E MÉTODOS.....	28
3.1 Levantamento de artigos em bases de dados de referências bibliográficas informatizadas.....	28
3.2 Critérios de inclusão e exclusão dos artigos.....	30
3.3 Seleção dos artigos.....	31
3.4 Definição do tratamento das informações obtidas.....	31
3.5 Controle de qualidade e disponibilização de dados para análise pela Farmacovigilância.....	32
4-RESULTADOS.....	33

4.1- Levantamento bibliográfico para a vacina contra febre amarela.....	33
4.1.1 Características dos estudos incluídos para a vacina contra febre amarela.....	34
4.2- Levantamento bibliográfico para a vacina TVV.....	42
4.2.1 Características dos estudos incluídos para a vacina TVV.....	43
4.3- Levantamento bibliográfico para a vacina contra Hib.....	50
4.3.1 Características dos estudos incluídos para a vacina contra Hib.....	51
4.4- Levantamento bibliográfico para a vacina contra DTP- Hib.....	53
4.4.1. Características dos estudos incluídos para a vacina contra DTP-Hib.....	54
4.5- Levantamento bibliográfico para a vacina meningocócica A e C.....	57
4.6- Levantamento bibliográfico para a vacina contra poliomielite.....	58
4.6.1- Características dos estudos incluídos para a vacina contra poliomielite.....	59
4.7- Levantamento bibliográfico para a eritropoetina humana recombinante.....	62
4.7.1 Características dos estudos incluídos para a eritropoietina humana recombinante.....	63
4.8- Levantamento bibliográfico para o interferon alfa recombinante.....	71
4.8.1- Características dos estudos incluídos para o interferon alfa humano recombinante.....	72
5-DISCUSSÃO.....	83
6-CONCLUSÕES.....	90
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
8-ANEXOS.....	138

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C. - antes de Cristo

ALFOB - Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Asclin - Assessoria Clínica

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CIOMS - *the Council for International Organizations of Medical Sciences*

CIGB - Centro de Engenharia Genética e Biotecnologia

CIM - Centro de Imunologia Molecular

CIPBR - Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos para Diagnóstico

CNMM - Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos

COX-2- Ciclo-oxigenase-2

CTM - Câmara Técnica de Medicamento

CTV - Complexo Tecnológico de Vacinas

d.C. - depois de Cristo

DTP - Difteria, Tétano e pertussis

ESOP - Sociedade Européia de Farmacovigilância

EUA - Estados Unidos da América

EAPV - Eventos Adversos Pós-Vacinação

ECM - *Enterprise Content Management*

EMA - *European Medicines Agency*

FDA - *US Food and Drug Administration*

Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz

FSESP - Fundação Serviços de Saúde

Hib - *Haemophilus influenzae* tipo b

ICH - *International Conference on Harmonization*

ISDB - *International Society of Drug Bulletins*

ISOP - Sociedade Internacional de Farmacovigilância

ISPE - Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia

GGMED- Gerência Geral de Medicamentos
GSK- *GlaxoSmith&kline*
MedDRA -*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MHRA- *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*
MSD - *Merck Sharp & Dome*
Notivisa - Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
OMS- Organização Mundial da Saúde
OPAS- Organização Pan-Americana de Saúde
PASNI- Programa Nacional de Auto-Suficiência em Imunobiológicos
PNI - Programa Nacional de Imunizações
PNM- Política Nacional de Medicamentos
POP- Procedimentos Operacionais Padronizados
PSUR- *Periodic Safety Update Report*
RAM - Reações Adversas a Medicamentos
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TVV- Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola
VISA - Vigilância Sanitária
UFARM - Unidade de Farmacovigilância
UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro
UMC- *Uppsala Monitoring Centre*
Unicamp- Universidade Estadual de Campinas
Unicef - Fundo das Nações Unidas para a Infância
USP- Universidade de São Paulo
WHO - *World Health Organization*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1- Linhas de atuação e alvos de vacinas e biofármacos em desenvolvimento em 2010.....	20
Tabela 4.1- Resultados obtidos para vacina contra febre amarela após busca bibliográfica.....	35
Tabela 4.2- Resultados obtidos para vacina TVV após busca bibliográfica.....	44
Tabela 4.3- Resultados obtidos para vacina contra Hib após busca bibliográfica.....	52
Tabela 4.4- Resultados obtidos para vacina contra DTP-Hib após busca bibliográfica.....	55
Tabela 4.5- Resultados obtidos para vacina contra poliomielite após busca bibliográfica.....	60
Tabela 4.6- Resultados obtidos para a eritropoetina humana recombinante após busca bibliográfica.....	64
Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica.....	73
Tabela 8.1- Estratégia de busca para as vacinas e biofármacos realizadas no <i>MEDLINE</i>	138
Tabela 8.2- Estratégia de busca para as vacinas e biofármacos realizadas na <i>WEB OF SCIENCE</i>	139
Tabela 8.3- Estratégia de busca para as vacinas e biofármacos realizadas no <i>SCOPUS</i>	140
Tabela 8.4- Estratégia de busca para as vacinas e biofármacos realizadas na <i>LILACS</i>	140

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1- Fontes e fluxo de informações de segurança em farmacovigilância em Bio-Manguinhos.....	24
Figura 4.1- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina contra febre amarela.....	33
Figura 4.2- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina TVV.....	42
Figura 4.3- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina contra Hib	50
Figura 4.4- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina contra DTP-Hib.....	53
Figura 4.5- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina meningocócica A e C.....	57
Figura 4.6- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina contra poliomielite.....	58
Figura 4.7- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a eritropoietina humana recombinante.....	62
Figura 4.8- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para o interferon alfa humano recombinante.....	71

RESUMO

Os principais objetivos da farmacovigilância são a promoção do uso racional e seguro de medicamentos, a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado e a educação e informação dos pacientes. Os pesquisadores, profissionais de saúde, empresas farmacêuticas, órgãos reguladores, responsáveis por políticas públicas, pacientes e o público em geral, todos têm papéis complementares a desempenhar nas atividades de avaliação, detecção, compreensão e prevenção de eventos adversos. Entre as questões importantes relacionadas à farmacovigilância podemos citar a informação, seu compartilhamento e comunicação de forma mais ampla. O presente trabalho teve como objetivo otimizar o sistema de informação em farmacovigilância de Bio-Manguinhos por meio da criação de uma estratégia de busca bibliográfica em bases de dados, visando a segurança pós-comercialização das vacinas contra febre amarela, TVV, Hib, DTP-Hib, meningocócica A e C, poliomielite, além dos biofármacos eritropoietina e interferon alfa humano recombinantes. A busca bibliográfica compreendeu artigos científicos completos em inglês, espanhol, português e francês publicados em revistas ou jornais científicos no período de janeiro de 2006 a julho de 2012 (exceto para o interferon alfa humano-somente de janeiro 2010 a julho de 2012). As fontes bibliográficas utilizadas nas buscas eletrônicas foram: *MEDLINE*, por meio da interface do PubMed, *LILACS*, *SCOPUS* e *WEB of SCIENCE*. Foram extraídos dos artigos informações a respeito do autor, revista, país de realização do estudo, título do artigo, eventos adversos relacionados aos produtos de interesse, indústria produtora, características populacionais (amostra, idade, sexo). Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram obtidos 53 artigos para a vacina contra febre amarela, 60 para a TVV, 8 artigos para a vacina contra Hib, 9 artigos para a vacina DTP-Hib, 25 para a vacina contra poliomielite, 57 artigos para a eritropoietina humana e 80 para o interferon alfa humano. Os artigos obtidos serão analisados posteriormente pelo núcleo de Farmacovigilância da Assessoria Clínica (Asclin/Bio-Manguinhos). As informações extraídas neste estudo serão inseridas no sistema de Farmacovigilância da Asclin por meio da ferramenta *Enterprise Content Management* (ECM). Assim será possível expandir e aprimorar o monitoramento das informações de segurança contribuindo para a melhoria da qualidade dos produtos de Bio-Manguinhos.

ABSTRACT

The main goals of pharmacovigilance are to promote the rational and safe use of medications, assessment and communication of risks and benefits of medicines in the market and the education and information of patients. The researchers, health professionals, pharmaceutical companies, regulatory bodies, policy makers, patients and the general public all have their own complementary roles to play in the evaluation activities, detecting, understanding and prevention of adverse events. Among the important issues related to pharmacovigilance one may mention the information, communication and sharing it more broadly. The present work aims to optimize the pharmacovigilance information system of Bio-Manguinhos by creating a search strategy in bibliographic databases, aiming at the post-marketing safety of vaccines against yellow fever, TVV, Hib, DTP- Hib, meningococcal A and C and polio biopharmaceutical recombinant human erythropoietin and interferon alpha. The bibliographic search comprised complete scientific articles in English, Spanish, Portuguese and French published in magazines or journals from January 2006 to July 2012 (except only for human alpha-interferon from January 2010 to July 2012). The bibliographic sources used in electronic searches were: *MEDLINE* via the PubMed interface, *LILACS*, *SCOPUS* and *WEB of SCIENCE*. From the articles we have extracted information about the author, journal, country of the study, the article title, adverse events related to the products of interest, producing industry, population characteristics (sample, age, gender). After applying inclusion and exclusion criteria, 53 articles were obtained for the yellow fever vaccine, 60 for TVV, 8 articles for Hib vaccine, 9 items for DTP-Hib, 25 for the polio vaccine, Articles 57 for erythropoietin and 80 for interferon alpha. The articles will be analyzed later by the Pharmacovigilance core of Clinical Advisory Unit (Asclin/Bio-Manguinhos). Information extracted from this study will be inserted into the system of Pharmacovigilance Asclin through tool *Enterprise Content Management* (ECM). So it will be possible to expand and improve the monitoring of information security contributing to the improvement of product quality Bio-Manguinhos.

1-INTRODUÇÃO

Apesar de os medicamentos serem formulados sob critérios de eficácia e segurança, convive-se com o risco associado ao seu uso. Vários motivos podem expor as pessoas a efeitos indesejados. A utilização de medicamentos em situações não indicadas ou em circunstâncias que desrespeitem os critérios de utilização racional pode provocar danos.

Ainda que sejam respeitados os critérios de segurança, pode ocorrer uma Reação Adversa ao Medicamento (RAM), que segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) trata-se de uma “reação a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.”

Ao longo dos anos, a farmacovigilância ampliou seu campo de atuação para além da RAM, sendo definida, em 2002, pela OMS, como a ciência das atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos. Questões como desvios de qualidade de produtos farmacêuticos, erros de administração de tratamento farmacológico e perda de eficácia podem ser inseridas no contexto da farmacovigilância. Além disso, o uso de fármacos para indicações não aprovadas (os chamados *off label*), casos de intoxicação aguda ou crônica de produtos farmacêuticos, avaliação de mortalidade relacionada ao seu uso, abuso e uso errôneo de produtos, interações medicamentosas com substâncias químicas, outros fármacos e alimentos são também objeto da farmacovigilância.

Com o advento da globalização, a explosão do livre comércio, a comunicação entre fronteiras e a utilização crescente da internet, ocorreu significativa mudança no acesso a todos os medicamentos e às informações sobre eles. Assim, o campo de atuação da farmacovigilância foi ampliado para incluir produtos fitoterápicos, medicamentos tradicionais e complementares, hemoterápicos, produtos biológicos, produtos para a saúde e vacinas.

Embora a farmacovigilância tenha evoluído ao longo dos anos e sua importância seja hoje reconhecida como ciência crítica da prática clínica efetiva e da ciência da

saúde pública, firmemente apoiada em princípios científicos, ainda precisa desenvolver-se mais para atender às expectativas públicas e às demandas da saúde pública moderna (OMS, 2005).

1.1 Histórico da Farmacovigilância

1.1.1 – Farmacovigilância no mundo

Desde a Antiguidade há registros sobre as RAM e das punições aos responsáveis pelas suas prescrições. Ao longo da história da humanidade observa-se que sempre existiu preocupação em estabelecer regras que regulassem o uso dos medicamentos e o tipo de penalidade imposta aos que causassem danos, conforme preconizava Hipócrates (460 – 570 a.C.). O Código de Hammurabi da Babilônia, 2200 a.C., por exemplo, punia com a amputação das mãos os médicos que, por desventura, causassem a morte de um paciente (Rozenfeld, 1998). Considerado como a expressão máxima da medicina moderna, Galeno (131 – 201 d.C.) expunha não só sobre a cura possibilitada pelos medicamentos, mas também sobre a natureza venenosa dos fármacos. O médico advertia contra os perigos das prescrições mal redigidas e pouco claras e percebeu os riscos do uso exagerado do ópio pelo Imperador Antonino, seu paciente, o qual, muito provavelmente, era tóxico - dependente (Duarte, 2005).

Em 1224, Frederico II de Hohenstaufen determinou condenação à morte a todo aquele que manipulasse qualquer produto que levasse o usuário ao óbito e, para isso, havia uma inspeção regular das fórmulas preparadas pelos boticários (Barros, 1992).

No século XVII, os membros da Faculdade de Medicina de Paris foram proibidos de usar antimônio por conta de sua toxicidade, mas essa determinação não foi mantida, pois a esta substância foi atribuída a cura da febre tifóide sofrida por Luís XIV. Segundo Voltaire os médicos entornavam drogas que pouco conheciam em corpos que conheciam menos ainda. Por volta de 1750 a 1830, na Europa, surgiram os primeiros registros de mortalidade e inquéritos regionais (Rozenfeld, 1998).

Apesar dos registros quanto à aplicação de fármacos e à punição para as pessoas que causavam mal devido à prescrição dos mesmos, a farmacovigilância somente teve início, em caráter institucional, após uma fibrilação ocorrida com uma jovem de 15 anos, que faleceu na Inglaterra, pós uso de clorofórmio, anestésico empregado em cirurgia de rotina do pododáctilo. Essa substância havia sido introduzida na prática clínica um ano antes, por James

Simpson, em 1847 substituindo o éter, que provocava mais náuseas e vômitos. A preocupação da população em geral e dos profissionais da saúde sobre a segurança do uso do clorofórmio resultou na criação, pela revista britânica *The Lancet*, de uma comissão composta por médicos da Inglaterra e suas colônias para relatarem casos de morte ocorridas devido à anestesia, o que foi uma iniciativa precursora do sistema de relato espontâneo de suspeita de reação adversa e, a partir deste fato, avanços quanto à regulamentação dos medicamentos começaram a ocorrer (Routledge, 1998).

A primeira legislação federal de regulamentação de medicamentos, *Food and Drug Act*, foi aprovada nos Estados Unidos da América (EUA), em 1906 e proibia o comércio interestadual de medicamentos, alimentos e bebidas, com marcas errôneas ou adulteradas (Nasr et al., 2011; FDA, 2011). Apesar de requerer que os fármacos fossem puros e livres de contaminação, não havia garantia de eficácia (Routledge, 1998).

Entretanto, somente após a chamada invasão farmacêutica do pós-guerra dos anos 1940, foi que a preocupação com os efeitos patológicos dos medicamentos alopáticos modernos e industrializados tornou-se alvo de atenção sistematizada. De acordo com Tognoni & Laporte (1989) “formou-se, então, um campo de pressão em torno dos medicamentos como ferramenta terapêutica afetando os responsáveis pela prescrição e os usuários, propiciando a colocação do setor farmacêutico numa disjunção permanente entre cobrir uma necessidade sanitária real e assegurar uma expressão constante no mercado”.

Um dos maiores desastres médicos do tempo moderno ocorreu devido ao uso da talidomida, entre os anos de 1957 e 1961 (Akhurst, 2010). Essa substância foi sintetizada pela primeira vez em 1953 nos laboratórios da Ciba e no ano seguinte pela empresa alemã Grunenthal, que a usou como anti-histamínico. Não houve confirmação desse efeito em experiências realizadas com animais, mas houve demonstração de propriedades sedativas e hipnóticas, além da talidomida ser citada como de baixa toxicidade e sem taxas de letalidade significativas, mesmo em altas doses (Mellin & Katzenstein, 1962a).

Paralelamente ao crescimento das vendas, surgiram os primeiros relatos médicos sobre reações adversas, como constipação intestinal, tonteiras, sensação de ressaca, perda de memória e polineurites, entre outras. No entanto, a empresa Grunenthal minimizava esses relatos, atribuindo-os ao uso de altas doses e por tempo prolongado (Mokhiber, 1995).

A empresa *Distillers Biochemicals Ltd.*, visando lucros, iniciou a comercialização da marca na Grã-Bretanha, ignorando os relatos médicos sobre possíveis efeitos colaterais relacionados ao uso prolongado do produto, dentre os quais destacava-se a neurite periférica

(Mellin & Katzenstein, 1962a). O departamento de vendas promoveu ampla campanha publicitária enfatizando a segurança do medicamento, de tal forma que um dos anúncios veiculados pela televisão apresentava uma criança pequena tentando alcançar um vidro do remédio em uma prateleira com medicamentos (Stirling et al., 1997).

A partir de 1959, inicialmente na Alemanha, começaram os primeiros relatos de nascimentos de crianças com focomelia, uma malformação congênita em que os ossos longos eram mais curtos do que o normal, com a porção superior do membro sendo mais afetado (Galloway, 2009).

Em 1961, Lenz apresentou 34 casos de recém-nascidos com graves deformidades das extremidades levantando a possibilidade destas anomalias terem sido provocadas pelo uso de talidomida durante a gestação (Mellin & Katzenstein, 1962b), hipótese reforçada por McBride (1961). Este medicamento foi prescrito a mulheres grávidas para aliviar os enjôos e provocou aborto espontâneo e graves defeitos de nascença em mais de 10 mil bebês, sendo que 40% deles não chegaram a completar um ano de idade (Akhurst, 2010).

A talidomida, não havia sido aprovada pelo *US Food and Drug Administration* (FDA), devido ao limitado conhecimento sobre seu metabolismo, além do risco de neuropatia periférica em pacientes tratados por períodos mais longos. O fato fez com que o FDA ficasse fortalecido, passando a assumir a coordenação de todas as atividades relacionadas com a política de regulação de medicamentos dos EUA (Buttar et al., 2000). Após esse episódio, surgiram os primeiros esforços internacionais sistemáticos para discussão sobre a segurança dos medicamentos (OMS, 2005). Em 1962, nos EUA, foi aprovada a emenda *Kefauver-Harris*, que exigia dos fabricantes de fármacos a comprovação da eficácia e segurança relacionadas às substâncias por eles fabricadas (Routledge, 1998).

Por ocasião da décima - sexta Assembléia Mundial da Saúde, em 1963, foi adotada uma resolução, a qual reafirmava a necessidade de uma disseminação rápida das informações relativas às RAM e que acabou conduzindo *a posteriori* à criação do Projeto Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS em 1968. Seu objetivo era desenvolver um sistema que se aplicasse na esfera internacional e que fosse capaz de identificar previamente efeitos adversos desconhecidos ou pouco estudados a medicamentos. Assim, o projeto piloto foi inicialmente implantado em 10 países que tinham um sistema nacional de notificação de reações adversas (OMS, 2005; OMS, 2004).

Em 1978 o projeto piloto estendeu seu âmbito de abrangência, e passou a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo Centro

Colaborador Internacional para Monitorização de Medicamentos da OMS, localizado em Upsalla, na Suécia, com supervisão de um comitê internacional (OMS, 2005).

Para que um país faça parte do Programa é necessário que haja um programa para coleta de relatos de casos de segurança individuais, de modo que se tenha um financiamento razoável para garantir a continuidade das operações e acesso ao pessoal apropriado e instalações técnicas. É necessário ainda, que o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos seja designado e reconhecido pelo Ministério da Saúde (ou equivalente), sendo que a filiação administrativa do Centro Nacional varia entre os países, estando na maioria dos casos, integrado a autoridade regulatória nacional de medicamentos. O país deve ter também competência técnica para cumprir os requisitos de relato para a OMS, com os dados obtidos no Programa Nacional de Monitoramento submetidos ao Programa da OMS em um formato definido (WHO, 2010).

Dentre as funções do Programa - que até abril de 2013 contava com 112 países membros e 32 outros considerados membros associados - estão a identificação e análise de novos sinais de reações adversas a partir das informações de relato de caso submetido aos Centros Nacionais. Além dessas, incluem-se a alimentação do banco de dados da OMS e a troca de informações entre a OMS, o *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) e Centros Nacionais, principalmente através de Vigimed - sistema de troca de informações baseado na Internet (WHO, 2013).

A publicação de periódicos, boletins, diretrizes e livros de farmacovigilância e, na área de gerenciamento de risco, fornecimento de ferramentas para gestão da informação clínica, prestação de informação, apoio de consultoria para os Centros Nacionais e pesquisa metodológica para o desenvolvimento da farmacovigilância como uma ciência (WHO, 2013) são também exemplos de atividades desenvolvidas pelo Programa Nacional de Monitoramento.

Assim, a inclusão das notificações internacionais em uma base central de dados desempenha a importante função de contribuir para o trabalho dos centros de vigilância regionais e é fundamental para melhorar o perfil de segurança dos medicamentos, além de contribuir para evitar tragédias como a da talidomida (OMS, 2005).

A farmacovigilância foi introduzida na pesquisa e no mundo acadêmico com integração crescente com a prática clínica, através da instituição em 1984, da Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (ISPE) e da Sociedade Europeia de Farmacovigilância (ESOP), que em 1992 passou a ser denominada ISOP (Sociedade

Internacional de Farmacovigilância). Diversos periódicos médicos específicos surgiram e vários países implementaram sistemas ativos de vigilância que serviram de complemento aos métodos convencionais de monitorização de medicamentos (OMS, 2005).

As atividades da farmacovigilância também se desenvolveram como atividades regulatórias. O Conselho para Organizações Internacionais das Ciências Médicas (CIOMS), no início dos anos 80, em intensa colaboração à OMS, lançou seu programa de desenvolvimento e uso de medicamentos. Foi promovido um fórum destinado a empresas farmacêuticas, representantes do Governo, integrantes do meio acadêmico, além de profissionais responsáveis pelo desenvolvimento de políticas, a fim de fazer recomendações a respeito da comunicação de informações sobre segurança entre organismos reguladores e indústria farmacêutica (OMS, 2005).

Em 1990, foi criado o ICH (*International Conference on Harmonisation*), reunindo autoridades reguladoras de medicamentos e empresas farmacêuticas da Europa, EUA e Japão. O ICH tem por finalidade harmonizar a interpretação e aplicação das diretrizes técnicas e requisitos para registro de produtos farmacêuticos, reduzindo ou eliminando a duplicação de testes realizados durante a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para uso humano (ICH, 2012).

Em setembro de 2004, a *Merck Sharp & Dome* (MSD) retirou do mercado o Vioxx, que havia sido lançado em 1999 e cuja fórmula apresentava rofecoxib, um inibidor da ciclo-oxigenase-2 (COX-2). Infelizmente, este fato aconteceu muito tempo depois de um estudo apontar um aumento dos riscos de infarto do miocárdio e de derrame associados ao uso do Vioxx (Rozenfeld, 2006). Este medicamento era considerado eficaz e tido como uma alternativa segura ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais para o tratamento da dor associada à osteoartrite (Krumholz et al., 2007). Em 2001, atingiu a marca de US\$ 2,5 bilhões no mercado de 80 países, graças a uma vigorosa campanha de marketing (Vioxx, 2004).

Cerca de dois milhões de pacientes usaram rofecoxib no período de cinco anos entre sua liberação e a retirada do comércio. Estimativas dos investigadores do FDA indicam ter havido quase 28 mil infartos do miocárdio e mortes súbitas nos Estados Unidos, entre 1999 e 2003 (Vioxx, 2004). A retirada deste medicamento do mercado pela MSD foi tardia, uma vez que estudos realizados em 2000 já apontavam os perigos do uso do medicamento. Esse fato chama atenção para falhas surpreendentes em sistemas internos de vigilância pós-comercialização da indústria, bem como as deficiências na supervisão reguladora do FDA (Horton, 2004).

A empresa MSD enfrenta hoje ações judiciais de quase 30.000 pessoas que apresentaram eventos cardiovasculares após o uso do Vioxx (Krumholz et al., 2007). De acordo com Horton (2004 p.1995) “o fato de não agir decisivamente em detectar sinais de risco pode minimizar a curto prazo o criticismo político dos reguladores ou a agitação dos acionistas executivos das empresas, mas, a longo prazo, a consequência é o ceticismo público no que diz respeito aos interesses dos fabricantes de medicamentos e o que os reguladores verdadeiramente representam”.

Os reguladores de medicamentos devem, assim, reavaliar os limiares de eficácia e segurança requeridos para o licenciamento de um novo produto farmacêutico. Trata-se, naturalmente, de uma questão muito complicada envolvendo, entre outros fatores, a natureza da condição a ser tratada, as estratégias terapêuticas disponíveis e o benefício percebido a justificar o novo tratamento. Se não houver uma regulação de medicamentos mais vigilante e eficaz, os médicos continuarão sendo iludidos e a vida dos pacientes sendo colocada em risco (Vioxx, 2004).

1.1.2 – Farmacovigilância no Brasil

Apenas na década de 1970 surgiram os primeiros esforços quanto à abordagem de questões relativas às RAM em nosso país, embora o licenciamento de alguns produtos exista desde a época do Brasil Colônia (Rozenfeld, 1998). O art. 79 da Lei Federal 6.360/76 que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, alertava que os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos deveriam ser transmitidos à autoridade sanitária competente (Brasil, 1976). Em 1978, a Portaria nº 577 de 20 de dezembro do Ministério da Saúde, determinou que a Câmara Técnica de Medicamento (CTM) do Conselho Nacional de Saúde ficasse responsável pela viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica. Uma das incumbências da referida Câmara era estabelecer um sistema de registros de dados clínicos a respeito das reações adversas dos fármacos e formulário próprio para esta notificação (Brasil, 1978). Estas legislações, entretanto, não alcançaram o objetivo desejado e foram consideradas como tentativas infrutíferas de desenvolvimento da farmacovigilância (Opas, 2002).

A primeira reunião para a Elaboração de Estratégias para a Implementação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina ocorreu em abril de 1995, em Buenos Aires, Argentina organizada pela *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica-Ministerio de Salud y Ambiente de La Nación*, com o apoio da OMS e da Organização Pan-Americana de Saúde (Opas) além de representantes de toda América Latina (Rigo & Paula, 2005).

A partir dessa reunião formou-se uma comissão de técnicos que tinha como finalidade propor um Sistema Nacional de Farmacovigilância, ligado à Secretaria de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde e a centros regionais. Decidiu-se pela realização de uma fase piloto da implantação do Sistema de Notificação Voluntária de RAM, que deveria contar com a participação de todos os profissionais da área de saúde do sistema assistencial, bem como da iniciativa privada, desde 1997. O projeto não seguiu adiante e, no decorrer da década de 1990, ocorreram apenas iniciativas pioneiras em alguns estados, como o Ceará, Paraná, Mato Grosso do Sul e São Paulo, entre outros (Opas, 2002).

Com a aprovação da Política Nacional de Medicamentos (PNM), em 1998, ocorreram mudanças significativas na área de medicamentos e assistência farmacêutica. As ações atribuídas à farmacovigilância passaram a ser dirigidas não apenas aos casos de efeitos adversos dos fármacos, mas também para assegurar o uso racional dos medicamentos. Para tal, estudos deveriam ser desenvolvidos e avaliações decorrentes destas ações deveriam ser realizadas, de maneira a reorientar procedimentos relativos a registros, formas de comercialização, prescrição e dispensação dos produtos (Brasil, 2001).

Pela Lei Federal 9.782 de 26 de janeiro de 1999, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), cuja missão é proteger e promover a saúde, garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços (Brasil, 1999). Incluída em sua estrutura organizacional foi instituída uma unidade técnica, a Unidade de Farmacovigilância (Ufarm) da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED). Sendo assim, em 14 de outubro de 1999, a Ufarm, iniciou as discussões para a instalação do Sistema Nacional de Farmacovigilância. Na primeira fase, foram estabelecidos os procedimentos administrativos básicos, compilada a bibliografia necessária ao funcionamento do Centro Nacional de Farmacovigilância, estabelecido o modelo de farmacovigilância a ser adotado e elaborada a primeira versão do formulário de notificação de suspeita de RAM (Anvisa, 2005a).

Desta forma, a Unidade em questão passou a ser responsável pelo planejamento, coordenação e supervisão do processo de formulação e desenvolvimento das diretrizes e

normas técnicas de operação sobre uso seguro e vigilância dos fármacos. A Ufarm tem como estratégia básica o desenvolvimento, no âmbito estadual, da farmacovigilância descentralizada com foco em Vigilância Sanitária (Visa) e a formação de centros estaduais (Brasil, 2012a).

Em 2001, houve a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Ufarm, por meio da Portaria Ministerial nº 696, de 7 de maio de 2001 que visava estabelecer o fluxo nacional de notificações de suspeitas de RAM. O objetivo principal, entretanto, era e, continua sendo, identificar, precocemente, uma nova reação adversa ou aumentar o conhecimento de uma possível relação de causalidade com os medicamentos comercializados, assim como é feito pelo Programa Internacional de Monitoramento (Anvisa, 2005b). Atualmente, o CNMM funciona com um grande aliado: os Hospitais Sentinelas.

A Rede de Hospitais Sentinelas constituída em 2001, conta com mais de cem hospitais, distribuídos em todos os estados do país. A partir da identificação de problemas que comprometam a segurança e qualidade do uso de produtos sob vigilância, é feito o envio dos relatos às autoridades sanitárias sob a forma de notificação, contribuindo assim com as ações regulatórias da Anvisa. Além da área de farmacovigilância, são também abordados nesse Programa Tecnovigilância, Hemovigilância e Vigilância de Saneantes (Anvisa, 2012; Opas, 2002).

O Brasil foi admitido pela OMS em 2001 como o 62º país a fazer parte do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos e os anos de 2002 e 2003 foram marcados pelas tentativas de implementação do modelo de farmacovigilância, formação de profissionais no trabalho e em cursos acadêmicos, construção de linguagem própria a troca de informações com as Vigilâncias Sanitárias estaduais e municipais, acompanhamento e avaliação de ações e atividades efetuadas (Anvisa, 2005b).

Finalmente, com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 4, de 19 de fevereiro de 2009, a Anvisa definiu as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos para utilização humana. Assim, foram estabelecidos forma e prazos para notificação de reações adversas, de acordo com a gravidade e a necessidade de se elaborar relatórios periódicos de farmacovigilância, planos de farmacovigilância e de minimização de riscos, além de inspeções e estudos fase IV ou pós-registro (Brasil, 2009a). Os sistemas e ferramentas constantes na Resolução foram devidamente disponibilizados por meio de quatro Guias de farmacovigilância aprovados pela Instrução Normativa nº 14 de 27 de outubro de 2009 da Anvisa (Brasil, 2009b).

No primeiro Guia há orientações práticas para a monitorização do cumprimento das Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (Anvisa, 2013a). Ele foi referenciado em documentos da União Européia e da Agência inglesa de regulação de medicamentos, a *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA).

No segundo Guia foram estabelecidas orientações para a preparação de Relatório Periódico de Farmacovigilância tendo sido referenciado em Guia do ICH, com adaptações (Anvisa, 2013b). As orientações para o preparo do Plano de Farmacovigilância e de Minimização de Risco encontram-se no terceiro Guia, com alguns dos principais métodos em Farmacovigilância e utilizados como referências, documentos do ICH, *European Medicines Agency* (EMA) e FDA. O quarto Guia apresenta um glossário com termos utilizados em farmacovigilância (Anvisa, 2013c).

É importante ressaltar que todos estes Guias foram baseados em orientações internacionais para que se primasse pela relação harmônica de seus critérios (Brasil, 2009b).

1.2- Farmacovigilância na Indústria Farmacêutica

Nos últimos anos, foi possível observar grandes avanços tecnológicos por parte das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento dos medicamentos. Muitas empresas desenvolveram sistemas de monitorização bastante eficientes e inovadores, os quais contribuem para a identificação de novos sinais relativos à segurança (OMS, 2005).

Ao utilizar as informações das indústrias farmacêuticas, algumas iniciativas permitiram a avaliação do risco dos medicamentos no âmbito internacional. Pode-se citar como exemplo o CIOMS, que realiza desde a década de 1990, atividades com direcionamento a farmacovigilância e risco dos medicamentos (Tsintis & La Mache, 2004). Além dele, destacamos o Relatório Periódico de Farmacovigilância, conhecido internacionalmente como *Periodic Safety Update Report* (PSUR), o qual favorece uma análise global do produto por apresentar relatos mundiais sobre segurança em um tempo definido, após a autorização de comercialização (Anvisa, 2013b).

O PSUR pode ser usado por ocasião da submissão à autoridade regulatória de todas as novas informações relevantes de fontes de notificação; na relação dos dados notificados e o volume de uso pelos pacientes (dados de exposição); na apresentação resumida do status da autorização de comercialização em diferentes países e em qualquer variação significativa relativa à segurança; na criação periódica de uma avaliação geral da segurança; na indicação se mudanças devem ser feitas nas informações do produto de forma a aperfeiçoar o seu uso (Anvisa, 2013b). As informações desse documento são originadas de diferentes fontes, como a notificação voluntária, dados bibliográficos, ensaios clínicos, dados do órgão regulador, entre outros (Klepper, 2004).

Ainda neste contexto, o Guia E2E do ICH9, publicado em 2004, estabelece a estrutura de um Plano de Farmacovigilância, sendo muito útil no que se refere a produtos inovadores, produtos biotecnológicos, vacinas e produtos consagrados, que apresentem nova forma de dosagem, nova via de administração ou novo processo de fabricação (ICH, 2004).

No entanto, segundo a *International Society of Drug Bulletins* (ISDB), apesar dos avanços nos últimos anos, a farmacovigilância pode apresentar, por si só, obstáculos ao seu estabelecimento que podem ser maiores na indústria farmacêutica. Neste sentido, pode-se citar a falta de transparência quanto à divulgação dos estudos de segurança dos medicamentos, porque pouca ou nenhuma informação está disponível para profissionais de saúde e para o público. Há ainda, limitações decorrentes do conhecimento incompleto sobre a segurança dos medicamentos, pois grande parte dos estudos clínicos é focada na demonstração da eficácia, ao invés de analisarem o benefício e reações adversas quando comparados com outros medicamentos existentes (ISDB, 2005).

Somam-se a esses fatores, o desestímulo à notificação de RAM decorrente da utilização de extensos e complexos questionários de notificação, e o fato de as empresas farmacêuticas terem pouco interesse na realização de estudos epidemiológicos de longa duração e de alto custo (ISDB, 2005).

Para a OMS, às vezes, as questões relativas à segurança de medicamentos podem envolver interesses contraditórios no âmbito da indústria farmacêutica, sendo necessário superar as falhas na monitorização da segurança, de modo a adotar uma abordagem pró-ativa no que diz respeito à segurança dos mesmos. Para que isso possa ocorrer, um elevado padrão de certificação do produto e o reconhecimento da responsabilidade com a saúde pública são necessários (OMS, 2005).

1.3- Cenário Nacional e Internacional de Vacinas e Biofármacos

Considerando as atuais exigências de regulação e qualidade, concomitantemente ao advento de novas tecnologias, observa-se que a área de produção de vacinas tem sofrido grandes e rápidas transformações.

A enorme competitividade tecnológica do mercado, junto a estratégias agressivas de multinacionais, tem obrigado às empresas e laboratórios do setor a se adequarem e se voltarem para o atendimento das recentes demandas. Muitos laboratórios públicos e privados encerraram as atividades de produção de vacinas em decorrência desta inadaptação. O mercado de vacinas tem se mostrado altamente oligopolizado, uma vez que os novos produtos possuem preços elevados, bons lucros, despertando, assim, a atenção de grandes multinacionais como a *GlaxoSmith&kline* (GSK), *Aventis Pasteur*, *Chiron*, MSD e *Whyeth Lederley* que dominam 80% do mercado mundial de vacinas da nova geração (Homma et al., 2003).

Durante as décadas de 1970 e 1990, o desenvolvimento do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e do Programa Nacional de Auto-Suficiência em Imunobiológicos (Pasni) criaram condições necessárias e suficientes à estruturação de um mercado maduro para as vacinas (Homma et al., 2011). O objetivo principal do PNI é coordenar as ações de imunizações que se caracterizavam, até então, pela descontinuidade, pelo caráter episódico e pela reduzida área de cobertura (Brasil, 2012a).

O PNI foi institucionalizado dois anos depois, resultado do somatório de fatores nos âmbitos nacional e internacional, que convergiam para o estímulo e expansão da utilização de imunizantes, passando, assim, a coordenar as atividades de imunização desenvolvidas rotineiramente pela rede de serviços e utilizando diretrizes baseadas na experiência da Fundação Serviços de Saúde (FSESP). A legislação específica sobre imunizações e vigilância epidemiológica, em muito contribuiu para o fortalecimento institucional do Programa e deu ênfase às atividades permanentes de vacinação, agora integradas à rede pública de serviço de saúde (Brasil, 2012a).

O PNI é citado como referência mundial, pois organizou campanhas de vacinação em outros países, como o Timor Leste e auxiliou programas de imunizações na Palestina, Cisjordânia e na Faixa de Gaza, estabelecendo cooperação técnica em inúmeros países. A

erradicação da varíola em 1973 e da poliomielite em 1989, além do controle do sarampo, do tétano neonatal, das formas graves da tuberculose, da difteria, do tétano acidental e da coqueluche são resultados de ações planejadas e sistematizadas desenvolvidas no Brasil. Somado a isto, a implementação de medidas para o controle da caxumba, da rubéola e da síndrome da rubéola congênita, da hepatite B, das infecções invasivas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b, da influenza, do rotavírus e também das infecções pneumocócicas e suas complicações nos idosos, também fazem parte das ações citadas (Brasil, 2003).

O que foi alcançado pelo nosso país, no âmbito das imunizações, está muito além do que foi conseguido por qualquer outro país de dimensões continentais e de tão grande diversidade socioeconômica. Neste campo (das imunizações), o Brasil é visto com respeito e admiração até por países dotados de condições mais propícias para esse trabalho, seja por possuírem população menor e/ou disporem de espectro social e econômico diferenciado (Brasil, 2003).

Assim, o governo brasileiro detém uma política que visa oferecer, de forma universal, o acesso à vacinação à população-alvo para a maioria das vacinas disponíveis no mercado internacional. O orçamento destinado às vacinas cresceu de R\$200 milhões em 2000 para R\$ 825 milhões em 2009, oferecendo 26 tipos de vacinas. É necessário ressaltar que este último valor incorpora os custos da vacina H1N1, que pelo caráter excepcional e urgente recebeu recursos financeiros por medida provisória (Homma et al., 2011).

O setor de biofármacos é outro segmento que contribui por sua significância e crescente participação no mercado farmacêutico (Walsh, 2010). Introduzidos pela primeira vez na década de 1980, devido ao advento da tecnologia do DNA recombinante e do hibridoma, a insulina humana foi o primeiro desses produtos licenciado para uso humano. A partir de então, os avanços na área da biologia molecular, proteômica e genômica funcional permitiram um rápido aumento no número de biofármacos sendo desenvolvidos para uso humano. Esse desenvolvimento ocorreu paralelamente às inovações de bioengenharia e tecnologias de produção que permitiram em escala industrial a produção desses agentes terapêuticos (Brennan et al., 2004).

No ano de 2006, de cada quatro medicamentos no mercado farmacêutico, pelo menos um era biofármaco, utilizado no tratamento de doenças como o câncer, a anemia, alterações de hemostasia, doenças neurológicas, metabólicas, hematológicas e endócrinas, em transplantes e doenças autoimunes (Matar, 2009).

O mercado mundial de biofármacos continua a expandir-se e de forma mais rápida do que o mercado de produtos farmacêuticos em geral. Em 2011, o mercado mundial de biofármacos foi de aproximadamente US \$ 140 bilhões, com aproximadamente \$ 100 bilhões envolvendo proteínas recombinantes e anticorpos. Há mais de 430 biofármacos no mercado, os quais incluem mais de 300 proteínas recombinantes e anticorpos que são aprovados nos EUA e/ou Europa. O mercado de biofármacos deverá continuar a crescer de 15-18% ao ano, bem acima da taxa geral de crescimento econômico (Langer, 2012).

A produção e desenvolvimento dos biofármacos envolvem parcerias entre instituições de pesquisa, universidades, empresas de biotecnologia e os grandes laboratórios multinacionais. As grandes empresas farmacêuticas e as empresas de biotecnologia surgidas nos últimos anos, situadas nos EUA, Japão e Europa concentram a produção de biofármacos, bem como o domínio no setor de pesquisa e desenvolvimento. No Brasil, apesar da breve experiência neste campo, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), o Instituto Butantan e instituições como a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), a Universidade de São Paulo (USP) e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), mantêm parcerias com empresas de todo o Brasil e convênios com instituições de pesquisa de várias partes do mundo, o que viabiliza relações de caráter técnico e financeiro com o ambiente externo (Fardelone & Branchi, 2006).

1.4- Farmacovigilância de vacinas e medicamentos biológicos

A qualidade e a segurança de imunobiológicos sempre foram objeto de preocupação entre autoridades governamentais, profissionais de saúde e consumidores. Apesar disso, a regulação de produtos biológicos nos EUA, por exemplo, só obteve êxito com a criação do *Biologics Control Act*, em 1902, cuja finalidade principal era assegurar a qualidade e a segurança de vacinas, soros e produtos similares usados para prevenir ou tratar doenças em seres humanos (FDA, 2002). A criação desse ato deu-se após o acidente ocorrido em St. Louis, Missouri, em que 13 crianças faleceram depois de receberem soro antidiftérico contaminado pelo *Clostridium tetani*. Neste mesmo ano, houve 9 óbitos de crianças após a utilização de vacina contra varíola contaminada com toxina tetânica (Milstien, 2004).

Os riscos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) são assinalados desde o início do uso da vacina antivariólica (vigilância de eventos adversos após a vacinação). A vacina antivariólica costumava ser classificada como a pior das vacinas, no que se refere a eventos adversos, pois causava febre, eventual disseminação das lesões vacinais e, embora raramente, casos de encefalite vacinal (Martins & Maia, 2003). A frequência e a gravidade dos EAPV associados à vacina contra a varíola justificaram a suspensão de seu uso em países industrializados antes mesmo da certificação da erradicação da doença (Waldman et al., 2011).

Na década de 1950, nos EUA, após a primeira vacinação em massa de crianças contra a Poliomielite, com a vacina Salk (vírus inativado), foram registrados cerca de 260 casos da doença e 11 óbitos. Após investigação, verificou-se que dois lotes da vacina, produzida pelo Laboratório Cutter, foram os responsáveis pela tragédia (FDA, 2002).

Na década de 1970, a ampla publicidade dos EAPV associados ao componente *pertussis*, presente na vacina combinada contra a difteria, tétano e coqueluche de célula inteira, induziu a queda da cobertura dessa vacina e o ressurgimento de doenças por ela prevenidas em países como Japão e Suécia (Gangarosa, 1998).

Ao longo dos anos, foi possível observar eventos adversos que são considerados mais comuns à vacinação. Sabe-se, por exemplo, que reações locais pós-vacinação tetravalente contra difteria, tétano, pertussis (DTP) e *Haemophilus influenzae* do tipo b (DTP-Hib), como vermelhidão, calor, endurecimento e edema, são muito frequentes. Entre as reações sistêmicas pós-vacinação mais comuns estão febre (principalmente nas primeiras 24 horas), vômito, sonolência, anorexia. Já a vacina contra febre amarela apresenta como EAPV a dor no local de aplicação e eventos sistêmicos como febre, cefaleia e mialgia (Anvisa, 2008).

Assim, apesar de as vacinas constarem entre os mais seguros produtos farmacêuticos para uso humano, proporcionando muitos benefícios à saúde pública de um país, não estão isentas de risco. Por essa razão, vários países possuem sistemas de vigilância de EAPV, tendo por finalidade subsidiar a adoção de medidas de segurança eficazes (Anvisa, 2010a).

As vacinas são comumente administradas em pessoas saudáveis e propriamente não se observa nenhum benefício imediato à saúde destes indivíduos após a vacinação. Logo, as reações adversas à vacina são menos toleradas do que as associadas a outros medicamentos, principalmente se a incidência da doença infecciosa na população - alvo é baixa ou reduzida como resultado de uma campanha de vacinação bem sucedida (EMEA, 2005).

Além disso, a preocupação da população acerca da segurança de uma determinada vacina pode levar ao fracasso de todo um programa de vacinação e a baixa aceitação acarretará o aumento da morbidade e mortalidade causadas por doenças que podem tranquilamente, ser prevenidas por vacinas (OMS, 2005).

Neste sentido, recorda-se fato ocorrido em 1998, quando houve uma suspeita levantada por Wakefield et al em relação à vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (TVV) como causa de autismo. Na ocasião, foi sugerido que os sintomas gastrointestinais e de desenvolvimento constituíam uma síndrome que podia ser desencadeada pela vacina (Anvisa, 2008).

O estudo foi amplamente criticado, mas gerou imensa atenção da mídia, levando a uma queda na cobertura da tríplice viral em alguns países europeus. A perda de confiança na vacina levou à queda das coberturas vacinais na Inglaterra, por exemplo, que passou de 93% para 88%, deixando o país vulnerável a novas epidemias (Anvisa, 2008). No entanto, desde a publicação do artigo, uma série de outros estudos foram realizados e nenhuma evidência para apoiar uma ligação entre a vacina TVV e o autismo foi encontrada.

Outro exemplo de baixa adesão, especialmente entre a população de risco, verificou-se durante a vacinação contra a influenza, realizada em 2009 e 2010. As previsões alarmantes dos meios de comunicação e do comportamento observado da epidemia produziram um clima de incerteza tanto em relação à população em geral, quanto no tocante aos profissionais de saúde - que são essenciais para promover a campanha de vacinação (Corrêa & Roso, 2012).

Na ocasião, dezenas de pacientes repassavam e-mails comunicando que a vacina possuía substâncias tóxicas e que poderia ser uma grande conspiração para reduzir a população do planeta. A mensagem mais veiculada, afirmando que a vacina continha substâncias tóxicas, foi enviada inclusive a portal de notícias de amplo acesso por dezenas de leitores (G1, 2010).

Questões relacionadas à segurança das vacinas e dificuldades relativas ao monitoramento são intensificadas pelo fato de que a informação não é captada tão facilmente como a que se relaciona a outros fármacos, visto a complexidade das substâncias envolvidas. As vacinas são produtos biológicos complexos, que podem incluir diversos antígenos, organismos vivos, adjuvantes e conservantes. RAMs podem acontecer devido à administração da vacina com vírus vivo selvagem (meningite linfocitária após a vacina anti-caxumba) ou podem não ser específicos, quando relacionados a um componente diferente do antígeno (hidróxido de alumínio envolvido na “miofascite macrofágica”, reações alérgicas à

neomicina, látex, ovo ou gelatina). Desta forma, cada componente tem implicações de segurança próprias, as quais requerem informações diversas para serem capturadas, em comparação com outros medicamentos (Budhiraja, 2010).

Além disso, os critérios usados para determinar a causalidade não podem, em sua maior parte, ser determinados e exatos em um evento pós-vacinação. Somente os eventos adversos locais ou imediatos que ocorrerem imediatamente após a vacinação, contendo vírus atenuado, podem ser atribuídos com um grau de confiança para a vacinação. Tais dificuldades se devem ao fato de que a vacina, uma vez administrada, desencadeia uma série de eventos imunológicos que não são controlados. Torna-se necessário então, avaliar o risco, levando em conta a situação epidemiológica e características clínicas que podem ocorrer na faixa etária da população a qual receberá a vacinação (Lê Louet, 2007).

É importante frisar que a responsabilidade da autoridade regulatória não está limitada à segurança de vacinas utilizadas em programa de imunização. Há uma quantidade significativa de produtos biológicos, tais como os biofármacos, usados em populações específicas de pacientes como medida preventiva ou curativa (OMS, 2005).

A maioria dos biofármacos é constituída por grandes moléculas complexas e frequentemente são misturas de diferentes isoformas que não são facilmente caracterizadas, muitas vezes exibem atividades espécie-específica e pleiotropismo na sua ação farmacológica, são imunogênicas, tendem a ser sensíveis ao calor e suscetíveis à contaminação microbiana (Brennan et al., 2004). Assim, a complexidade dos biofármacos apresenta considerável desafio no que diz respeito a demonstração da qualidade do produto, eficácia, bem como nas implicações que possam vir a ter na farmacovigilância e no gerenciamento de risco dos mesmos (Giezen et al., 2009).

Fatores como a relativa instabilidade dos biofármacos podem influenciar na formação de agregados e, conseqüentemente, afetar o potencial imunogênico. A produção complexa e o processo de purificação podem ser alterados por pequenas mudanças nos mesmos, o que foi verificado, por exemplo, em casos de aplasia pura de células vermelhas em pacientes tratados com eritropoetina depois de mudanças no processo produtivo. Outros fatores, como o fato de a produção ser realizada em células vivas (contaminação com DNA e material da célula hospedeira podem influenciar o potencial imunogênico) e o potencial para a imunogenicidade (trombocitopenia após o tratamento com trombopoietina recombinante devido ao bloqueio de anticorpos neutralizantes trombopoietina endógena) fazem com que ocorram problemas com relação à segurança desses medicamentos.

Em relação aos biofármacos, que são indicados para o tratamento de doenças graves e/ou doenças que ameacem a vida, várias dificuldades relacionadas ao relato espontâneo de RAM são identificadas e esperadas. Ocorre que pacientes tratados com biofármacos muitas vezes apresentam várias doenças e são tratados com diversos medicamentos, o que dificulta a avaliação adequada da causalidade.

A essa constatação, soma-se o fato de os biofármacos serem considerados como uma classe de medicamentos relativamente nova, apesar de terem sido comercializados pela primeira vez na década de 1980. Por isso, o valor preditivo dos estudos pré-clínicos é limitado em relação as ações espécie-específica e imunogenicidade. Como resultado, muitas incertezas podem existir no que diz respeito ao seu perfil de segurança no momento da aprovação, especialmente quando comparado com os medicamentos convencionais (Giezen et al., 2009).

1.5- Vacinas e Biofármacos em Bio-Manguinhos/Fiocruz

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos, Fiocruz fundado em 1976, nasceu como resultado do desmembramento de setores do Instituto Oswaldo Cruz, até então responsáveis pela produção de vacinas e soros. Comprometido com os avanços na área de saúde e acesso da população a imunobiológicos, Bio-Manguinhos tem um papel relevante para o Brasil, destacando-se no setor produtivo, com investimentos em pesquisa e desenvolvimento para geração de novas tecnologias e produtos, conhecimento e economia de divisas (Benedetti, 2008).

O Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV) do Instituto, instalado no campus da Fiocruz, no Rio de Janeiro, um dos maiores e mais modernos centros de produção da América Latina garante, de forma autossuficiente, as vacinas essenciais para o calendário básico de imunização programado pelo Ministério da Saúde (Bio-Manguinhos, 2012a).

Atualmente, Bio-Manguinhos é responsável por seis dos onze imunizantes do calendário básico nacional e destina o excedente das vacinas de febre amarela e meningocócica AC para a OMS, a Opas e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef), uma atuação significativa e direcionada à elevação dos padrões de saúde mundial e ao desenvolvimento socioeconômico do Brasil (Bio-Manguinhos, 2013a).

Bio-Manguinhos é reconhecido internacionalmente como fabricante da vacina para febre amarela, a qual é obtida em seus laboratórios a partir da cepa atenuada 17D do vírus da

Febre Amarela, cultivada em ovos embrionados de galinha (Bio-Manguinhos, 2012b). A partir da década de 1970, a vacina meningocócica AC, por sua vez, passou a ser produzida graças a um acordo de cooperação técnica com o Instituto *Mérieux*, da França. A vacina polissacarídica precisa ser aplicada em massa e não é eficaz em crianças com menos de dois anos. Por este motivo, não é encontrada na rotina dos postos de vacinação (Bio-Manguinhos, 2012c).

O Instituto responde ainda pela produção da vacina contra poliomielite, confeccionadas através do uso de cepas de vírus atenuados *Sabin* tipos I, II e III, vacina conjugada contra Hib e cujo fornecimento deu-se em 1999. Produz ainda vacina combinada DTP e Hib cuja produção teve início 2001, em parceria com o Instituto Butantan que produz a fração DTP e vacina TVV (tríplice viral), através de acordo de transferência de tecnologia com a empresa GSK em 2003 (Bio-Manguinhos, 2012d, 2012e, 2012f, 2012g).

Bio-Manguinhos ainda está em processo de transferência de tecnologia para a produção nacional da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e contra rotavírus humano, sendo que para ambas o parceiro tecnológico é a GSK. Em agosto de 2012, foi introduzida a vacina inativada contra poliomielite, que visa minimizar o risco de paralisia associada com a vacina oral (Bio-Manguinhos, 2013b). No mesmo período, foi realizada a incorporação do componente varicela à TVV a partir de um acordo de transferência de tecnologia com a GSK. A partir do segundo semestre do mesmo ano, o Instituto iniciou o fornecimento da vacina tetravalente viral, que será introduzida no calendário básico de vacinação no segundo semestre de 2013. Além de fornecer insumos estratégicos aos programas governamentais, com a produção de 10 vacinas, Bio-Manguinhos possui no seu portfólio 13 reativos para diagnóstico, 3 painéis sorológicos e 2 biofármacos (Bio-Manguinhos, 2013a). Em 2004, através de um acordo com Cuba para a transferência de tecnologia, Bio-Manguinhos decidiu atuar na produção e desenvolvimento de biofármacos (Bio-Manguinhos, 2012h).

O Instituto começou a fornecer biofármacos ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, ampliando o acesso da população a medicamentos de alto custo. Bio-Manguinhos produz atualmente dois biofármacos: a alfaepoetina humana recombinante e o interferon alfa 2b humano recombinante. Os insumos farmacêuticos ativos desses produtos são originários de outros países e o Instituto faz o processamento final devendo iniciar a produção desses insumos tão logo ocorra a implantação do Centro Integrado de Protótipos,

Biofármacos e Reativos para Diagnóstico (CIPBR) e a conclusão do processo de transferência de tecnologia (Bio-Manguinhos, 2010).

Em 2012, Bio-Manguinhos forneceu mais de 103 milhões de doses de vacinas ao PNI, 8,8 milhões de reativos para diagnóstico e 11,1 milhões de frascos de biofármacos ao Ministério da Saúde. O Instituto tem investido na introdução de novos produtos, seja via desenvolvimento interno ou por meio de parcerias tecnológicas, com instituições nacionais e internacionais, públicas e privadas (Bio-Manguinhos, 2013a). A Tabela 1.1 mostra as linhas de atuação em desenvolvimento tecnológico em Bio-Manguinhos no ano de 2010, ressaltando seu papel de suma importância no cenário da rede pública de saúde, inovando continuamente e crescendo de forma sustentável proporcionando mais acesso à saúde para milhões de brasileiros (Bio-Manguinhos, 2010).

LINHAS DE ATUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO	ALVOS
Vacinas	Dengue, febre amarela, hepatites, leptospirose, leishmaniose, meningites meningocócicas, pneumococo, sarampo e rubéola, entre outros.
Reativos para Diagnóstico	Dengue, diarreias virais, Doença de Chagas, hepatites virais, HIV, leishmaniose, leptospirose, malária, entre outros.
Biofármacos	Anemias, esclerose múltipla, hepatites virais, infecções por estafilococo, linfomas, entre outros.

Tabela 1.1 Linhas de atuação e alvos de vacinas e biofármacos em desenvolvimento em 2010.

1.6- Farmacovigilância em Bio-Manguinhos/Fiocruz

As atividades de farmacovigilância sempre ocorreram em Bio-Manguinhos em paralelo às atividades de pesquisa clínica. No entanto, a partir da Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, aquelas passaram a ser desenvolvidas por uma equipe multiprofissional dedicada, que vem otimizando fluxos, procedimentos e sistemas de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos a medicamentos produzidos por Bio-Manguinhos.

Como na definição proposta pela OMS, as atividades de Farmacovigilância em Bio-Manguinhos dividem-se em detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos, todas estas detalhadas em Procedimentos Operacionais Padronizados (POP).

As atividades de detecção de eventos adversos são subdivididas de acordo com a forma de entrada de dados em Bio-Manguinhos: ativa (busca bibliográfica, estudos clínicos de fase IV, Investigação de campo) ou espontânea (alertas de segurança de agências reguladoras e de saúde, chamados do Serviço de Atendimento ao Consumidor – SAC, dados compartilhados com Ministério da Saúde e laboratórios parceiros).

Todas as informações coletadas são inseridas no banco de dados de segurança da Farmacovigilância de Bio-Manguinhos, sistema informatizado, validado e integrado a unidades operacionais.

Os eventos adversos são classificados quanto à causalidade (algoritmo de *Naranjo* ou classificação da OMS), codificação MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* - sistema *online* internacional de harmonização de termos de eventos adversos), gravidade (grave ou não grave), origem (gestor, profissional de saúde, usuário, cuidador, indústria, etc.), previsibilidade (esperada ou não esperada) e quanto aos tipos de eventos adversos baseado na RDC nº 4, de 04 de fevereiro de 2009 (Suspeita de RAM, Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos, Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos, Interações medicamentosas, Inefetividade terapêutica, Intoxicações relacionadas a medicamentos, Uso abusivo de medicamentos ou Erros de medicação). Todas estas informações complementares são também inseridas no banco de dados de segurança da Farmacovigilância de Bio-Manguinhos. A partir da análise do banco de dados de segurança, são identificados eventos adversos desconhecidos, investigados fatores de risco e possíveis mecanismos, além da detecção de sinais. De acordo com o tipo de evento adverso, são tomadas medidas adequadas junto a unidades operacionais de Bio-Manguinhos, agências reguladoras e de saúde pertinentes e a notificação ao Notivisa, de acordo com os critérios e prazos estabelecidos pela RDC nº 4, de 19 de fevereiro de 2009.

As atividades de detecção, análise, comunicação e prevenção de eventos adversos são subdivididas em internas (comunicação ao controle de qualidade; grupo de gerenciamento de crise) e externas (revisão de critérios de segurança e envio à Anvisa e à OMS, em tempo oportuno, de bulas, Planos de Farmacovigilância, Planos de Minimização de Risco, Relatórios de Farmacovigilância, notificação de eventos adversos à Anvisa e complementações; Comunicação à autoridades e profissionais de saúde, e parceiros).

1.7 - Sistema de Informação em Farmacovigilância

É inegável que se vive hoje na Era da Informação, que se aplica como um dos motores da atividade humana no âmbito das organizações. Independente do tipo desta organização, a informação aparece como fator indispensável para executar e prosseguir com uma missão e cumprir os objetivos traçados. Possuir informações, portanto, é algo de valor, mas, ao selecioná-las, classificá-las, armazená-las e criar mecanismos ágeis para recuperá-las agrega-se um valor substancial, capaz de distinguir uma empresa da outra. Questiona-se sobre as ferramentas e sistemas utilizados e suas capacidades de lapidarem as informações, sem que se percam as essências. É importante difundir-las na forma adequada, momento oportuno e para o público correto (Da Silva, 2009; Gouveia & Ranito, 2004).

O Sistema de Informação deve estar integrado à filosofia administrativa da organização, gerando as informações necessárias, mas, no entanto, estar atento e alerta para as influências que recebe dos diversos ambientes, sejam eles internos ou externos (Da Silva, 2009).

O'Brien (2004) define um Sistema de Informação como um conjunto organizado de pessoas e mídias, recursos de dados que coleta, transforma e dissemina informações em uma organização. De acordo com Da Silva (2009) um Sistema de Informação é definido como um conjunto de componentes interrelacionados que coleta (ou recupera), processa, armazena e distribui informações destinadas a apoiar a tomada de decisões, a coordenação e o controle de uma organização. Segundo Turban e colaboradores (2004), um sistema que manipula dados e gera informações, utilizando ou não recursos de tecnologia da informação, pode ser genericamente considerado um Sistema de Informação.

A entrada que envolve a captação ou a coleta de fontes de dados brutos dentro da empresa e do ambiente externo faz parte do Sistema de Informação. Uma pessoa ou programa de computador podem desempenhar a tarefa de seleção realizando a conversão desta entrada bruta em uma forma mais útil, eficaz e apropriada, sendo o conhecimento, neste caso, fator indispensável. A saída envolve a transferência da informação processada às pessoas ou atividades que as usarão, sendo representada em um sistema de informação, com auxílio do computador. As formas mais utilizadas de saída são os relatórios, gráficos, cálculos estatísticos para uso administrativo operacional ou gerencial (Turban et al., 2004).

Assim como em qualquer outro setor, na área de saúde a informação deve ser entendida como um instrumento para priorizar o que é verdadeiramente mais importante e ser utilizada como um redutor de incertezas, o que fatalmente leva a um planejamento responsável e à execução de ações que condicionem a realidade às transformações necessárias (Carvalho & Eduardo, 1998).

Desta forma, o Sistema de Informação em Farmacovigilância é um conjunto de dados, procedimentos e atores articulados entre si por tecnologias de informação, a fim de aperfeiçoar a concretização dos objetivos propostos para a farmacovigilância de uma determinada instituição (Mota, 2011).

Para o estabelecimento desse Sistema de Informação é necessário definir alguns conceitos básicos usados em farmacovigilância.

O termo evento adverso (também denominado efeito adverso) é relacionado a qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento. Já a reação adversa consiste em qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas (Brasil, 2010b).

O efeito colateral, por sua vez, é inerente à própria ação farmacológica do medicamento, mas o aparecimento é indesejável em um momento determinado de sua aplicação. Pode ser conceituado como sendo um prolongamento da ação farmacológica principal do medicamento e se refere a um efeito menos intenso em relação à ação principal de uma determinada substância (Magalhães & Carvalho, 2001).

Sinal de segurança é a informação notificada sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada previamente, de forma incompleta. Normalmente, mais de uma notificação é necessária para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação (Anvisa, 2010b).

Os elementos fundamentais de todos os sistemas ou programas de farmacovigilância são a fonte ou fontes de informação sobre as reações adversas (entrada de dados), o procedimento de análise desta informação e a comunicação dos resultados aos interessados (Magalhães & Carvalho, 2001). Em Bio-Manguinhos, o sistema de farmacovigilância (Figura 1.1) é abastecido por informações recebidas por parceiros de Transferência de Tecnologia, PNI e SAC.



Figura 1.1- Fontes e fluxo de informações de segurança em farmacovigilância em Bio-Manguinhos.

Para casos de Transferência de Tecnologia é previsto em contrato o compartilhamento de dados de segurança em prazos preestabelecidos, notificação de eventos adversos graves pelo formulário CIOMS e não-graves em relatórios periódicos de farmacovigilância. As informações recebidas são oriundas do Centro de Engenharia Genética e Biotecnologia - CIGB (Cuba), Centro de Imunologia Molecular - CIM (Cuba), GSK (Bélgica), Instituto *Finlay* (Cuba), Sanofi e Novartis.

No que se refere ao Ministério da Saúde, cabe ao PNI repassar as planilhas com eventos adversos pós-vacinação oriundos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) que é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória. No entanto, é facultado a Estados e Municípios incluir outros problemas de saúde importantes em sua região (Portal da Saúde, 2012).

Reforçando a importância da vigilância de EAPV, em 15 de julho de 2005 foi publicada a Portaria nº 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, introduzindo os eventos adversos pós-vacinação como agravo de notificação compulsória (Anvisa, 2008).

Entretanto, para os biofármacos distribuídos para o CEAF não está prevista troca de informação de segurança.

Quanto ao SAC, deve ser registrado que sua origem e forma de captação podem sofrer variações. Os relatos podem ser originados por profissional de saúde, empresa, estudante e

cidadão usuário, que utilizam as mais diferentes formas de contato disponibilizadas por meio de linha telefônica gratuita, fax, correio eletrônico e pelo sistema Fale Conosco (que pode ser acessado pelo site do Instituto). Estas informações são inseridas em sistema informatizado (Siebel).

Implantado em 2010, o sistema de informação desenhado suporta o direcionamento automático e/ou manual das atividades para os responsáveis pelas ações em outros setores de Bio-Manguinhos. Os profissionais fazem, então, a interface entre os consumidores, clientes e as diversas áreas de Bio-Manguinhos, registrando, acompanhando e respondendo às solicitações recebidas por meio do Sistema de Gestão de Relacionamento com o Cliente.

O citado sistema permite o acompanhamento fiel, confere confiabilidade e rastreabilidade aos dados inseridos quando do registro de uma ocorrência. Em acordo com a modelagem, cada atendente é responsável por um dado chamado, registrado por ele, desde o início dos procedimentos de resolução até a sua conclusão. A conclusão do chamado e a comunicação ao solicitante contendo uma resposta adequada são feitas pelo SAC, mesmo que uma atividade tenha sido encaminhada para outros setores.

Outra informação de grande valia é que o sistema de informação desenhado pelo SAC contempla os requisitos necessários para o registro de informações no Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa), de forma padronizada. As informações a serem inseridas no sistema Notivisa são compartilhadas entre o SAC e os setores envolvidos na notificação: a Tecnovigilância e a Farmacovigilância. A padronização da linguagem traz inúmeras vantagens e benefícios no fluxo de comunicação entre esses setores.

Em média, estimando-se uma ordem de grandeza, o número de eventos adversos recebidos via SAC é de 10, via parceiro de transferência de tecnologia 100 e 1000 oriundos do PNI. Mesmo respondendo pela maior parte do número de eventos adversos, o PNI compartilha dados sem periodicidade adequada, por vezes incompletos, não padronizados e inconsistentes, o que dificulta muitas vezes a tomada de ações pertinentes. Esse fato reflete as limitações do sistema de vigilância de EAPV e a dificuldade de se ter um sistema de farmacovigilância pleno.

Desde a criação da RDC nº 4, de 19 de fevereiro de 2009, a Rede de Laboratórios Oficiais coordenada pela Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB), com a assessoria das Unidades Técnicas da Fiocruz, Bio-Manguinhos e Farmanguinhos, vêm articulando a estruturação de um sistema nacional de Boas Práticas em Farmacovigilância.

Diante do número limitado de informações obtidas a respeito da segurança das vacinas e biofármacos, esse trabalho propõe o estabelecimento de uma ferramenta/sistemática de busca bibliográfica.

Segundo o Guia para Detentores de Registro, a busca bibliográfica é uma das fontes de informação sobre casos de eventos adversos e deve ser incluída no relatório periódico de farmacovigilância. Os detentores de registro devem monitorar Revistas Científicas selecionadas pela relevância na área médica ou pelas descrições de casos de eventos adversos, sobre segurança de produtos, ou fazer uso de uma ou mais bases de consulta para identificar artigos relevantes sobre a segurança de seus produtos, especialmente em revistas indexadas (Anvisa, 2010b).

Por meio das informações obtidas a respeito da segurança de vacinas e biofármacos, deseja-se estabelecer critérios de busca bibliográfica, criar um banco de dados referente à farmacovigilância, permitindo o acesso rápido à informação, maior conhecimento a respeito da segurança dos produtos, detecção de possíveis sinais de segurança, atualizações de bulas, planos de minimização de risco e relatórios internos solicitados pela equipe de Pesquisa Clínica, Epidemiologia, Gerência de Produtos, etc. e externos exigidos pela Anvisa (Relatório de Farmacovigilância, Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização Risco, bula) e pela OMS (PSUR).

2- OBJETIVOS

2.1- Geral

Contribuir para o aperfeiçoamento do Sistema de Informação em Farmacovigilância de Bio-Manguinhos/ Fiocruz a partir do estabelecimento de um sistema de busca bibliográfica.

2.2- Específico

Os objetivos específicos têm como finalidade:

- Consultar e obter informações a partir de bases de dados bibliográficas nacionais e internacionais de vacinas e biofármacos;
- Estabelecer critérios para determinar palavras-chave, descritores, período de busca bibliográfica, língua, operadores booleanos, objeto de busca (informação sobre evento adverso) e origem da informação;
- Estabelecer formas de processamento e armazenamento das informações.

3- MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Levantamento de artigos em bases de dados de referências bibliográficas informatizadas

Realizou-se uma busca bibliográfica, no período compreendido entre agosto de 2011 a julho de 2012, a fim de se obter informações a respeito da segurança pós-comercialização das vacinas contra febre amarela, TVV, Hib, DTP e Hib, Meningocócica AC, poliomielite oral, e dos biofármacos eritropoetina e interferon alfa humano – todos comercializados por Bio-Manguinhos. Foram utilizadas como fontes bibliográficas das buscas eletrônicas o *MEDLINE*, por meio da interface do PubMed, *LILACS* (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *SCOPUS* e *WEB of SCIENCE*.

Utilizou-se como limites da busca bibliográfica artigos completos em inglês, espanhol, português e francês publicados em revistas ou jornais científicos no período de 2006 a julho de 2012, estabelecido para a construção da ferramenta, de forma a obter artigos recentes e em quantidade adequada para análise. Devido à grande quantidade de artigos referentes ao interferon alfa humano e o tempo estabelecido para realização da pesquisa, foram selecionados artigos publicados no período de 2010 a julho de 2012.

Com objetivo de aumentar a sensibilidade e precisão da busca, os descritores, operadores booleanos e palavras-chave (termos livres) utilizados na estratégia de busca foram adaptados para cada base de dados, sendo explorada de acordo com as características das bases.

A busca foi iniciada pelo *MEDLINE*, por meio da interface do PubMed, utilizando dois conjuntos de termos, cada um deles referente a uma condição pertinente aos objetos deste estudo. Assim, foram feitas combinações entre o nome das vacinas e dos biofármacos com termos referentes à segurança dos medicamentos. As palavras-

chave utilizadas constam dos Descritores em Ciências da Saúde da Bireme (DecS), da *Medical Subject Headings Terms* (MeSH), da *U.S. National Library of Medicine* (NLM) e de outros termos relacionados ao tema. Esses termos foram relacionados entre si através de operadores booleanos. O operador booleano “ou” (OR) indica que cada termo de um conjunto pode ser encontrado alternativamente, mas pelo menos um termo de cada conjunto deve ser encontrado. Já o operador booleano “e” (AND) sinaliza que os conjuntos de termos devem estar presentes simultaneamente em ambos os conjuntos.

Os descritores utilizados são apresentados a seguir:

Vacina contra a febre amarela (*yellow fever vaccine*), vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (*measles mumps rubella vaccine*), vacina contra *Haemophilus* (*haemophilus vaccines*), vacina contra difteria, tétano e pertussis (*diphtheria tetanus pertussis vaccine*), eritropoetina (*erythropoietin*), interferon alfa (*interferon alpha*), vacinas meningocócicas (*meningococcal vaccines*) e vacinas contra poliovírus (*poliovirus vaccines*) e efeitos adversos (*adverse effects*).

Os termos livres utilizados foram: tipo b (*type b*), epoetina alfa (*epoetin alpha*), eritropoietina alfa (*erythropoietin alpha*), eritropoietina-alfa (*erythropoietin-alpha*), sorogrupo a (*serogroup a*), sorogrupo c (*serogroup c*). As buscas nas demais bases de dados informatizadas foram realizadas por meio de estratégias semelhantes, desenvolvidas de acordo com os critérios específicos e aplicadas conforme as ferramentas disponíveis em cada base.

A busca bibliográfica na *WEB of SCIENCE* e *SCOPUS* foi feita com a utilização de termos livres, uma vez que essas bases de dados não possuem descritores. Logo, foi necessário utilizar outros termos no intuito de garantir maior chance de obtenção de artigos relacionados ao objeto de busca. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave para obtenção de informações referentes à segurança dos medicamentos como reação adversa a medicamentos (*adverse drug reaction*), efeito colateral (*side effect*), evento adverso (*adverse event*). Os símbolos de truncagem (asterisco) foram usados para recuperar palavras no plural e singular e variações de escrita das mesmas. Na *WEB of SCIENCE*, a busca foi realizada no campo título-resumo-palavras-chave (*TITLE-ABS-KEY*) e na *SCOPUS* no campo *TOPIC*.

Nas três bases de dados, a busca foi salva e automaticamente atualizada, sendo recebidas por correspondência eletrônica novas referências publicadas após a busca original que atendiam às condições especificadas.

Na pesquisa realizada na base *LILACS*, não foi possível aplicar os dois conjuntos de termos. Assim, a busca foi feita utilizando somente os nomes das vacinas e dos biofármacos. As equações de busca realizadas no *MEDLINE*, *WEB of SCIENCE*, *SCOPUS* e *LILACS* estão descritas no anexo, tabelas 8.1, 8.2, 8.3 e 8.4, respectivamente.

Uma vez obtidos os resultados das buscas nas quatro bases de dados, as duplicatas foram removidas através da utilização do software gerenciador de referências Zotero Standalone ® 4.0. Além disso, foi feita uma procura manual por duplicatas pelo título.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão dos artigos

No presente estudo foi realizada a tentativa de inclusão de todos os artigos pertinentes e relevantes sobre segurança pós-comercialização das vacinas e biofármacos citados anteriormente. Assim, a busca não foi restrita a nenhum desenho de estudo ou tipo de artigo em especial.

Foram excluídos os artigos referentes a estudos pré-clínicos e clínicos Fase I, II e III, os relacionados as vacinas combinadas contendo antígenos de agentes infecciosos não presentes nas comercializadas por Bio-Manguinhos bem como, aqueles que relatam somente vacinas com alguns componentes antigênicos e não a totalidade desses.

Realizou-se também, a exclusão dos artigos referentes à avaliação da cobertura vacinal, contraindicação, abordagem de questões referentes à confiança, receio e obrigatoriedade da vacinação, percepção do público sobre eventos adversos, métodos e sistemas para identificar eventos adversos. Excluíram-se, ainda, os que relatavam outra via de administração, medicamentos usados para prevenir eventos adversos, relação custo/benefício da imunização ou do tratamento.

Foram também descartados os artigos que apresentavam modificação na estrutura da molécula do biofármaco de interesse (Ex: peginterferon, darbepoetina), os que abordavam outros tipos de interferon (INF- β e INF - γ), os que abordavam o

desenvolvimento, produção e controle de qualidade, aqueles referentes à doença a ser tratada ou prevenida, os que possuem somente como objetivo a investigação imunológica, testes laboratoriais e diagnóstico, os que não são referentes à vacina e biofármacos, os editoriais, cartas, notícias com comentários, questionamentos e opinião dos autores, e os artigos por meio dos quais não foi observado eventos adversos relacionados às vacinas e aos biofármacos que foram pesquisados.

Na eventualidade da ocorrência de eventos adversos relacionados a produtos similares aos de Bio-Manguinhos, foram excepcionalmente incluídos os artigos referentes a DTP-Hib celular, interferon- alfa 2a, e as subcepas 17D do vírus febre amarela.

3.3 Seleção dos artigos

Uma vez feita a busca bibliográfica, os artigos foram selecionados após avaliação dos títulos dos mesmos, seguida da leitura dos resumos e, da leitura dos textos. Todas as etapas foram feitas obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos para a pesquisa. No caso da ausência do resumo e do texto dos artigos na íntegra, foi realizada a tentativa de recuperação dos mesmos através do Portal de Periódicos CAPES, da Biblioteca do Instituto Fernandes Figueira e do Programa de Comutação Bibliográfica (COMUT) do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (IBICT).

3.4 Definição do tratamento das informações obtidas

A fim de facilitar a Migração de dados do sistema de busca bibliográfica de eventos adversos para o sistema de Farmacovigilância de Bio-Manguinhos, os artigos foram agrupados em tabelas Excel e, em seguida, foi realizada a extração das informações referentes ao ano de publicação, autor, características do estudo como população, idade (crianças, adolescentes, adultos, idosos ou variadas - quando mais de um grupo populacional foi estudado ou relatado), sexo (masculino, feminino ou

ambos), produto (para variações da cepa da vacina contra febre amarela-17D, vacina DTP-Hib celular ou acelular, interferon- alfa 2a ou alfa 2b), produtor e eventos adversos relacionados as vacinas e biofármacos descritos. Foram extraídos também, os títulos dos artigos selecionados. No entanto, esses dados não constam nas tabelas do presente trabalho, tendo em vista a impossibilidade decorrente da falta de espaço físico para a inserção dos mesmos nas citadas tabelas. Apesar disso, essas informações podem ser verificadas nas referências bibliográficas do estudo, não comprometendo, portanto, a integridade das informações.

Nos artigos que não apresentaram informações claras a respeito da idade dos participantes dos estudos foram inseridos a média da idade e/ou a idade mínima daqueles que participaram dos estudos.

3.5 Controle de qualidade e disponibilização de dados para análise pela Farmacovigilância

Foi verificada manualmente a cada inserção registrada nas planilhas em Excel a completude dos mesmos, isto é, se todos os campos estavam preenchidos, ainda que fosse com as informações “Não se aplica” ou “Não informado”. A inclusão de artigos sob a forma de anexos ou a extração das informações para os campos já definidos no atual sistema será posteriormente realizada pelo Núcleo de Farmacovigilância da Asclin/Bio-Manguinhos.

4- RESULTADOS

4.1- Levantamento bibliográfico para a vacina contra febre amarela

A pesquisa inicial nas bases de dados citadas resultou na recuperação de 223 artigos. Destes, 57 eram duplicatas. Entre os 166 artigos restantes, 58 foram excluídos pela leitura do título, 31 pela leitura dos resumos e 24 pela leitura do artigo completo. No total, 53 artigos foram considerados pertinentes ao objeto de estudo. O fluxograma com o detalhamento da busca para cada etapa, está descrito na figura 4.1.

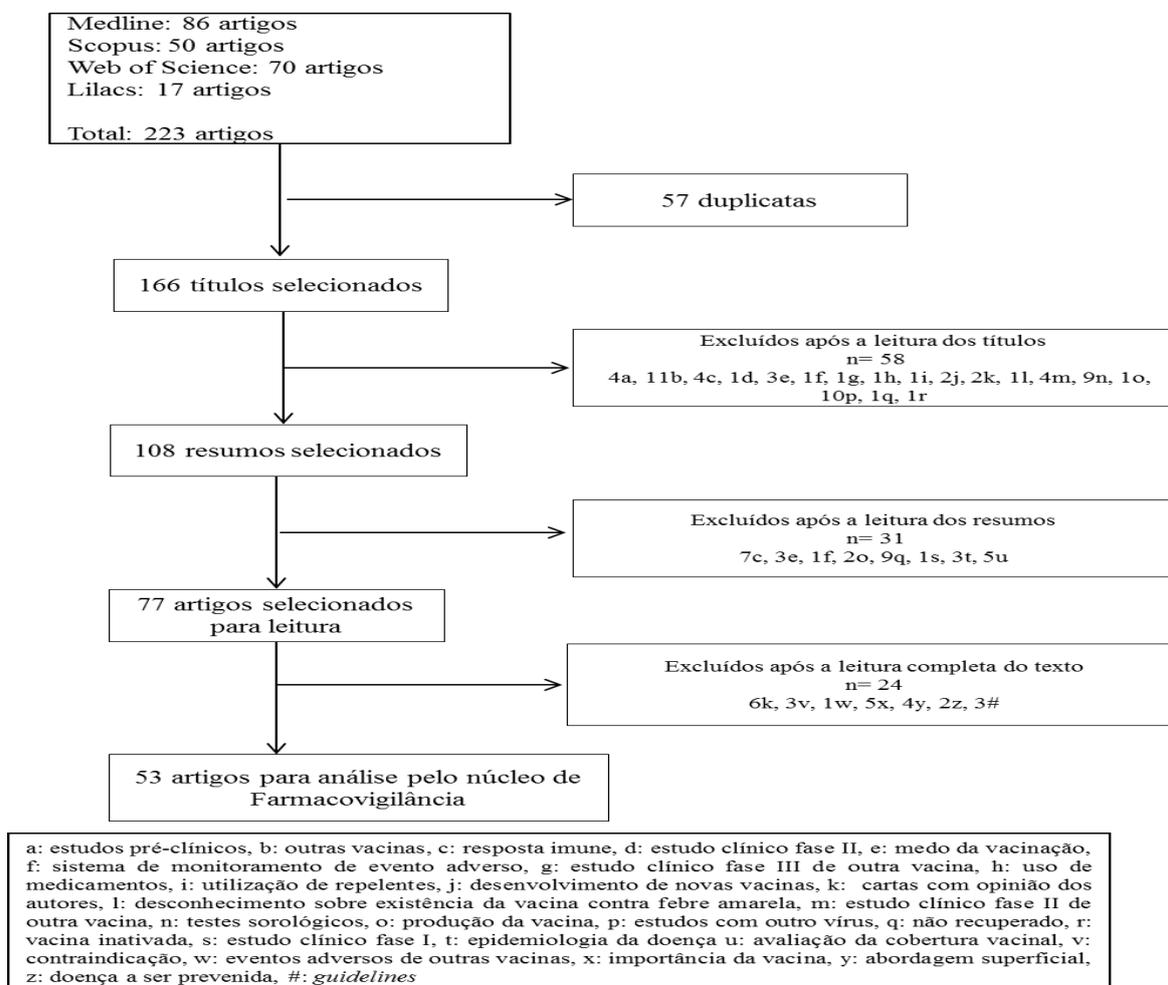


Figura 4.1- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina contra febre amarela.

4.1.1 Características dos estudos incluídos para a vacina contra febre amarela

Dos 53 artigos selecionados, 14 estudos foram realizados na América do Sul (12 no Brasil), 7 na Europa, 7 na América do Norte, 2 na África, 1 na América do Sul, África, América do Norte, Europa e Oceania, 1 na América do Sul, Europa e Oceania, 7 artigos que não informavam o local do estudo e 14 artigos em que não se aplica esse critério. Dentre os artigos selecionados, 21 informavam qual foi a indústria produtora da vacina contra febre amarela. Foi verificado que a maioria dos artigos citava que a vacina era produzida com a cepa 17D, não informando quais eram as sub-cepas (17D-204, 17DD e 17D-213). Dentre os artigos selecionados, 21 relatos de casos, 13 artigos são referentes a revisões da literatura, 5 estudos observacionais, transversais, 2 revisões sistemáticas, 3 ensaios clínicos controlados randomizados, 3 coortes, 1 estudo prospectivo, 1 estudo retrospectivo, 2 estudos de vigilância dos eventos adversos, 1 não se aplica e 1 estudo descritivo. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 4.1.

Tabela 4.1- Resultados obtidos para vacina contra febre amarela após busca bibliográfica.

Referência/Ano	País	Características populacionais: (N), idade, sexo	amostra	Tipo de artigo/ Desenho do estudo	Produtor	Produto	Eventos adversos relacionados à vacina de interesse
Thomas et al., Am. J. Trop. Med. Hyg. 2012 Feb;86(2):359–72	Peru, Gana, Mali, Costa do Marfim, Camarões, Nigéria, Brasil, Suíça, França, Alemanha, Holanda, Israel, Trinidad e Tobago, Estados Unidos, Austrália e Reino Unido	N= 2.660.929, variadas, ambos		Revisão sistemática	Não informado	17DD e 17D	Pirexia, faringite, diarreia, nasofaringite, tosse, faringoamigdalite, dor de cabeça, vômitos, falta de apetite, mal-estar, rash, coriza, vermelhidão no local da aplicação, inchaço, dor local, endurecimento; prurido, urticária, erupção, conjuntivite, encefalite, meningoencefalite, mal formação, convulsão, mialgia, astenia, febre, mialgia, artralgia, eritema, náusea, tontura, dispnéia, anafilaxia, viscerotropismo e doença neurotrópica
Thomas et al., Vaccine. 2011 Jun 20;29(28):4544–55.	Austrália, Brasil, Reino Unido, Suíça	N=204.782.611, variadas, ambos		Revisão sistemática	Não informado	17DD e 17D	Hipersensibilidade, anafilaxia, viscerotropismo e doença neurotrópica
Ripoll et al., Human Vaccines. 2008;4(2):121–6.	Argentina	N= 2.514, adultos, ambos		Ensaio Controlado Randomizado	Clínico	Bio-Manguinhos e Sanofi Pasteur 17D-204 e 17DD	Pirexia, astenia, artralgia, dor de cabeça, mialgia, náuseas, vômitos, rash, dor no local da aplicação, eritema, induração, hematoma e inchaço
Roukens et al., PLoS One. 2008 Apr 23;3(4).	Holanda	N=175, adultos, ambos		Ensaio Controlado Randomizado	Clínico	Sanofi Pasteur 17D	Eritema, dor, inchaço, mialgia e febre
Nascimento Silva et al., Vaccine. 2011 Aug 26;29(37):6327–34.	Brasil	N=1.769, crianças, ambos		Ensaio Controlado Randomizado	Clínico	Não informado 17D-213 e 17DD	Febre, vômitos, irritabilidade, dor no local da aplicação e vermelhidão
Carneiro et al., Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2011 Apr;44(2):252–3.	Brasil	N= 49, variadas, ambos		Coorte	Bio-Manguinhos	17DD	Viscerotropismo

Tabela 4.1- Resultados obtidos para vacina contra febre amarela após busca bibliográfica (Continuação).

Azevedo et al., Transplant Infectious Disease. 2012 Jun;14(3):237-41.	Brasil	N=19, variadas, ambos	Coorte	Não informado	Não informado	Mieloencefalite
Veit et al., Clinical Infectious Diseases. 2009;48(5):659-66.	Suíça	N=102, adultos, ambos	Coorte	Não informado	17D	Não observado (pacientes com HIV)
Cavalcanti et al., Trop. Med. Int. Health. 2007 Jul;12(7):833-7.	Brasil	N=304, crianças, ambos	Estudo observacional, transversal	Não informado	17DD	Tetralogia de Fallot, fenda palatina, assimetria craniana, amputação bilateral dos dedos, hipospádia, haemangioma cavernoso no lábio, síndrome de Down, cisto renal isolado, hidrocefalia, fôvea coccígea, hemangioma, mamilo extra-numéricos, nevo, fistula pré-auricular
Seligman, Emerging Infect. Dis. 2011 Oct;17(10):1891-3.	Brasil, Peru, Espanha, Estados Unidos	N=9, feminino, adulto	Estudo observacional, transversal	Bio-Manguinhos e Sanofi Pasteur	17DD e 17D-204	Viscerotropismo
Sidibe et al., Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2012;106(7):437- 44.	Mali	N=115, variados, ambos	Estudo observacional, transversal	Bio-Manguinhos e Sanofi Pasteur	17DD e 17D-204	Febre, reações no local da injeção, cefaléia, mal-estar, sintomas de gripe, urticária e herpes zoster
Schumacher et al., Vaccine. 2010;28(24):4059-64.	Suíça	N=1009, variadas, ambos	Estudo observacional, transversal	Não informado	Não informado	Febre, dor de cabeça e convulsão
Pistone et al., Curr. HIV Res. 2010 Sep;8(6):461-6.	França	N=23, variadas, ambos	Estudo observacional, transversal	Sanofi Pasteur	17D	Febre, astenia e dor de cabeça

Tabela 4.1- Resultados obtidos para vacina contra febre amarela após busca bibliográfica (Continuação).

Silva et al., Clin. Vaccine Immunol. 2010 Jan;17(1):118–26.	Estados Unidos	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	17D-204	Viscerotropismo
Solana García et al., An Pediatr (Barc). 2006 Nov;65(5):505–6.	Não informado	N=1, criança, feminino	Relato de caso	Não informado	17D	Ataxia
Douce et al., Am. J. Trop. Med. Hyg. 2010 Apr;82(4):740–2.	Equador	N=1, idoso, masculino	Relato de caso	Não informado	17DD	Viscerotropismo
Pulendran et al., J. Infect. Dis. 2008 Aug 15;198(4):500–7.	Estados Unidos	N=1, idoso, masculino	Relato de caso	Sanofi Pasteur	17D	Viscerotropismo
Kuhn et al., CMAJ. 2011 Mar 8;183(4):E243–245.	Canadá	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	17D	Encefalite
Muñoz et al., J Travel Med. 2008 Jun;15(3):202–5.	Espanha	N=1, idoso, masculino	Relato de caso	Sanofi Pasteur	17D-204	Viscerotropismo
Schmöeller et al., Pediatr. Infect. Dis. J. 2009 Nov;28(11):1037–8.	Brasil	N=12, masculino, criança	Relato de caso	Não informado	Não informado	Doença de Kawasaki
Miric et al., J Am Geriatr Soc. 2010 Jan;58(1):202–3.	Não informado	N=1, idoso, feminino	Relato de caso	Não informado	17D-204	Hidrocefalia
Transfusion-related, MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2010 Jan 22;59(2):34–7.	Estados Unidos	Não se aplica	Relato de caso	Não informado	Não informado	Transfusão relacionada à transmissão do vírus
Transmission, MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2010 Feb 12;59(5):130–2.	Brasil	N=2, variadas, feminino	Relato de caso	Bio-Manguinhos	17DD	Dor de cabeça, mal-estar, febre, irritabilidade e encefalite

Tabela 4.1- Resultados obtidos para vacina contra febre amarela após busca bibliográfica (Continuação).

Perumalswami et al., Semin. Liver Dis. 2009 Aug;29(3):331-4.	Nigéria	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	17D	Hepatite autoimune
Doblas et al., Journal of Clinical Virology. 2006 Jun;36(2):156-8.	Espanha	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Sanofi Pasteur	17D-204	Viscerotropismo
Whittembury et al., Vaccine. 2009 Oct 9;27(43):5974-81.	Peru	N=5, variadas, ambos	Relato de caso	Bio- Manguinhos	17DD	Viscerotropismo
Monath, Am. J. Trop. Med. Hyg. 2010 May;82(5):919- 21.	Estados Unidos	N=2, variadas, ambos	Relato de caso	Merrill National	17D	Viscerotropismo
Traiber et al., J Pediatr (Rio J). 2011 Jun 8;87(3):269- 72.	Brasil	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Fundação Oswaldo Cruz	17D	Meningoencefalite
Miravalle et al., Arq Neuropsiquiatr. 2009 Sep;67(3A):710-1.	Não informado	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	17D-204	Encefalomielite disseminada aguda
Guimard et al., Am. J. Trop. Med. Hyg. 2009 Dec;81(6):1141-3.	França	N= 4, adulto, ambos	Relato de caso	Sanofi Pasteur	17D-204	Encefalite e meningite
McMahon et al., 2007	Estados Unidos	N=15, variadas, ambos	Relato de caso	Sanofi Pasteur	17D-204	Encefalite/Síndrome de Guillain- Barré/Encefalomielite disseminada aguda
Belsher et al., Vaccine. 2007 Dec 5;25(50):8480-5.	Não informado	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	17D	Viscerotropismo
Chaves et al., J. Neurovirol. 2009;15(4):348-50.	Argentina	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Sanofi Pasteur	17D-204	Mielite longitudinal

Tabela 4.1- Resultados obtidos para vacina contra febre amarela após busca bibliográfica (Continuação).

Bayas et al., J Travel Med. 2007 Feb;14(1):65–6.	Não informado	N=1, idoso, feminino	Relato de caso	Sanofi Pasteur	17D	Herpes zoster
Chernin et al., J Am Osteopath Assoc. 2011 Oct;111(10 Suppl 6):S5	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Não informado	Anafilaxia
Duchet Niedziolka et al., Rev Med Interne. 2008 Jul;29(7):554–67.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Não informado	Encefalite
Cook, Vaccine. 2008 Jul 4;26(29-30):3551–5.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Não informado	Encefalite
Jentes et al., Lancet Infect Dis. 2011 Aug;11(8):622–32.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	17D	Viscerotropismo e doença neurotrópica
Hill et al., Clinical Infectious Diseases. 2006;43(12):1499–539.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	17D	Viscerotropismo e doença neurológica
Ryman, Clinical Infectious Diseases. 2007 Mar 15;44(6):850–6.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	17DD e 17D-204	Dor de cabeça, mialgia, febre, hipersensibilidade, doença neurotrópica e viscerotropismo
Monath et al., N. Engl. J. Med. 2007 Nov 29;357(22):2222–5.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	17D	Doença neurotrópica
Gardner & Ryman, Clin. Lab. Med. 2010 Mar;30(1):237–60.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Bio-Manguinhos e Sanofi Pasteur	17DD e 17D-204	Dor no local da aplicação, vermelhidão odor de cabeça, mal estar, mialgia, viscerotropismo e doença neurotrópica

Tabela 4.1- Resultados obtidos para vacina contra febre amarela após busca bibliográfica (Continuação).

Neilson & Mayer, Aust Fam Physician. 2010 Aug;39(8):570-3.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Sanofi Pasteur	17D-204	Mialgia, dor de cabeça, febre, desconforto no local da injeção, urticária, anafilaxia, meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite disseminada aguda, encefalite, paralisia bulbar, paralisia de Bell e viscerotropismo
Receveur et al., Med Mal Infect. 2009 Apr;39(4):234-41.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Bio-Manguinhos e Sanofi Pasteur	17DD e 17D-204	Viscerotropismo, doença neurotrópica e reações de hipersensibilidade
Barrett & Teuwen, Curr. Opin. Immunol. 2009 Jun;21(3):308-13.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	17D e 17DD	Viscerotropismo e doença neurotrópica
Hayes, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2007 Outubro;101(10):967-71.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	17D e 17DD	Viscerotropismo
Hayes, Vaccine. 2010 Nov 29;28(51):8073-6.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	17D	Viscerotropismo, doença neurotrópica e reações anafiláticas
Durbin et al., Vaccine. 2009 Oct 19;27(44):6143-7.	Estados Unidos	N= 1.341, variadas, ambos	Estudo de vigilância dos eventos adversos	Não informado	Não informado	Febre, dor de cabeça, mal-estar, icterícia, dor no músculo e alteração mental
Fernandes et al., Vaccine. 2007 Apr 20;25(16, SI):3124-8.	Brasil	N=499.714 (doses), variadas, ambos	Estudo de vigilância dos eventos adversos	Não informado	Não informado	Febre, vômitos, cefaléia, meningismo, mialgia, artralgia, icterícia e meningite asséptica
Mota et al., Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2009 Feb;42(1):23-7.	Brasil	N=70, variadas, ambos	Estudo retrospectivo	Não informado	Não informado	Exantema, cefaléia e mialgia
Global, Wkly. Epidemiol. Rec. 2008 Jan 25;83(4):37-44.	Não informado	Não se aplica	Não se aplica	Não informado	Não informado	Viscerotropismo

Tabela 4.1- Resultados obtidos para vacina contra febre amarela após busca bibliográfica (Continuação).

Suzano et al., Vaccine. 2006 Feb 27;24(9):1421-6.	Brasil	N=480, variadas, feminino	Estudo prospectivo	Bio- Manguinhos	17DD	Dor de cabeça, febre, mialgia, aborto, natimorto, parto prematuro, síndrome de Down, múltiplas malformações, hipospádia e hemangioma cavernoso
Lindsey et al., Vaccine. 2008;26(48):6077-82.	Não informado	N=660, variadas, ambos	Estudo descritivo	Não Informado	Não informado	Doença neurotrópica, viscerotropismo, febre, dor, prurido, cefaléia, eritema no local da injeção, urticária, náuseas, erupções cutâneas, tontura, dispnéia e fadiga

4.2- Levantamento bibliográfico para a vacina TVV.

A busca bibliográfica nas bases de dados bibliográficas resultou na obtenção de 434 artigos. Destes, 54 eram duplicatas. Entre os 380 títulos restantes, 171 foram excluídos pela leitura do título, 132 pela leitura dos resumos e 16 pela leitura do artigo completo. No total, 60 artigos foram selecionados e o detalhamento das razões para exclusão dos artigos em cada etapa da leitura estão descritas na figura 4.2.

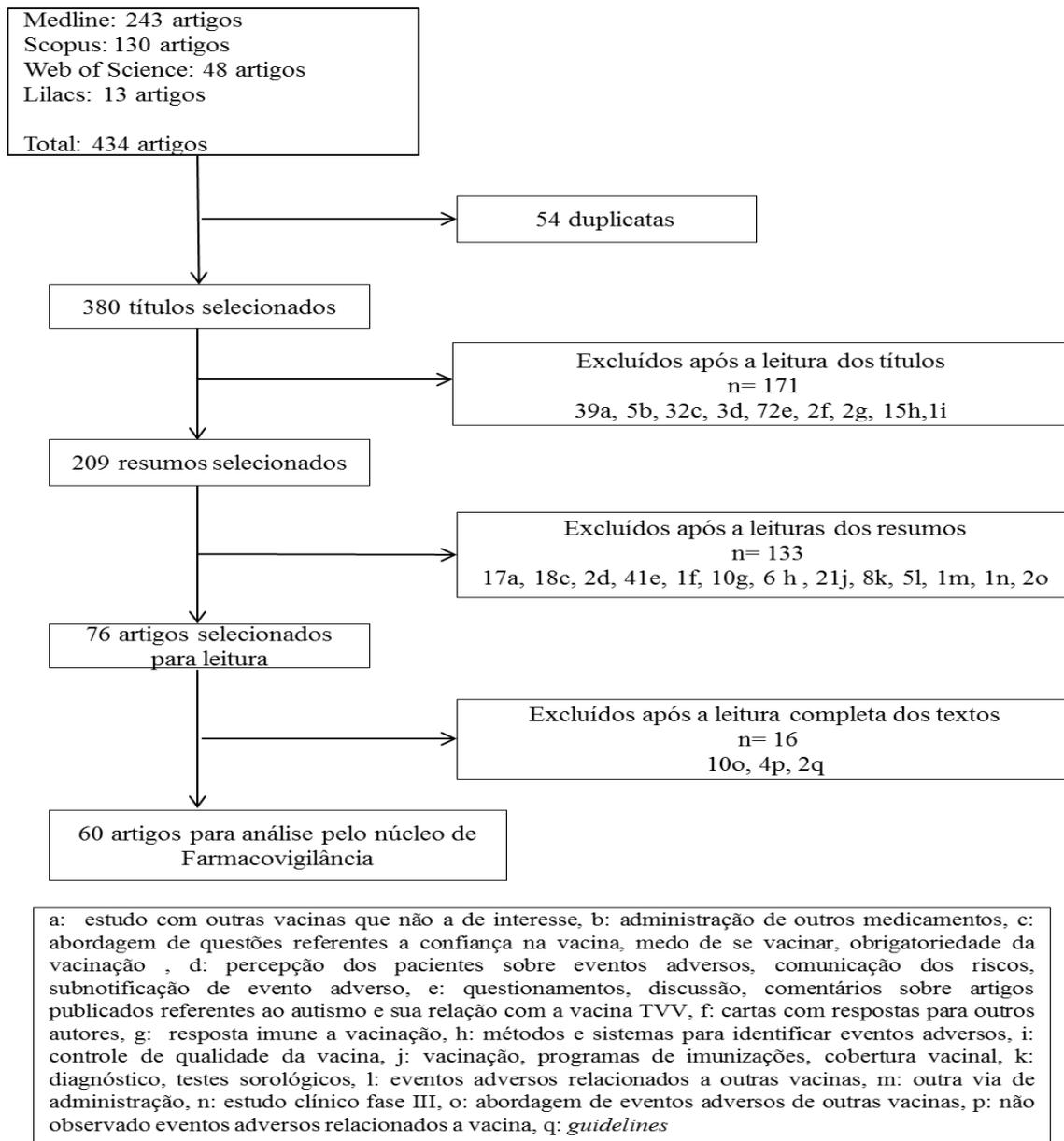


Figura 4.2- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina TVV.

4.2.1 Características dos estudos incluídos para a vacina TVV.

Dos 60 artigos selecionados, 25 estudos foram realizados na Europa, 7 na Ásia, 3 na América do Sul (todos realizados no Brasil), 8 na América do Norte, 1 na África, 1 na Oceania, 1 na América do Norte, Ásia e Europa, 1 na Ásia e Europa e 1 na América do Norte, Ásia e Europa. Destes, 29 informavam qual foi à indústria produtora da vacina TVV, 4 artigos são referentes à revisões da literatura, 1 estudo transversal, 1 série de casos, 16 relatos de casos, 1 revisão sistemática, 8 ensaios clínicos controlados randomizados, 2 coortes, 6 casos controles, 6 estudos observacionais, longitudinais, 9 estudos observacionais, transversais, 1 estudo experimental longitudinal, 2 estudos comunitários, 1 estudo cross-sectional, 1 ensaio clínico randomizado e 1 estudo intervencional. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 4.2.

Tabela 4.2- Resultados obtidos para vacina TVV após busca bibliográfica.

Referência/Ano	País	Características populacionais: amostra (N), idade, sexo	Tipo de artigo/ Desenho do estudo	Produtor	Eventos adversos relacionados à vacina de interesse
Mantadakis et al., J. Pediatr. 2010 Apr;156(4):623-8.	Canadá, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Japão, Suécia, Reino Unido, Estados Unidos, e países nórdicos.	N=134, não informado	Revisão sistemática	Não informado	Púrpura trombocitopênia imune
Asatryan et al., Vaccine. 2008;26(9):1166-72	Estados Unidos, Japão, Dinamarca e Reino Unido	N=15, variadas, ambos	Revisão sistemática	Não informado	Diminuição da audição
Torres Borrego, An Pediatr (Barc). 2006 May;64(5):464-7.	Espanha	N=40, crianças, masculino	Estudo observacional, transversal	Biotech Berna	Não observado (crianças com alergia ao ovo)
Knutsson et al., Vaccine. 2006 Jul 26;24(31-32):5800-5.	Suécia	N=295, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	GSK e Aventis Pasteur MSD	Dor no local da aplicação
Gillet et al., BMC Medicine [online]. 2009a	Alemanha e França	N= 752 , crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	MSD	Dor no local da aplicação, inchaço, eritema e otite média
Lee et al., Pediatr. Int. 2011 Jun;53(3):374-80.	Coréia	N=120, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	GSK e MSD	Dor, inchaço, vermelhidão, febre, infecção do trato respiratório, gastroenterite, irritabilidade, rash, otite média, faringite e bronqueolite
Black et al., Pediatric Infectious Disease Journal. 2006;25(4):306-11.	Estados Unidos	N=694, crianças, ambos	Ensaio Clínico Controlado Randomizado	MSD	Dor no local da aplicação, febre, induração, vermelhidão, convulsão febril, otite média e infecção respiratória
Gillet et al., Vaccine. 2009b Jan 14;27(3):446-53.	França, Alemanha e Itália	N=458, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	GSK	Dor no local da aplicação, vermelhidão, inchaço, rash, febre, inchaço na glândula salivar e convulsão febril
Al-Sukaiti et al., Allergy Clin. Immunol. 2010 Oct;126(4):868-9.	Canadá	N=82, criança, não informado	Ensaio clínico controlado randomizado	Não informado	Febre e erupção cutânea

Tabela 4.2- Resultados obtidos para vacina TVV após busca bibliográfica (Continuação).

Aurpibul et al., Clin. Infect. Dis. 2007 Sep 1;45(5):637-42.	Tailândia	N=51, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	GSK	Dor no local da aplicação
Nascimento Silva et al., Vaccine. 2011 Aug 26;29(37):6327-34.	Brasil	N=1.769, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	MSD e Bio-Manguinhos/ GSK	Febre, vômito, dor no local da aplicação e vermelhidão no local da injeção
Sharma et al., Clinical Microbiology and Infection. 2010;16(4):347-52.	Egito	N=453.119, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Serum Institute of India Ltd	Febre, dor no local da aplicação, vermelhidão e parotidite
Ipp et al., Can J Clin Pharmacol. 2006;13(3):e296-299.	Canadá	N=60, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	GSK e MSD	Dor no local da aplicação
Stowe et al., Arch. Dis. Child. 2008 Feb;93(2):182-3.	Inglaterra	N=78, crianças, não informado	Coorte	Não informado	Púrpura trombocitopênica e idiopática
Heijstek et al., Ann. Rheum. Dis. 2007 Oct;66(10):1384-7.	Não informado	N= 413, crianças, não informado	Coorte	Não informado	Problemas articulares, febre, mal-estar e rash cutâneo
Rajantie et al., Vaccine. 2007 Feb 26;25(10):1838-40.	Países Nórdicos	N= 506, crianças, ambos	Caso controle	Não informado	Púrpura trombocitopênica
Ray et al., Pediatr. Infect. Dis. J. 2006 Sep;25(9):768-73.	Estados Unidos	N=452, crianças, não informado	Caso controle	Não informado	Encefalopatia (não observado)
Mrozek-Budzyn et al., Pediatr. Infect. Dis. J. 2010 May;29(5):397-400.	Polônia	N=288, variadas, ambos	Caso controle	Não informado	Autismo (não observado)
Baird et al., Arch. Dis. Child. 2008 Oct;93(10):832-7.	Reino Unido	N= 56. 946, crianças, não informado	Caso controle	Não informado	Autismo (não observado)
Novadzki & Rosario Filho, Allergol Immunopathol (Madr). 2010a Dec;38(6):341-3.	Brasil	N=88, crianças, ambos	Caso controle	Chiron Laboratory	Anafilaxia

Tabela 4.2- Resultados obtidos para vacina TVV após busca bibliográfica (Continuação).

Bernstein et al., Inflamm. Bowel Dis. 2007 Jun;13(6):759–62.	Canadá	N=682, adultos, ambos	Caso controle	Não informado	Não observado (pacientes com doença inflamatória intestinal)
Ahlgren et al., Eur. J. Epidemiol. 2009;24(9):541–52.	Suécia	N=2.576, variadas, ambos	Caso controle	Não informado	Esclerose múltipla (não observado)
Esteghamati et al., Archives of Iranian Medicine. 2011;14(2):91–5.	Irã	N=43.447, crianças, não informado	Estudo observacional, longitudinal	Razi Vaccine e Serum Research Institute	Parotidite, convulsão, encefalopatia, febre e anafilaxia
Trninic & Bajraktarevic, Medicinski arhiv. 2009;63(4):228–30.	Bósnia	Não informado	Estudo observacional, transversal	GSK	Febre, mal estar, erupção cutânea e dor nas articulações
Flöistrup et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2006 Jan;117(1):59–66.	Áustria, Alemanha, Suécia, Suíça e Holanda	N=6.630, crianças, ambos	Estudo cross-seccional	Não informado	Rinoconjuntivite
Zanoni et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2008 Dec;122(6):1233–5.	Itália	N=28, crianças, ambos	Estudo observacional, transversal	Chiron Laboratory	Reação de hipersensibilidade
LeBaron et al., Pediatrics. 2006 Oct;118(4):1422–30.	Estados Unidos	N=2.173, crianças, ambos	Estudo observacional, longitudinal	Não informado	Febre, diarreia e rash
Novadzki et al., Allergol Immunopathol (Madr). 2010a Dec;38(6):341–3.	Brasil	N= 19, crianças, ambos	Estudo observacional, longitudinal	Chiron Laboratory	Urticária, angiodema e eritema
Nofal et al., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Oct;24(10):1166–70.	Não informado	N=135, variadas, ambos	Estudo experimental, longitudinal	Merieux-Aventis	Dor no local da aplicação e sintomas de gripe
Bernsen & van der Wouden, Pediatr Allergy Immunol. 2008 Sep;19(6):544–51.	Holanda	N=1872, crianças, ambos	Estudo comunitário	Não informado	Asma, febre do feno, asma e/ou febre do feno, eczema, alergia a alimento e qualquer outra desordem atópica

Tabela 4.2- Resultados obtidos para vacina TVV após busca bibliográfica (Continuação).

Kemmeren et al., Eur. J. Pediatr. 2011 Mar;170(3):339–45.	Holanda	N=1.250, crianças, não informado	Estudo comunitário	Netherlands Vaccine Institute e GSK	Vermelhidão, dor no local da injeção, fadiga e dor de cabeça
Shneyer et al., Israel Medical Association Journal. 2009;11(12):735–8.	Israel	N=191, crianças, ambos	Estudo observacional, longitudinal	Não informado	Erupção cutânea, diarreia e febre
Ainsworth et al., Arch. Dis. Child. 2010 Aug;95(8):639–41.	Inglaterra	N=110, crianças, não informado	Estudo observacional, longitudinal	Não informado	Eritema, urticária, erupção com bolhas e eczema e febre
France et al., Pediatrics. 2008 Mar;121(3):e687–692.	Não informado	N=1.036.689, variadas, ambos	Estudo observacional, transversal	Não informado	Púrpura trombocitopênica imune
Miller et al., Am. J. Epidemiol. 2007 Mar 15;165(6):704–9.	Reino Unido	Não informado	Estudo observacional, transversal	GSK	Convulsão e meningite asséptica
Miller et al., Clinical and Vaccine Immunology. 2011;18(3):367–72.	Reino Unido	N=280, crianças, ambos	Estudo observacional, transversal	Não informado	Eritema, inchaço e sensibilidade no local da aplicação
Cerecedo Carballo et al., Allergol Immunopathol (Madr). 2007 Jun;35(3):105–9.	Espanha	N= 26, crianças, ambos	Estudo intervencional	GSK	Não observado (pacientes com alergia ao ovo)
Lim et al., 2007	Cingapura	N=150, crianças, ambos	Estudo observacional, longitudinal	GSK	Vermelhidão, dor no local da injeção, irritabilidade, sonolência e perda de apetite
Gold et al., Vaccine. 2010 Jun 11;28(26):4308–11.	Austrália	N= 122.435, crianças, não informado	Estudo observacional, transversal	GSK	Convulsão febril e púrpura trombocitopênica
Sauvé et al., Pediatric Infectious Disease Journal. 2010;29(6):559–61.	Canadá	N=107, crianças, ambos	Estudo observacional, transversal	Não informado	Trombocitopenia

Tabela 4.2- Resultados obtidos para vacina TVV após busca bibliográfica (Continuação).

Finá Avilés et al., Anales de Pediatría. 2007;67(4):362–7.	Espanha	N=140, crianças, ambos	Estudo observacional, transversal	Aventis MSD, SmithKline, Biotech	Pasteur Glaxo	Eritema ao redor da boca, urticária, vômitos, diarreia, angiodema, desconforto respiratório, anafilaxia e eritema no local da injeção
Andrews et al., 2012	Dinamarca e Inglaterra	N=1.121.204, crianças, ambos	Série de casos	Não informado		Púrpura trombocitopênica
Bernardini et al., Acta Derm. Venereol. 2006;86(4):359–60.	Itália	N=1, crianças, masculino	Relato de caso	Não informado		Erupção cutânea pruriginosa
Yavuz et al., Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2011;100(8):e94–e96	Índia	N=3, crianças, ambos	Relato de caso	Serum Institute of India		Anafilaxia
Abdelbaky et al., Ann R Coll Surg Engl. 2008 May;90(4):336–7.	Não informado	N=1, adulto 18 (anos), masculino	Relato de caso	Não informado		Epididimo-orquite unilateral
Alikhan et al., Pediatr Dermatol. 2010 Feb;27(1):62–4	Não informado	N=1, criança, feminino	Relato de caso	Não informado		Incontinência Pigmentar
Atanasovski et al., Int. J. Dermatol. 2011 May;50(5):609–10.	Estados Unidos	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado		Síndrome de Gianotti-Crosti
Shuper et al., J. Infect. Dis. 2011 Jan;43(1):75–8.	Não informado	N=2, variadas, ambos	Relato de caso	Não informado		Encefalite
Kaic et al., Euro Surveill. [online]. 2008	Croácia	N=3, crianças, ambos	Relato de caso	Institute of Immunology Zagreb		Parotidite

Tabela 4.2- Resultados obtidos para vacina TVV após busca bibliográfica (Continuação).

Torrelo et al., <i>Pediatr Dermatol.</i> 2006 Oct;23(5):484-7.	Não informado	N=1, criança, feminino	Relato de caso	Não informado	Morféia profunda
Shin et al., 2011a	Estados Unidos	N=557, não informado	Relato de caso	MSD	Transfusão relacionada à transmissão do vírus (não observado)
Tasanen et al., <i>Br. J. Dermatol.</i> 2008 Mar;158(3):646-8.	Finlândia	N=1, criança, masculino	Relato de caso	GSK	Líquen plano
Dragos et al., <i>Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.</i> 2006 Dec;15(4):178-80.	Não informado	N=1, criança, feminino	Relato de caso	Não informado	Líquen Estriado
Bibby et al., <i>Arch. Dis Child.</i> 2008 Apr;93(4):354-5.	Não informado	N=3, variadas, ambos	Relato de caso	Não informado	Não observado (pacientes com púrpura trombocitopênia idiopática crônica)
Clifford et al., <i>Vaccine.</i> 2010 Mar 19;28(14):2671-3.	Reino Unido e Austrália	N=3, variadas, masculinos	Relato de caso	GSK	Orquite
Sedaghat et al., <i>East. Mediterr. Health J.</i> 2007 Apr;13(2):470-4.	Irã	N=1, adolescente, feminino	Relato de caso	Não informado	Panuveíte e vasculite cutânea
Manzotti et al., <i>Ital. J. Pediatr.</i> 2010 Sep 10;36.	Itália	N=1, criança, masculino	Relato de caso	MSD	Paralisia parcial do terceiro nervo
Kaic et al., <i>Euro Surveill.</i> [online]. 2010	Cróacia	N=1, criança, não informado	Relato de caso	GSK	Doença exantemática febril
Chernin et al., <i>J Am Osteopath Assoc.</i> 2011 Oct;111(10 Suppl 6):S5-6.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Anafilaxia
Luthy et al., <i>J. Am. Acad. Nurse Pract.</i> 2006 Oct;18(10):494-503.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Sinais de rejeição do órgão, recaída no tratamento, febre, sarampo, óbito

4.3- Levantamento bibliográfico para a vacina contra Hib.

Após a realização da busca bibliográfica, nas quatro bases de dados, foram obtidos 244 artigos, sendo 56 duplicatas. Entre os 188 artigos restantes, 120 foram excluídos pela leitura do título, 50 pela leitura dos resumos e 10 pela leitura do artigo completo. Foram considerados então, 8 artigos pertinentes ao objeto de estudo. O fluxograma resumindo as etapas de busca estão descritas na figura 4.3.

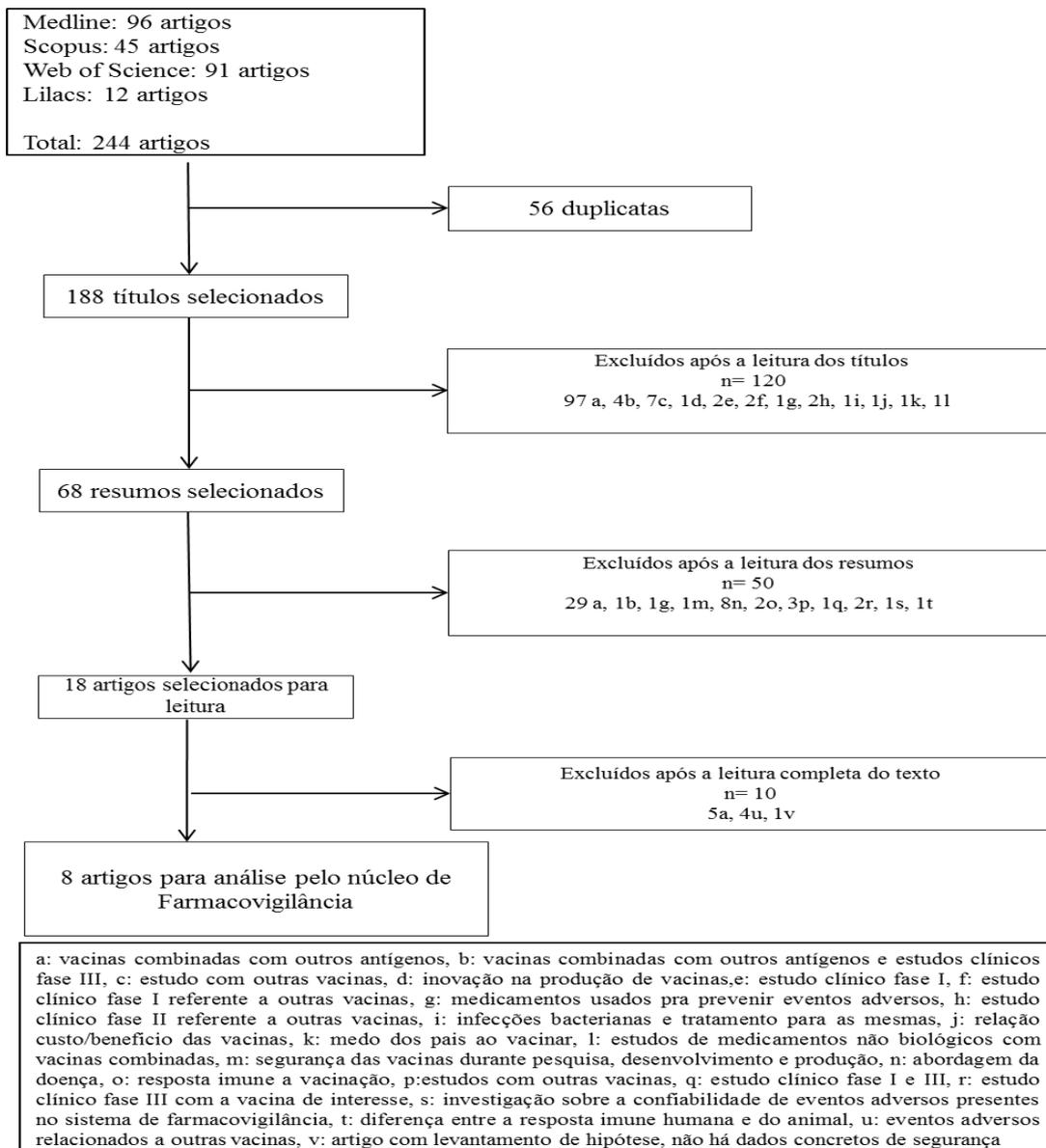


Figura 4.3- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina contra Hib

4.3.1 Características dos estudos incluídos para a vacina contra Hib

Dos 8 artigos selecionados, 5 artigos relataram a indústria produtora da vacina Hib. Dentre os artigos selecionados, 2 estudos foram realizados na Ásia, 2 na América do Norte, 2 na Europa, 1 na América do Sul, América do Norte e Europa e 1 não se aplica essa classificação. Dos desenhos de estudos selecionados, 1 foi meta-análise, 1 estudo observacional, transversal, 5 ensaios clínicos controlados randomizados, e 1 revisão da literatura.

Tabela 4.3- Resultados obtidos para vacina contra Hib após busca bibliográfica

Referência/Ano	País	Características populacionais: amostra (N), idade, sexo	Tipo de artigo/ Desenho do estudo	Produtor	Eventos adversos relacionados à vacina de interesse
Obonyo & Lau, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2006 Fevereiro;25(2):90-7.	Gâmbia, Estados Unidos, Finlândia, Reino Unido, Chile	N= 365.368 , crianças, não informado	Meta-análise	Não informado	Febre, choro excessivo, má alimentação, dor no local da aplicação, irritabilidade, episódio hipotônico-hiporresponsivo e convulsão
Bernsen et al., Pediatr. Pulmonol. 2006 May;41(5):463-9.	Holanda	N= 1.201, crianças, ambos	Estudo observacional, transversal	Não informado	Asma, eczema, alergia a alimento e febre do feno
Kim et al., Korean Med. Sci. 2007 Apr;22(2):362-4.	Coréia	N=319, crianças, ambos	Ensaio clinico controlado randomizado	Aventis Pasteur S.A e MSD	Vermelhidão, sensibilidade, dor no local da aplicação, inchaço, irritabilidade, febre, sonolência e má alimentação
Dentinger et al., Hum Vaccin. 2006 Feb;2(1):24-8.	Estados Unidos	N=75, crianças, ambos	Ensaio clinico controlado randomizado	Wyeth Pharmaceuticals	Dor no local da aplicação, febre, inchaço e vermelhidão
Meriste et al., Human Vaccines. 2008;4(1):31-5.	Estônia	N=119, crianças, ambos	Ensaio clinico controlado randomizado	GSK	Vermelhidão, inchaço, dor no local da aplicação, febre, vômito, diarreia, sonolência, inquietação, perda de apetite e agitação
Marchant et al., Pediatr. Infect. Dis. J. 2010 Jan;29(1):48-52.	Estados Unidos	N=759, crianças, ambos	Ensaio clinico controlado randomizado	Sanofi Pasteur	Dor no local da aplicação, vermelhidão, inchaço, irritabilidade, febre, perda de apetite e sonolência
Hirve et al., Vaccine. 2011 Jul 26;29(33):5363-7.	Índia	N=204, crianças, masculino	Ensaio clinico controlado randomizado	Serum Institute of India	Dor no local da aplicação, vermelhidão, inchaço, febre, irritabilidade, anorexia, diarreia, vômito, calafrio, tosse, infecção nos olhos, rash na face e dor de garganta
Knuf et al., Vaccine. 2011 Jul 12;29(31):4881-90.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Anafilaxia (broncoespasmo, edema facial, angioedema, urticária, hipotensão e desmaios)

4.4- Levantamento bibliográfico para a vacina contra DTP- Hib.

Após a pesquisa nas bases de dados citadas, foram obtidos 115 artigos. No entanto, 33 eram duplicatas e dos 82 artigos restantes, após a leitura dos títulos e resumos, 9 foram considerados pertinentes ao objeto de estudo. As várias etapas da revisão bibliográfica e as informações sobre o número de artigos incluídos e excluídos estão descritas na figura 4.4.

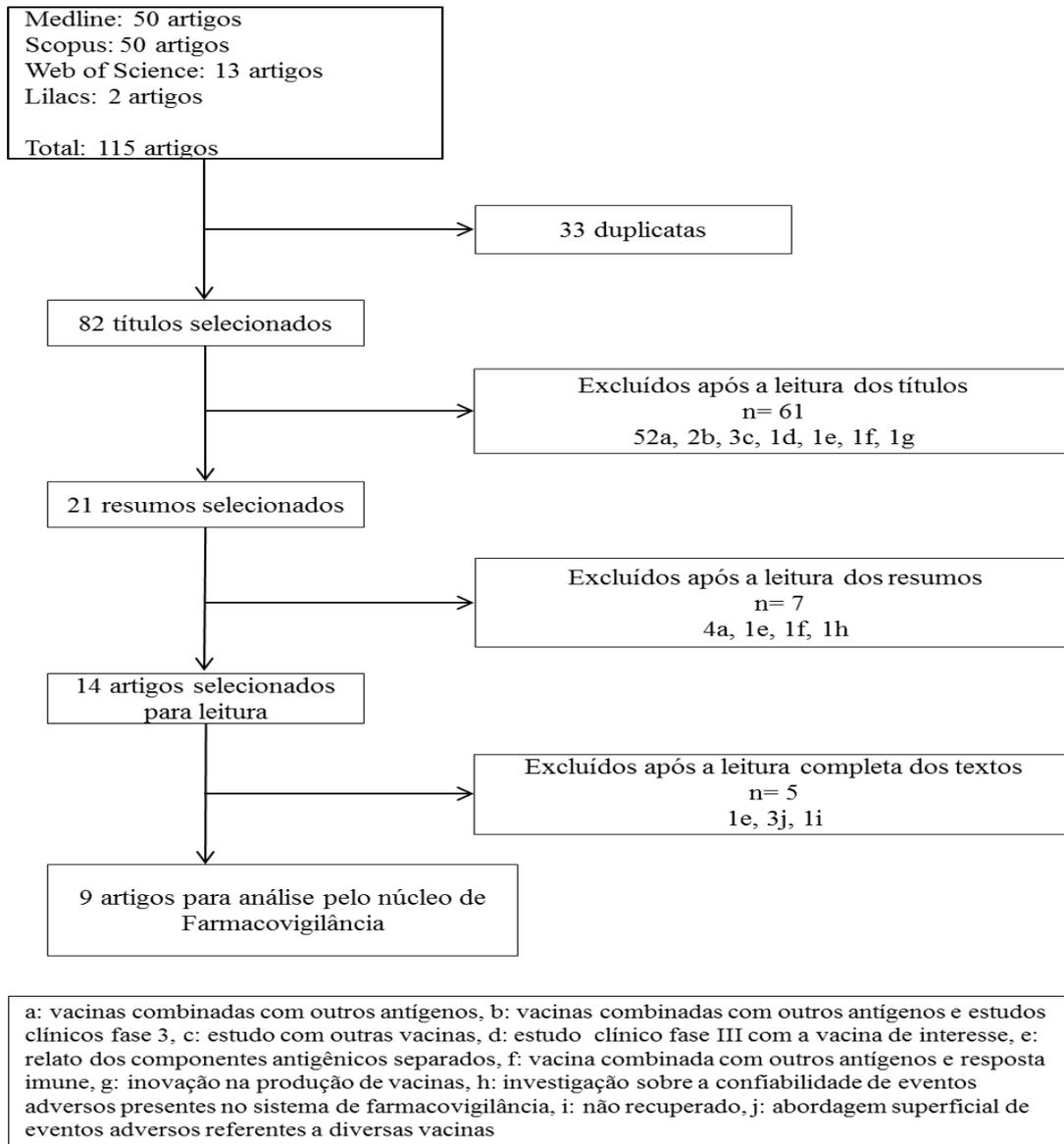


Figura 4.4- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina contra DTP-Hib.

4.4.1. Características dos estudos incluídos para a vacina contra DTP-Hib

Dos 9 artigos selecionados, 3 estudos foram realizados na Europa, 2 na Ásia, 3 na América do Sul (todos no Brasil), 1 na América do Norte. Desses, somente um não informava qual foi à indústria produtora da vacina contra DTP-Hib e a maioria referia-se a vacina celular (DTwP/Hib). Dentre os artigos selecionados, 4 foram ensaios clínicos controlados randomizados, 1 coorte, 1 caso controle, 1 série de casos e 2 estudos comparativos. Os resultados da seleção estão descritos na tabela 4.4.

Tabela 4.4- Resultados obtidos para vacina contra DTP-Hib após busca bibliográfica.

Referência/Ano	País	Características populacionais: amostra (N), idade, sexo	Tipo de artigo/ Desenho do estudo	Produtor	Produto	Eventos adversos relacionados à vacina de interesse
Punjabi et al., Vaccine. 2006 Mar 10;24(11):1776-85.	Indonésia	N=4105, criança, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Berna Biotech Ltd.	DTwP/Hib	Febre, irritabilidade, choro inconsolável, induração no local da aplicação e convulsão febril
Martins et al., Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2008 Nov;103(7):711-8.	Brasil	N=1000, criança, ambos	Ensaio clínico randomizado	GSK, Bio-Manguinhos e Instituto Butantan	DTwP-Hib e DTaP/Hib	Febre, eritema, edema e episódio hipotônico-hiporresponsivo
Meriste et al., Human Vaccines. 2008;4(1):31-5.	Estônia	N=119, criança, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	GSK	DTPa/Hib	Vermelhidão, inchaço, dor no local da aplicação, febre, vômito, diarreia, sonolência, inquietação, perda de apetite e agitação
Li et al., Vaccine. 2010;28(25):4215-23.	China	N=720, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Minhai Biotechnology Co. Ltd.	DTaP/Hib	Febre, diarreia, anafilaxia, fadiga, perda de apetite, vômito, náusea, induração, inchaço e vermelhidão no local da aplicação
Martins et al., J Pediatr (Rio J). 2007 Dec;83(6):523-8.	Brasil	N=21.064, crianças, não informado	Coorte	Bio-Manguinhos e Instituto Butantan	DTwP-Hib	Episódio hipotônico-hiporresponsivo, convulsão e febre
Geier & Geier, J. Toxicol. Environ. Health Part A. 2006 Aug;69(15):1481-95	Estados Unidos	N=36.655.935, criança, não informado	Caso controle	Lederle Laboratories	DTwP/Hib	Convulsão febril, encefalite, conjuntivite, infecção urinária, autismo, distúrbios de fala, retardo mental, ataxia, anormalidades de pensamento e espasmo infantil

Tabela 4.4- Resultados obtidos para vacina contra DTP-Hib após busca bibliográfica (Continuação).

Moreira Gomes Monteiro et al., Vaccine. 2010 Apr 19;28(18):3127-33.	Brasil	N= 18.7 milhões (doses), criança, ambos	Série de casos	Bio-Manguinhos e Instituto Butantan	DTwP-Hib	Episódio hipotônico-hiporresponsivo, convulsão, febre, dor, vermelhidão, superaquecimento, hipersensibilidade, exantema generalizado, choque anafilático e abscesso quente
Diggle et al., BMJ. 2006 Sep 16;333(7568):571.	Reino Unido	N=696, criança, ambos	Estudo comparativo	Pasteur-Mérieux- MSD	DTwP/Hib	Vermelhidão, sensibilidade, dureza no local da aplicação, inchaço, sonolência, vômito e choro inconsolável
Andrews et al., Vaccine. 2010;28(44):7215- 20.	Reino Unido	N= 121.700, crianças, não informado	Estudo comparativo	Não informado	DTwP/Hib	Choro, distúrbio alimentar, febre, vômito, diarreia, convulsão, apreensão, apnéia, colapso, cianose, palidez, desmaio, espasmo e reações locais

4.5- Levantamento bibliográfico para a vacina meningocócica A e C.

A pesquisa inicial nas bases de dados citadas resultou na recuperação de 50 artigos. Destes, 2 eram duplicatas. Entre os 48 artigos restantes, 27 foram excluídos pela leitura do título, 19 pela leitura dos resumos e 2 pela leitura do artigo completo. Logo, não foram obtidos artigos na busca bibliográfica para a vacina meningocócica A e C, cujas etapas da pesquisa estão descritas na figura 4.5.

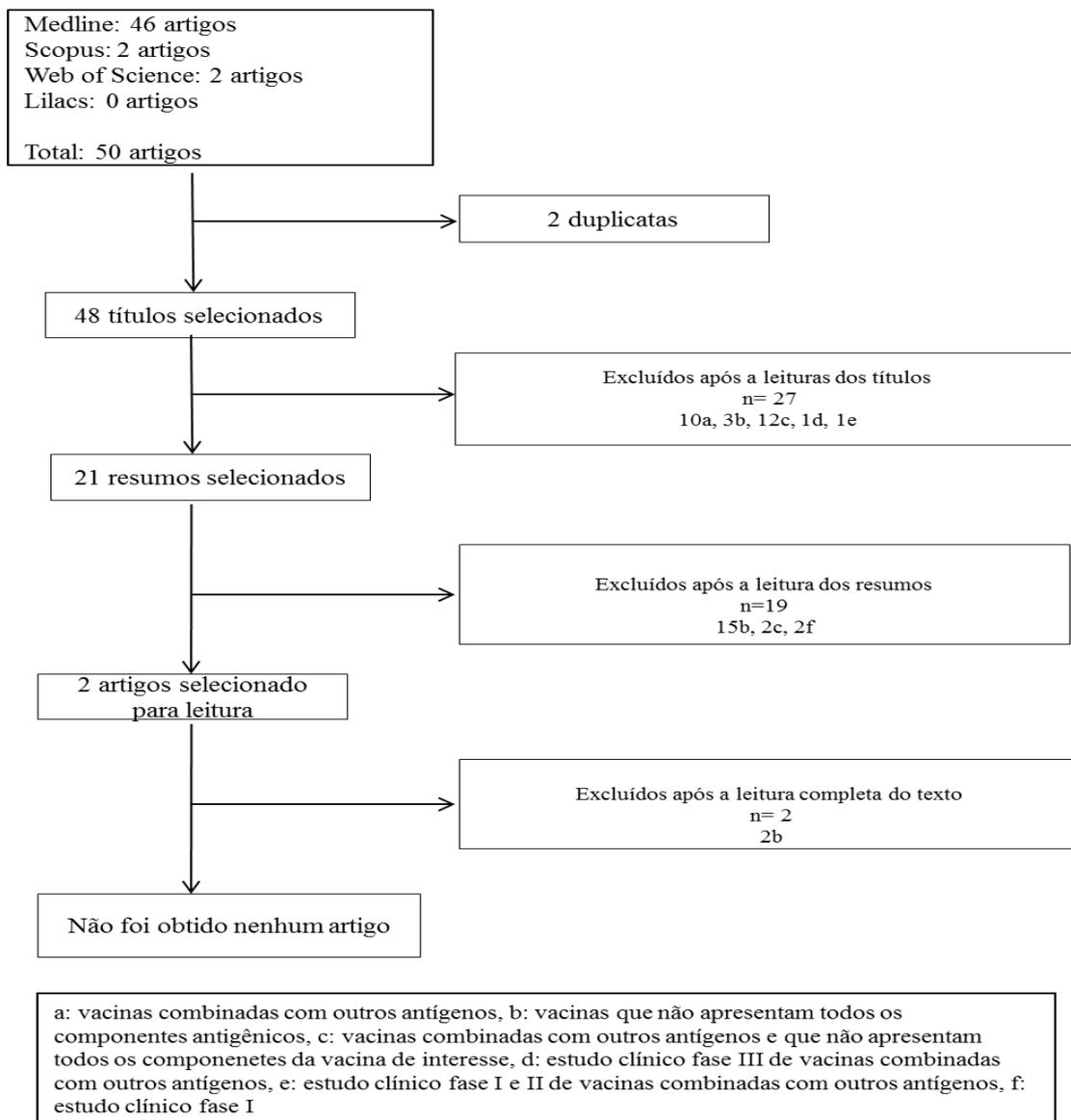


Figura 4.5- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina meningocócica A e C

4.6- Levantamento bibliográfico para a vacina contra poliomielite.

A busca realizada nas bases de dados identificou um total de 346 artigos, sendo que 79 eram duplicatas. Após aplicação dos critérios de inclusão, exclusão e seleção através das etapas descritas no método, 25 artigos foram elegíveis para a revisão. O fluxograma do processo completo de seleção e exclusão dos artigos está demonstrado na figura 4.6.

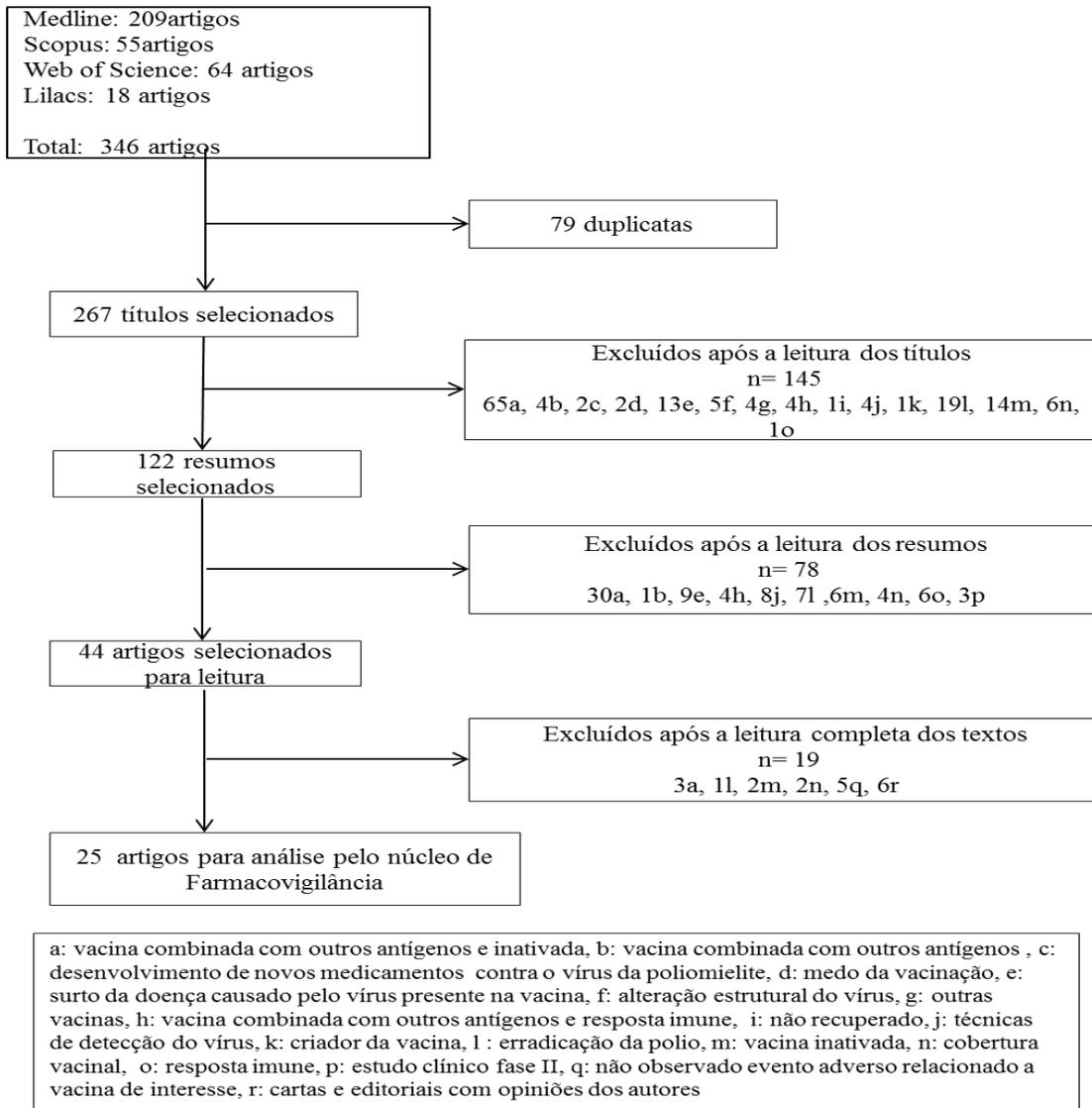


Figura 4.6- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a vacina contra poliomielite.

4.6.1- Características dos estudos incluídos para a vacina contra poliomielite

Dos 25 artigos selecionados, 2 estudos foram realizados na Europa, 12 na Ásia, 1 na Oceania, 2 na África, 1 na América do Norte, 1 na América Central, 1 na Ásia e América do Sul, 4 não informaram e 1 não se aplica. Dentre os artigos obtidos, somente dois informavam qual foi à indústria produtora da vacina contra poliomielite, sendo 4 ensaios clínicos controlados randomizados, 3 estudos observacionais, transversal e 1 estudo observacional longitudinal, 1 caso controle, 1 série de casos, 14 relatos de caso e 1 revisão da literatura. Os resultados obtidos estão presentes na tabela 4.5.

Tabela 4.5- Resultados obtidos para vacina contra poliomielite após busca bibliográfica.

Referência/Ano	País	Características populacionais: amostra (N), idade, sexo	Tipo de artigo/ Desenho do estudo	Produtor	Eventos adversos relacionados à vacina de interesse
Waggie et al., J. Infect. Dis. 2012 Jan 15;205(2):228–36.	África do Sul	N=1620, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	GSK	Icterícia neonatal, síndrome séptica, meningites, pneumonia, infecção do trato urinário, onfalite e taquipnéia transitória
Sutter et al., Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1682–8.	Índia	N=900, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Não informado	Diarréia, vômito, conjuntivite, otite média, infecções na pele, tosse, resfriado, infecção respiratória e hiperbilirubinemia
John et al., Vaccine. 2011 Aug 5;29(34):5793–801.	Índia	N=1315, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Novartis	Meningite bacteriana, sepse, pneumonia com sepse, obstrução duodenal
Breiman et al., Vaccine. 2009 Sep 4;27(40):5472–9	Bangladesh, Chile, Colômbia, Malásia, Filipinas e Tailândia	N=2.503, crianças, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Não informado	Febre, tosse, irritabilidade, vômito, perda de apetite, diminuição da atividade, dor de estômago, corrimento nasal/congestão nasal, pneumonia, gastroenterite aguda, broncoespasmo, amigdalite aguda, convulsão febril e gastrite aguda
Estívariz et al., J. Infect. Dis. 2008 Feb 1;197(3):347–54.	Indonésia	N= 45, criança, ambos	Estudo observacional, transversal	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Chi et al., J. Clin. Virol. 2009 Jun;45(2):129–34.	Taiwan	N=225, crianças, ambos	Estudo observacional, transversal	Não informado	Febre, diarreia, tosse, rinorréia e miocardite fatal aguda
Cameron et al., 2006	Escócia	N=619, crianças, ambos	Estudo observacional, transversal	Não informado	Intussuscepção
Más Lago et al., Rev. cuba. hig. epidemiol 2008	Cuba	N= 7.418.855, crianças, não informado	Estudo observacional, longitudinal	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Sugawara et al., Jpn. J. Infect. Dis. 2009 Jan;62(1):51–3.	Japão	N=4.794, crianças, ambos	Caso controle	Não informado	Diarréia, vômito, febre e convulsão
Miyoshi et al., Jpn. J. Infect. Dis. 2010 May;63(3):216–7.	Japão	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Shibazaki et al., Intern. Med. 2006;45(20):1143–6.	Japão	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	Encefalomielite disseminada aguda
Kelly et al., J Paediatr Child Health. 2006 Apr;42(4):155–9.	Austrália	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	Mielite transversa

Tabela 4.5- Resultados obtidos para vacina contra poliomielite após busca bibliográfica (Continuação).

Sugieda et al., Jpn. J. Infect. Dis. 2006 Aug;59(4):277-8.	Japão	N=2, variados, ambos	Relato de caso	Não informado	Febre, mal-estar e poliomielite parálitica associada a vacina
Shahmahmoodi et al., Virus Res. 2008 Oct;137(1):168-72.	Irã	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Mamishi et al., Eur. J. Pediatr. 2008 Nov;167(11):1335-8.	Não informado	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Avellón et al., Dis. 2008 Nov;14(11):1807-9.	Marrocos	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	Meningoencefalite
Parvaneh et al., J. Clin. Virol. 2007 Jun;39(2):145-8.	Não informado	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Kim et al., 2007	Coréia	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Okuda et al., Intern. Med. 2006;45(6):373-5.	Não informado	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
DeVries et al., N. Engl. J. Med. 2011 Jun 16;364(24):2316-23.	Estados Unidos	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Asahina et al., Pediatr Int. 2010 Oct;52(5):838-41.	Japão	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Higashigawa et al., J. Infect. Chemother. 2010 Oct;16(5):356-9.	Reino Unido	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Ferraz-Filho et al., Pediatr Radiol. 2010 Dec;40 Suppl 1:S138-140.	Não informado	N=1, criança, feminino	Relato de caso	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Shahmahmoodi et al., Emerging Infect. Dis. 2010 Jul;16(7):1133-6	Irã	N=6, crianças, ambos	Série de casos	Não informado	Poliomielite associada à vacina
Poulin et al., J. Clin. Oncol. 2006 Sep 10;24(26):4356-65.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Câncer

4.7- Levantamento bibliográfico para a eritropoetina humana recombinante.

A pesquisa nas bases de dados citadas resultou em 915 artigos, sendo que 190 eram duplicatas. Dentre os artigos restantes, 426 foram excluídos pela leitura do título, 182 pela leitura dos resumos e 60 pela leitura do artigo completo. Foram considerados pertinentes ao objeto de estudo 57 artigos. O fluxograma para cada etapa da pesquisa bibliográfica está descrita na figura 4.7.

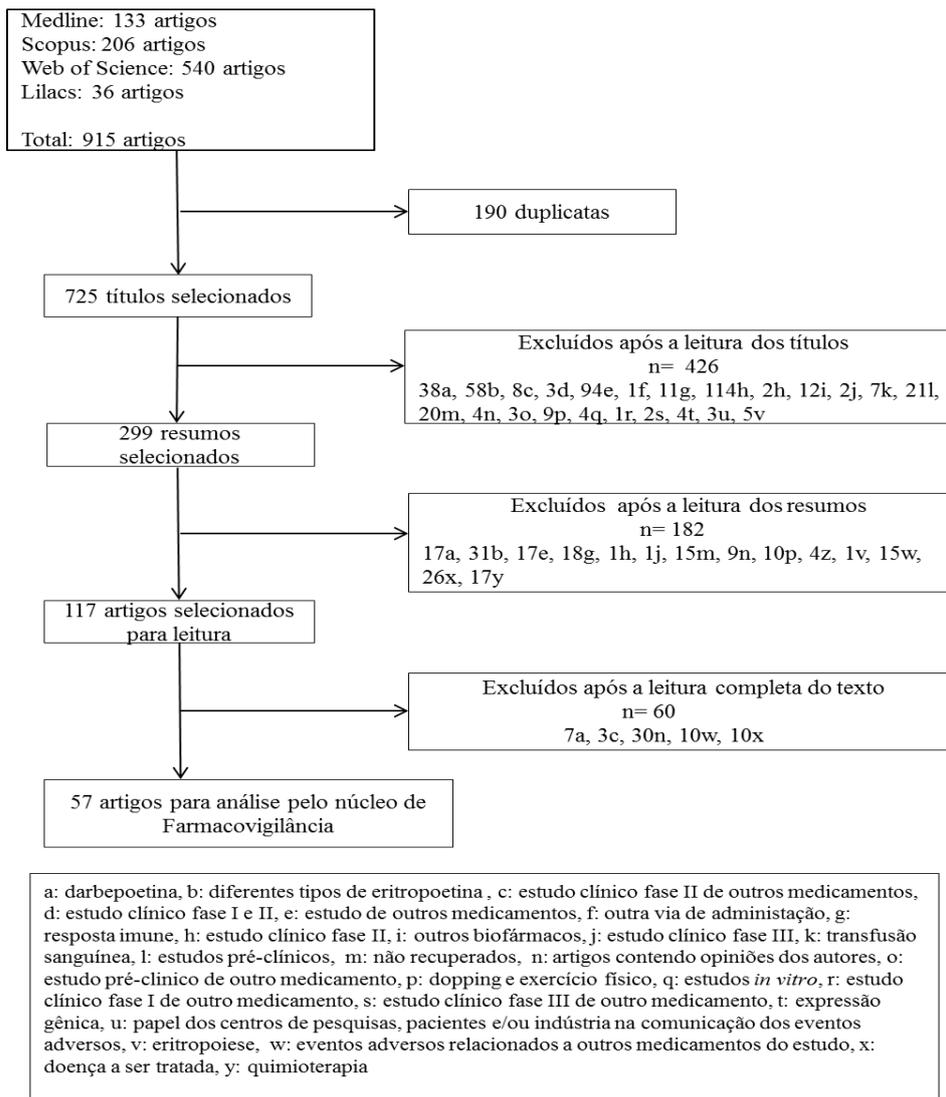


Figura 4.7-Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para a eritropoetina humana recombinante.

4.7.1 Características dos estudos incluídos para a eritropoietina humana recombinante.

Dos 57 artigos selecionados, 5 estudos foram realizados na Europa, 6 na Ásia, 21 na América do Norte, 1 na América Central, 2 na América do Norte e Europa, 1 na Europa, Oceania e América do Norte, 2 na Ásia, América do Norte e Europa, 1 na Europa, Oceania, América do Norte e Ásia, 1 na Ásia, América do Norte, Europa e África, 8 não informado, 9 não se aplica. Dentre os artigos obtidos, 28 informavam qual foi à indústria produtora da vacina contra poliomielite. Após a seleção dos artigos 6 foram meta-análises, 28 ensaios clínicos controlados randomizados, 3 ensaios clínicos não randomizados, 1 coorte, 1 estudo observacional prospectivo, 7 relatos de caso, 9 revisões da literatura, 1 cross-seccional e 2 estudo retrospectivo. Os resultados obtidos estão presentes na tabela 4.6.

Tabela 4.6- Resultados obtidos para a eritropoetina humana recombinante após busca bibliográfica.

Referência/Ano	País	Características populacionais: amostra (N), idade, sexo	Tipo de artigo/ Desenho do estudo	Produtor	Eventos adversos relacionados ao biofármaco de interesse
Lawler et al., Journal of Cardiac Failure. 2010 Agosto;16(8):649–58.	Estados Unidos, Holanda, Itália, Polônia, Grécia, Israel	N=747, idosos, ambos	Meta-análise	Não informado	Trombose venosa, hipertensão arterial, infarto, ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral
Ross et al., Oncologist. 2007;12(10):1264–73.	Europa e América do Norte	N=2.106, variadas, ambos	Meta-análise	Não informado	Disfunção renal, hipertensão, aplasia, trombocitopenia e leucopenia
Li et al., European Journal of Clinical Pharmacology. 2012 Maio;68(5):469–77.	Japão, Estados Unidos, Itália, Alemanha, Coreia, Emirados árabes, Holanda	N=1.244, variadas, ambos	Meta-análise	Não informado	Eventos cardiovasculares, derrames, toxicidade, sangramento, leucocitopenia, óbito e infarto do miocárdio
Zarychanski et al., CMAJ. 2007;177(7):725–34.	América do Norte e Europa	N=3.326, não informado	Meta-análise	Não informado	Infarto, hipertensão e trombose
Tonelli et al., CMAJ. 2009;180(11):E62–E71.	Não informado	N= 12.006, variadas, ambos	Meta-análise	Não informado	Eventos trombóticos, hipertensão e eventos cardiovasculares
Bohlius et al., Lancet. 2009 May 2;373(9674):1532–42.	América do Norte, Nova Zelândia, Austrália, Europa	N=13.933, variadas, ambos	Meta-análise	Amgen, Johnson & Johnson, Hoff mann-La Roche	Mortalidade
Spinowitz et al., Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008 Jul;3(4):1015–21.	Estados Unidos	N=262, 67.1 ± 13.5, ambos	Ensaio clínico randomizado	Ortho Biotech Products	Diarréia, constipação, dor de cabeça, hipertensão, infarto do miocárdio, desconforto no peito e distúrbio vascular periférico
Montoya et al., Supportive Care in Cancer. 2007 Dez;15(12):1385–92.	Não informado	N=115, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	Ortho Biotech Products	Náusea, fadiga, neutropenia, vômito, diarréia, desidratação, neutropenia febril e pirexia

Tabela 4.6- Resultados obtidos para a eritropoetina humana recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Goh et al., Nephrology (Carlton). 2007 Oct;12(5):431-6.	Malásia	N= 188, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	GeneTech Biotechnology Co Ltd e Janssen- Pharmaceutica	Hipotensão, hipercaliemia, cefaléia, pirexia, sintomas de gripe, dor de cabeça, prurido, dispnéia, tosse, fadiga, palpitações e vômito
Lee et al., Nephrol. Dial. Transplant. 2008 Oct;23(10):3240-6.	Coréia	N=83, ≥ 18 anos, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	LG Life Science Co.	Hipertensão, dor no peito, tonturas, parestesia, dor abdominal, constipação, dispepsia, fraqueza muscular, mialgia, tosse e inflamação no local da injeção
Milutinović et al., Fundam Clin Pharmacol. 2006 Oct;20(5):493-502.	Croácia	N=77, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Janssen Cilag Farmacêutica Ltda., Slovenia and Elanex Pharma	Hipertensão, trombose do acesso, hipercaliemia transitória, hemorragia nasal, choque séptico, prurido generalizado, neutropenia transitória, piora da insuficiência cardíaca, sangramento acidental, dor no local da injeção e trombose venosa profunda
Singh et al., N. Engl. J. Med. 2006 Nov 16;355(20):2085-98.	Estados Unidos	N=1432, ≥ 18 anos, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Não informado	Insuficiência cardíaca congestiva, infarto, hemorragia gastrointestinal, dor no peito, celulite, pneumonia, insuficiência renal e evento trombovascular
Razzouk et al., Journal of Clinical Oncology. 2006 Aug 1;24(22):3583-9.	Não informado	N=224, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Não informado	Hipertensão, febre, infecção, dor no peito, edema e trombose vascular
Rossert et al., Am. J. Kidney Dis. 2006 May;47(5):738-50.	22 Países da Europa/Austrália/Canadá/Israel	N= 390, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Johnson & Johnson	Angina, parada cardíaca, bloqueio cardíaco completo, esclerose coronariana, endocardite, hemorragia, hipertensão, claudicação intermitente, infarto do miocárdio, isquemia periférica, tromboflebite, trombose venosa, taquicardia ventricular, piora da proteinúria, câncer renal, piora da função renal, diminuição do ferro sérico, aplasia pura de células vermelhas e trombocitopenia
Glaspy et al., Cancer. 2009 Mar 1;115(5):1121-31.	Estados Unidos	N=364, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Não informado	Diarréia, fadiga, náusea, neutropenia, vômito, edema periférico, prisão de ventre, tosse, trombocitopenia, dor abdominal, insônia, desidratação, anorexia, erupção, artralgia, depressão, dor faringolaríngea, dispnéia, dor nas extremidades, neuropatia periférica, dor de cabeça, parestesia, dor no ombro, leucopenia, astenia, infecção do trato respiratório superior, hipocalcemia, dor óssea, hipotensão, hipomagnesemia, hipoestesia, dor nas costas, alopecia, dor no peito anemia, infecção do trato urinário, dispepsia, infarto, embolia pulmonar e trombose

Tabela 4.6- Resultados obtidos para a eritropoetina humana recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Winqvist et al., J. Clin. Oncol. 2009 Feb 1;27(4):644–6.	Canadá	N=56, variadas, masculino	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products	Não observado (pacientes com câncer de próstata resistente à castração)
Henry et al., Am. J. Hematol. 2012 Mar;87(3):308–10.	Estados Unidos	N=187, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Janssen-Pharmaceutica	Trombocitose, tromboembolismo venoso
Arroliga et al., Critical Care Medicine. 2009 Abril;37(4):1299–307.	Estados Unidos	N=60, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Não informado	Pirexia, hipocalemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, náusea, dor de cabeça leve e moderada e insônia
Agarwal et al., Journal, Indian Academy of Clinical Medicine. 2006;7(3):193–8.	Índia	N=57, > 18 anos, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Hoffman Health	Hipertensão, vômitos, infecção da pele, edema, cefaléia, febre, coceira, dor nas costas, insônia, prisão de ventre, gastrite, adenopatia cervical, diminuição da visão, mialgia, diarreia e desconforto torácico
Benz et al., Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007 Mar;2(2):215–21.	Estados Unidos	N= 137, ≥ 18 anos - média= 69.3 ± 14.2, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products	Tosse, hipertensão, náusea, constipação, edema periférico, febre, calafrios, insuficiência renal crônica progressiva, insuficiência renal aguda, azotemia, nefropatia e hipertensão
Pergola et al., Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010 Abril;5(4):598–606.	Estados Unidos	N=430, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products	Insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda, dor torácica, anemia, hipertensão, infecção do trato urinário, edema, hipercalemia e eventos vasculares tromboembólicos
Pergola et al., Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009 Nov;4(11):1731–40.	Estados Unidos	N=375, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products	Insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, hipoglicemia, infarto do miocárdio, insuficiência renal aguda, pneumonia, hemorragia gastrointestinal, fratura de quadril, desidratação, síncope, infecção do trato urinário, anemia, trombose venosa profunda, dispnéia, diarreia, osteoartrite e hemorragia digestiva alta
Patel et al., J Am Med Dir Assoc. 2012 Mar;13(3):244–8.	Estados Unidos	N=157, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products	Artralgia, insuficiência cardíaca congestiva, desidratação, epistaxe, eritema, hipertensão, hipoglicemia, hipotensão, fraqueza muscular, náusea, edema periférico, dor nas extremidades, prurido, insuficiência renal aguda, diminuição do peso, infarto agudo do miocárdio, ataque isquêmico transitório, embolia da aorta e trombose venosa profunda

Tabela 4.6- Resultados obtidos para a eritropoetina humana recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Stowell et al., Spine. 2009 Nov 1;34(23):2479-85.	Estados Unidos	N=680, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products	Náusea, pirexia, prurido, dor de cabeça, trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, isquemia do miocárdio, infarto, embolia pulmonar, dor no peito, tromboflebite superficial, espasmos musculares, infecção do trato urinário, vômito, hipocalemia, dor nas costas, insônia e anemia
Wright et al., J. Clin. Oncol. 2007 Mar 20;25(9):1027-32.	Canadá	N=300, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products	Eventos trombóticos
Sörgel et al., Pharmacology. 2009;83(2):122-30.	Alemanha	N=80, adulto, masculino	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products e Sandoz GmbH	Dor de cabeça, policitemia, cansaço, resfriado, diarreia, náuseas, dor de estômago, sensação de pressão no peito, dor nas costas, dor nas pernas e tonturas
Engert et al., J. Clin. Oncol. 2010 May 1;28(13):2239-45.	Alemanha, Suíça, Holanda e Áustria	N=1379, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Não informado	Infecções, distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino e desordens vasculares
Corwin et al., N. Engl. J. Med. 2007 Sep 6;357(10):965-76.	Não informado	N=1460, ≥ 18 anos, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products	Insuficiência respiratória, dispnéia, sepse, abscesso, falência de múltiplos órgãos, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, evento cerebrovascular, infarto, parada cardíaca, fibrilação ventricular e óbito
Levine et al., Aids Research and Human Retroviruses. 2008 Fev;24(2):131-9	Estados Unidos	N= 292, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	não	Não informado	Náusea, diarreia, fadiga, dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, artralgia, vômito, hipertensão, neutropenia e infarto
Bradbury et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Oct;18(10):932-40.	Estados Unidos	N=32.734, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Amgen	Mortalidade
Aapro et al., Support Care Cancer. 2006 Dec;14(12):1184-94.	Estados Unidos	N=3.634, variadas, ambos	Ensaio clínico randomizado	não	Ortho Biotech Products	Febre e náusea
Voors et al., European Heart Journal. 2010;31(21):2593-600.	Não informado	N=529, 60.9 ±11.1, ambos	Ensaio clínico randomizado	controlado	Ortho Biotech Products	Angina, insuficiência cardíaca, derrame, infarto e trombose

Tabela 4.6- Resultados obtidos para a eritropoetina humana recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Vargas et al., <i>Medic Review</i> . 2010;12(3):27-31.	Cuba	N= 157, variadas, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Meizler	Febre, vômitos, hipertensão, síndrome gripal, perda de peso e dor óssea
Kateros et al., <i>J Crit Care</i> . 2010 Jun;25(2):348-53.	Não informado	N=79, idosos, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Não informado	Resposta inflamatória na pele, hematomas no local da injeção, arrepio, febre, diarreia, vômito, dor de cabeça e formigamento nos lábios
Endre et al., <i>Kidney International</i> . 2010 Jun;77(11):1020-30.	Nova Zelândia	N=529, indefinido, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Não informado	Embolismo pulmonar, tromboembolismo, isquemia, hipertensão, derrame, convulsão, insuficiência cardíaca, infarto, reação alérgica, fibrilação atrial e óbito
McGowan et al., <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> . 2008 Jul;3(4):1006-14.	Estados Unidos	N=38, variadas, ambos	Ensaio clínico controlado randomizado	Ortho Biotech Products	Edema periférico, dor nas costas, artrite reumatóide, dor de cabeça, hipertensão, infarto, gota, celulite, edema periférico e hipercalemia
Carteni et al., <i>Supportive Care in Cancer</i> . 2007 Setembro;15(9):1057-66.	Itália	N=522, variadas, ambos	Ensaio clínico não controlado	Ortho Biotech Products	Hipertensão, granulocitopenia, náuseas, vômito, febre, trombocitopenia, astenia, leucopenia, dor abdominal e eventos tromboembólicos
Bradbury et al., <i>Am. J. Kidney Dis</i> . 2008 Jan;51(1):62-70.	Estados Unidos	N=22.955, variadas, ambos	Coorte	Não informado	Mortalidade
Danguilan et al., <i>Phillippine Journal of Internal Medicine</i> . 2010;48(3):48-53.	Filipinas	N=458, variadas, ambos	Estudo observacional prospectivo	Janssen-Pharmaceutica	Fadiga, insônia, tosse, dor de cabeça, náusea e prurido na pele
Shin et al., <i>Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology</i> . 2006 Fevereiro;98(2):222-4.	Não informado	N=2, adultos, masculinos	Relato de caso	Não informado	Elevação das enzimas hepáticas e dos níveis de hemoglobina

Tabela 4.6- Resultados obtidos para a eritropoetina humana recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Shin et al., International Immunopharmacology. 2011b Dezembro;11(12):2237 -41.	Estados Unidos	N=1, criança, feminino	Relato de caso	Ortho Biotech Products	Aplasia pura de células vermelhas
Karabinos et al., Hellenic J Cardiol. 2007 Feb;48(1):44-6.	Grécia	N=1, idoso, feminino	Relato de caso	Não informado	Trombose
Katagiri et al., Clin. Exp. Nephrol. 2010 Oct;14(5):501-5.	Japão	N=1, idoso, masculino	Relato de caso	Chugai Pharmaceutical Co e Kyowa Hakko Kirin Co	Aplasia pura de células vermelhas
Ruano et al., Allergy. 2009 Dec;64(12):1797-8.	Não informado	N=1, idoso, masculino	Relato de caso	Não informado	Pustulose generalizada exantemática aguda
Mattison et al., Pediatr. Nephrol. 2010 May;25(5):971-6.	Estados Unidos	N=1, criança, feminino	Relato de caso	Não informado	Aplasia pura de células vermelhas
Macdougall et al., Kidney Int. 2012 Apr;81(8):727-32.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Aplasia pura de células vermelhas
Krapf & Hulter, Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009 Fev;4(2):470-80.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Hipertensão
Singh et al., Am. J. Kidney Dis. 2008 Dec;52(6 Suppl):S5- 13.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Trombose, embolia pulmonar, oclusão da veia retinal, isquemia, priapismo, dermatite, exantema alérgico, angina, hipertensão e acidente vascular cerebral
Little et al., Haematologica-The Hematology Journal. 2006 Agosto;91(8):1076-83.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literartura	Não informado	Dor óssea e crises vaso oclusivas

Tabela 4.6- Resultados obtidos para a eritropoetina humana recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

McKoy et al., Transfusion. 2008 Aug;48(8):1754-62.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Amgen, Ortho Biotech Products e Roche	Aplasia pura de células vermelhas
Macdougall et al., Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2007 Nov;16(6):585-8.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Aplasia pura de células vermelhas
Locatelli et al., Perit Dial Int. 2007 Jun;27 Suppl 2:S303-307.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Janssen- Pharmaceutica	Aplasia pura de células vermelhas
Negro, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. 2010;24(2):183-92.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Aumento da pressão arterial, dores de cabeça, fadiga, dispnéia e dor no peito
Yurut-Caloglu & Caloglu, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2008 Dezembro;4(4):199- 207.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	Hipertensão, eventos tromboembólicos, reações de pele, dor de cabeça, sintomas de gripe e aplasia pura de células vermelhas
Roddy et al., American Journal of Clinical Oncology-Cancer Clinical Trials. 2010 Feb 10;33(1):36-42.	Estados Unidos	N=79, variadas, ambos	Estudo retrospectivo	Não informado	Eventos tromboembólicos
Imai et al., Clinical and Experimental Nephrology. 2010 Outubro;14(5):445-52.	Japão	N=7415, variadas, ambos	Estudo cross-seccional	Não informado	Acidente vascular cerebral sintomática e câncer
Westin et al., Gynecol. Oncol. 2007 May;105(2):414-7.	Estados Unidos	N=364, variadas, feminino	Estudo retrospectivo	Ortho Products Biotech	Trombose venosa profunda

4.8- Levantamento bibliográfico para o interferon alfa recombinante.

A pesquisa inicial nas bases de dados citadas resultou na recuperação de 1.264 artigos. Após a desconsideração das duplicatas, da leitura dos títulos, resumos, leitura completa dos artigos, e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados pertinentes ao objeto de estudo 72 artigos. As informações para cada etapa da busca bibliográfica estão descritas na figura 4.7.

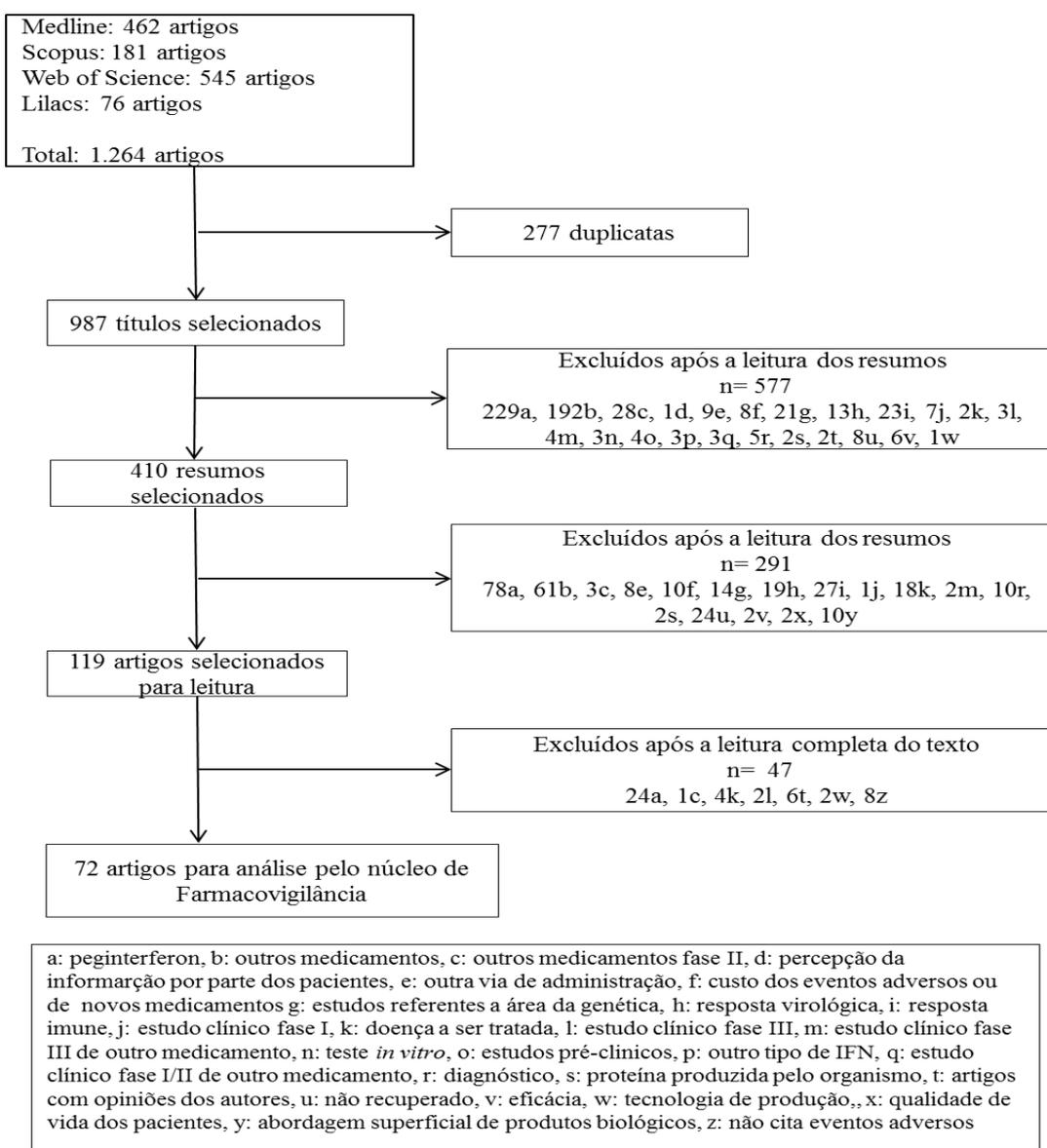


Figura 4.8- Fluxograma resumindo os resultados das etapas de busca bibliográfica para o interferon alfa humano recombinante.

4.8.1- Características dos estudos incluídos para o interferon alfa humano recombinante

Dos 72 artigos selecionados, 8 estudos foram realizados na Europa, 10 na Ásia, 8 na América do Norte, 4 na América do Sul (todos no Brasil), 1 na África, 1 na Oceania, 1 na Ásia e Europa, 1 América do Sul e Europa, 29 não informavam qual era o país que foi realizado o estudo, 9 artigos que não se aplica este critério. Dentre os artigos obtidos, 11 informavam qual foi à indústria produtora do interferon alfa humano recombinante. Dentre os artigos selecionados 1 foi meta-análise, 3 revisões sistemáticas, 2 ensaios clínicos controlados randomizados, 2 ensaios clínicos não randomizados, 6 coortes, 2 casos controles, 2 séries de casos, 2 estudos observacionais, longitudinais, 27 relatos de caso, 12 revisões da literatura, 1 estudo observacional, 1 ensaio clínico, 2 estudos intervencionais, 4 retrospectivos e 4 estudos prospectivos, 1 estudo experimental, longitudinal. Foi observado que, a maioria dos artigos, citava apenas que se tratava do IFN α (38 artigos), 22 são referentes ao IFN α 2b, 8 ao IFN α 2a, 4 artigos referentes aos dois tipos de interferon e 2 não citavam qual tipo de IFN. Os resultados na tabela 4.7.

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica.

Referência/Ano	País	Características populacionais: amostra (N), idade, sexo	Tipo de artigo/ Desenho do estudo	Produtor	Produto	Eventos adversos relacionados ao biofármaco de interesse
Fabrizi et al., Journal of Viral Hepatitis. 2011 Jul;18(7):E263–E269.	Suíça, Arábia Saudita	N=151, variadas, ambos	Meta-análise	Não informado	IFN α 2b	Anemia e insuficiência cardíaca
Fragoso et al., Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2011 Aug;74(4):306–10.	Não informado	N=471, variadas, ambos	Revisão sistemática	Não informado	IFN α	Exsudato mole, hemorragia retinal, isquemia, diminuição da acuidade visual, microaneurismas retinianos, diplopia, defeitos do campo visual, edema papilar, uveíte, afinamento da camada de fibras nervosas, miastenia ocular, paralisia do nervo oculomotor e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Shamliyan et al., Journal of General Internal Medicine. 2011 Mar;26(3):326–39.	Não informado	N=4.431, não informado	Revisão sistemática	Não informado	IFN α 2b	Sintomas de gripe, fadiga, dor abdominal, náusea, diarreia, neutropenia e trombocitopenia
Almeida et al., Cad. saúde pública. 2009;25(8):1667–77.	Não informado	N=2.276, não informado	Revisão sistemática	Não informado	IFN α 2a e IFN α 2b	Febre, síndrome flu, mialgia, artralgia, fadiga, leucopenia, trombocitopenia, cefaléia, anorexia e alopecia
Friebe et al., Psychosomatics. 2010 Dec;51(6):466–73.	Alemanha	N=46, variadas, ambos	Ensaio Clínico controlado randomizado	Não informado	IFN α 2b	Depressão
Wenzel et al., Clin. Hemorheol. Microcirc. 2010;44(2):137–44.	Não informado	N=12, variadas, ambos	Ensaio Clínico controlado randomizado	Schering-Plough	IFN α 2b	Trombocitopenia

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Nagler et al., J. Immunother. 2010 Apr;33(3):326–33.	Israel	N=119, ambos	variadas,	Ensaio clínico controlado randomizado	Hoffman La Roche	IFN α	Febre, calafrio, fadiga, anorexia, perda de peso, náusea, vômito, diarreia, constipação, eritema, exantema maculopapular pruriginoso, depressão, insônia, nervosismo, anemia, trombocitopenia, inflamação local e endurecimento nos locais da injeção, dor de cabeça, mialgia dor nas articulações e tosse seca
Bazarbashi et al., BJU Int. 2011 Oct;108(7):1115–8.	Arábia Saudita	N=50, ambos	variadas,	Ensaio clínico não randomizado	Schering-Plough	IFN α 2b	Disúria, micção frequente, febre, hematúria, urgência, fadiga, dor e incontinência urinária
Sobaci et al., Ophthalmology. 2010 Jul;117(7):1430–5.	Estados Unidos	N=53, adultos, ambos		Ensaio clínico não controlado	Não informado	IFN α 2 α	Psoríase, ataque epilético, cansaço, sintomas de gripe, leucopenia, e trombocitopenia
Nagler et al., J. Immunother. 2010 Apr;33(3):326–33.	Israel	N=119, ambos	variadas,	Ensaio clínico não controlado	Hoffman La Roche	IFN α	Febre, calafrio, fadiga, anorexia, perda de peso, náusea, vômito, diarreia, constipação, eritema, exantema maculopapular pruriginoso, depressão, insônia, nervosismo, anemia, trombocitopenia, inflamação local e endurecimento nos locais da injeção, dor de cabeça, mialgia dor nas articulações e tosse seca
Tavakoli-Tabasi & Bagree, J. Clin. Gastroenterol. 2012 Feb;46(2):162–7.	Estados Unidos	N=286, média= 51.1 anos \pm 5.6, ambos		Coorte	Não informado	IFN α 2b	Reação cutânea eczematosa, dermatite seborréica, xerose, pitíriase versicolor, foliculite difusa, erupção psoriasiforme, farmacodermia morbiliforme, prurigo nodular, urticária, líquen plano, ulceração aftosa na boca, pitiríase liquenóide, hipermelanose na língua e ulceração.
Bortolotti et al., Dig Liver Dis. 2011 Apr;43(4):325–9.	Itália	N=336, ambos	variadas,	Coorte	Não informado	IFN	Convulsão febril, leucopenia e proteinúria
Faurie et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Aug;22(8):967–72	França	N=11, ambos	variadas,	Coorte	Não informado	IFN α	Sarcoidose

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Markowitz et al., Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Apr;5(4):607-15.	Estados Unidos	N=11, variadas, ambos	Coorte	Não informado	IFN α	Glomeruloesclerose segmentar e focal
Costelloe et al., Clin. Endocrinol. (Oxf). 2010 Aug;73(2):249- 56.	Reino Unido	N=288, média= 47.0 \pm 10.5, ambos	Coorte	Não informado	IFN α	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, tireoidite e doença de Graves
Cavalheiro et al., Neurosurgical Focus. 2010 Abril;28(4).	Brasil, Chile, Itália	N=60, variadas, ambos	Coorte	Não informado	IFN α 2 α	Dor de cabeça, edema palpebral, febre, síndrome da fadiga crônica e artrite
Yapanoglu et al., Int Urol Nephrol. 2010 Dec;42(4):867-71.	Não informado	N= 37, variadas, masculino	Caso controle	Shering- Plough	IFN α 2b	Atrofia testicular e alteração do volume
Ascierto et al., J Transl Med. 2010;8:76.	Estados Unidos	N=22, média= 43 anos, ambos	Caso controle	Não informado	IFN α 2b	Neutropenia, linfocitopenia, fadiga, náusea, vômito, anorexia, diarreia e sintomas de gripe
Nikolaou et al., J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Mar;25(3):354-7.	Não informado	N=22, variadas, ambos	Série de casos	Não informado	IFN α 2b	Fadiga, sintomas de gripe, diminuição da contagem de glóbulos brancos, anemia e elevação das enzimas hepáticas
Hamadah et al., Int. J. Dermatol. 2010 Jul;49(7):829-33	Não informado	N=8, variadas, ambos	Série de casos	Não informado	IFN α	Vitiligo
Kenis et al., Int. J. Neuropsychopharma col. 2011 Mar;14(2):247-53.	Holanda e Bélgica	N=21, média= 42 \pm 7.4, ambos	Estudo observacional, longitudinal	MSD	IFN α 2 α e IFN α 2b	Depressão

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Hervier et al., Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2012 Jun;41(6):907- 13.	Paris/França	N=24, variadas, ambos	Estudo observacional, longitudinal	Não informado	IFN α	Astenia, mialgia, prurido, trombocitopenia e depressão
Tinë et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Nov;19(11):1113-23.	Não informado	N=312, \geq 18 anos- média= 47.5 \pm 11, ambos	Estudo Observacional, longitudinal	Não informado	IFN α 2b	Dor biliar, cólica renal, dispepsia, impotência, epistaxe, microematuria, psoríase, diminuição do apetite, parestesia, mialgia, dor abdominal, dor de cabeça, casos de hiperbilirrubinemia, rash, diarreia, depressão, faringite, alopecia, tontura, dispnéia, perda de peso, náusea, insônia, anemia, irritabilidade, prurido, hiperuricemia, tosse, trombocitopenia, fadiga, leucopenia e sintomas de gripe.
Zheng et al., Thromb. Res. 2011 Aug;128(2):202-3.	Não informado	N=1, idoso, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Hematomas
North & Mully, J. Cutan. Pathol. 2011 Jul;38(7):585-9.	Não informado	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Sarcoidose
Evans et al., Arch Dermatol. 2011 Sep;147(9):1122-3.	Não informado	N=1, idoso, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Cardiomiopatia
Imataka et al., Cell Biochemistry and Biophysics. 2011 Dezembro;61(3):699 -701.	Não informado	N=1, adolescente, feminino	Relato de caso	Sumitomo Pharmaceutic als	IFN α	Meningite asséptica
Ishitsuka et al., Int. J. Hematol. 2010 Dec;92(5):762-4.	Japão	N=3, variadas, ambos	Relato de caso	Sumitomo Pharmaceutic als	IFN	Sintomas de gripe, mal estar, perda de apetite, trombocitopenia, neutropenia e leucopenia
Kang et al., Korean J Gastroenterol. 2011 Jul;58(1):47-52.	Não informado	N=1, idoso, feminino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Pneumonite intersticial
Dhillon et al., Dig. Dis. Sci. 2010 Jun;55(6):1785-90.	Não informado	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Hipertensão pulmonar

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Galvão-de Almeida et al., World J. Biol. Psychiatry. 2010 Oct;11(7):914-8.	Brasil	N=4, variadas, ambos	Relato de caso	Não informado	IFN α	Episódio de depressão maior
Buchbinder et al., J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2010 Aug;32(6):476-8.	Não informado	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Doença de Moyamoya
Scavone et al., Diabetes Res. Clin. Pract. 2010 Aug;89(2):e36-38.	Não informado	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Diabetes mellitus, síndrome de stiff-person, e tireoidite autoimune
Marianetti et al., J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011;23(3):E34-35.	Não informado	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Hiporreatividade emocional
Goyal et al., Haemophilia. 2012 May;18(3):e73-74.	Estados Unidos	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Haemofilia
Kanungo et al., Int Urol Nephrol. 2010 Mar;42(1):219-22.	Estados Unidos	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Glomerulopatia

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Kilic et al., J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20(5):447-8.	Não informado	N=1, criança, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2 α	Urticária e angiodema
Martínez-García et al., Actas Dermosifiliogr. 2012 Apr;103(3):250-1.	Não informado	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Vitiligo e morfeia
Wang et al., Diabetes Care. 2010 Nov;33(11):e141.	China	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Roche Pharmaceuticals	IFN α 2 α	Diabetes tipo 1
Kajihara et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 May;22(5):628-31.	Não informado	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Doença de Parkinson
Helbig et al., Acta Derm. Venereol. 2010 May;90(3):308-9.	Não informado	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Urticária, angiodema e dispnéia
Al-Muammar et al., Int Ophthalmol. 2010 Oct;30(5):611-3.	Não informado	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Doença de Vogt-Koyanagi-Harada
Chebil et al., J Fr Ophtalmol. 2010 Mar;33(3):185-8.	Tunísia	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2 α	Doença de Vogt-Koyanagi-Harada
Hajibeigi et al., Hepatitis Monthly. 2011 Jan;11(1):37-9.	Irã	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Pooyesh Darou Pharmaceuticals	IFN α 2b	
örnek et al., Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2011;31(3):716-9.	Não informado	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Neurite retrobulbar
Tran, QJM. 2010 Mar;103(3):187-91.	Austrália	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Tireoidite

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Lee & Pang, Clin. Exp. Dermatol. 2010 Jul;35(5):491-2.	Cingapura	N=1, idoso, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Lúpus eritematoso cutâneo
Husein-ElAhmed et al., Current Oncology. 2010 Agosto;17(4):196-7.	Não informado	N=1, adulto, feminino	Relato de caso	Não informado	IFN α	Síndrome de Raynaud
Kose et al., Journal of Infection in Developing Countries. 2012 Abril;6(4):364-8.	Não informado	N=1, adulto, masculino	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Diabetes mellitus tipo I e tireoidite auto-imune
Fox et al., Pediatric Dermatology. 2012 Jun;29(3):333-5.	Estados Unidos	N=1, masculino, criança,	Relato de caso	Não informado	IFN α 2b	Livedo articular
Negro, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. 2010;24(2):183-92.	Não informado	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Sintomas de gripe, febre, artralgia, mialgia, calafrios, dor de cabeça, fadiga, fraqueza, náuseas, dor abdominal, prisão de ventre, neutropenia, trombocitopenia, depressão, hipotireoidismo, hipertireoidismo, diabetes mellitus, xerose cutânea, prurido, dermatite, porfiria cutânea tarda, líquen plano, vasculite de pele, ressecamento da pele, alopecia, neuropatia, doença de Graves, retinopatia, hemorragia subconjuntival, hemorragia na retina, pneumonite intersticial, bronquiolite obliterante, reativação da sarcoidose, tosse e dispnéia
Jadali, Arch Iran Med. 2012 Jan;15(1):43-8.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Prurido, poliarterite nodosa, sarcoidose, alopecia, vitiligo, psoríase, porfiria cutânea tardia, crioglobulinemia mista e líquen plano
Tomer, J. Autoimmun. 2010 May;34(3):J322-326.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Tireoidite autoimune
Michels & Eisenbarth, J. Allergy Clin. Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S226-237.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Doença de Graves, Tireoidite não autoimune e tireoidite de Hashimoto

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Fraunfelder & Fraunfelder, Ophthalmology. 2011 Feb;118(2):408-411.e1-2.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Neuropatia óptica isquêmica anterior
Lotrich, Dialogues Clin Neurosci. 2009;11(4):417-25.	Não informado	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Depressão
Lotrich et al., J Rheumatol Suppl. 2011 Nov;88:48-54.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Depressão
Hamnvik et al., Natl. Cancer Inst. 2011 Nov 2;103(21):1572-87.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Distúrbios da tireóide
Koetter et al., Current Opinion in Rheumatology. 2010 Maio;22(3):278-83.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Sintomas de gripe, febre, leucopenia, depressão, alopecia, artralgia / fibromialgia, perda de peso, vermelhidão no local da injeção, tireoidite, psoríase, artrite psoriática, vasculite leucocitoclástica, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, miosite, citopenias auto-ímmunes, anemia hemolítica, trombocitopenia idiopática, alterações de personalidade, fadiga e agressividade
Sockalingam et al., Journal of Viral Hepatitis. 2011 Mar;18(3):153-60.	Não informado	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Risco de suicídio
Senkus & Jassem, Cancer Treatment Reviews. 2011 Jun;37(4):300-11.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α	Hipotensão, hipertensão, arritmia, ectopia ventricular ou supraventricular, palpitação atrial, bloqueio átrio-ventricular, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, angina de peito, infarto do miocárdio, febre, sintomas de gripe e cardiomiopatia dilatada
Tovey & Lallemand, Pharmaceuticals. 2010;3(4):1162-86.	Não se aplica	Não se aplica	Revisão da literatura	Não informado	IFN α 2a e IFN α 2b	Neutropenia e trombocitopenia
Andrade et al., Braz J Infect Dis. 2011 Aug;15(4):377-81.	Brasil	N=65, variadas, ambos	Estudo prospectivo	Não informado	IFN α	Distúrbios da tireóide

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Danilovic et al., Clinics (Sao Paulo). 2011;66(10):1757- 63.	Brasil	N=26, média= 43.1±11.8, ambos	Estudo prospectivo	Não informado	IFN α	Distúrbios da tireóide
Kuloğlu et al., Biol Trace Elem Res. 2011 Dec;143(3):1302-9.	Turquia	N=22, variadas, ambos	Estudo prospectivo	Não informado	IFN α 2 α	Sintomas de gripe, anorexia, perda de cabelo, vômito e ataque generalizado
Talpur et al., Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011 Apr;11(2):219-27.	Estados Unidos	N=21, variadas, ambos	Estudo prospectivo	Não informado	IFN α	Fatiga, náusea, vômito, diarreia e sintomas de gripe
Themistoklis et al., Annals Academy of Medicine Singapore. 2011 Setembro;40(9):394- 400.	Grécia	N=109, crianças, ambos	Estudo retrospectivo	Não informado	IFN α 2 α e IFN α 2b	Hipotireoidismo e tireotoxicose
Ikeda et al., Hepatol. Res. 2010 Dec;40(12):1168-75.	Japão	N=379, variadas, ambos	Estudo retrospectivo	Não informado	IFN α	Febre, calafrio, mialgia, cefaléia, mal-estar, leucitopenia, trombocitopenia, depressão, psicose, insônia, encefalopatia hepática, acidente vascular cerebral e fadiga generalizada com perda de peso

Tabela 4.7- Resultados obtidos para o interferon alfa humano recombinante após busca bibliográfica (Continuação).

Senturk et al., Digestive Diseases and Sciences. 2011 Jan;56(1):208–12.	Turquia	N=71, variadas, ambos	Estudo retrospectivo	Não informado	IFN α 2b	Náusea, vômito e pancitopenia
Deuter et al., Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2796–805.	Não informado	N=53, adultos, ambos	Estudo retrospectivo	Roche Pharmaceut icals	IFN α 2 α	Sintomas de gripe, leucopenia, fibromialgia, depressão, perda de cabelo, trombocitopenia, cefaléia, aumento nos níveis de enzimas hepáticas, perda de peso, agressividade, psicose, tireoidite, febre, psoríase, fadiga, perda de apetite, náusea e mialgia / artralgia
Krupinska et al., Endokrynologia Polska. 2011 Dec;62(6):517–22.	Polônia	N=149, variadas, ambos	Estudo intervencional	Não informado	IFN α	Tireoidite autoimune
Dastoli et al., Arquivos de Neuro- psiquiatria. 2011 Fevereiro;69(1):50– 5.	Brasil	N=19, variadas, ambos	Estudo intervencional	Não informado	IFN α	Dor de cabeça, febre, eritema, depressão e fadiga
Onal et al., Arch. Ophthalmol. 2011 Mar;129(3):288–94.	Turquia	N=37, adultos, ambos	Estudo experimental, longitudinal	Roche Pharmaceut ical	IFN α 2 α	Sintomas de gripe, alopecia, elevação das enzimas hepáticas, mialgia, dermatite e leucopenia

5-DISCUSSÃO

A busca bibliográfica nas bases de dados resultou em um total de 284 artigos que contêm informações a respeito da segurança pós-comercialização das vacinas e biofármacos de interesse. Desses, um (Meriste et al., 2008) foi comum na busca bibliográfica para as vacinas Hib e DTP-Hib, e dois foram obtidos tanto para as vacinas contra febre amarela quanto para a TVV (Nascimento Silva et al., 2011 e Chernin et al., 2011). Foram identificados diversos eventos adversos, bem como dados populacionais e desenhos de estudos.

Dentre todos os artigos obtidos após a busca bibliográfica, 26 estudos foram realizados no Brasil e 14 informavam que a indústria produtora era Bio-Manguinhos. Pela peculiaridade dos produtos biológicos, que diferem quanto à produção (cultivo, replicação e purificação), cepa, etc. não se pode assumir que todos os eventos adversos verificados por outros produtores também ocorram com os produtos de Bio-Manguinhos. Entretanto, também não é possível desprezá-los, visto que podem vir a ocorrer com nossos produtos, bem como alertar para sua busca e inclusão de ações de prevenção no Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco.

Para cada produto, dados relativos a localização geográfica onde os estudos foram realizados, dados epidemiológicos, novas indicações de uso do produto, número de artigos obtidos, tipo celular, incidência de eventos adversos, diferença nas formas da molécula, tipo de desenho de estudo e indústria produtora foram analisados e destacados segundo a sua ocorrência.

Neste trabalho, para a vacina contra febre amarela, foram identificados artigos referentes à cepa 17D e as duas subcepas, 17D-204 e 17DD. Estas duas subcepas são recomendadas pela OMS para a produção das atuais vacinas contra febre amarela, uma vez que são consideradas seguras e imunogênicas. Essas subcepas apresentam pequenas diferenças na sequência de nucleotídeos que podem representar variações em imunogenicidade e reatogenicidade entre as subcepas vacinais. Foi verificado também além dessas subcepas, um artigo com a cepa 17D-213, a qual, na década de 70 foi desenvolvida por meio de lotes sementes livres da leucose aviária e o

lote originário da subcepa 17D-204 mantido como estoque referência (designado 17D-213/77) estando disponível para novos fabricantes desde 1977 (Fernandes, 2010).

Após a busca bibliográfica para a vacina contra febre amarela, observou-se que a maioria dos artigos que possui desenhos de estudos informou que o estudo havia sido realizado na América do Sul. Isto pode ser explicado devido ao fato de que, atualmente, a febre amarela é endêmica em países da América do Sul e África e, conseqüentemente, estes continentes tendem a utilizar a imunização mais fortemente do que outras regiões do mundo, o que pode levar a maior incidência de eventos adversos nesta população (Fernandes, 2010).

É sabido que na América do Sul a taxa de transmissão de febre amarela é menor (cerca de 300 casos anuais) do que na África devido, principalmente, às elevadas coberturas vacinais observadas em nosso continente. Logo, há uma redução na incidência de febre amarela na região, o que constitui forte evidência de sua efetividade, sendo a imunização considerada o método mais efetivo para controle da doença (Fernandes, 2010).

Foi verificado durante o estudo que somente dois artigos relatavam estudos realizados na África, área endêmica com cerca de 90% dos casos anuais - aproximadamente 5.000 casos (Fernandes, 2010). Este número menor de artigos com informações de segurança pós-comercialização da vacina pode refletir a dificuldade da cobertura vacinal. Isto se deve a inúmeros fatores tais como o fato de os governos e organizações humanitárias precisarem encontrar cada vez mais fundos para comprar as vacinas e a constatação de que países com menor infraestrutura ainda precisam transportar os insumos para a região onde serão usados, o que exige cuidados especiais. Pode-se citar, ainda, as dificuldades para treinar uma equipe local para auxiliar na aplicação das vacinas e na divulgação das campanhas nas comunidades (e notificação de EAPV) e o baixo conhecimento a respeito da importância da vacinação.

Dentre os artigos obtidos na busca realizada para a vacina TVV, foi verificado que um artigo (Nofal et al, 2010) apresenta eventos adversos relacionados a uma nova indicação de uso da vacina. A vacina que é utilizada de forma profilática contra sarampo, caxumba e rubéola é estudada pelos autores como imunoterapia intralesional para verrugas comuns. Apesar de serem necessários novos estudos para a verificação desta nova indicação de uso da vacina de interesse, ela nos chama a atenção e nos remete para a criação de estratégias, caso Bio-Manguinhos realize novas pesquisas clínicas visando ampliar o conhecimento a respeito da técnica e o público alvo da vacina TVV.

No presente estudo, verificou-se também que a menor quantidade de artigos obtidos foi para a vacina contra Hib. Esta constatação pode decorrer do fato de que raramente ocorrem problemas após a administração da vacina, exceto eventos locais (dor, inchaço e endureção) e febre nas primeiras 48 horas, não havendo relato de gravidade (Bio-Manguinhos, 2008). Além disso, outro fator que pode ter contribuído para o menor número de artigos, é o advento de grande quantidade de vacinas combinadas com outros antígenos que não estão presentes na vacina de Bio-Manguinhos. Isto pode ser verificado no fluxograma 4.3, em que grande quantidade de artigos foi excluída por esse motivo.

No que diz respeito ao componente pertussis acelular, presente na vacina DTP-Hib, já foi verificado que ele causa os mesmos eventos adversos da vacina celular, mas com frequência muito menor, incluindo reações mais leves, como febre, irritabilidade, dor e edema local, além de convulsões e episódios hipotônico-hiporresponsivos durante a série primária (WHO, 2000). No presente estudo, foi possível comprovar um maior número de artigos com ocorrência de eventos adversos na forma celular da vacina, uma vez que a maior parte dos artigos, 7 de 9, fazem referência a esse fato.

O fato de não terem sido obtidos resultados após a busca nas bases de dados para a vacina meningocócica A e C, pode ser atribuído à existência de vários sorogrupos da bactéria *Neisseria meningitidis*: A, B, C, Y e W-135 (mais comuns), cuja prevalência de um ou outro sorotipo está relacionada à região geográfica. Soma-se a isso, o fato de que a busca por possíveis artigos que incluíssem também as vacinas polissacarídicas produzidas por Bio-Manguinhos fossem mais difíceis de serem obtidos, uma vez que as vacinas devem ser aplicadas em épocas de surto e não são eficazes em crianças menores de dois anos. Por este motivo, esse imunobiológico não é encontrado na rotina dos postos de vacinação.

Outro motivo que pode ter contribuído para a não obtenção de artigos, é o limitado período de busca na pesquisa. Baseado no fato de que esta vacina é comercializada desde a década de 1970, ela pode ter sido bastante estudada antes do período compreendido entre 2006 e 2012. Assim, torna-se necessário, realizar uma nova busca sem limitar o ano de publicação dos artigos, para a comprovação dessa hipótese. Além disso, foram utilizadas outras equações de busca sem obtenção de artigos pertinentes ao objeto de estudo.

Quanto à vacina contra a poliomielite, foi verificado que grande parte dos estudos ocorreu na Ásia. Apesar de não circular no Brasil desde 1989, o vírus selvagem da poliomielite ainda continua circulando em alguns países da Ásia e do continente africano (Bricks, 2007). Observou-

se ainda que a maioria dos artigos apresentou como evento adverso a poliomielite associada à vacina. Este é um evento adverso grave, impactante, relacionado com a utilização da vacina oral de vírus atenuado (OPV/Sabin), descrito desde a sua introdução (Cardoso,2012).

No que concerne ao interferon alfa humano recombinante, duas formas estão comercialmente disponíveis, o IFN α 2a e o IFN α 2b. O IFN α 2a é uma proteína produzida pela técnica de DNA recombinante e purificada por cromatografia, similar ao IFN α 2b, uma vez que são clones puros de uma única subespécie de interferon. Os dois diferem, por um único aminoácido, na posição 23: lisina (IFN α 2a), e arginina (IFN α 2b). Por mais que existam especulações sobre diferenças relativas à eficácia (relacionadas aos subtipos e técnicas de purificação), não existem dados confirmatórios que indiquem variação significativa na ação dos interferons alfa, bem como em sua eficácia clínica para qualquer indicação (Anvisa, 2103b; Silva,1995).

Na busca bibliográfica, foi possível verificar que a maioria dos artigos obtidos citava apenas que se tratava do IFN α , mas dentre os que informavam o tipo de interferon, a maior parte era referente ao IFN α 2b, o mesmo tipo de interferon produzido por Bio-Manguinhos. Este achado veio de encontro com uma meta-análise de 48 estudos controlados realizada por Nástas et al. (2004). Nesta meta-análise, foi verificada que dentre os estudos que citavam o tipo de interferon a maior parte envolvia o IFN α 2b (25 estudos), e 5 estudos o IFN α 2a. Isto pode ser devido ao fato do IFN α 2b possuir maior número de indicações terapêuticas do que o IFN α 2a, podendo ter conseqüentemente mais estudos publicados. Além disso, existe atualmente maior número de indústrias produtoras do IFN α 2b do que do IFN α 2a, o que pode aumentar a disponibilidade deste produto para população, bem como seu consumo (Micromedex, 2013).

A busca para a eritropoetina no período analisado, mostrou que dentre os artigos que citavam a indústria produtora, a maioria referia-se a eventos adversos da eritropoietina produzida pela Ortho Biotech Products, divisão biofarmacêutica da Janssen-Cilag, localizada nos EUA, o que pode ser decorrência da ampla utilização do produto, da realização de vários estudos clínicos e do interesse da indústria em atender à nova regulamentação.

Com a finalidade de subsidiar os possíveis relatórios de segurança, o conhecimento a respeito de eventos adversos das subcepas 17D, da forma acelular do componente *pertussis* da vacina DTP-Hib e estrutura molecular do interferon alfa 2a foi realizada a busca bibliográfica desses produtos.

Durante a busca bibliográfica, observou-se que a terminologia utilizada para descrever os eventos adversos relacionados às vacinas e biofármacos variava de acordo com o autor, diferenças linguísticas e culturais. Assim, para facilitar a busca no sistema de informação e a padronização das informações contidas no mesmo, será necessário utilizar uma norma internacional para terminologia médica, como por exemplo, a norma MedDRA. Essa norma internacional para terminologia médica foi desenvolvida pelo ICH e é propriedade da Federação Internacional das Associações de Fabricantes Farmacêuticos. Validada clinicamente, dá ênfase à facilidade do registro, pesquisa, análise e disponibilização de dados (Portal da Codificação Clínica e dos GDH, 2011).

O presente trabalho apresenta como limitação o fato de que, posteriormente, será necessária a análise, por parte do núcleo de farmacovigilância, da qualidade dos artigos obtidos, de forma a considerar todas as possíveis fontes de erro (*bias*), que podem comprometer a relevância desses estudos. Um conhecimento aprofundado de métodos de investigação e de análise estatística, bem como das medidas ou dos instrumentos de mensuração empregados, será indispensável para que se possa realizar a análise crítica dos artigos obtidos. Sendo a qualidade dos artigos presentes no sistema de farmacovigilância dependente da validade dos estudos nele incluídos.

Entres os limites de busca temos o fato da busca bibliográfica ter sido realizada somente em bases de dados de livre acesso na Fiocruz. Para o exercício pleno da Farmacovigilância, é necessário ter maior acesso às fontes de informação. Bases de dados importantes, como a Embase, a maior, com mais de 25 milhões de registros indexados de milhares de revistas e jornais, acabaram ficando de fora da pesquisa por serem pagas no início do presente projeto, tornando-se de livre acesso depois da busca estar finalizada.

Por mais que as informações contidas nos artigos científicos sejam relevantes por seu grau de confiabilidade e publicação em revistas internacionais com alto fator de impacto, outras fontes de informação oriundas da televisão, rádio transmissão, mídia impressa e mídia *online*, permitem atingir todos os tipos de público. Atualmente, as fontes de informações *online* ganharam força, pela competitividade em relação à velocidade em que as notícias são elaboradas.

No decorrer da elaboração deste trabalho, Bio-Manguinhos lançou sua conta no Facebook e Twitter, o que nos aponta mais um local de observação de eventos adversos que deverão ser investigados posteriormente. As redes sociais permitem a troca de informações e a integração ao cotidiano dos usuários, fatores de importância crescente na sociedade, na atualidade.

O valor da informação está localizado em uma realidade específica e potencializado na transferência. Este valor é relativo e específico para cada indivíduo e depende da preferência por uma informação em detrimento de outra, além da competência cognitiva para compreender as informações e estabelecer possível comparação (Cunha et al., 2005).

Ademais, os meios de comunicação representam um dos principais elos para a compreensão da dinâmica entre comportamento humano, contexto social e políticas públicas. A imprensa também contribui para a formação de conceitos, atitudes e expectativas sociais que podem favorecer um clima de aceitação - ou rejeição - de questões críticas (Lacerda et al., 2010).

Além disso, a mídia é um amplo meio de divulgação (televisão, rádio e internet), tornando-se assim, um veículo de comunicação de fácil acesso para a população. Ela representa um grande aliado junto à aceitação das pessoas em torno de determinado assunto, pois faz com que sua linha de pensamento se torne a da população (Lacerda et al., 2010).

A forma como a epidemiologia dos fatores de risco aparece nos meios de comunicação é um tema relevante para a saúde pública. O modo da medicina estar presente na mídia traz, então, dois problemas adicionais para a saúde pública, tão relevantes quanto a distância entre o consenso médico e o que aparece na mídia (Vaz, 2009).

Ainda que as informações a respeito da segurança pós-comercialização presentes nestas fontes sejam pontuais, resumidas e representem de um modo geral, um universo quantitativo reduzido, sua existência como fonte de informação não pode ser negligenciada, uma vez que podem por em risco a imagem de uma empresa, a credibilidade de seus produtos e a sustentabilidade de programas de saúde. Logo, estas informações necessitam de tratamento diferenciado.

Ainda durante a pesquisa bibliográfica, foi incorporada ao sistema da Asclin/Bio-Manguinhos a ferramenta ECM, um conjunto de tecnologias, acessórios e métodos utilizados para captar, gerenciar, armazenar, preservar e disponibilizar conteúdo em uma empresa e também uma estratégia para o gerenciamento das informações não estruturadas. Os dados obtidos na presente pesquisa, serão inseridos no sistema da Asclin posteriormente, a partir da criação da pasta referente a Farmacovigilância. Deste modo, essas informações somadas àquelas recebidas pelos Parceiros de Transferência de Tecnologia, PNI e SAC, contribuirão para as atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos.

Acreditamos que nosso estudo irá fortalecer o sistema de informação em farmacovigilância, mas isto só poderá ser verificado posteriormente, com a análise crítica dos

artigos obtidos, a validação do sistema e o seu uso no dia-a-dia por parte da equipe da Asclin/Bio-Manguinhos.

O inovador sistema de informação em Farmacovigilância em indústria pública poderá contribuir para elevar os padrões de saúde no Brasil, uma vez que permitirá fornecer mais e melhores respostas em tempo adequado às demandas geradas pela indústria, agências regulatórias, autoridades, além de consumidores, estudantes e profissionais da área de saúde.

O sistema eletrônico de farmacovigilância em desenvolvimento na Asclin possibilitará atender com mais eficiência aos questionamentos institucionais e aqueles do Ministério da Saúde, Anvisa e OMS sobre os produtos fabricados em Bio-Manguinhos.

Assim, o presente trabalho representa um passo importante para a identificação, análise, compreensão e comunicação dos riscos pós-comercialização referentes aos produtos de Bio-Manguinhos.

6-CONCLUSÕES

A proposta de fortalecimento do sistema de informação em farmacovigilância apresentada no presente estudo mostra-se viável de implementação na Asclin/Bio-Manguinhos. Por esta razão, para armazenar o resultado das pesquisas bibliográficas, foi solicitado acesso à ferramenta ECM, previsto para o segundo semestre de 2013, com a finalidade de anexar e recuperar artigos científicos de interesse.

Apesar de termos contribuído para otimizar a estratégia de busca nas bases de dados, reconhecemos que a busca bibliográfica realizada no presente trabalho não esgota as possibilidades de pesquisa em outras fontes de informações, com o propósito de alcançarmos total clareza a respeito da segurança pós-comercialização dos produtos de Bio-Manguinhos.

Sabe-se que tal determinação somente será possível após a conscientização, por parte do Instituto e de seus funcionários, da necessidade de realização da Farmacovigilância em sua forma plena, isto é, atendendo as demandas regulatórias e as questões referentes à saúde da população.

As informações obtidas com o presente trabalho serão de grande valia para a segurança dos produtos de Bio-Manguinhos, na rotina da Farmacovigilância, pois embasam a padronização de procedimentos de pesquisa bibliográfica, fundamentais à preparação e submissão de Relatórios Periódicos de Segurança e Renovações às Autoridades Competentes e ao Desenvolvimento e para a implementação de sistemas de Farmacovigilância e de gestão de risco. A elaboração de Planos de Minimização de Risco e a avaliação da relação risco-benefício são questões de relevância a serem posteriormente analisadas.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aapro MS, Dale DC, Blasi M, Sarokhan B, Ahmed F, Woodman RC. **Epoetin alfa increases hemoglobin levels and improves quality of life in anemic geriatric cancer patients receiving chemotherapy.** Support Care Cancer. 2006 Dec;14(12):1184–94.

Abdelbaky AM, Channappa DB, Islam S. **Unilateral epididymo-orchitis: a rare complication of MMR vaccine.** Ann R Coll Surg Engl. 2008 May;90(4):336–7.

Agarwal SK, Saxena S, Nandy M, Gupta S. **Recombinant human erythropoietin in the management of anaemia in chronic kidney disease patients - An Indian multicentre experience.** Journal, Indian Academy of Clinical Medicine. 2006;7(3):193–8.

Ahlgren C, Torén K, Odén A, Andersen O. **A population-based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk.** Eur. J. Epidemiol. 2009;24(9):541–52.

Ainsworth E, Debenham P, Carrol ED, Riordan FAI. **Referrals for MMR immunisation in hospital.** Arch. Dis. Child. 2010 Aug;95(8):639–41.

Akhurst RJ. **Taking thalidomide out of rehab.** Nat. Med. 2010 abr;16(4):370–2.

Alikhan A, Lee AD, Swing D, Carroll C, Yosipovitch G. **Vaccination as a probable cause of incontinentia pigmenti reactivation.** Pediatr Dermatol. 2010 Feb;27(1):62–4

Almeida AM, Silva DI da, Guerra Júnior AA, Silva GD, Acurcio F de A. **Efficacy of interferon (conventional, pegylated) and lamivudine for treatment of chronic hepatitis B: a systematic review: [review]^ien.** *Cad. saúde pública.* 2009;25(8):1667–77.

Al-Muammar AM, Al-Mudhaiyan TM, Al Otaibi M, Abdo A, Abu El-Asrar AM. **Vogt-Koyanagi-Harada disease occurring during interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection.** *Int Ophthalmol.* 2010 Oct;30(5):611–3.

Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S, Al-Zaharani D, Atkinson A, Roifman CM, et al. **Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 Oct;126(4):868–9.

Andrade LJ de O, Atta AM, Atta MLB de S, Mangabeira CNK, Paraná R. **Thyroid disorders in patients with chronic hepatitis C using interferon-alpha and ribavirin therapy.** *Braz J Infect Dis.* 2011 Aug;15(4):377–81.

Andrews N, Stowe J, Wise L, Miller E. **Post-licensure comparison of the safety profile of diphtheria/tetanus/whole cell pertussis/haemophilus influenza type b vaccine and a 5-in-1 diphtheria/tetanus/acellular pertussis/haemophilus influenza type b/olio vaccine in the United Kingdom.** *Vaccine.* 2010;28(44):7215–20.

Andrews N, Stowe J, Miller E, Svanström H, Johansen K, Bonhoeffer J, et al. **A collaborative approach to investigating the risk of thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination in England and Denmark.** *Vaccine.* 2012;30(19):3042–6.

Anvisa. **A Farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária [online].** Brasília, Brasil; 2005a [capturado 15 jun 2012]. Disponível em: http://websphere.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/87dc3b0047458926931bd73fbc4c6735/boletim_sobravime.pdf?MOD=AJPERES

_____. **Boletim Epidemiológico Paulista. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e o Sistema Nacional de Farmacovigilância [online].** Brasília, Brasil; 2005b [capturado 15 jan

2012]. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/48782b0047457fc58b8adf3fbc4c6735/bol_bepa.pdf?MOD=AJPERES

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação.** Brasília; 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus influenza pandêmica (H1N1).** Brasília; 2010a.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Farmacovigilância. Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária. **Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos.** Brasília, Brasil; 2010b.

_____. **Rede Sentinela.** [online]. Brasília, Brasil; 2012 [capturado 15 jan 2012]. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Rede+Sentinela>

_____. Ministério da Saúde. **Guia de Farmacovigilância. Anexo I- Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF)** Brasília, Brasil; 2009 [capturado 15 jan 2013a]. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1e893880474595729d56dd3fbc4c6735/farmaco1.pdf?MOD=AJPERES>

_____. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO II - Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF)** Brasília, Brasil; 2009 [capturado 15 jan 2013b]. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/69660c004157013e8ba99b249cb8e0e2/farmaco2.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0>

_____. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Guia de Farmacovigilância. ANEXO IV – Glossário** Brasília, Brasil; 2013c. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dd41fc00415701b28bbb9b249cb8e0e2/farmacovigilancia4.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0>

Arroliga AC, Guntupalli KK, Beaver JS, Langholff W, Marino K, Kelly K. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of six epoetin alfa dosing regimens in anemic critically ill patients without acute blood loss.** Critical Care Medicine. 2009 Abril;37(4):1299–307.

Asahina N, Matsunami Y, Sueda K, Shiraishi H, Saitoh S. **Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in a non-immunocompromised infant.** Pediatr Int. 2010 Oct;52(5):838–41.

Asatryan A, Pool V, Chen RT, Kohl KS, Davis RL, Iskander JK. **Live attenuated measles and mumps viral strain-containing vaccines and hearing loss: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1990-2003.** Vaccine. 2008;26(9):1166–72.

Ascierto PA, Napolitano M, Celentano E, Simeone E, Gentilcore G, Daponte A, et al. **Regulatory T cell frequency in patients with melanoma with different disease stage and course, and modulating effects of high-dose interferon-alpha 2b treatment.** J Transl Med. 2010;8:76.

Atanasovski M, Dele-Michael A, Dasgeb B, Ganger L, Mehregan D. **A case report of Gianotti-Crosti post vaccination with MMR and dTaP.** Int. J. Dermatol. 2011 May;50(5):609–10.

Aurpibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. **Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy.** Clin. Infect. Dis. 2007 Sep 1;45(5):637–42.

Avellón A, Cabrerizo M, de Miguel T, Pérez-Breña P, Tenorio A, Pérez JL, et al. **Paralysis case and contact spread of recombinant vaccine-derived poliovirus, Spain.** Emerging Infect. Dis. 2008 Nov;14(11):1807–9.

Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FLC, Boin I, Percegon L, Saber LTS, et al. **Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study.** *Transplant Infectious Disease*. 2012 Jun;14(3):237–41.

Baird G, Pickles A, Simonoff E, Charman T, Sullivan P, Chandler S, et al. **Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders.** *Arch. Dis. Child*. 2008 Oct;93(10):832–7.

Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. **Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries.** *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010 Nov 1;19(11):1181–5.

Barrett ADT, Monath TP, Barban V, Niedrig M, Teuwen DE. **17D yellow fever vaccines: New insights - A report of a workshop held during the World Congress on Medicine and Health in the Tropics, Marseille, France, Monday 12 September 2005.** *Vaccine*. 2007 Apr 12;25(15):2758–65.

Barrett ADT, Teuwen DE. **Yellow fever vaccine - how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place?** *Curr. Opin. Immunol*. 2009 Jun;21(3):308–13.

Barros JAC. **A preocupação com os efeitos indesejáveis dos medicamentos: importância dos sistemas de farmacovigilância.** *Saúde em debate*. 1992 Oct;(36):76–80.

Bayas J-M, González-Alvarez R, Guinovart C. **Herpes zoster after yellow fever vaccination.** *J Travel Med*. 2007 Feb;14(1):65–6.

Bazarbashi S, Soudy H, Abdelsalam M, Al-Jubran A, Akhtar S, Memon M, et al. **Co-administration of intravesical bacillus Calmette-Guérin and interferon α -2B as first line in treating superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder.** *BJU Int*. 2011 Oct;108(7):1115–8.

Belsher JL, Gay P, Brinton M, DellaValla J, Ridenour R, Lanciotti R, et al. **Fatal multiorgan**

failure due to yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Vaccine*. 2007 Dec 5;25(50):8480–5.

Benedetti RCE. **Contribuição dos sistemas da qualidade: proposta de modelo de gestão da qualidade para Bio-Manguinhos/Fiocruz.** Rio de Janeiro; Tese [Mestrado Profissional em Saúde Pública]- Instituto Oswaldo Cruz; 2008.

Benz R, Schmidt R, Kelly K, Wolfson M. **Epoetin alfa once every 2 weeks is effective for initiation of treatment of anemia of chronic kidney disease.** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Mar;2(2):215–21.

Bernardini ML, D'Angelo G, Oggiano N, Campanati A, Ficcadenti A, Coppa GV, et al. **Erythema multiforme following live attenuated trivalent measles-mumps-rubella vaccine.** *Acta Derm. Venereol*. 2006;86(4):359–60.

Bernsen RMD, Koes BW, de Jongste JC, van der Wouden JC. **Haemophilus influenzae type b vaccination and reported atopic disorders in 8-12-year-old children.** *Pediatr. Pulmonol*. 2006 May;41(5):463–9.

Bernsen RMD, van der Wouden JC. **Measles, mumps and rubella infections and atopic disorders in MMR-unvaccinated and MMR-vaccinated children.** *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Sep;19(6):544–51.

Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF. **Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease.** *Inflamm. Bowel Dis*. 2007 Jun;13(6):759–62.

Bibby AC, Farrell A, Cummins M, Erlewyn-Lajeunesse M. **Is MMR immunisation safe in chronic Idiopathic thrombocytopenic purpura?** *Arch. Dis. Child*. 2008 Apr;93(4):354–5.

Bio-Manguinhos. **Bula Vacina Hib.** Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, Fiocruz: 2008.

_____. **Relatório Anual de Atividades.** Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, Fiocruz: 2010.

_____. **A instituição.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2012a [capturado 20 jan 2012]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/home/quem-somos>

_____. **Vacina contra febre amarela.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2012b [capturado 20 jan 2012]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/febre-amarela>

_____. **Vacina meningocócica AC.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2012c [capturado 20 jan 2012]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/meningite-a-e-c>

_____. **Vacina contra poliomielite.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2012d [capturado 20 jan 2012]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/poliomielite>

_____. **Vacina contra Hib.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2012e [capturado 20 jan 2012]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/hib>

_____. **Vacina contra DTP e Hib.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2012f [capturado 20 jan 2012]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/dtp-e-hib>

_____. **Vacina tríplice viral.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2012g [capturado 20 jan 2012]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/triplice-viral>

_____. **História de Bio-Manguinhos de 2000 a 2012.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2012h [capturado 20 jan 2012]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/de-2000-a-2010>

_____. **Relatório Anual de Atividades.** Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, Fiocruz: 2013a.

_____. **Poliomielite Inativada.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2013b [capturado 05 jan 2013]. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/virais/poliomielite-inativada>

Black SB, Cimino CO, Hansen J, Lewis E, Ray P, Corsaro B, et al. **Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and Haemophilus influenzae type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine.** *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25(4):306–11.

Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. **Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials.** *Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1532–42.

Bortolotti F, Indolfi G, Zancan L, Giacchino R, Verucchi G, Cammà C, et al. **Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades.** *Dig Liver Dis*. 2011 Apr;43(4):325–9.

Bradbury BD, Wang O, Critchlow CW, Rothman KJ, Heagerty P, Keen M, et al. **Exploring relative mortality and epoetin alfa dose among hemodialysis patients.** *Am. J. Kidney Dis*. 2008 Jan;51(1):62–70.

Bradbury BD, Do TP, Winkelmayr WC, Critchlow CW, Brookhart MA. **Greater Epoetin alfa (EPO) doses and short-term mortality risk among hemodialysis patients with hemoglobin levels less than 11 g/dL.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Oct;18(10):932–40.

Brasil. Congresso Nacional. Lei 6360 de 23 de setembro de 1976. **Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.** *Diário Oficial da União [da República Federativa do Brasil]*. Brasília, 23 de setembro de 1976; Atos do Poder Legislativo.

_____. Congresso Nacional. Decreto n° 79.094, de 5 de janeiro de 1977. **Regulamenta a Lei n° 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene,**

saneamento e outros. Diário Oficial da União [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 5 de janeiro de 1977; Atos do Poder Legislativo.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 577 de 20 de dezembro de 1978. **Estabelece que o Brasil, na qualidade de Estado-Membro da Organização Mundial de Saúde, comunique a esse órgão a adoção de qualquer medida limitativa ou proibitiva ao emprego de medicamento que tenha efeitos prejudiciais graves, adotada em consequência de avaliação nacional.** Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 20 de dezembro de 1978; Atos do Poder Executivo.

_____. Congresso Nacional. Lei 9782 de 26 de janeiro de 1999. **Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.** Diário Oficial da União [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 26 de janeiro de 1999; Atos do Poder Legislativo.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. **Política Nacional de Medicamentos.** [online]. Brasília, Brasil; 2001 [capturado 05 jan 2012]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações. 30 anos.** Brasília, Brasil; 2003.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 4, de 04 de fevereiro de 2009a. **Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.** Diário Oficial da União de 11/02/09.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº14, de 27 de outubro de 2009b. **Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº4, de 11/02/2009.** Diário Oficial da União de 28/10/09.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. **Datasus** [online]. 2012a. [capturado 05 jan 2012]. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/apresentacao.asp>

Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, et al. **A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children.** *Vaccine*. 2009 Sep 4;27(40):5472–9.

Brennan FR, Shaw L, Wing MG, Robinson C. **Preclinical safety testing of biotechnology-derived pharmaceuticals: understanding the issues and addressing the challenges.** *Mol. Biotechnol.* 2004 May;27(1):59–74.

Bricks FL. **Vacina contra poliomielite: um novo paradigma.** *Rev Paul Pediatría* 2007;25(2):172-9.

Bruyand M, Receveur MC, Pistone T, Verdière CH, Thiebaut R, Malvy D. **[Yellow fever vaccination in non-immunocompetent patients].** *Med Mal Infect.* 2008 Oct;38(10):524–32.

Buchbinder D, Steinberg G, Linetsky M, Casillas J. **Moyamoya in a child treated with interferon for recurrent osteosarcoma.** *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010 Aug;32(6):476–8.

Budhiraja S, Akinapelli R. **Pharmacovigilance in vaccines.** *Indian J Pharmacol.* 2010 abr;42(2):117.

Buttar HS, Chambers C, Collins TFX, Graham Jr JM, Jones KL, Kweder S, et al. **Teratology Society Public Affairs Committee Position Paper: Thalidomide.** *Teratology.* 2000;(6)2:172–3.

Cameron JC, Walsh D, Finlayson AR, Boyd JH. **Oral polio vaccine and intussusception: a data linkage study using records for vaccination and hospitalization.** *Am. J. Epidemiol.* 2006 Mar 15;163(6):528–33.

Cardoso VA. **Poliomielite associada à vacina oral: aspectos clínico-epidemiológicos e laboratoriais, Brasil, 1989-2009.** Brasília; Tese [Mestrado em Epidemiologia Aplicada ao Serviço de Saúde]- Instituto Oswaldo Cruz; 2012.

Carneiro M, Lara B da S, Schimidt B, Gais L. **Overdose of yellow fever vaccine in the Southern region of Brazil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2011 Apr;44(2):252–3.

Carvalho AO, Eduardo MBP. **Sistemas de informação em saúde para municípios.** São Paulo (SP): IDS/USP/Banco Itaú.1998

Carteni G, Giannetta L, Ucci G, De Signoribus G, Vecchione A, Pinotti G, et al. **Correlation between variation in quality of life and change in hemoglobin level after treatment with epoetin alfa 40,000 IU administered once-weekly.** Supportive Care in Cancer. 2007 Setembro;15(9):1057–66.

Cavalcanti DP, Salomão MA, Lopez-Camelo J, Pessoto MA. **Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy.** Trop. Med. Int. Health. 2007 Jul;12(7):833–7.

Cavalheiro S, Di Rocco C, Valenzuela S, Dastoli PA, Tamburrini G, Massimi L, et al. **Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with interferon-alpha: a multicenter preliminary study with 60 cases.** Neurosurgical Focus. 2010 Abril;28(4).

Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavala B, Sánchez Cano M, de la Hoz Caballer B. **Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs.** Allergol Immunopathol (Madr). 2007 Jun;35(3):105–9.

Chaves M, Riccio P, Patrucco L, Rojas JI, Cristiano E. **Longitudinal myelitis associated with yellow fever vaccination.** J. Neurovirol. 2009;15(4):348–50.

Chebil A, Kort F, Bouraoui R, Youssef NB, El Matri L. **[Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C infection].** J Fr Ophtalmol. 2010 Mar;33(3):185–8.

Chernin LR, Swender D, Hostoffer RW Jr. **Cracking the shell on egg-hypersensitive patients and egg-containing vaccines.** J Am Osteopath Assoc. 2011 Oct;111(10 Suppl 6):S5–6.

Chi C-Y, Tseng F-C, Liu D-P, Chang Y-W, Wu H-C, Huang Y-F, et al. **Investigations of clinical isolations of oral poliovirus vaccine strains between 2000 and 2005 in southern Taiwan.** J. Clin. Virol. 2009 Jun;45(2):129–34.

Clifford V, Wadsley J, Jenner B, Buttery JP. **Mumps vaccine associated orchitis: Evidence supporting a potential immune-mediated mechanism.** Vaccine. 2010 Mar 19;28(14):2671–3.

Cook IF. **Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines.** Vaccine. 2008 Jul 4;26(29-30):3551–5.

Corrêa G, Roso A. **Biopolítica, indústria farmacêutica e medicalização: construções de formas simbólicas sobre a influenza A (H1N1).** Rev. Psicol. 2012 Mai/Ago; 24(2): 227-52.

Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. **Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients.** N. Engl. J. Med. 2007 Sep 6;357(10):965–76.

Costelloe SJ, Wassef N, Schulz J, Vaghijiani T, Morris C, Whiting S, et al. **Thyroid dysfunction in a UK hepatitis C population treated with interferon-alpha and ribavirin combination therapy.** Clin. Endocrinol. (Oxf). 2010 Aug;73(2):249–56.

Cuevas IE. **Presente y futuro de la farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica.** Vaccimonitor. 2007;(1):23–8.

Cunha SS, Camacho LAB, Santos AC, Dourado I. **Imunização contra Influenza no Brasil: racionalidade e desafios.** Rev Saude Publica. 2005; 39(1):129-36.

Da Silva MD. **Contribuições da Tríade Ciência da Informação, Sistemas de Informação e Comunicação nas Estratégias Competitivas Organizacionais: O setor moveleiro de Votuporanga.** Campinas; Tese [Mestrado em Ciência da Informação] - PUC/SP; 2009.

Danguilan RA, Balaccua GP. **Subcutaneous epoetin alfa for anemia in chronic renal failure: A post-marketing surveillance study.** *Phillippine Journal of Internal Medicine.* 2010;48(3):48–53.

Danilovic DLS, Mendes-Correa MC, Chammas MC, Zambrini H, Marui S. **Thyroid hormonal disturbances related to treatment of hepatitis C with interferon-alpha and ribavirin.** *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(10):1757–63.

Dastoli PA, Nicacio JM, Silva NS, Capellano AM, Toledo SRC, Ierardi D, et al. **Cystic craniopharyngioma Intratumoral chemotherapy with alpha interferon.** *Arquivos de Neuro-psiquiatria.* 2011 Fevereiro;69(1):50–5.

Dentinger CM, Hennessy TW, Bulkow LR, Reasonover AL, Romero-Steiner S, Holder PF, et al. **Immunogenicity and reactogenicity to Haemophilus influenzae type B (Hib) conjugate vaccine among rural Alaska adults.** *Hum Vaccin.* 2006 Feb;2(1):24–8.

Deuter CME, Zierhut M, Möhle A, Vonthein R, Stöbiger N, Kötter I. **Long-term remission after cessation of interferon- α treatment in patients with severe uveitis due to Behçet's disease.** *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2796–805.

DeVries AS, Harper J, Murray A, Lexau C, Bahta L, Christensen J, et al. **Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota.** *N. Engl. J. Med.* 2011 Jun 16;364(24):2316–23.

Dhillon S, Kaker A, Dosanjh A, Japra D, Vanthiel DH. **Irreversible pulmonary hypertension associated with the use of interferon alpha for chronic hepatitis C.** *Dig. Dis. Sci.* 2010 Jun;55(6):1785–90.

Diggle L, Deeks JJ, Pollard AJ. **Effect of needle size on immunogenicity and reactogenicity of vaccines in infants: randomised controlled trial.** *BMJ.* 2006 Sep 16;333(7568):571.

Doblas A, Domingo C, Bae H, Bohorquez C, de Ory F, Niedrig M, et al. **Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain.** *Journal of Clinical Virology.* 2006 Jun;36(2):156–8.

Douce RW, Freire D, Tello B, Vásquez GA. **A case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease in Ecuador.** *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010 Apr;82(4):740–2.

Dragos V, Mervic L, Zgavec B. **Lichen striatus in a child after immunization. A case report.** *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2006 Dec;15(4):178–80.

Duarte DF. **Opium and opioids: a brief history.** *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2005 fev;55(1):135–46.

Duchet Niedziolka P, Launay O, Salmon Ceron D, Consigny P-H, Ancelle T, Van der Vliet D, et al. **[Antiviral immunization of immunocompromised adults, literature review].** *Rev Med Interne.* 2008 Jul;29(7):554–67.

Durbin AP, Setse R, Omer SB, Palmer JG, Spaeder JA, Baker J, et al. **Monitoring adverse events following yellow fever vaccination using an integrated telephone and Internet-based system.** *Vaccine.* 2009 Oct 19;27(44):6143–7.

Edwards B. **Managing the interface with marketing to improve delivery of pharmacovigilance within the pharmaceutical industry.** *Drug Safety.* 2004;27(8):609–17

EMA (*European Medicines Agency*). **Concept paper for a guideline on the conduct of pharmacovigilance for vaccines** London: EMA/CHMP/PhVWP/372004/2005.

Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, Shaw GM, Frampton CM, Henderson SJ, et al. **Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial).** *Kidney International.* 2010 Jun;77(11):1020–30.

Engert A, Josting A, Haverkamp H, Villalobos M, Lohri A, Sökler M, et al. **Epoetin alfa in**

patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J. Clin. Oncol.* 2010 May 1;28(13):2239–45.

Esteghamati A, Keshtkar A, Heshmat R, Gouya MM, Amoli MS, Armin S, et al. **Adverse reactions following immunization with MMR vaccine in children at selected provinces of Iran.** *Archives of Iranian Medicine.* 2011;14(2):91–5.

Estívariz CF, Watkins MA, Handoko D, Rusipah R, Deshpande J, Rana BJ, et al. **A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island--Indonesia, 2005.** *J. Infect. Dis.* 2008 Feb 1;197(3):347–54.

Evans KG, Loren AW, Rook AH, Kim EJ, Glassberg HL. **Congestive heart failure in a patient with cutaneous T-cell lymphoma treated with low-dose interferon alfa-2b.** *Arch Dermatol.* 2011 Sep;147(9):1122–3.

Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. **Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials.** *Journal of Viral Hepatitis.* 2011 Jul;18(7):E263–E269.

Fardelone LC, Branchi BA. **O setor de biofármacos e as oportunidades para o Brasil.** *Rev. FAE* 2006;9(2): 29-38.

Faurie P, Broussolle C, Zoulim F, Trepo C, Sève P. **Sarcoidosis and hepatitis C: clinical description of 11 cases.** *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Aug;22(8):967–72.

FDA (*United States Food and Drug Administration*). Department of Health and Human Services. **Sinopse dos marcos em matéria de segurança alimentar na história da FDA** [online]. Maryland, EUA; 2011. [capturado em 20 de jan de 2012]. Disponível em:<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FSMA/ucm242975.htm>

_____. **100 years of Biologics Regulation** [online]. Maryland, EUA; 2002. [capturado em 15 de fev 2012]. Disponível em :

<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/100YearsofBiologicsRegulation/ucm070022.htm>

Fernandes GC, Bastos Camacho LA, Carvalho MS, Batista M, Rodrigues de Almeida SM. **Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005.** *Vaccine*. 2007 Apr 20;25(16, SI):3124–8.

Fernandes CG. **Imunogenicidade e reatogenicidade das vacinas contra febre amarela: implicações para o Programa Nacional de Imunizações** Rio de Janeiro; Tese [Doutorado em Saúde Pública]- Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2010.

Ferraz-Filho JRL, dos Santos Torres U, de Oliveira EP, Souza AS. **MRI findings in an infant with vaccine-associated paralytic poliomyelitis.** *Pediatr Radiol*. 2010 Dec;40 Suppl 1:S138–140.

Fina Avilés F, Campins Martí M, Martínez Gómez X, Rodrigo Pendás JA, Lushchenkova O, Pimós Tella L, et al. **MMR vaccine and egg allergy. Experience in a hospital immunization unit.** *Anales de Pediatría*. 2007;67(4):362–7.

Fiocruz. **Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde.** [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2012 [capturado 4 fev 2012]. Disponível em <http://www.fiocruz.br/iciict/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?inford=344&sid=8>

Flöistrup H, Swartz J, Bergström A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M, et al. **Allergic disease and sensitization in Steiner school children.** *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006 Jan;117(1):59–66.

Fox M, Tahan S, Kim CC. **Livedo Reticularis: A Side Effect of Interferon Therapy in a Pediatric Patient with Melanoma.** *Pediatric Dermatology*. 2012 Jun;29(3):333–5.

Fragoso YD, Paggiaro MSS, Mastromauro R, Jacondino G da S, Wilson HM. **Literature systematic review on the ophthalmological side effects of interferons.** *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2011 Aug;74(4):306–10.

France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al. **Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children.** *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):e687–692.

Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. **Interferon alfa-associated anterior ischemic optic neuropathy.** *Ophthalmology*. 2011 Feb;118(2):408–411.e1–2.

Friebe A, Horn M, Schmidt F, Janssen G, Schmid-Wendtner M-H, Volkenandt M, et al. **Dose-dependent development of depressive symptoms during adjuvant interferon- α treatment of patients with malignant melanoma.** *Psychosomatics*. 2010 Dec;51(6):466–73.

Galloway JL, Delgado I, Ros MA, Tabin CJ. **A reevaluation of X-irradiation-induced phocomelia and proximodistal limb patterning.** *Nature*. 2009 Jul 16;460(7253):400–4.

Galvão-de Almeida A, Quarantini LC, Batista-Neves S, Lyra AC, Paraná R, de Oliveira IR, et al. **Is the interferon- α -triggered depressive episode a self-limited kind of depression? Four cases of persistent affective symptoms after antiviral treatment in HCV-infected individuals.** *World J. Biol. Psychiatry*. 2010 Oct;11(7):914–8.

Gangarosa E, Galazka A, Wolfe C, Phillips L, Gangarosa R, Miller E, et al. **Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story.** *The Lancet*. 1998 Jan;351(9099):356–61.

Gardner CL, Ryman KD. **Yellow fever: a reemerging threat.** *Clin. Lab. Med.* 2010 Mar;30(1):237–60.

Geier DA, Geier MR. **An evaluation of the effects of thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States.** *J. Toxicol. Environ. Health Part A*. 2006 Aug;69(15):1481–95.

Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM. **Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain.** Drug Saf. 2009;32(10):811–7.

Gillet Y, Habermehl P, Thomas S, Eymin C, Fiquet A. **Immunogenicity and safety of concomitant administration of a measles, mumps and rubella vaccine (M-M-RvaxPro®) and a varicella vaccine (VARIVAX®) by intramuscular or subcutaneous routes at separate injection sites: A randomised clinical trial.** BMC Medicine [online]. 2009a;7. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-65149087165&partnerID=40&md5=48187f89075db7079aa4c2a0ee090ae8>

Gillet Y, Steri GC, Behre U, Arsène JP, Lanse X, Helm K, et al. **Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine followed by one dose of varicella vaccine in children aged 15 months-2 years or 2-6 years primed with measles-mumps-rubella (MMR) vaccine.** Vaccine. 2009b Jan 14;27(3):446–53.

Glaspy JA, Charu V, Luo D, Moyo V, Kamin M, Wilhelm FE. **Initiation of epoetin-alpha therapy at a starting dose of 120,000 units once every 3 weeks in patients with cancer receiving chemotherapy: an open-label, multicenter study with randomized and nonrandomized treatment arms.** Cancer. 2009 Mar 1;115(5):1121–31.

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 December 2007. Wkly. Epidemiol. Rec. 2008 Jan 25;83(4):37–44.

Goh B-L, Ong L-M, Sivanandam S, Lim T-O, Morad Z. **Randomized trial on the therapeutic equivalence between Eprex and GerEPO in patients on haemodialysis.** Nephrology (Carlton). 2007 Oct;12(5):431–6.

Gold M, Dugdale S, Woodman RJ, McCaul KA. **Use of the Australian Childhood Immunisation Register for vaccine safety data linkage.** Vaccine. 2010 Jun 11;28(26):4308–11.

Goldsmith D. 2009: **A Requiem for rHuEPOs-But Should We Nail Down the Coffin in 2010?** Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010 Maio;5(5):929–35.

Gouveia LB, Ranito J. **Sistemas de Informação de Apoio à Gestão**[*online*]. Porto, Portugal: Sociedade Portuguesa de Inovação; 2004. [capturado em 07 fev. 2012] Disponível em: <http://pt.scribd.com/doc/53679937/Sistemas-de-Informacao-para-Gestao?query=miss%C3%A3o>

Goyal J, Tyagi P, Kumar N. **Acquired haemophilia in a patient treated with interferon- α for hepatitis C infection.** *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e73–74.

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 Dec;81(6):1141–3.

G1. Ciência e Saúde [*online*].Brasil; 2010. [capturado em 14 jul. 2013] Disponível em: <http://g1.globo.com/Noticias/Ciencia/0,,MUL1533578-5603,00.html>).

Hajibeigi B, Azarkeivan A, Nasiritosi M. **Interferon alpha and pancytopenia in a thalassemic patient who treating for HCV, Cause of death.** *Hepatitis Monthly*. 2011 Jan;11(1):37–9.

Hamadah I, Binamer Y, Sanai FM, Abdo AA, Alajlan A. **Interferon-induced vitiligo in hepatitis C patients: a case series.** *Int. J. Dermatol.* 2010 Jul;49(7):829–33.

Hamnvik O-PR, Larsen PR, Marqusee E. **Thyroid dysfunction from antineoplastic agents.** *J. Natl. Cancer Inst.* 2011 Nov 2;103(21):1572–87.

Härmark L, van Grootheest AC. **Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives.** *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008 Aug;64(8):743–52.

Hayes EB. **Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever.** *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2007 Outubro;101(10):967–71.

Hayes EB. **Is it time for a new yellow fever vaccine?** *Vaccine.* 2010 Nov 29;28(51):8073–6.

Heijstek MW, Pileggi GCS, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EPAH, Uiterwaal CSPM, et al. **Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis.** *Ann. Rheum. Dis.* 2007 Oct;66(10):1384–7.

Helbig D, Simon J-C, Treudler R. **Urticaria, angioedema and dyspnoea in adjuvant therapy of melanoma with interferon alpha-2b.** *Acta Derm. Venereol.* 2010 May;90(3):308–9.

Henry DH, Dahl NV, Auerbach MA. **Thrombocytosis and venous thromboembolism in cancer patients with chemotherapy induced anemia may be related to ESA induced iron restricted erythropoiesis and reversed by administration of IV iron.** *Am. J. Hematol.* 2012 Mar;87(3):308–10.

Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, Wechsler B, Piette JC, Amoura Z, et al. **Treatment of Erdheim-Chester Disease with Long-Term High-Dose Interferon-alpha.** *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2012 Jun;41(6):907–13.

Higashigawa M, Maegawa K, Honma H, Yoshino A, Onozato K, Nashida Y, et al. **Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in an infant with perianal abscesses.** *J. Infect. Chemother.* 2010 Oct;16(5):356–9.

Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. **The practice of travel medicine: Guidelines by the infectious diseases society of America.** *Clinical Infectious Diseases.* 2006;43(12):1499–539.

Hirve S, Bavdekar A, Juvekar S, Agarwal D, Barde P, Mangrulkar S, et al. **A comparative study to evaluate the safety and immunogenicity of two lots of Haemophilus influenzae type-B conjugate vaccine manufactured at different scales.** *Vaccine.* 2011 Jul 26;29(33):5363–7.

Homma A, Martins RM, Jessouroum E, Oliva O. **Technological development: a weak link in vaccine innovation in Brazil.** *História, Ciências, Saúde-Manguinhos.* 2003;(10):671–96.

Homma A, Martins RM, Leal MLF, Freire MS, Couto AR. **Vaccines, immunization and technological innovation: an update.** *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011;16(2):445–58.

Horton R. **Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA.** *The Lancet*. 2004 Dec 4;364(9450):1995–6.

Husein-ElAhmed H, Callejas-Rubio JL, Ortega Del Olmo R, Rios-Fernandez R, Ortego-Centeno N. **Severe Raynaud syndrome induced by adjuvant interferon alfa in metastatic melanoma.** *Current Oncology*. 2010 Agosto;17(4):196–7.

Hüsken AC, Tsianakas A, Hensen P, Nashan D, Loquai C, Beissert S, et al. **Comparison of pegylated interferon α -2b plus psoralen PUVA versus standard interferon α -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(1):71–8.

ICH (*The International Conference on Harmonisation*). **Vision** [online]. Geneva; 2012 [capturado 4 fev 2012]. Disponível em: <http://www.ich.org/about/vision.html>

_____. **Pharmacovigilance Planning E2E Current Step 4 version** [online]. Geneva; 2004 [capturado 4 fev 2012]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf

Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, et al. **Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer.** *Hepatol. Res*. 2010 Dec;40(12):1168–75.

Imai E, Yamamoto R, Suzuki H, Watanabe T. **Incidence of symptomatic stroke and cancer in chronic kidney disease patients treated with epoetins.** *Clinical and Experimental Nephrology*. 2010 Outubro;14(5):445–52.

Imataka G, Nakagawa E, Yamanouchi H, Arisaka O. **Drug-Indiced Aseptic Meningitis: Development of Subacute Sclerosing Panencephalitis Following Repeated Intraventricular Infusion Therapy with Interferon Alpha/Beta.** *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2011 Dezembro;61(3):699–701.

Ipp M, Cohen E, Goldbach M, Macarthur C. **Pain response to M-M-R vaccination in 4-6 year old children.** *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13(3):e296–299.

ISDB (*International Society of Drug Bulletins*). ISDB EU: Berlin Declaration on **Pharmacovigilance** [online]. Berlin; 2005 [capturado 5 fev 2013]. Disponível em: http://www.bukopharma.de/uploads/file/Archiv/Berlin_Declaration_on_Pharmacovigilance_January_2005.pdf

Ishitsuka K, Katsuya H, Toyota T, Ishizu M, Kunami N, Fujita M, et al. **Interferon- α and zidovudine for relapsed/refractory adult T cell leukemia/lymphoma: case reports of Japanese patients.** *Int. J. Hematol*. 2010 Dec;92(5):762–4.

Jadali Z. **Dermatologic manifestations of hepatitis C infection and the effect of interferon therapy: a literature review.** *Arch Iran Med*. 2012 Jan;15(1):43–8.

Jentes ES, Poumerol G, Gershman MD, Hill DR, Lemarchand J, Lewis RF, et al. **The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever.** *Lancet Infect. Dis*. 2011 Aug;11(8):622–32.

John TJ, Jain H, Ravishankar K, Amaresh A, Verma H, Deshpande J, et al. **Monovalent type 1 oral poliovirus vaccine among infants in India: report of two randomized double-blind controlled clinical trials.** *Vaccine*. 2011 Aug 5;29(34):5793–801.

Kaic B, Gjenero-Margan I, Aleraj B, Ljubin-Sternak S, Vilibic-Cavlek T, Kilvain S, et al. **Transmission of the L-Zagreb mumps vaccine virus, Croatia, 2005-2008.** *Euro Surveill*. [online]. 2008 Apr 17 [capturado 26 Jul 2012];13(16). Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768116>

Kaic B, Gjenero-Margan I, Aleraj B, Vilibic-Cavlek T, Santak M, Cvitković A, et al. **Spotlight on measles 2010: excretion of vaccine strain measles virus in urine and pharyngeal secretions of a child with vaccine associated febrile rash illness, Croatia, March 2010.** Euro Surveill. [online]. 2010 Sep 2 [capturado 26 Jul 2012];15(35). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822734>

Kajihara M, Montagnese S, Khanna P, Amodio P, Schapira AHV, Dusheiko GM, et al. **Parkinsonism in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha2b: a report of two cases.** Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 May;22(5):628–31.

Kang EJ, Kim DK, Jeon SR, Choi HS, Jeong SW, Jang JY, et al. **Interstitial pneumonitis in a patient with chronic hepatitis C and chronic renal failure on interferon therapy.** Korean J Gastroenterol. 2011 Jul;58(1):47–52.

Kanungo S, Tamirisa S, Gopalakrishnan R, Salinas-Madrigal L, Bastani B. **Collapsing glomerulopathy as a complication of interferon therapy for hepatitis C infection.** Int Urol Nephrol. 2010 Mar;42(1):219–22.

Karabinos IK, Koulouris S, Kranidis A, El Ali M, Marsonis A, Kokkinou V, et al. **Spontaneous thrombus formation in a normal left ventricle following administration of large doses of epoetin.** Hellenic J Cardiol. 2007 Feb;48(1):44–6.

Katagiri D, Shibata M, Katsuki T, Masumoto S, Katsuma A, Minami E, et al. **Antiepoetin antibody-related pure red cell aplasia: successful remission with cessation of recombinant erythropoietin alone.** Clin. Exp. Nephrol. 2010 Oct;14(5):501–5.

Kateros K, Sakellariou VI, Sofianos IP, Papagelopoulos PJ. **Epoetin alfa reduces blood transfusion requirements in patients with intertrochanteric fracture.** J Crit Care. 2010 Jun;25(2):348–53.

Kelly H. **Evidence for a causal association between oral polio vaccine and transverse myelitis: A case history and review of the Literature.** *J Paediatr Child Health.* 2006 Apr;42(4):155–9.

Kemmeren JM, van der Maas NAT, de Melker HE. **Parental reports of adverse events following simultaneously given dT-IPV and MMR vaccines in healthy 9-year-old children.** *Eur. J. Pediatr.* 2011 Mar;170(3):339–45.

Kenis G, Prickaerts J, van Os J, Koek GH, Robaey G, Steinbusch HWM, et al. **Depressive symptoms following interferon- α therapy: mediated by immune-induced reductions in brain-derived neurotrophic factor?** *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011 Mar;14(2):247–53.

Khuri FR. **Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer.** *N. Engl. J. Med.* 2007 Jun 14;356(24):2445–8.

Kilic M, Dogan Y, Taskin E, Sen Y, Kalpaklioglu AF. **Desensitization protocol administered successfully with interferon-alpha 2a in a child with chronic hepatitis B infection.** *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):447–8.

Kim SJ, Kim SH, Jee YM, Kim JS. **Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a case report of flaccid monoparesis after oral polio vaccine.** *J. Korean Med. Sci.* 2007 Apr;22(2):362–4.

Klepper MJ. **The periodic safety update report as a pharmacovigilance tool.** *Drug Saf.* 2004; 27(8): 569-78.

Knuf M, Kowalzik F, Kieninger D. **Comparative effects of carrier proteins on vaccine-induced immune response.** *Vaccine.* 2011 Jul 12;29(31):4881–90.

Knutsson N, Jansson U-B, Alm B. **Immediate injection pain in infants aged 18 months during vaccination against measles, mumps and rubella with either Priorix or MMR-II.** *Vaccine.* 2006 Jul 26;24(31-32):5800–5.

Koetter I, Hamuryudan V, Ozturk ZE, Yazici H. **Interferon therapy in rheumatic diseases: state-of-the-art 2010**. *Current Opinion in Rheumatology*. 2010 Maio;22(3):278–83.

Kose S, Gozaydin A, Akkoclu G, Ece G. **Chronic hepatitis b with type I diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis development during interferon alpha therapy**. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2012 Abril;6(4):364–8.

Krapf R, Hulter HN. **Arterial Hypertension Induced by Erythropoietin and Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA)**. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Fev;4(2):470–80.

Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, Egilman DS. **What have we learnt from Vioxx?** *BMJ*. 2007 Jan 20;334(7585):120–3.

Krupinska J, Wawrzynowicz-Syczewska M, Urbanowicz W, Poblocki J, Syrenicz A. **The influence of interferon alpha on the induction of autoimmune thyroiditis in patients treated for chronic viral hepatitis type C**. *Endokrynologia Polska*. 2011 Dec;62(6):517–22.

Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, Webster P, Law B. **Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk**. *CMAJ*. 2011 Mar 8;183(4):E243–245.

Kuloğlu Z, Kırbaş G, Erden E, Kansu A. **Interferon-alpha-2a and zinc combination therapy in children with chronic hepatitis B infection**. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Dec;143(3):1302–9.

Lacerda AE, Mastroianni FC, Noto AR. **Tabaco na mídia: análise de matérias jornalísticas no ano de 2006**. *Cien Saude Colet* 2010; 15(3):725-31.

Langer ES. **Biomanufacturing Outsourcing Outlook** [on-line]. *BioPharm International*. 2012 [capturado em 28 fev. 2012]. Disponível em <http://www.biopharminternational.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=757935&sk=&date=&pageID=3>.

Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. **Correcting Anemia in Heart Failure: The Efficacy and Safety of Erythropoiesis-Stimulating Agents.** *Journal of Cardiac Failure.* 2010 Agosto;16(8):649–58.

LeBaron CW, Bi D, Sullivan BJ, Beck C, Gargiullo P. **Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine.** *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1422–30.

Lee YK, Kim SG, Seo JW, Oh JE, Yoon J-W, Koo J-R, et al. **A comparison between once-weekly and twice- or thrice-weekly subcutaneous injection of epoetin alfa: results from a randomized controlled multicentre study.** *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008 Oct;23(10):3240–6.

Lee HY, Pang SM. **Subacute cutaneous lupus erythematosus after immunotherapy for renal-cell carcinoma: the case for interferon-alpha.** *Clin. Exp. Dermatol.* 2010 Jul;35(5):491–2.

Lee H, Kim HW, Cho HK, Park EA, Choi KM, Kim K-H. **Reappraisal of MMR vaccines currently used in Korea.** *Pediatr. Int.* 2011 Jun;53(3):374–80.

Le Louët H, Loupi E, Haramburu F. **Which pharmacovigilance for vaccines?** *Therapie.* 2007 jun;62(3):241–7.

Levine AM, Salvato P, Leitz GJ, Grp C 2 S. **Efficacy of epoetin alfa administered every 2 weeks to maintain hemoglobin and quality of life in anemic HIV-infected patients.** *Aids Research and Human Retroviruses.* 2008 Fev;24(2):131–9

Li G, Zhang H, Zhou W, Ye Q, Li F, Wang H, et al. **Safety and immunogenicity of a diphtheria, tetanus, acellular pertussis and Haemophilus influenzae Type b combination vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in Chinese infants and toddlers for primary and booster immunization.** *Vaccine.* 2010;28(25):4215–23.

Li J, Xu H, Gao Q, Wen Y. **Effect of erythropoiesis-stimulating agents in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review.** *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2012 Maio;68(5):469–77.

Lim FS, Han HH, Bock HL. **Safety, reactogenicity and immunogenicity of the live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine containing the RIT 4385 mumps strain in healthy Singaporean children.** *Ann. Acad. Med. Singap.* 2007 Dec;36(12):969–73.

Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. **Adverse event reports following yellow fever vaccination.** *Vaccine.* 2008;26(48):6077–82.

Little JA, McGowan VR, Kato GJ, Partovi KS, Feld JJ, Maric I, et al. **Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review.** *Haematologica-The Hematology Journal.* 2006 Agosto;91(8):1076–83.

Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. **Pure red-cell aplasia “epidemic”--mystery completely revealed?** *Perit Dial Int.* 2007 Jun;27 Suppl 2:S303–307.

Lotrich FE. **Major depression during interferon-alpha treatment: vulnerability and prevention.** *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(4):417–25.

Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF. **The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects.** *J Rheumatol Suppl.* 2011 Nov;88:48–54.

Luthy KE, Tiedeman ME, Beckstrand RL, Mills DA. **Safety of live-virus vaccines for children with immune deficiency.** *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2006 Oct;18(10):494–503.

Macdougall LC. **Epoetin-induced pure red cell aplasia: diagnosis and treatment.** *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2007 Nov;16(6):585–8.

Macdougall IC, Roger SD, de Francisco A, Goldsmith DJA, Schellekens H, Ebbers H, et al. **Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights.** *Kidney Int.* 2012 Apr;81(8):727–32.

MacLennan CA, Huissoon AP, Kumararatne DS. **Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection.** *N. Engl. J. Med.* 2011 Oct 6;365(14):1355.

Magalhães SMS, Carvalho WS. **Ciências farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar** [online]. São Paulo: Atheneu; 2001 [capturado em 03 jan. 2012] Disponível em: <http://www.farmacia.ufmg.br/cespmed/text5.htm>

Mamishi S, Shahmahmoudi S, Tabatabaie H, Teimourian S, Pourakbari B, Gheisari Y, et al. **Novel BTK mutation presenting with vaccine-associated paralytic poliomyelitis.** *Eur. J. Pediatr.* 2008 Nov;167(11):1335–8.

Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR. **Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management.** *J. Pediatr.* 2010 Apr;156(4):623–8.

Manzotti F, Menozzi C, Porta MR, Orsoni JG. **Partial third nerve palsy after Measles Mumps Rubella vaccination.** *Ital. J. Pediatr.* 2010 Sep 10;36.

Marchant CD, Miller JM, Marshall GS, Blatter M, Aris E, Friedland LR, et al. **Randomized trial to assess immunogenicity and safety of Haemophilus influenzae type b and Neisseria meningitidis serogroups C and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants.** *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010 Jan;29(1):48–52.

Marianetti M, Mina C, Marchione P, Giacomini P. **A case of visual hypoemotionality induced by interferon alpha-2b therapy in a patient with chronic myeloid leukemia.** *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(3):E34–35.

Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. **Treatment with IFN- α , - β , or -**

{gamma} is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Apr;5(4):607–15.

Martínez-García S, Fernández-Ballesteros MD, Segura-Palacios JM. **[Vitiligo and morphea: autoimmune cutaneous side effects of interferon treatment]**. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Apr;103(3):250–1.

Martins RM, Maia MLS. **Eventos adversos pós-vacinais e resposta social. História, Ciências, Saúde-Manguinhos.** 2003;(10):807–25.

Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG de, Carvalho MHC de, Greffe N, et al. **Incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes associated to the combined DTP/Hib vaccine used in Brazilian National Immunizations Program.** *J Pediatr (Rio J).* 2007 Dec;83(6):523–8.

Martins R de M, Bastos Camacho LA, Marcovistz R, Guimaraes de Noronha T, Sousa Maia M de L, dos Santos EM, et al. **Immunogenicity, reactogenicity and consistency of production of a Brazilian combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis and Haemophilus influenzae type b.** *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2008 Nov;103(7):711–8.

Más Lago P, Ferrer H, Goyenechea Á, Galindo Á, Sarmiento L, Fonseca M, et al. **Casos de poliomiélitis paralítica asociada a la vacuna oral antipoliomielítica en Cuba (1963-2006)^ies.** *Rev. cuba. hig. epidemiol [online].* 2008;46(2). Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032008000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Matar P. **Biofármacos y biosimilares: [editorial].** *Rev. argent. reumatol.* 2009;20(3):8–9.

Mattison P, Upadhyay K, Wilcox JE, Moudgil A, Silverstein DM. **Anti-erythropoietin antibodies followed by endogenous erythropoietin production in a dialysis patient.** *Pediatr. Nephrol.* 2010 May;25(5):971–6.

McBride WG. **Thalidomide and congenital abnormalities.** The Lancet.1961 2;1358.

McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, Rossert J, Nissenson AR, Raisch DW, et al. **Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations.** Transfusion. 2008 Aug;48(8):1754–62.

McGowan T, Vaccaro NM, Beaver JS, Massarella J, Wolfson M. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of extended dosing of epoetin alfa in anemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis.** Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008 Jul;3(4):1006–14.

Mellin GW, Katzenstein M. **The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies.** N. Engl. J. Med. 1962a Dec 6;(267):1184–1192 contd.

Mellin GW, Katzenstein M. **The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies.** N. Engl. J. Med. 1962b Dec 13;(267):1238–1244 concl.

Meriste S, Jacquet J-M, Willems P, Lutsar I. **Immunologic response to Hib tetanus toxoid conjugated vaccine coadministered with DTPa either mixed or in two separate injections in toddlers not primed with Hib vaccine.** Human Vaccines. 2008;4(1):31–5.

Michels AW, Eisenbarth GS. **Immunologic endocrine disorders.** J. Allergy Clin. Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S226–237.

Micromedex. **Interferon Alfa.** [online]. Estados Unidos; 2013 [capturado 13 jul 2013]. Disponível em:

http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/E28EB7/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0A9712/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermmediateToDocumentLink?docId=11419-t&topicId=null&servicesTitle=Interferon+Alfa&contentSetId=30&title=Interferon+Alfa

Miller E, Andrews N, Stowe J, Grant A, Waight P, Taylor B. **Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom.** *Am. J. Epidemiol.* 2007 Mar 15;165(6):704–9.

Miller E, Andrews N, Waight P, Findlow H, Ashton L, England A, et al. **Safety and immunogenicity of coadministering a combined meningococcal serogroup C and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and measles, mumps, and rubella vaccine at 12 months of age.** *Clinical and Vaccine Immunology.* 2011;18(3):367–72.

Milstien JB. **Regulation of vaccines: strengthening the science base.** *Journal of public health policy.* 2004;173–89.

Milutinović S, Plavljančić E, Trkulja V. **Comparison of two epoetin brands in anemic hemodialysis patients: results of two efficacy trials and a single-dose pharmacokinetic study.** *Fundam Clin Pharmacol.* 2006 Oct;20(5):493–502.

Miravalle A, Biller J, Silva E, Conneely M, O’Keefe P. **Acute disseminated encephalomyelitis: yellow fever vaccination.** *Arq Neuropsiquiatr.* 2009 Sep;67(3A):710–1.

Miric D, Mahious F, Fondop E, Mangin d’Ouinç V, Millet C, Hallet-Lezy A-M. **Yellow Fever vaccination and vestibular schwannoma: a dangerous combination.** *J Am Geriatr Soc.* 2010 Jan;58(1):202–3.

Miyoshi M, Yoshizumi S, Jinushi M, Ishida S, Okui T, Okano M, et al. **A case of paralytic poliomyelitis associated with poliovirus vaccine strains in Hokkaido, Japan.** *Jpn. J. Infect. Dis.* 2010 May;63(3):216–7.

Mokhiber R. **Crimes Corporativos: O Poder das Grandes Empresas e o Abuso da Confiança Pública,** São Paulo: Ed. Página Aberta. 1995; 369-376.

Monath TP. **Dengue and yellow fever--challenges for the development and use of vaccines.**

N. Engl. J. Med. 2007 Nov 29;357(22):2222–5.

Monath TP. **Suspected yellow fever vaccine-associated viscerotropic adverse events (1973 and 1978), United States.** Am. J. Trop. Med. Hyg. 2010 May;82(5):919–21.

Montoya VP, Xie J, Williams D, Woodman RC, Wilhelm FE. **An extended maintenance dosing regimen of epoetin alfa 80,000 U every 3 weeks in anemic patients with cancer receiving chemotherapy.** Supportive Care in Cancer. 2007 Dez;15(12):1385–92.

Moreira Gomes Monteiro SA, Takano OA, Waldman EA. **Surveillance for adverse events after DTwP/Hib vaccination in Brazil: Sensitivity and factors associated with reporting.** Vaccine. 2010 Apr 19;28(18):3127–33.

Mota LMH da, Oliveira ACV, Lima RAC, Santos-Neto LL dos, Tauil PL. **[Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases].** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2009 Feb;42(1):23–7.

Mota DM. **Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil; Investigation in field pharmacoepidemiology: a proposal for the actions of pharmacovigilance in Brazil.** Rev. bras. epidemiol. 2011;14(4):565–79.

Mrozek-Budzyn D, Kiełtyka A, Majewska R. **Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study.** Pediatr. Infect. Dis. J. 2010 May;29(5):397–400.

Muñoz J, Vilella A, Domingo C, Nicolas JM, de Ory F, Corachan M, et al. **Yellow fever-associated viscerotropic disease in Barcelona, Spain.** J Travel Med. 2008 Jun;15(3):202–5.

Nagler A, Berger R, Ackerstein A, Czyz JA, Diez-Martin JL, Naparstek E, et al. **A randomized controlled multicenter study comparing recombinant interleukin 2 (rIL-2) in conjunction with recombinant interferon alpha (IFN-alpha) versus no immunotherapy for patients with malignant lymphoma postautologous stem cell transplantation.** J. Immunother. 2010

Apr;33(3):326–33.

Nascimento Silva JR, Camacho LAB, Siqueira MM, Freire M de S, Castro YP, Maia M de LS, et al. **Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella.** *Vaccine*. 2011 Aug 26;29(37):6327–34.

Nasr A, Lauterio TJ, Davis MW. **Unapproved drugs in the United States and the Food and Drug Administration.** *Adv Ther*. 2011 out;28(10):842–56.

Negro F. **Adverse effects of drugs in the treatment of viral hepatitis.** *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2010;24(2):183–92.

Neilson AA, Mayer CA. **Yellow fever - prevention in travellers.** *Aust Fam Physician*. 2010 Aug;39(8):570–3.

Nikolaou V, Siakantaris MP, Vassilakopoulos TP, Papadavid E, Stratigos A, Economidi A, et al. **PUVA plus interferon α 2b in the treatment of advanced or refractory to PUVA early stage mycosis fungoides: a case series.** *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Mar;25(3):354–7.

Nofal A, Nofal E. **Intralesional immunotherapy of common warts: successful treatment with mumps, measles and rubella vaccine.** *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Oct;24(10):1166–70.

North J, Mully T. **Alpha-interferon induced sarcoidosis mimicking metastatic melanoma.** *J. Cutan. Pathol*. 2011 Jul;38(7):585–9.

Novadzki IM, Rosário N, Zanoni G, Chiesa E, Puccetti A, Simone R. **Hypersensitivity reactions following measles-mumps-rubella vaccine and dextran-specific IgG response.** *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010a Dec;38(6):341–3.

Novadzki IM, Rosario Filho N. **Anaphylaxis associated with the vaccine against measles, mumps and rubella.** *Rev Saude Publica*. 2010b Apr;44(2):372–6.

Obonyo C, Lau J. **Efficacy of Haemophilus influenzae type b vaccination of children: a meta-analysis.** European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2006 Fevereiro;25(2):90–7.

O'Brien JA. **Sistemas de informação e as decisões gerenciais na era da internet.** 2 ed. São Paulo: Saraiva; 2004.

Okuda B, Uetani E, Okamoto K. **Vaccine-associated paralytic poliomyelitis caused by contact infection.** Intern. Med. 2006;45(6):373–5.

OMS (*Organização Mundial de Saúde*). **La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos.** Ginebra; 2004.

_____. **A Importância da Farmacovigilância. Monitorização da Segurança dos Medicamentos.** Brasília: OMS/Opas; 2005.

Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H, et al. **Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis.** Arch. Ophthalmol. 2011 Mar;129(3):288–94.

Opas (*Organização Pan-Americana de Saúde*). **Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância.** 30 de julho de 2002. Brasília, Brasil.

örnek K, Onaran Z, Yilmazbaş P, GüLter S. **Retrobulbar Neuritis as the Initial Sign of Interferon-Alpha-Associated Multiple Sclerosis in a Chronic Hepatitis B Patient: Case Report.** Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2011;31(3):716–9.

Parvaneh N, Shahmahmoudi S, Tabatabai H, Zahraei M, Mousavi T, Esteghamati A-R, et al. **Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in a patient with MHC class II deficiency.** J. Clin. Virol. 2007 Jun;39(2):145–8.

Patel M, Thimons DG, Winston JL, Langholff W, McGowan T. **An open-label, randomized, multicenter, controlled study of epoetin alfa for the treatment of anemia of chronic kidney disease in the long term care setting.** J Am Med Dir Assoc. 2012 Mar;13(3):244–8.

Pergola PE, Gartenberg G, Fu M, Wolfson M, Rao S, Bowers P. **A Randomized Controlled Study of Weekly and Biweekly Dosing of Epoetin Alfa in CKD Patients With Anemia.** Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009 Nov;4(11):1731–40.

Pergola PE, Gartenberg G, Fu M, Sun S, Wolfson M, Bowers P. **A Randomized Controlled Study Comparing Once-Weekly to Every-2-Week and Every-4-Week Dosing of Epoetin Alfa in CKD Patients with Anemia.** Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010 Abril;5(4):598–606.

Perumalswami P, Peng L, Odin JA. **Vaccination as a triggering event for autoimmune hepatitis.** Semin. Liver Dis. 2009 Aug;29(3):331–4.

Pistone T, Verdière C-H, Receveur M-C, Ezzedine K, Lafon M-E, Malvy D. **Immunogenicity and tolerability of yellow fever vaccination in 23 French HIV-infected patients.** Curr. HIV Res. 2010 Sep;8(6):461–6.

Portal da Codificação Clínica e dos GDH. **MedDra-Medical Dictionary for Regulatory Activities.** [online]. Brasília, Brasil; 2011 [capturado 13 jul 2013]. Disponível em: <http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/MedDRA> - Medical Dictionary for Regulatory Activities

Portal da Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação.** [online]. Brasília, Brasil; 2012 [capturado 3 fev 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30952&janela=1

Poulin DL, DeCaprio JA. **Is there a role for SV40 in human cancer?** J. Clin. Oncol. 2006 Sep 10;24(26):4356–65.

Pulendran B, Miller J, Querec TD, Akondy R, Moseley N, Laur O, et al. **Case of yellow fever vaccine--associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes.** *J. Infect. Dis.* 2008 Aug 15;198(4):500–7.

Punjabi NH, Richie EL, Simanjuntak CH, Harjanto SJ, Wangsasaputra F, Arjoso S, et al. **Immunogenicity and safety of four different doses of Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugated vaccine, combined with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP-Hib), in Indonesian infants.** *Vaccine.* 2006 Mar 10;24(11):1776–85.

Racine. **A Era das Boas Práticas de Farmacovigilância (BPFV).** [online]. São Paulo, Brasil; 2011 [capturado 15 jan 2012]. Disponível em: <http://www.racine.com.br/setor-industrial/portal-racine/setor-industrial/a-era-das-boas-praticas-de-farmacovigilancia-bpfv->

Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S. **Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children.** *Vaccine.* 2007 Feb 26;25(10):1838–40.

Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. **Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study.** *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006 Sep;25(9):768–73.

Razzouk BI, Hord JD, Hockenberry M, Hinds PS, Feusner J, Williams D, et al. **Double-blind, placebo-controlled study of quality of life, hematologic end points, and safety of weekly epoetin alfa in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy.** *Journal of Clinical Oncology.* 2006 Aug 1;24(22):3583–9.

Receveur M-C, Bruyand M, Pistone T, Malvy D. **[Yellow fever vaccination: update on rare and severe adverse effects].** *Med Mal Infect.* 2009 Apr;39(4):234–41.

Richmand BJ. **Hypothesis: conjugate vaccines may predispose children to autism spectrum disorders.** *Med. Hypotheses.* 2011 Dec;77(6):940–7.

Rigo KGP, Paula N. **A evolução da farmacovigilância no Brasil; The evolution of the pharmacovigilance in Brazil.** Acta sci., Health sci. 2005;27(2).

Ripoll C, Ponce A, Wilson MM, Sharif N, Vides JB, Armoni J, et al. **Evaluation of two yellow fever vaccines for routine immunization programs in Argentina.** Human Vaccines. 2008;4(2):121–6.

Roddy JVF, Partridge SM, Rockey ML, Pruemer JM, Guo JJ, Desai SJ, et al. **Thromboembolic Events in Patients With Colorectal Cancer Receiving the Combination of Bevacizumab-Based Chemotherapy and Erythropoietin Stimulating Agents.** American Journal of Clinical Oncology-Cancer Clinical Trials. 2010 Feb 10;33(1):36–42.

Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. **Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: A systematic review and meta-analysis.** Oncologist. 2007;12(10):1264–73.

Rossert J, Levin A, Roger SD, Hörl WH, Fouqueray B, Gassmann-Mayer C, et al. **Effect of early correction of anemia on the progression of CKD.** Am. J. Kidney Dis. 2006 May;47(5):738–50.

Roukens AH, Vossen AC, Bredenbeek PJ, van Dissel JT, Visser LG. **Intradermally Administered Yellow Fever Vaccine at Reduced Dose Induces a Protective Immune Response: A Randomized Controlled Non-Inferiority Trial.** PLoS One. 2008 Apr 23;3(4).

Routledge P. **150 years of pharmacovigilance.** The Lancet. 1998 abr 18;351(9110):1200–1.

Rozenfeld S. **Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas.** Cadernos de Saúde Pública. 1998 abr;14(2):237–63.

Rozenfeld S. **Antiinflamatórios: mais evidências de efeitos cardiovasculares adversos.** Boletim de Farmacovigilância, Rio de Janeiro. 2006;(3):1.

Ruano FJ, Garcimartin MI, Vazquez de la Torre M, Blanca M, Canto G. **Desensitization of epoetin-alpha in a confirmed case of acute exanthematic pustulosis.** Allergy. 2009 Dec;64(12):1797–8.

Ryman ED. **Yellow fever: Epidemiology and prevention.** Clinical Infectious Diseases. 2007 Mar 15;44(6):850–6.

Sauvé LJ, Bettinger J, Scheifele D, Halperin S, Vaudry W, Law B. **Postvaccination thrombocytopenia in Canada.** Pediatric Infectious Disease Journal. 2010;29(6):559–61.

Scavone G, Zaccardi F, Manto A, Caputo S, Pitocco D, Ghirlanda G. **A case of chronic hepatitis C developing insulin-dependent diabetes, thyroid autoimmunity and stiff-person syndrome as complications of interferon therapy.** Diabetes Res. Clin. Pract. 2010 Aug;89(2):e36–38.

Schmöeller D, Keiserman MW, Staub HL, Velho FP, de Fátima Grohe M. **Yellow fever vaccination and Kawasaki disease.** Pediatr. Infect. Dis. J. 2009 Nov;28(11):1037–8.

Schumacher Z, Bourquin C, Heininger U. **Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland-1991-2001.** Vaccine. 2010;28(24):4059–64.

Sedaghat M, Zarei-Ghanavati S, Shokoohi S, Ghasemi A. **Panuveitis and dermal vasculitis following MMR vaccination.** East. Mediterr. Health J. 2007 Apr;13(2):470–4.

Seligman SJ. **Yellow fever virus vaccine-associated deaths in young women.** Emerging Infect. Dis. 2011 Oct;17(10):1891–3.

Senkus E, Jassem J. **Cardiovascular effects of systemic cancer treatment.** Cancer Treatment Reviews. 2011 Jun;37(4):300–11.

Senturk H, Baysal B, Tahan V, Zerdali H, Ozaras R, Tabak F, et al. **Long-Term Effect of Interferon Therapy in Patients with HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Infection.** Digestive Diseases and Sciences. 2011 Jan;56(1):208–12.

Shahmahmoodi S, Parvaneh N, Burns C, Asghar H, Mamishi S, Tabatabaie H, et al. **Isolation of a type 3 vaccine-derived poliovirus (VDPV) from an Iranian child with X-linked agammaglobulinemia.** *Virus Res.* 2008 Oct;137(1):168–72.

Shahmahmoodi S, Mamishi S, Aghamohammadi A, Aghazadeh N, Tabatabaie H, Gooya MM, et al. **Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in immunodeficient children, Iran, 1995-2008.** *Emerging Infect. Dis.* 2010 Jul;16(7):1133–6.

Shamliyan TA, Johnson JR, MacDonald R, Shaukat A, Yuan J-M, Kane RL, et al. **Systematic Review of the Literature on Comparative Effectiveness of Antiviral Treatments for Chronic Hepatitis B Infection.** *Journal of General Internal Medicine.* 2011 Mar;26(3):326–39.

Sharma HJ, Aly Oun S, Abou Bakr SS, Kapre SV, Jadhav SS, Dhere RM, et al. **No demonstrable association between the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain and aseptic meningitis in a large clinical trial in Egypt.** *Clinical Microbiology and Infection.* 2010;16(4):347–52.

Shibazaki K, Murakami T, Kushida R, Kurokawa K, Terada K, Sunada Y. **Acute disseminated encephalomyelitis associated with oral polio vaccine.** *Intern. Med.* 2006;45(20):1143–6.

Shin D, Kwon Y, Choi S, Park U, Lee J, Shin J, et al. **Accidental ten times overdose administration of recombinant human erythropoietin (rh-EPO) up to 318,000 units a day in acute myocardial infarction: Report of two cases.** *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2006 Fevereiro;98(2):222–4.

Shin SY, Lee SW, Cho YH, Shin YH. **Blood-borne transmission of the measles, mumps, and rubella vaccine virus.** *Transfusion.* 2011a Mar;51(3):663–4.

Shin SK, Pack SP, Oh J-G, Kang NK, Chang MH, Chung YH, et al. **Anti-erythropoietin and anti-thrombopoietin antibodies induced after administration of recombinant human erythropoietin.** *International Immunopharmacology.* 2011b Dezembro;11(12):2237–41.

Shneyer E, Strulov A, Rosenfeld Y. **Reduced rate of side effects associated with separate administration of MMR and DTaP-Hib-IPV vaccinations.** Israel Medical Association Journal. 2009;11(12):735–8.

Shuper A. **Suspected measles-mumps-rubella vaccine-related encephalitis: two cases.** Scand. J. Infect. Dis. 2011 Jan;43(1):75–8.

Sidibe M, Yactayo S, Kalle A, Sall AA, Sow S, Ndoutabe M, et al. **Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine among 115 HIV-infected patients after a preventive immunisation campaign in Mali.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2012;106(7):437–44.

Silva LC. **Drogas utilizadas no tratamento das hepatites crônicas. Alguns aspectos farmacológicos.** In: Silva LC, editor. Hepatites agudas e crônicas. 2.ed. São Paulo: Sarvier;1995. p.273-81.

Silva ML, Espírito-Santo LR, Martins MA, Silveira-Lemos D, Peruhype-Magalhães V, Caminha RC, et al. **Clinical and immunological insights on severe, adverse neurotropic and viscerotropic disease following 17D yellow fever vaccination.** Clin. Vaccine Immunol. 2010 Jan;17(1):118–26.

Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. **Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease.** N. Engl. J. Med. 2006 Nov 16;355(20):2085–98.

Singh AK. **The controversy surrounding hemoglobin and erythropoiesis-stimulating agents: what should we do now?** Am. J. Kidney Dis. 2008 Dec;52(6 Suppl):S5–13.

Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, Erdurman C, Bayer A, Koksall S, et al. **Safety and Effectiveness of Interferon Alpha-2a in Treatment of Patients with Behcet's Uveitis Refractory to Conventional Treatments.** Ophthalmology. 2010 Jul;117(7):1430–5.

Sockalingam S, Links PS, Abbey SE. **Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update.** *Journal of Viral Hepatitis.* 2011 Mar;18(3):153–60.

Solana García MJ, Carreño Beltrán MA, Navarro Gómez ML. [Ataxia as an adverse reaction to yellow fever vaccine]. *An Pediatr (Barc).* 2006 Nov;65(5):505–6.

Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, Vens-Cappell B, Kinzig M. **Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple subcutaneous administrations.** *Pharmacology.* 2009;83(2):122–30.

Spaëth D. [Recent advances on the use of erythropoietin in oncology]. *Bull Cancer.* 2006 May;93(5):489–93.

Spinowitz B, Germain M, Benz R, Wolfson M, McGowan T, Tang KL, et al. **A randomized study of extended dosing regimens for initiation of epoetin alfa treatment for anemia of chronic kidney disease.** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008 Jul;3(4):1015–21.

Stirling, D, Sherman, M, Strauss S. **Thalidomide a surprising recovery.** *Journal of American Pharmaceutical Association,* 1997. NS37:307-313.

Stowe J, Kafatos G, Andrews N, Miller E. **Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR.** *Arch. Dis. Child.* 2008 Feb;93(2):182–3.

Stowell CP, Jones SC, Enny C, Langholff W, Leitz G. **An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: safety analysis.** *Spine.* 2009 Nov 1;34(23):2479–85.

Sugawara T, Ohkusa Y, Taya K, Yasui Y, Wada N, Sakano M, et al. **Diarrhea as a Minor Adverse Effect Due to Oral Polio Vaccine.** *Jpn. J. Infect. Dis.* 2009 Jan;62(1):51–3.

Sugieda M, Adachi S, Inayoshi M, Masuda T, Tsubota M, Mano H, et al. **Intrafamilial**

transmission of a Sabin 1-related poliovirus in Shizuoka Prefecture, Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2006 Aug;59(4):277–8.

Sutter RW, John TJ, Jain H, Agarkhedkar S, Ramanan PV, Verma H, et al. **Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double-blind, controlled trial.** *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1682–8.

Suzano CES, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM. **The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil.** *Vaccine.* 2006 Feb 27;24(9):1421–6.

Talbot JCC, Nilsson BS. **Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry.** *Br J Clin Pharmacol.* 1998 May;45(5):427–31.

Talpur R, Demierre MF, Geskin L, Baron E, Pugliese S, Eubank K, et al. **Multicenter photopheresis intervention trial in early-stage mycosis fungoides.** *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011 Apr;11(2):219–27.

Tasanen K, Renko M, Kandelberg P, Herva R, Oikarinen A. **Childhood lichen planus after simultaneous measles-mumps-rubella and diphtheria-tetanus-pertussis-polio vaccinations.** *Br. J. Dermatol.* 2008 Mar;158(3):646–8.

Tavakoli-Tabasi S, Bagree A. **A longitudinal cohort study of mucocutaneous drug eruptions during interferon and ribavirin treatment of hepatitis C.** *J. Clin. Gastroenterol.* 2012 Feb;46(2):162–7.

Themistoklis V, Panagiotis A, Georgios N, Konstantinos S, Kaliopi P, Nikolaos G, et al. **Thyroid Dysfunction and Long-term Outcome during and after Interferon-alpha Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C.** *Annals Academy of Medicine Singapore.* 2011 Setembro;40(9):394–400.

Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. **Active and passive**

surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events: Systematic review. *Vaccine*. 2011 Jun 20;29(28):4544–55.

Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. **The safety of yellow fever vaccine 17D or 17DD in children, pregnant women, HIV+ individuals, and older persons: systematic review.** *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012 Feb;86(2):359–72.

Tinè F, Graviano D, Giannuoli G, Madonia S, Malizia G, Patti S, et al. **An open-safety study of dual antiviral therapy in real-world patients with chronic hepatitis C.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov;19(11):1113–23.

Tomer Y. **Hepatitis C and interferon induced thyroiditis.** *J. Autoimmun.* 2010 May;34(3):J322–326.

Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume MN, Lloyd A, et al. **Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis.** *CMAJ.* 2009;180(11):E62–E71.

Torrelo A, Suárez J, Colmenero I, Azorín D, Perera A, Zambrano A. **Deep morphea after vaccination in two young children.** *Pediatr Dermatol.* 2006 Oct;23(5):484–7.

Torres Borrego J, Guzmán EG. **[Safety of MMR immunization in egg-allergic children].** *An Pediatr (Barc).* 2006 May;64(5):464–7.

Tovey MG, Lallemand C. **Safety, tolerability, and immunogenicity of interferons.** *Pharmaceuticals.* 2010;3(4):1162–86.

Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VRF, Winge A. **Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk.** *J Pediatr (Rio J).* 2011 Jun 8;87(3):269–72.

Tran HA. **The swinging thyroid in hepatitis C infection and interferon therapy.** *QJM.* 2010

Mar;103(3):187–91.

Transfusion-related transmission of yellow fever vaccine virus--California, 2009. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2010 Jan 22;59(2):34–7.

Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding - Brazil, 2009. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2010 Feb 12;59(5):130–2.

Trninic S, Bajraktarevic A. **Adverse reactions in estimation of MMR vaccination validation in Bosnian population.** Medicinski arhiv. 2009;63(4):228–30.

Tsintis P, La Mache E. **Cioms and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management: overview and implications.** Drug Saf. 2004;27(8):509–17.

Turban E, Wetherbe JC, McLean E. **Tecnologia da Informação para Gestão.** 3. Ed. Porto Alegre: Bookman; 2004.

Vargas Batista A, Mendoza I, Uranga R, González A, Martínez L, Caballero I, et al. **Efficacy and safety of ior@EPOCIM for chemotherapy- or radiotherapy-induced anemia in pediatric cancer patients.** Medice Review. 2010;12(3):27–31.

Vaz P. **Mídia, moralidade e fatores de risco em saúde.** Cad Saude Publica .2009; 25(3): 472-3.

Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, Cavassini M, Mossdorf E, Schmid P, et al. **Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients.** Clinical Infectious Diseases. 2009;48(5):659–66.

Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy. The Lancet. 2004 Oct 9;364(9442):1287–8.

Voors AA, Belonje AMS, Zijlstra F, Hillege HL, Anker SD, Slart RHJA, et al. **A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction.** European Heart Journal.

2010;31(21):2593–600.

Waggie Z, Geldenhuys H, Sutter RW, Jacks M, Mulenga H, Mahomed H, et al. **Randomized trial of type 1 and type 3 oral monovalent poliovirus vaccines in newborns in Africa.** *J. Infect. Dis.* 2012 Jan 15;205(2):228–36.

Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. **Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização.** *Revista de Saúde Pública.* 2011;45(1):173–84.

Walsh G. **Biopharmaceutical benchmarks 2010.** *Nat Biotechnol.* 2010;28(9):917–24.

Wang X-L, Mu Y-M, Lu Z-H, Lu J-M, Dou J-T, Pan C-Y. **Type 1 diabetes caused by interferon alpha-2alpha in polycythemia vera therapy.** *Diabetes Care.* 2010 Nov;33(11):e141.

Wenzel F, Gruber W, Giers G. **Alteration of serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis C under interferon therapy.** *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2010;44(2):137–44.

Westin SN, Skinner EN, Jonsson Funk M, Gehrig PM, Van Le L. **Incidence of symptomatic deep venous thrombosis with epoetin alfa or darbepoetin alfa treatment of anemia in patients with ovarian or primary peritoneal cancer.** *Gynecol. Oncol.* 2007 May;105(2):414–7.

Whittembury A, Ramirez G, Hernández H, Ropero AM, Waterman S, Ticona M, et al. **Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru.** *Vaccine.* 2009 Oct 9;27(43):5974–81.

WHO (*World Health Organization*). **Supplementary Information on Vaccine Safety. Part 2: Background Rates of Adverse Events Following Immunization.** . Geneva; 2000 [capturado 15 jun 2013]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_V&B_00.36.pdf

_____. **Practical Handbook On The Pharmacovigilance Of Antiretroviral Medicines.** Geneva; 2009.

_____. **Joining the WHO Programme for International Drug Monitoring** [online]. Geneva; 2010 [capturado 15 maio 2013]. Disponível em: <http://who-umc2010.phosdev.se/graphics/24730.pdf>.

_____. **Introduction to the WHO Programme for International Drug Monitoring** [online]. Geneva; 2013 [capturado 15 maio 2013]. Disponível em: <http://who-umc2010.phosdev.se/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>

Winqvist E, Julian JA, Moore MJ, Nabid A, Sathya J, Wood L, et al. **Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of epoetin alfa in men with castration-resistant prostate cancer and anemia.** J. Clin. Oncol. 2009 Feb 1;27(4):644–6.

Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, et al. **Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia.** J. Clin. Oncol. 2007 Mar 20;25(9):1027–32.

Yapanoglu T, Kocaturk H, Aksoy Y, Alper F, Ozbey I. **Long-term efficacy and safety of interferon-alpha-2B in patients with mumps orchitis.** Int Urol Nephrol. 2010 Dec;42(4):867–71.

Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, Tuncer A, Kalayci O, Sackesen C. **Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk.** Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2011;100(8):e94–e96.

Yurut-Caloglu V, Caloglu M. **Treatment of anemia by recombinant human erythropoietin in cancer patients undergoing radiotherapy.** Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2008 Dezembro;4(4):199–207.

Zanoni G, Puccetti A, Dolcino M, Simone R, Peretti A, Ferro A, et al. **Dextran-specific IgG**

response in hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008 Dec;122(6):1233–5.

Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, Fergusson DA. **Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials.** *CMAJ.* 2007;177(7):725–34.

Zheng W-L, Zhang G-S, Shen J-K, Pei M-F, Peng H-L, Xu M. **Acquired factor VIII inhibitor as presentation of chronic myelogenous leukemia during interferon-alpha therapy.** *Thromb. Res.* 2011 Aug;128(2):202–3.

8-ANEXOS

Tabela 8.1- Estratégia de busca para as vacinas e biofármacos realizadas no *MEDLINE*.

"yellow fever vaccine/adverse effects"[MeSH Terms] AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND ("2006"[PDat] : "2012"[PDat]))
"measles mumps rubella vaccine/adverse effects"[MeSH Terms] AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND ("2006"[PDat] : "2012"[PDat]))
(("haemophilus vaccines/adverse effects"[MeSH Terms])) AND "type b" AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND ("2006"[PDat] : "2012"[PDat]))
(((((diphtheria tetanus pertussis vaccine[MeSH Terms])) AND ("haemophilus vaccines/adverse effects"[MeSH Terms]))) AND "type b" AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND ("2006"[PDat] : "2012"[PDat]))
"poliovirus vaccines/adverse effects"[MeSH Terms] AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND ("2006"[PDat] : "2012"[PDat]))
("meningococcal vaccines/adverse effects"[MeSH Terms]) AND (((("serogroup a") OR "serogroup c")) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND ("2006"[PDat] : "2012"[PDat]))
(("erythropoietin/adverse effects"[MeSH Terms])) AND ("epoetin alpha" OR "erythropoietin alpha" OR "erythropoietin-alpha") AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND ("2006"[PDat] : "2012"[PDat]))
"interferon alpha/adverse effects"[MeSH Terms] AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])) AND ("2006"[PDat] : "2012"[PDat]))

Tabela 8.2- Estratégia de busca para as vacinas e biofármacos realizadas na *WEB OF SCIENCE*.

(TITLE-ABS-KEY("yellow fever") AND TITLE-ABS-KEY(vaccin*) AND TITLE-ABS-KEY("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*")) AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2007) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2006)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "Portuguese") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "Spanish"))
TITLE-ABS-KEY("measles mumps rubella" AND vaccin* AND ("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*")) AND PUBYEAR > 2005 AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2007) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2006)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "French") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "Spanish"))
(TITLE-ABS-KEY("haemophilus type b vaccin*" OR "haemophilus vaccin*") AND TITLE-ABS-KEY("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*")) AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2007) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2006)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "French"))
(TITLE-ABS-KEY("diphtheria tetanus pertussis" AND "haemophilus type b vaccin*" OR "haemophilus vaccin*") AND TITLE-ABS-KEY("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*")) AND PUBYEAR > 2005 AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2007) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2006)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English"))
TITLE-ABS-KEY(meningococc* AND vaccin* AND ("serogroup a" AND "serogroup c")) AND ("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*") AND PUBYEAR > 2005
TITLE-ABS-KEY(poliovirus AND vaccin* AND ("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*")) AND PUBYEAR > 2005 AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2007) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2006)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English"))
(TITLE-ABS-KEY(erythropoietin OR "epoetin alfa" OR "erythropoietin alfa" OR "erythropoietin-alfa") AND TITLE-ABS-KEY("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*")) AND PUBYEAR > 2005 AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2007) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2006)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "French"))
(TITLE-ABS-KEY(interferon alpha) AND TITLE-ABS-KEY("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*")) AND PUBYEAR > 2005 AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "French") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "Portuguese") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "Spanish"))

Tabela 8.3- Estratégia de busca para as vacinas e biofármacos realizadas no *SCOPUS*.

Topic=("yellow fever") AND Topic=(vaccin*) AND Topic=("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*") Refined by: Languages=(ENGLISH OR FRENCH OR PORTUGUESE) AND Publication Years=(2011 OR 2008 OR 2009 OR 2007 OR 2006 OR 2012 OR 2010)
Topic= ("measles mumps rubella") AND Topic=(vaccin*) AND Topic=("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*") Refined by: Languages=(ENGLISH OR FRENCH OR PORTUGUESE) AND Publication Years=(2011 OR 2007 OR 2006 OR 2012 OR 2010 OR 2009 OR 2008)
Topic=(haemophilus OR "haemophilus type b") AND Topic=(vaccin*) AND Topic=("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*") Refined by: Languages=(ENGLISH OR FRENCH) AND Publication Years=(2011 OR 2008 OR 2009 OR 2010 OR 2012 OR 2007 OR 2006)
Topic= ("diphtheria tetanus pertussis") AND Topic=(vaccin*) AND Topic=("haemophilus type b" OR haemophilus) AND Topic=("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*")
Topic=(meningococc*) AND Topic=(vaccin*) AND Topic=(("serogroup a" AND "serogroup c")) AND Topic=(("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*"))
Topic=(poliovirus) AND Topic=(vaccin*) AND Topic=("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*") Refined by: Languages=(ENGLISH OR FRENCH OR SPANISH) AND Publication Years=(2011 OR 2006 OR 2007 OR 2010 OR 2008 OR 2009 OR 2012)
Topic=(erythropoietin OR "epoetin alfa" OR "erythropoietin alfa" OR "erythropoietin-alfa") AND Topic=("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*") Refined by: Publication Years=(2011 OR 2009 OR 2007 OR 2012 OR 2008 OR 2006 OR 2010) AND Languages=(ENGLISH OR SPANISH OR FRENCH OR PORTUGUESE)
Topic=("interferon alpha") AND Topic=("adverse effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "side effect*" OR "adverse event*") Refined by: Languages=(ENGLISH OR FRENCH OR PORTUGUESE OR SPANISH) AND Publication Years=(2011 OR 2010)

Tabela 8.4- Estratégia de busca para as vacinas e biofármacos realizadas na *LILACS*.

"YELLOW FEVER vaccine" [Subject descriptor] or "yellow fever" AND vaccine [Words]
"MEASles-mumps-rubella vaccine" [Subject descriptor] or "measles-mumps-rubella" [Words] and vaccine [Words]
"HAEMOPhilus influenzae type b" [Subject descriptor] and vaccine [Words]
"DIPHTHERIA-pertussis-tetanus vaccine" [Subject descriptor] and "HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B" [Subject descriptor] and vaccine [Words]
"POLIOVIRUS vaccines" [Subject descriptor]
"MENINGOCoccus, serogroup a" [Subject descriptor] and "MENINGOCoccus, serogroup c" [Subject descriptor] and vaccine [Words]
"MENINGOCoccal vaccines" [Subject descriptor] and "serogroup c" [Subject descriptor] and "serogroup a"
"ERYTHROPOIETIN" [Subject descriptor] or "epoetin alfa" [Words] or "erythropoietin alfa" [Words]
"INTERFERon alfa" [Subject descriptor]

