

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

**“A situação vacinal das crianças que  
apresentaram eventos adversos com vacina  
tetravalente no município de Belém-PA,  
2008”**

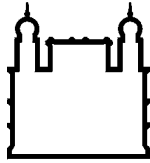
*por*

***Tânia Suely da Cruz Paiva***

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre  
Modalidade Profissional em Saúde Pública.*

*Orientador principal: Prof. Dr. André Reynaldo Santos Périssé  
Segundo orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho*

*Rio de Janeiro, abril de 2011.*



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



*Esta dissertação, intitulada*

***“A situação vacinal das crianças que  
apresentaram eventos adversos com vacina  
tetravalente no município de Belém-PA,  
2008”***

*apresentada por*

***Tânia Suely da Cruz Paiva***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes  
membros:*

Prof. Dr. Ricardo Pereira Igreja  
Prof. Dr. José Fernando de Souza Verani  
Prof. Dr. André Reynaldo Santos Périssé – Orientador principal

*Dissertação defendida e aprovada em 18 de abril de 2011.*

*À minha família, em especial, Joana, Maria e Moisés pelo apoio, dedicação e incentivo que me passaram durante as etapas deste trabalho.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, que através de seus intermediários, amigos espirituais e terrenos, me fortaleceu e me inspirou durante a elaboração e finalização deste trabalho.

Ao Professor André Périssé, por ter me dedicado sua atenção, compreensão e incentivo durante a construção de minha dissertação.

Ao Professor Luiz Camacho, pela sua experiência, acompanhamento e orientação.

A todos que, de alguma forma, me ajudaram, às vezes sem perceberem ou de repente nem foram percebidos, ou que simplesmente torceram para que eu conseguisse alcançar esse desfecho com êxito, sintam-se aqui fazendo parte dessa contribuição.

“Muito Obrigada!”

## **RESUMO**

Alguns estudos que tem acompanhado a utilização da vacina tetravalente na rotina do PNI desde 2002 observaram uma incidência maior de eventos adversos associados à mesma em comparação com as demais vacinas do calendário vacinal. Este estudo teve como objetivo conhecer a situação vacinal das crianças que apresentaram eventos adversos após vacinação de tetravalente na rede pública do município de Belém no ano de 2008. Foi realizado um estudo transversal. A população estudada foi a de menores de um ano que apresentaram eventos adversos após vacinação tetravalente. Foram analisadas variáveis relacionadas às características sócio-econômicas dos responsáveis, à situação vacinal das crianças participantes e aos eventos adversos após a vacina. Verificou-se que 33,3% das crianças participantes apresentaram algum atraso no esquema vacinal, e os principais motivos do atraso foram o esquecimento por parte da mãe (22,8%) e a falta de orientação dos profissionais de saúde (13,7%). Concluiu-se que tais motivos podem indicar falhas na atenção primária em saúde no que se refere ao controle de doenças que, atualmente, são preveníveis por vacinação, assim, presume-se que tenham ocorrido oportunidades perdidas de vacinar estas crianças.

**Palavras chave:** vacina, vacina DTP-Hib, eventos adversos, sistema de vigilância

## **ABSTRACT**

Some studies that have accompanied the use of the tetravalent vaccine in routine PNI since 2002, observed a higher incidence of adverse events associated with it in comparison with other vaccines in the immunization schedule. This study aimed to ascertain the vaccination status of children experiencing adverse events following vaccination of tetravalent in public in the municipality of Belém in 2008. We conducted a cross sectional study. The study population was younger than one year after experiencing adverse events tetravalent vaccine. We analyzed variables related to socioeconomic characteristics of those responsible, the vaccination status of children participating and adverse events after vaccination. It was found that 33.3% of participating children showed some delay in the vaccination scheme, and the main reason for the delay were forgotten by the mother with 22,8% and lack of guidance from health professionals 13,7%. It was concluded that these grounds may indicate flaws in the primary health care in relation to the control of diseases that today are preventable by vaccination, thus presumed to have been missed opportunities to vaccinate these children.

**Key words:** vaccine, DTP-Hib vaccine, adverse events, surveillance system

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b>	11
1.1 – Evolução da vacina DTP para Tetravalente ou DTP/Hib	11
1.2 – Esquema vacinal básico da criança entre os anos de 2008 e 2010	12
1.3 – Cobertura vacinal em menores de um ano em 2008	15
1.4 – Situação das doenças preveníveis pela vacina tetravalente em 2008	16
1.5 – Sistema de vigilância dos Eventos Adversos Pós Vacinais (EAPV) no município de Belém	20
1.6 – Reatogenicidade, imunogenicidade e segurança da vacina DTP/Hib	22
1.7 – Eventos adversos associados à vacina tetravalente	23
1.8 – Impacto dos Eventos Adversos Pós Vacinais na população	26
<b>2 – JUSTIFICATIVA</b>	28
<b>3 – OBJETIVOS</b>	30
3.1 – Objetivo Geral	30
3.2 – Objetivos Específicos	30
<b>4 – MATERIAL E MÉTODO</b>	31
4.1 – População de estudo	31
4.2 – Delineamento do estudo	31
4.3 – Elegibilidade	31
4.4 – Desenvolvimento do estudo	32
4.5 – Análise dos dados	34
4.6 – Ética	34
<b>5 – RESULTADOS</b>	35
<b>6 – DISCUSSÃO</b>	42
<b>7 – CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES</b>	47
<b>8 – REFERÊNCIAS</b>	49
<b>9 – ANEXOS</b>	53

## LISTA DE QUADROS, TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

Quadro 1. Calendário básico de vacinação da criança do Ministério da Saúde 2010	14
Figura 1. Cobertura vacinal em crianças menores de um ano no município de Belém no período de 2008.	16
Gráfico 1. Coeficiente de incidência da difteria e cobertura vacinal pela DTP. Brasil, 1990-2008.	17
Gráfico 2. Coeficiente de incidência da coqueluche e cobertura vacinal pela DTP. Brasil, 1990-2008.	18
Gráfico 3. Número de casos e coeficiente de incidência de tétano acidental. Brasil, 2000-2008.	19
Quadro 2. Fluxograma de informações (Belém)	22
Tabela 1. Distribuição das características sócio-econômicas das crianças participantes do estudo e dos responsáveis legais entrevistados. Município de Belém, 2010.	36
Tabela 2. Distribuição da situação do esquema vacinal das crianças participantes do estudo. Município de Belém, 2010.	37
Tabela 3. Distribuição das características relacionadas aos eventos adversos ocorridos após vacinação com tetravalente nas crianças participantes do estudo. Município de Belém, 2008.	39
Tabela 4. Distribuição dos eventos adversos mais frequentes após vacinação com tetravalente, segundo o intervalo de tempo entre a aplicação da vacina e o início dos sintomas. Município de Belém, 2008.	41



## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ABES – Agente do Bem Estar Social

ACS – Agente Comunitário de Saúde

BCG – Bacilo de Calmette e Guérin, usado como vacina contra a tuberculose

BCG-ID – Vacina BCG (Bacilo de Calmette e Guérin) de aplicação intradérmica

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CGPNI – Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CRIE – Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais

CRS – Centro Regional de Saúde

DEPI – Departamento de Epidemiologia

DEVS – Departamento de Vigilância à Saúde

dT – Vacina contra Difteria e Tétano (dupla adulto)

DT – Vacina contra Difteria e Tétano (dupla infantil)

DTP – Vacina Tríplice Bacteriana Clássica ou Celular contra Difteria, Tétano e pertussis (*Bordetella pertussis* – bactéria causadora da coqueluche)

DTPa – Vacina DTP com pertussis acelular

DTP-Hib – Vacina tetravalente contra Difteria, Tétano, pertussis (coqueluche) e infecção por *Haemophilus influenzae* tipo b

DVE – Departamento de Vigilância Epidemiológica.

EAPV – Evento Adverso Pós Vacinal

ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública

FA – Vacina contra Febre Amarela

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

GSK – Laboratório GlaxoSmithKline

HEP B – Vacina contra Hepatite B

EHH – Episódio Hipotônico Hiporresponsivo

Hib – Vacina contra a infecção pela bactéria *Haemophilus influenzae* tipo b

PNI – Programa Nacional de Imunizações

SCR – Vacina Tríplice Viral contra sarampo, caxumba e rubéola

SESMA – Secretaria Municipal de Saúde

SESPA – Secretaria Estadual de Saúde Pública

SI – API – Sistema de Apuração de Imunobiológicos

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

SUS – Sistema Único de Saúde

SV- EAPV – Sistema de Vigilância dos Eventos Adversos Pós Vacinais

TETRA – Vacina Tetravalente

TT – Vacina Antitetânica

UBS – Unidade Básica de Saúde

VOP – Vacina Oral contra a Poliomielite

VORH – Vacina Oral contra Rotavírus Humano

## 1– INTRODUÇÃO

### 1.1 – Evolução da vacina DTP para Tetravalente ou DTP/Hib

A primeira vacina contra difteria, tétano e coqueluche, conhecida como tríplice bacteriana ou DTP (vacina contendo toxóides de difteria e tétano e suspensão de células inteiras de *Bordetella pertussis* inativada, agente etiológico da coqueluche), passou a ser aplicada de forma combinada em meados dos anos 40<sup>1,2,3,4</sup>, sendo recomendada na rotina de vacinação infantil desde 1951 pela Academia Americana de Pediatria<sup>5,6</sup>. A DTP tem contribuído para a redução da incidência mundial de tais doenças graças à sua ampla utilização no mundo<sup>1,7</sup>.

No Brasil, a vacina DTP também começou a ser usada no início dos anos 50<sup>8</sup>, sendo produzida e distribuída pelo Instituto Butantan desde 1992<sup>9</sup>. O esquema básico era iniciado aos dois meses de idade e recomendado em três doses no primeiro ano de vida, com intervalo ideal de 60 dias entre cada dose, dando seguimento com um reforço aos 15 meses. Um segundo reforço de DTP era recomendado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), antes de 1998, para crianças na faixa etária de 4 a 6 anos. Tal reforço foi retirado do calendário vacinal em 1999, retornando em 2004 por nova decisão do PNI<sup>1,8</sup>.

A partir de 1999 a vacina DTP passou a ser usada, simultaneamente, com a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib – vacina contra doenças invasivas como pneumonias, meningites, sepse, entre outros, causadas por esse agente), porém em soluções separadas, aplicadas em locais diferentes. A vacina contra o Hib inicialmente era destinada à população menor de dois anos de idade, tendo sido em 2000 estendida aos menores de cinco anos<sup>1,8</sup>.

Em 2002, as vacinas DTP e Hib começaram a ser administradas por meio de injeção única, sendo produzidas em frascos separados através de parceria entre Biomanguinhos (componente Hib - liófilo) e o Instituto Butantan (componente DTP - diluente) e misturadas no momento da aplicação, compondo, assim, a vacina **tetravalente ou DTP/Hib** (vacina combinada contra difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenzae* tipo b)<sup>8,9</sup>. Em 2009, essa vacina começou a ser distribuída em um único frasco de apresentação líquida sem precisar de diluição (laboratório Novartis Vaccines/Chiron).

A DTP/Hib é recomendada pelo PNI aos menores de um ano, numa dose de 0,5 ml aplicada por via intramuscular (vasto lateral da coxa) aos dois, quatro e seis meses de idade. Atualmente a vacina tríplice bacteriana (DTP) é indicada apenas para os reforços e/ou complementação de esquema em crianças a partir de um ano, sendo o primeiro reforço aos 15 meses e o segundo entre quatro e seis anos<sup>8,10,11</sup>(Quadro 1).

## **1.2 – Esquema vacinal básico da criança entre os anos de 2008 e 2010**

No ano de 2008 faziam parte do calendário vacinal da criança, conforme indicação do PNI, as seguintes vacinas:

A partir do nascimento, sendo recomendada a administração o mais precoce possível, da BCG Intradérmica (BCG-ID), em dose única, e da hepatite B, em três doses, sendo os intervalos de trinta dias, entre a primeira e a segunda doses, e de cento e oitenta dias, entre a primeira e a terceira doses; Vacina oral contra a poliomielite (VOP) e tetravalente, ambas com esquema de três doses com início aos dois meses, a segunda dose aos quatro e a terceira dose aos seis meses de idade, sendo os intervalos de sessenta dias entre as doses; Vacina oral de rotavírus humano (VORH), com esquema de duas doses com início aos dois meses e a segunda dose aos quatro meses com intervalo de sessenta dias entre as doses.

No entanto, é possível administrar a primeira dose da vacina oral de rotavírus humano a partir de um mês e quinze dias até três meses e sete dias, assim como a segunda dose, a partir de três meses e sete dias a cinco meses e quinze dias. Nestes casos, o intervalo mínimo preconizado entre a primeira e a segunda dose é de quatro semanas.

A partir de nove meses, dose inicial com a vacina contra febre amarela. Em casos de surtos a idade deve ser antecipada para seis meses, indicada aos residentes ou viajantes para as seguintes áreas: estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal e Minas Gerais e alguns municípios do Piauí, Bahia, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Se viajar para áreas de risco, vacinar contra febre amarela dez dias antes da viagem.

Vacina tríplice viral dose única a partir de doze meses. Aos quinze meses reforço com vacina oral contra poliomielite e primeiro reforço com DTP. Entre quatro a

seis anos reforço com tríplice viral e segundo reforço de DTP e aos dez anos de idade reforço com a vacina contra febre amarela<sup>11</sup>.

No calendário vacinal de 2010, conforme Portaria 3.318 de 28 de outubro de 2010, foi alterada a definição quanto ao número de doses da vacina tríplice viral, porém permanecendo os mesmos períodos, ou seja, 1ª dose (12 meses) e 2ª dose (quatro a seis anos) e para a vacina contra a febre amarela descrita uma dose de reforço a cada 10 anos após a data da última dose<sup>12</sup> (Quadro 1).

Ainda em 2010 foram introduzidas no calendário vacinal da criança mais duas vacinas, destinadas aos menores de dois anos: a vacina pneumocócica 10 conjugada, que protege contra pneumonia, otite, meningite e outras doenças invasivas causadas por *Streptococcus pneumoniae* ou pneumococo, esquema de três doses, respectivamente, aos dois, quatro e seis meses com intervalo de sessenta dias entre as doses e a vacina meningocócica c conjugada, a qual protege contra doenças invasivas causadas pela bactéria *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C, esquema de duas doses, respectivamente, aos três e cinco meses com intervalo de sessenta dias entre as doses. É recomendado um reforço para estas vacinas, preferencialmente, entre doze e quinze meses de idade<sup>12</sup> (Quadro 1).

Quadro 1. Calendário básico de vacinação da criança do Ministério da Saúde 2010.

IDADE	VACINA	DOSE	DOENÇAS EVITADAS
Ao nascer	<b>BCG-ID</b> <sup>(1)</sup> vacina BCG	Dose única	Formas graves da tuberculose (principalmente nas formas miliar meníngea)
	<b>Hepatite B</b> <sup>(2)</sup> vacina hepatite B (recombinante)	1ª dose	Hepatite B
1 mês	<b>Hepatite B</b> <sup>(2)</sup> vacina hepatite B (recombinante)	2ª dose	Hepatite B
2 meses	<b>Tetravalente (DTP + Hib)</b> <sup>(3)</sup> vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	1ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	<b>Vacina oral poliomielite (VOP)</b> <sup>(4)</sup> vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
	<b>Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH)</b> <sup>(5)</sup> vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)		Diarreia por rotavírus
	<b>Vacina pneumocócica 10 (conjugada)</b> <sup>(6)</sup>		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i>
3 meses	<b>Vacina Meningocócica C (conjugada)</b> <sup>(7)</sup> vacina meningocócica C (conjugada)	1ª dose	Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
4 meses	<b>Tetravalente (DTP + Hib)</b> <sup>(3)</sup> vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	2ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	<b>Vacina oral poliomielite (VOP)</b> <sup>(4)</sup> vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
	<b>Vacina oral de rotavírus humano (VORH)</b> <sup>(5)</sup> vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)		Diarreia por rotavírus
	<b>Vacina pneumocócica 10 (conjugada)</b> <sup>(6)</sup> vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i>
5 meses	<b>Meningocócica C (conjugada)</b> <sup>(7)</sup> vacina meningocócica C (conjugada)	2ª dose	Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
6 meses	<b>Hepatite B</b> <sup>(2)</sup> vacina hepatite B (recombinante)	3ª dose	Hepatite B
	<b>Vacina oral poliomielite (VOP)</b> <sup>(4)</sup> vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
9 meses	<b>Tetravalente (DTP + Hib)</b> <sup>(3)</sup> vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)		Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.
	<b>Vacina pneumocócica 10 (conjugada)</b> <sup>(6)</sup> vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i> .
9 meses	<b>Febre amarela</b> <sup>(8)</sup> vacina febre amarela (atenuada)	Dose inicial	Febre amarela
12 meses	<b>Tríplice viral (SCR)</b> <sup>(9)</sup> vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada)	1ª dose	Sarampo, caxumba e rubéola
	<b>Vacina pneumocócica 10 (conjugada)</b> <sup>(6)</sup> vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)	Reforço	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i>
15 meses	<b>Tríplice bacteriana (DTP)</b> vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i>	1º reforço	Difteria, tétano, coqueluche
	<b>Vacina oral poliomielite (VOP)</b> <sup>(4)</sup> vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada)	Reforço	Poliomielite ou paralisia infantil
	<b>Meningocócica C (conjugada)</b> <sup>(7)</sup> vacina meningocócica C (conjugada)		Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
4 anos	<b>Tríplice bacteriana (DTP)</b> vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i>	2º reforço	Difteria, tétano, coqueluche
	<b>Tríplice viral (SCR)</b> <sup>(9)</sup> vacina sarampo, caxumba e rubéola	2ª Dose	Sarampo, caxumba e rubéola
10 anos	<b>Febre amarela</b> <sup>(8)</sup> vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela

### 1.3 – Cobertura vacinal em menores de um ano em 2008

O termo cobertura vacinal é designado como a percentagem da população que foi vacinada em um determinado período (mês, trimestre, semestre, ano). Pode ser calculada para cada vacina, dose, número de doses completadas (terceiras doses de tetravalente, DTP, hepatite B, contra poliomielite), como também por grupo etário e áreas geográficas. É necessário ter informações sobre a população alvo e sobre o número de vacinados nessa população a fim de se conhecer o percentual de vacinação. O percentual de cobertura vacinal pode ser calculado, utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{Cobertura vacinal} = \frac{\text{Número de vacinados no grupo etário com determinada vacina}}{\text{Número de pessoas no grupo etário}} \times 100$$

As coberturas vacinais em menores de um ano devem ser vistas com mais atenção à medida que não sejam alcançadas elevadas proporções nesse grupo e proporcionem o acúmulo de suscetíveis no grupo etário de um a quatro anos completos. Vale ressaltar que para as vacinas com esquema de mais de uma dose (VOP, tetravalente hepatite B, VORH) a criança só pode ser considerada vacinada se o esquema for completado com a aplicação do total de doses recomendadas.

A avaliação da cobertura vacinal pode ser feita pela análise de informações obtidas no sistema de registro dos serviços de saúde (método administrativo), pois há disponibilidade da maioria dos dados, sendo por isso esse método o mais utilizado.

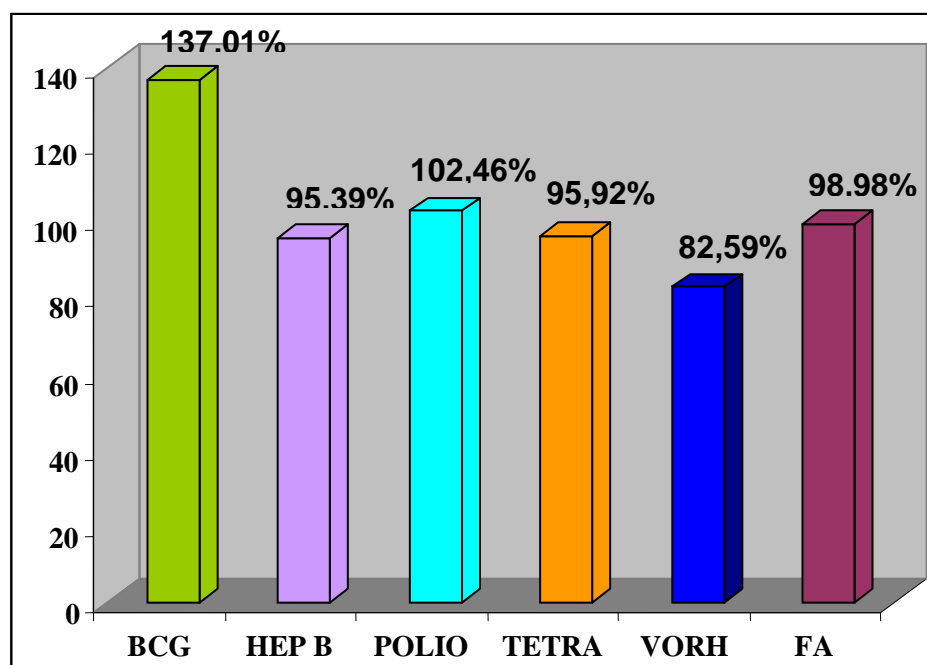
O percentual de cobertura necessário para interromper a cadeia de transmissão de uma doença depende do grau de eficácia da vacina e das características de cada doença, por isso o programa de vacinação objetiva o alcance das coberturas em níveis mínimos necessários para a quebra da cadeia epidemiológica das doenças imunopreveníveis.

De acordo com o PNI, os níveis mínimos para se atingir a cobertura ideal para cada vacina são os seguintes: para a vacina contra febre amarela (100% dos suscetíveis); tetravalente, hepatite B, VOP e tríplice viral ( $\geq 95\%$  dos suscetíveis); BCG e VORH ( $\geq 90\%$  dos suscetíveis)<sup>13</sup>.

A meta estimada em 2008 no município de Belém para vacinação em menores de um ano foi de 24.071 crianças; Foram vacinadas 32.979 com BCG, o que resultou em uma cobertura vacinal de 137,01%; 22.962 com hepatite B (95,39%); 24.662 com

pólio oral (102,46%), 23.090 com tetravalente (95,92%); 19.880 com VORH (82,59%) e 23.825 com febre amarela (98,98%) (Figura 1).

**Figura 1. Cobertura vacinal em crianças menores de um ano no município de Belém no período de 2008.**



Fonte: (SI-API/SESPA)

#### **1.4 – Situação epidemiológica das doenças preveníveis pela vacina tetravalente em 2008**

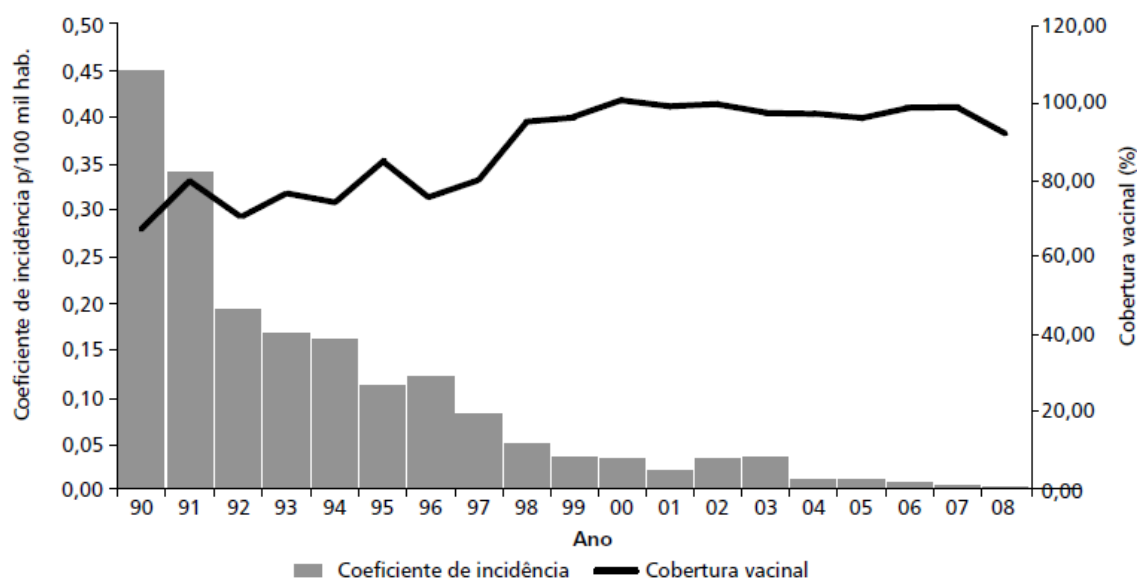
As vacinas tem se tornado cada vez mais seguras e eficazes, contribuindo para o alcance de elevadas coberturas vacinais e, conseqüentemente, para a erradicação ou diminuição de doenças que em épocas passadas eram causas comuns de seqüelas graves ou de morte na população. Assim, desde a instituição do Programa Nacional de Imunização, em 1973, pode se observar um declínio na incidência de certas doenças como a difteria, o tétano, a coqueluche, quando a vacina DTP passou a ser preconizada para crianças menores de 7 anos (embora as coberturas vacinais iniciais não fossem elevadas), bem como mais recentemente de infecções provocadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, atualmente preveníveis pela vacina tetravalente.

Assim, observa-se uma diminuição progressiva no número de casos de difteria notificados no Brasil, provavelmente em decorrência do aumento da utilização da vacina DTP, cuja cobertura vacinal passou de 66%, em 1990, para mais de 98%, em 2007. Em 1990, foram notificados 640 casos de difteria, com coeficiente de incidência



de 0,45/100.000 habitantes. Em 2000, registrou-se 58 casos (coeficiente de incidência de 0,03/100.000 habitantes). Nos anos seguintes, o número de casos não excedeu 50 por ano, mantendo-se o mesmo coeficiente de incidência de 0,03/100 mil habitantes. Em 2008, foram confirmados apenas sete casos com coeficiente de incidência de 0,003/100.000 habitantes (Gráfico 1), um caso da doença evoluiu para óbito<sup>14</sup>.

**Gráfico 1. Coeficiente de incidência da difteria e cobertura vacinal pela DTP. Brasil, 1990-2008.**



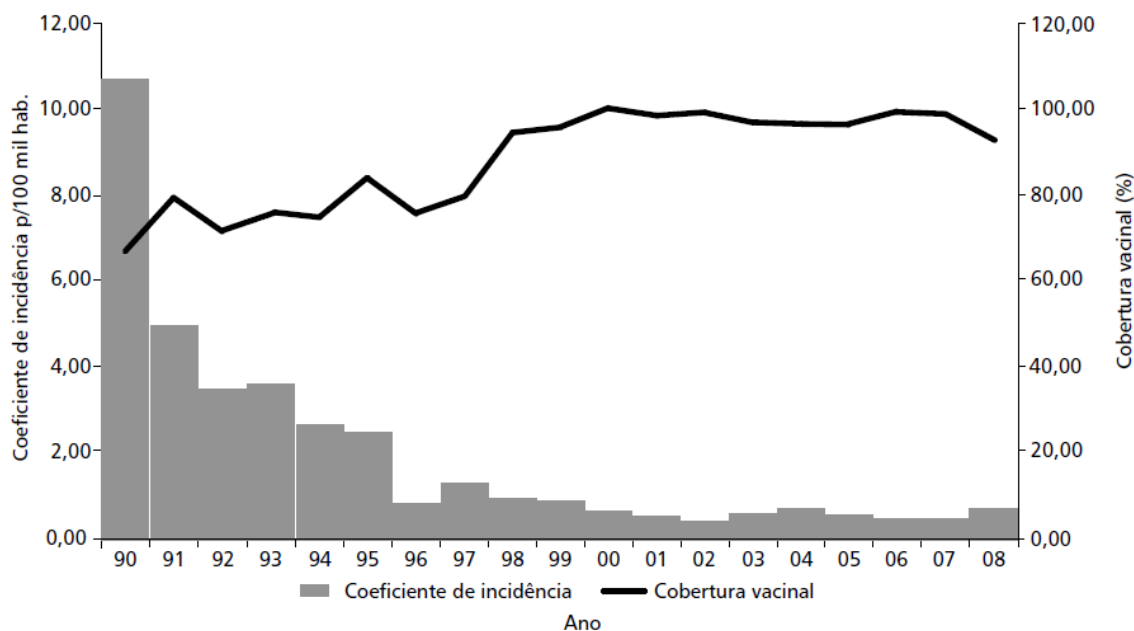
Fonte: SVS/MS

A coqueluche também já apresentou morbidade elevada no país, sendo notificados mais de 40 mil casos por ano no início da década de 80 e o coeficiente de incidência superior à 30/100.000 habitantes. Este número foi reduzido rapidamente a partir de 1983, mantendo uma tendência decrescente, desde então. Em 1990, foram notificados 15.329 casos, resultando em um coeficiente de incidência de 10,64/100.000 habitantes. Em 1995, foram registrados 3.798 casos (coeficiente de incidência de 2,44/100.000 habitantes), a partir de então, o número de casos ao ano não ultrapassou 2.000, mantendo-se um coeficiente de incidência em torno de 1/100.000 habitantes. Em 2008, foram confirmados 1.344 casos no ano, obtendo-se um coeficiente de incidência de 0,71/100 mil habitantes (Gráfico 2).

Com a elevação da cobertura vacinal a partir dos anos 90, principalmente a partir de 1998, houve importante modificação no perfil epidemiológico desta doença (Gráfico

2). Entretanto, nos últimos anos, vem sendo registrado surtos de coqueluche, principalmente em populações indígenas<sup>14</sup>.

**Gráfico 2. Coeficiente de incidência da coqueluche e cobertura vacinal pela DTP. Brasil, 1990-2008.**



Fonte: SVS/MS

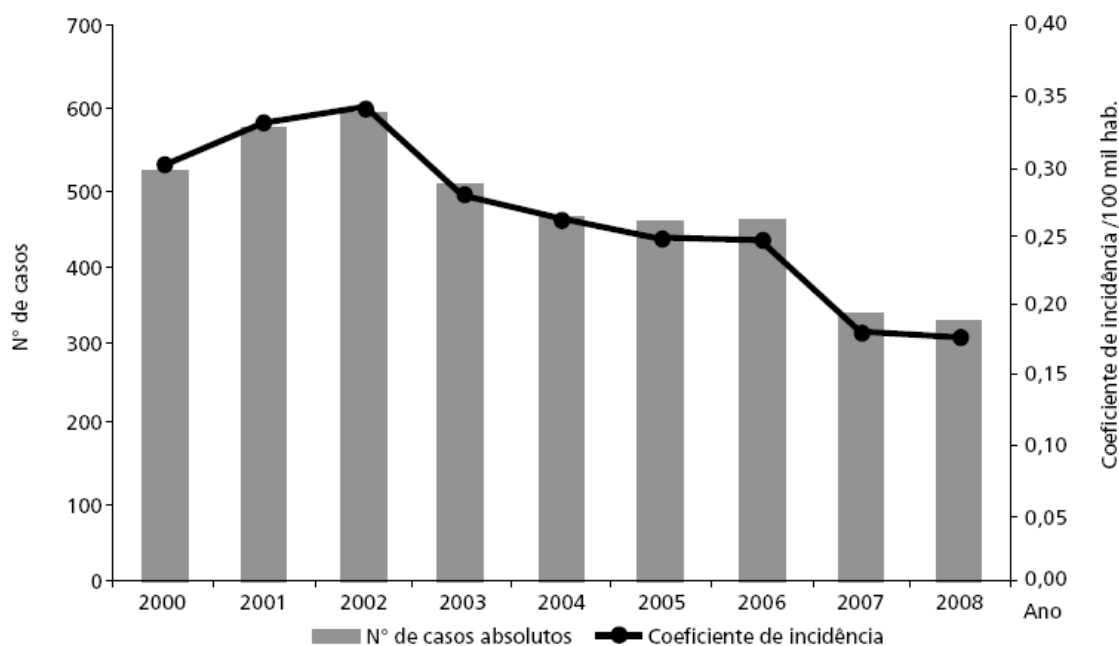
O tétano ainda se constitui em um problema de saúde pública em áreas onde os níveis de desenvolvimento humano e cobertura vacinal são inadequados. No entanto, houve redução significativa na incidência de tétano neonatal (TNN), particularmente na região das Américas, após a implementação de uma política mundial de eliminação dessa doença como problema de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu como meta o alcance de uma taxa de incidência de menos de um caso/1.000 nascidos vivos (NV) para que distritos ou municípios deixem de considerá-la como problema de saúde pública. No Brasil, a taxa de incidência está abaixo do preconizado pela OMS, porém a meta estabelecida ainda não foi alcançada em alguns municípios dos estados prioritários, visto que ainda continuam ocorrendo casos em diferentes municípios das regiões norte e nordeste, regiões definidas como prioritárias para intensificação das medidas de controle, desde 2003. O número de casos em 2003 foi de 16 e passou para cinco em 2007, representando uma redução de 70% dos casos no período de cinco anos. Em 2008, foram registrados seis casos<sup>14</sup>.

No país também houve uma redução significativa, de quase 80%, de tétano acidental, desde a década de 80. O coeficiente de incidência de 1,8 por 100 mil

habitantes passou para 0,44 por 100 mil habitantes, em 1998. A partir desse ano até 2007, houve um declínio progressivo, passando o número absoluto de casos de 705 para 334, representando uma redução de 52,6%. Neste mesmo período, a incidência caiu para 0,17 por 100 mil habitantes, representando uma redução de 73%. Em 2008, foram confirmados 331 casos em todo o território nacional, porém manteve-se o mesmo coeficiente de incidência de 2007, da ordem de 1,8 por 100 mil habitantes (Gráfico 3), portanto, a redução abaixo de 1% no número de casos de 2007 para 2008 não foi significativa<sup>14</sup>.

O tétano acidental acomete todas as faixas etárias. No período de 2000 a 2008 a maioria dos casos ocorreu em pessoas entre 25 a 64 anos, com predomínio do sexo masculino. Neste período, especificamente em 2008, a ocorrência da doença em menores de cinco anos foi reduzida para 1,4%, incluindo casos em menores de 1 ano<sup>14</sup>.

**Gráfico 3. Número de casos e coeficiente de incidência de tétano acidental. Brasil, 2000-2008.**



Até 1999, as meningites causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) representavam a segunda maior causa de meningites bacterianas, só superada pela doença meningocócica. A partir de 2000, após a introdução da vacina conjugada contra a Hib, a incidência de meningites por este agente, - responsável por 95% das doenças invasivas (meningite, septicemia, pneumonia, epiglote, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite), foi reduzida em 90%. A segunda maior causa de meningite

bacteriana passou a ser representada pelo *Streptococcus pneumoniae*. A infecção causada por essa bactéria está associada a uma letalidade mais elevada, quando comparada a *Neisseria meningitidis* e Hib. No período entre 2001 e 2006, o coeficiente médio de letalidade da meningite por *Streptococcus pneumoniae* foi de 30%, enquanto que nas causadas por *N. meningitidis* e Hib foram, respectivamente, de 19,8% e 17,6%. A meningite pneumocócica pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais frequente em crianças menores de cinco anos<sup>14</sup>.

No ano de 2008, no estado do Pará e no município de Belém foram confirmados poucos casos dessas doenças, na faixa etária compreendida entre zero e cinco anos. No Pará, foram confirmados em números absolutos: um caso de difteria no município de Belém; 50 casos de coqueluche, sendo cinco em Belém; um de meningite por *haemophilus* (nenhum em Belém). No referido ano, não houve casos confirmados de tétano acidental nesta faixa etária<sup>15</sup>.

### **1.5 – Sistema de vigilância dos Eventos Adversos Pós Vacinais (EAPV) no município de Belém**

O sistema de vigilância de um programa de imunização deve ser capaz de encontrar relações entre incidência de doença, cobertura vacinal e eventos adversos. Para isso, a análise de dados deve ser feita dentro de uma integração entre vigilância epidemiológica das doenças imunopreveníveis e a vigilância de eventos adversos pós vacinais<sup>16</sup> (EAPV).

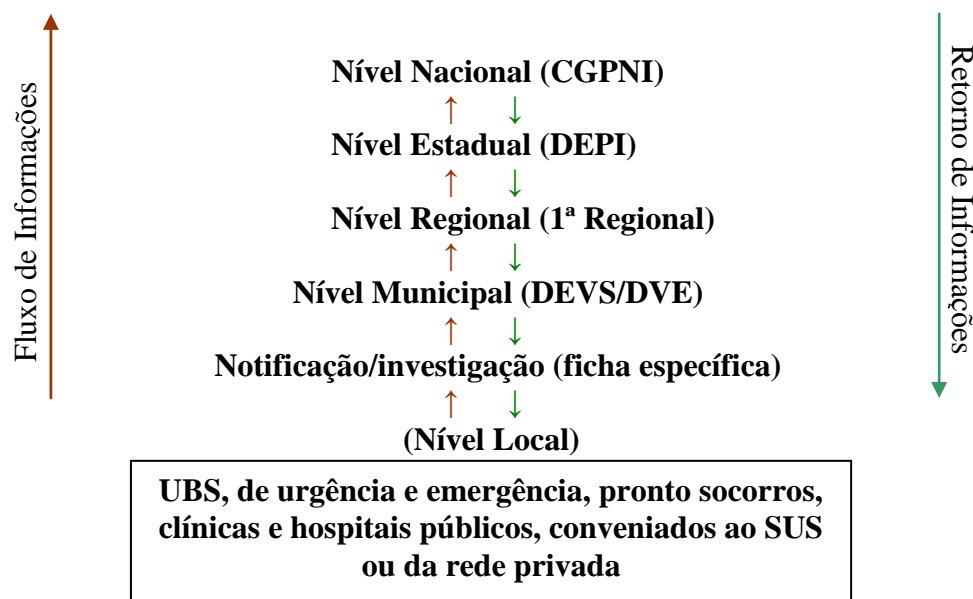
Para a determinação da causa de eventos adversos associados com uma vacina específica é necessário uma cuidadosa análise de todas as evidências científicas, avaliação da qualidade e consistência dos dados e consideração da plausibilidade biológica entre a vacina e o evento<sup>17,18</sup>.

O sistema de vigilância de eventos adversos pós vacinais (SVEAPV), instituído no Brasil e em diversos países como Estados Unidos da América e Canadá, é um sistema de vigilância passiva, visto que é alimentado a partir da demanda espontânea da população<sup>1</sup>. É um sistema sujeito a limitações, pois apresenta dificuldades para a detecção adequada de EAPV, as quais incluem fatores como subnotificação e sobrenotificação, questões inerentes ao preenchimento e fonte de dados, falta de uma definição precisa de casos de EAPV, além disso, não há interação com a notificação de agravos à saúde, como também os dados estão sujeitos a percepções diferentes por parte da população e dos serviços de saúde, podendo isto ser refletido mais fortemente do que

a reatogenicidade das vacinas<sup>16</sup>. Também depende da sensibilidade dos responsáveis pelo atendimento, quanto à importância da notificação<sup>1</sup>, assim como da procura da própria população para relatar tal evento em tempo hábil. Está sujeito a subnotificação ou a notificação tardia<sup>17</sup>, visto que nem sempre a investigação é iniciada em tempo oportuno, ou seja, em 48 horas após a notificação do evento. Outro fator de limitação que diz respeito ao sistema de vigilância passiva é que não há disponibilidade de dados sobre a incidência de eventos na população não vacinada, só há dados de desfecho entre expostos, ou seja, entre os vacinados, e isto impossibilita a estimativa de risco<sup>16</sup>.

Entretanto, a vantagem do sistema de vigilância passiva é que este é mais simples e de baixo custo, não limita a população a ser observada e por isso há possibilidade de detectar eventos raros devido ao grande número de notificações<sup>1,18,19</sup>. Por apresentar simplicidade, menor custo operacional e atingir uma base ampla da população tem sido considerado como estratégia de escolha para o monitoramento de perfis de segurança de vacina<sup>19,20</sup>. Ao contrário deste, o sistema de vigilância ativa é mais caro, requer uma população definida, apresenta poucas notificações, sendo por isso difícil detectar casos raros, assim devido a esses fatores é menos utilizado na vigilância dos EAPVs<sup>17</sup>.

O fluxo de notificação/investigação dos eventos adversos pós vacinais no município de Belém segue, em geral, o que é preconizado pelo ministério da Saúde, sendo originado a partir das unidades básicas de saúde, de urgência e emergência, pronto socorros, clínicas e hospitais públicos, conveniados ao SUS ou da rede privada, onde após a identificação de um evento, é iniciada a notificação/investigação que é posteriormente encaminhada, através de ficha própria (Ficha de Investigação dos Eventos Adversos Pós-Vacinais), ao Departamento de Vigilância à Saúde Municipal (DEVSA), daí segue para o nível regional (1º Centro Regional de Saúde – CRS) ou é diretamente encaminhada ao nível estadual (Departamento de Epidemiologia – DEPI), o qual incorpora os dados ao Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). Por fim encaminha-se ao nível nacional, à Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), que consolida as informações do país, e as divulga às diferentes instâncias que geraram os dados (retroalimentação)<sup>21</sup> (Quadro 2).

**Quadro 2. Fluxograma de informações (Belém)**

### 1.6 – Reatogenicidade, imunogenicidade e segurança da vacina DTP/Hib

A DTP era considerada a vacina mais reatogênica dentre as vacinas de rotina do PNI (Brasil<sup>1</sup>, 2003, apud Fernandes, 2003, p. 27). Atualmente, de acordo com alguns estudos, essa reatogenicidade tem se destacado após a vacina DTP/Hib<sup>9,22,23</sup>. No entanto, estudos de vigilância ativa, randomizados e controlados tem demonstrado que não há qualquer associação entre o aumento de reações e a combinação de vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* tipo b e DTP<sup>10,24</sup>.

Apesar da alta incidência de alguns eventos após a vacina tetravalente como dor, vermelhidão, edema, febre e irritabilidade, que em sua maioria são leves e sem maiores complicações, tais eventos não constituem contra-indicações para seguimento das doses subsequentes.

Foi realizado um estudo no Brasil com os eventos adversos mais comuns após aplicação da vacina DTP/Hib em que foram comparados os dados de reatogenicidade e imunogenicidade de uma vacina DTP/Hib de tecnologia e produção brasileiras com os da vacina européia de referência (vacina DTP/Hib de GSK) no mesmo estudo<sup>25</sup>. No tocante à reatogenicidade, não houve diferença significativa entre os produtos, porém

<sup>1</sup> Brasil, Ministério da Saúde. FUNASA (Fundação Nacional de Saúde), 2003. CD-rom Encontro do PNI. Brasília, Centro Nacional de Epidemiologia / Coordenação Geral do PNI.

foram um pouco inferiores aos dados encontrados no estudo clássico de Cody com a vacina DTP<sup>26</sup>.

Em 2006, foi realizado outro estudo com o objetivo de avaliar a imunogenicidade, segurança e consistência de uma vacina DTP/Hib inteiramente produzida no Brasil por Bio-Manguinhos e Instituto Butantan (DTP/Hib-BM). Quando comparadas as taxas de eventos adversos vacinais com a vacina de referência internacional, GlaxoSmithKline (DTP/Hib-GSK), a DTP/Hib brasileira demonstrou imunogenicidade e reatogenicidade semelhantes à vacina de referência<sup>27</sup>. Assim, a vacina DTP/Hib utilizada no Brasil tem sido considerada com segurança adequada.

De acordo com Martins<sup>ii</sup> (2005, apud Lemos, 2007, p. 15-16) alguns estudos clínicos de fase II, randomizados e controlados realizados com a vacina DTP/Hib demonstraram, de um modo geral, o perfil de segurança dessa vacina semelhante à DTP isolada ou às vacinas aplicadas simultaneamente, podendo haver, entretanto, um aumento de reações locais e febris com a vacina combinada DTP/Hib.

### **1.7 – Eventos adversos associados à vacina tetravalente**

Em geral, as manifestações clínicas associadas à vacinação tetravalente são benígnas. Dentre as manifestações locais são freqüentes o aparecimento de vermelhidão, calor, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor, pouco intensos e restritos ao local de aplicação, podendo comprometer transitoriamente a movimentação do membro e são resultantes, provavelmente, da ação irritativa dos componentes da vacina, especialmente do adjuvante contendo alumínio. Também pode aparecer nódulo indolor no local, que geralmente é reabsorvido lentamente ao longo de várias semanas. Em alguns casos, pode ocorrer formação de abscesso (tumor com conteúdo líquido) no local de aplicação, podendo ser estéril (abscesso frio), provocado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptico (abscesso quente), de conteúdo purulento, formado em consequência de infecção bacteriana secundária. Na maioria dos casos os eventos locais apresentam bom prognóstico com evolução para cura espontânea.

A respeito das manifestações sistêmicas são comuns, principalmente nas primeiras 24 horas: a febre (habitualmente entre três e seis horas); choro persistente com

---

<sup>ii</sup> Martins RM, Coordenador Geral. Estudo de Vigilância Ativa de Eventos Adversos Associados À Vacina DTP/Hib utilizada no Programa Nacional de Imunizações. Rio de Janeiro: Biomanguinhos / Fiocruz; 2005. Relatório Final. Patrocinado pelo Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde.

duração igual ou maior que três horas (usualmente nas primeiras duas a oito horas), de forma contínua e inconsolável, às vezes assumindo características de choro agudo e não usual que os pais referem “nunca ter ouvido antes”; sonolência prolongada, podendo persistir por até 72 horas. Ainda podem ocorrer vômitos, anorexia e alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou papular). Estes eventos também apresentam boa evolução clínica.

Dentre os eventos sistêmicos considerados graves, porém raros de acontecer estão: encefalopatia, distúrbio do sistema nervoso central grave, aguda, assemelhando-se clinicamente à encefalite, porém sem evidência de processo inflamatório, podendo ocorrer até sete dias após a aplicação da vacina, tendo uma frequência estimada variando de 0,0 a 10,5 casos por um milhão de doses aplicadas da vacina, segundo os dados obtidos em um Estudo Nacional de Encefalopatia Infantil (ENEI) do tipo caso-controle realizado na Grã-Bretanha, no período de 1976 a 1979, sendo esses achados posteriormente confirmados por outros estudos; anafilaxia, a qual se instala nas primeiras duas horas após a aplicação da vacina (geralmente, nos primeiros 30 minutos), caracterizando-se por uma ou mais das seguintes manifestações: urticária, sibilos, laringoespasma, edema dos lábios, hipotensão e choque. Ainda não foi possível identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina tetravalente. No primeiro caso, é contra-indicada a administração do componente *pertussis* da vacina para as doses subseqüentes, devendo completar-se o esquema com a vacina dupla infantil (DT). No segundo caso, há contra-indicação tanto da vacina tetravalente (DTP-Hib), como também da vacina tríplice bacteriana (DTP), tríplice bacteriana acelular (DTPa), dupla (DT/dT), antitetânica (TT) e Hib.

Os eventos sistêmicos considerados de gravidade moderada e que tem apresentado certa predominância, dizem respeito aos quadros clínicos característicos de episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH) e convulsões.

No final do ano de 2002, após a implantação da vacina tetravalente, alguns estados brasileiros enviaram relatórios ao PNI sobre o aumento na frequência de eventos adversos relacionados temporalmente com a mesma, principalmente episódios hipotônicos hiporresponsivos<sup>9</sup>. Desde a utilização mundial da vacina DTP, vários estudos associam a ocorrência destes eventos e outras manifestações neurológicas, como convulsões, com vacinas contendo o componente *pertussis*, principalmente com células inteiras<sup>26,28,29,30</sup>. Um estudo de vigilância ativa de eventos adversos após vacina DTP/Hib realizado no Brasil em 2004, verificou frequência similar de episódios



hipotônicos hiporresponsivos e convulsões à encontrada com a vacina DTP em estudos semelhantes<sup>9,10</sup>.

O critério utilizado pelo PNI para definição de episódio hipotônico hiporresponsivo é o mesmo adotado por Braun *et al.*, 1998 e Bonhoeffer *et al.*, 2004, sendo caracterizado pelos seguintes elementos: início súbito de hipotonia (diminuição ou desaparecimento do tônus muscular), hiporresponsividade (diminuição ou ausência de resposta a estímulos externos), cianose ou palidez (ou coloração da pele não observada)<sup>10,28,30</sup>, manifestando-se nas primeiras 48 horas, geralmente nas primeiras seis horas, que se seguem a aplicação da vacina, podendo durar desde alguns minutos até algumas horas. A maioria das crianças apresenta inicialmente irritabilidade e febre<sup>10</sup>.

Apesar de muitos estudos sobre EHH os fatores predisponentes e a patogênese ainda são desconhecidos. Há outras denominações como “choque” e “colapso”, além de termos de uso mais popular como “desfalecimento” e “criança mole ou largada”. Alguns casos descritos como EHH podem confundir-se com reação anafilática, estados pós-convulsivos, crises de “perda de fôlego”, pausas respiratórias, etc<sup>10</sup>.

Embora a maioria dos eventos de EHH esteja mais frequentemente associada à vacina com o componente pertussis celular, também é descrito com pertussis acelular e após outras vacinas como Hib isolado, DT, hepatite B e antipneumocócica<sup>10,26,29</sup>.

As convulsões são descritas como crises tônico-clônicas generalizadas (contrações rítmicas da musculatura do corpo) associadas à perda de consciência e disfunção autonômica (relaxamento de esfíncteres, hipersecreção salivar e brônquica), geralmente associadas à febre maior que 38°C, ocorrendo nas primeiras 72 horas (na maioria dos casos nas primeiras 12 horas) após aplicação da DTP/Hib. Tem duração de poucos minutos ou de até mais de 15 minutos<sup>10</sup>.

Estes eventos (EHH e convulsões) são relatados como mais raros de acontecer e se enquadram dentro da classificação dos eventos adversos considerados de gravidade moderada, pois requerem uma avaliação e tratamento médico, apresentando, entretanto, bom prognóstico. Não há demonstração de sequelas e a conduta estabelecida é o tratamento de suporte das manifestações clínicas, notificação e investigação de todos os casos, e substituição do esquema com a vacina DTP acelular, disponível pelo PNI nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para esses casos e outras circunstâncias específicas<sup>10,31</sup>.

## 1.8 – Impacto dos Eventos Adversos Pós Vacinais na população

Embora os benefícios proporcionados pelas vacinas superem os riscos, a insegurança da população com relação a estas pode resultar em diminuição da adesão aos programas de controle de doenças, permitindo o ressurgimento de doenças que praticamente já não tem mais relevância em saúde pública. Como exemplo, temos o ressurgimento da coqueluche em vários países desenvolvidos. Na década de 70, no Japão, Suécia e Inglaterra, a população sofreu influência da ampla publicidade sensacionalista sobre reações adversas associadas à vacinação contra coqueluche. Em consequência dessa situação, grande parte da população destes países deixou de ser vacinada, ocasionando o ressurgimento da doença e grandes epidemias<sup>3,32,33</sup>.

Um dos fatores observados perante as experiências relatadas de eventos adversos pós-vacinação no município de Belém e que também poderá contribuir para a hesitação dos pais em continuar o esquema vacinal de seus filhos, está relacionado ao atendimento da equipe de saúde, visto que na maioria das vezes os profissionais envolvidos no atendimento não orientam satisfatoriamente os familiares a respeito da ocorrência desses eventos, principalmente diante de EHH ou convulsões, para os quais deve ser enfatizada a necessidade do encaminhamento ao CRIE para que o esquema vacinal seja substituído por DTP acelular mais o componente Hib. O atendimento torna-se negligenciado por parte de alguns profissionais, causando insegurança, revolta e desestímulo nos pais em manter atualizado o esquema vacinal de suas crianças. Outras vezes, tais profissionais prestam informações errôneas ou duvidosas, atribuindo qualquer ocorrência clínica indesejável após imunização diretamente às vacinas, sem estabelecer uma relação causal com as mesmas. Outro fato muito comum, gerador de conflitos entre pais e profissionais, está relacionado aos erros técnicos quanto ao preparo, conservação e administração dos imunobiológicos, pelo não cumprimento das normas preconizadas pelo Ministério da Saúde<sup>22</sup>.

Tais fatores também são observados durante as investigações dos eventos adversos com a vacina tetravalente, principalmente diante dos relatos de casos de EHH e convulsões. Dessa forma, é importante que os profissionais de saúde conheçam mais sobre os eventos adversos esperados de cada vacina e transmitam à população de forma mais efetiva a importância sobre os riscos e benefícios da vacinação, pois a baixa tolerância de uma comunidade às reações adversas por vacina pode resultar em queda da cobertura vacinal e reaparecimento de doenças imunopreveníveis<sup>34</sup>.

Assim, os profissionais de saúde também podem ter uma influência positiva sobre os pais para vacinar seus filhos, incluindo aqueles que acreditam que as vacinas não são seguras, devendo se esforçar para construir uma relação honesta e de respeito com estes, especialmente quando os pais expressarem preocupações sobre a segurança da vacina ou demonstrarem desconhecimento sobre os riscos e benefícios da vacinação. A maioria dos pais de crianças pequenas no Brasil não teve experiência direta com doenças imunopreveníveis que ocorreram há muitos anos, graças à eficácia das vacinas e o sucesso dos programas de imunizações. Com isso, o medo dessas doenças pode não ser motivo de preocupação em manter suas crianças vacinadas<sup>35</sup>.

Portanto, é fundamental a investigação quanto à continuidade do esquema vacinal nas crianças que apresentaram eventos adversos após vacinação, pois como atualmente as doenças assustam menos, a segurança das vacinas, de um modo geral, ganha relevância na percepção da população para a adesão e manutenção da confiança nos programas de imunização, evitando, assim, o reaparecimento de doenças já controladas<sup>22,34-38</sup>.

## 2 – JUSTIFICATIVA

Alguns estudos que tem acompanhado a utilização da vacina tetravalente na rotina do PNI desde 2002, tem demonstrado uma incidência maior de eventos adversos associados à mesma, em comparação com as demais vacinas do calendário vacinal<sup>9,22,23</sup>, embora o predomínio de tais eventos não esteja associado à combinação DTP/Hib<sup>24</sup>.

Dentre as manifestações sistêmicas após vacinação com tetravalente, merecem atenção especial o episódio hipotônico hiporresponsivo e as convulsões. A ocorrência destes eventos é geralmente associada ao componente pertussis, especialmente, de células inteiras<sup>10,28,30,39</sup>.

No município de Belém, no ano de 2008, a vacina tetravalente também foi a que mais se destacou, visto que, dentre os 72 eventos adversos notificados, 58 foram associados à mesma, sendo os eventos adversos considerados mais preocupantes, após a vacinação, o episódio hipotônico hiporresponsivo e as convulsões, que em geral apareceram simultaneamente com outros eventos.

Perante os eventos referidos acima, observa-se com frequência a insegurança dos familiares com relação à vacina tetravalente, manifestada, na maioria das vezes, através do medo de continuar o esquema vacinal da criança. Algumas vezes, o descrédito dos pais também é favorecido por condutas inadequadas ou pela insegurança dos próprios profissionais de saúde em lidar com estes eventos. Tais fatores podem levar ao atraso ou abandono do esquema vacinal de tetravalente, assim como das demais vacinas, de acordo com a idade em que a criança se encontra, resultando em uma baixa cobertura vacinal nos menores de um ano e, conseqüentemente, no ressurgimento de doenças, como a difteria, o tétano e a coqueluche, que em épocas passadas eram comuns na infância<sup>1,35</sup>. Da mesma forma as taxas de morbi-mortalidade devido a infecções graves por *Haemophilus influenzae* tipo b, podem tornar-se novamente elevadas entre os menores de um ano, em conseqüência de baixa cobertura vacinal de DTP/Hib.

Diante das razões apontadas, a realização deste estudo justifica-se por contribuir para um melhor conhecimento sobre a situação vacinal das crianças que apresentaram eventos adversos após vacinação de tetravalente no município de Belém no ano de 2008, a fim de que possamos avaliar o impacto destes eventos na continuidade do esquema vacinal da criança, e propor alternativas para seu manejo pelos serviços, considerando que o monitoramento adequado e a investigação oportuna e competente

são essenciais para a manutenção da confiança da população nos programas de imunização<sup>10</sup>.

### **3 – OBJETIVOS**

#### **3.1 – Geral**

Conhecer a situação vacinal das crianças que apresentaram eventos adversos notificados após vacina tetravalente administrada na rede pública do município de Belém, Pará, no ano de 2008.

#### **3.2 – Específicos**

- Avaliar a situação do esquema vacinal apropriado para a idade das crianças que apresentaram algum evento adverso notificado associado à vacina tetravalente;
- Caracterizar as condições sócio-econômicas dos responsáveis legais destas crianças;
- Caracterizar os atributos individuais e vacinais das crianças que apresentaram eventos adversos após vacina tetravalente (idade, sexo; dose; nome do evento adverso; fechamento do caso e conduta frente ao esquema vacinal).

## **4 – MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 – População de estudo**

Foram investigados todos os menores de um ano notificados com eventos adversos após vacinação de tetravalente administrada na rede pública do município de Belém, Pará, no ano de 2008. De um modo geral, a maior proporção de eventos adversos pós vacinais ocorre no primeiro ano de vida<sup>40,41</sup>. Acreditamos que o efeito negativo dos eventos sobre o cronograma vacinal seja mais importante ao longo do primeiro ano de vida, dado que grande parte das vacinas recomendadas pelos programas de imunização é realizada até o primeiro ano de idade.

### **4.2 – Delineamento do estudo**

Foi realizado um estudo transversal, com base na totalidade dos casos de eventos adversos após vacina tetravalente ocorridos entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2008 no município de Belém (Pará) e que foram notificados tanto ao Departamento de Vigilância à Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Belém (DEVS/DVE/SESMA) como ao Departamento de Epidemiologia da Secretaria de Saúde Pública do Estado (DEPI/ SESP).

### **4.3 – Elegibilidade**

#### **a. Inclusão**

- O entrevistado deveria ser o responsável legal pelo menor;
- Capacidade de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
- Capaz de entender e aderir ao protocolo;
- Caso de eventos adversos após vacinação de tetravalente notificado (DEVS/DVE/SESMA ou DEPI/SESPA);
- Caso de menor vacinado na rede pública do município de Belém;
- Evento adverso notificado no ano seguinte, desde que tenha ocorrido entre 01/01/2008 e 31/12/2008.

## **b. Exclusão**

- Casos de eventos adversos notificados ocorridos por outros imunobiológicos durante o ano de estudo.
- Casos de eventos adversos por tetravalente ocorridos fora do ano em estudo, porém notificados em 2008.

## **4.4 – Desenvolvimento do estudo**

Os casos foram selecionados a partir das fichas de investigação dos eventos adversos pós-vacinais recebidas pelo DEVS/DVE/SESMA e/ou DEPI/SESPA, perfazendo um total de 72 eventos adversos ocorridos em 2008.

Nosso objetivo foi de recrutar a totalidade dos casos de eventos adversos por tetravalente ocorridos e notificados em Belém no ano de 2008, o que totalizou 58 casos. Destes, 51 foram incluídos na amostra e sete foram excluídos por mudança de endereço, não sendo possível o contato com os responsáveis. Entretanto, para estes sete casos foi solicitado a busca nas unidades de saúde onde foi realizada a vacina tetravalente, como também no CRIE sobre a situação do esquema vacinal dessas crianças.

Antes da pesquisa propriamente dita, foi realizada uma simulação prévia de entrevista com seis mães que tinham crianças que estavam próximas à faixa etária das que seriam participantes no momento da pesquisa, a fim de testar o nível de compreensão destas quanto aos instrumentos elaborados para a pesquisa.

O contato prévio com os familiares dos casos se deu por telefone e, em alguns casos, por residirem em área de difícil acesso com risco de segurança pessoal, foi solicitada a colaboração de agentes do bem estar social (ABES) que trabalham no combate à dengue, e agentes comunitários de saúde (ACS), devido o conhecimento que possuem destas áreas por desenvolverem atividades de campo (zonagem) nas mesmas.

A coleta dos dados teve início a partir de 3 de julho de 2010 e foi finalizada em 10 de dezembro do mesmo ano, sendo realizada pela própria pesquisadora (enfermeira e funcionária do Departamento de Vigilância a Saúde do município de Belém) e alguns colaboradores (dois ABES e um ACS), os quais foram orientados pela mesma quanto à aplicação dos instrumentos elaborados para essa finalidade.

A equipe do estudo, ao entrar em contato com as famílias dos casos, explicou-lhes o motivo da pesquisa e ofereceu-lhes a participação na mesma. Todos os responsáveis legais pelas crianças ao aceitarem a participação na pesquisa assinaram um



termo de consentimento livre e esclarecido aprovado (juntamente com o protocolo de estudo) pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP/FIOCRUZ. Após esta etapa, seguiu-se o preenchimento de uma ficha para avaliação dos critérios de elegibilidade e outra de identificação, na qual constou o nome do responsável e da criança, sendo estes identificados através de um código numérico, que também constou nos demais instrumentos da coleta de dados, a fim de garantir o sigilo das informações.

A entrevista realizou-se através de um questionário que se constituiu de uma parte inicial de informações referentes às condições socioeconômicas do responsável legal pelo menor, como idade, sexo, escolaridade, estado civil, dentre outras e de uma segunda parte com informações complementares sobre condições de saúde da criança no período anterior a vacinação com tetravalente, justificativas de atrasos ou abandono do esquema vacinal e eventos adversos em doses anteriores com a mesma vacina.

No momento da entrevista foi solicitada a carteira de vacina da criança e os dados coletados foram transferidos para uma ficha apropriada que foi elaborada de acordo com o esquema vacinal vigente na rotina do PNI no ano de 2008, o qual normatiza o período ideal previsto para cada vacina conforme a idade da criança. Considerou-se ainda a idade atual destas crianças, pois todas já deveriam estar com seu esquema vacinal completo, o que se entende como aquele composto pelo esquema básico completo (doses de cada uma das vacinas com aplicação prevista para o primeiro ano de vida, acrescentada a tríplice viral) mais o primeiro reforço de DTP e pólio<sup>42</sup>.

Todas as informações coletadas do cartão de vacina da criança foram analisadas pela pesquisadora principal e, após a análise, foi definida a situação do esquema vacinal encontrado para cada vacina no momento da entrevista como completo ou incompleto. Entende-se por esquema completo a aplicação de todas as vacinas preconizadas pelo PNI, cujas doses foram aplicadas nas idades corretas (adequação epidemiológica) e com os intervalos corretos (adequação imunológica)<sup>43</sup>. No entanto, para este estudo considerou-se como esquema completo a realização, até o momento da entrevista, das vacinas recomendadas pelo PNI com todas as doses estabelecidas para cada tipo. Estabeleceu-se como esquema vacinal incompleto a não realização, até o momento da entrevista, de alguma vacina ou dose recomendada pelo PNI. Em relação ao esquema da vacina de pólio oral, para alguns casos em que se observou a falta de alguma das doses ou mesmo do reforço, o esquema foi considerado completo, pois foram consideradas as doses realizadas nas campanhas nacionais de multivacinação.

Devido a dúvidas encontradas no cartão de vacinação de algumas das crianças referentes ao estudo, também se buscou confirmar informações diretamente com profissionais das unidades de saúde (enfermeiras e/ou técnicos de enfermagem que atuam na sala de vacina) onde foram realizadas as vacinas e do CRIE (localizado no Hospital Ofir Loiola de Belém-PA).

#### **4.5 – Análise dos dados**

Foram analisadas as variáveis socioeconômicas como sexo, idade, tipo de moradia, grau de escolaridade, estado civil, fonte de renda dos responsáveis legais e variáveis relacionadas diretamente com o estudo como sexo e idade da criança, dose, intervalo entre a data de aplicação e o evento, nome do evento, antecedentes neurológicos pessoais e familiares, evolução do caso e conduta frente ao esquema vacinal. A partir destas variáveis, foram construídas outras referentes à situação atual do esquema vacinal tanto da tetravalente como das demais vacinas, em conformidade com a faixa etária, como crianças com esquema completo e incompleto de modo a atingir o objetivo deste estudo.

A partir dos dados coletados com os instrumentos utilizados na pesquisa foi construída uma base de dados em planilha do programa Excel versão 2003 ©, sendo processada estatisticamente e analisada com o auxílio do Software SPSS versão 16.0 for windows. Os dados foram tabulados e expressos em percentual.

#### **4.6 – Ética**

O estudo foi conduzido em concordância com as recomendações e requisitos da Resolução 196/96 do CNS e foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEP/ENSP. Os dados coletados serão utilizados, exclusivamente, para atender os objetivos da pesquisa, sendo garantido sigilo por parte do pesquisador principal e colaboradores quanto às informações adquiridas, as quais serão apresentadas somente de forma coletiva, de modo a não revelar o nome dos participantes. Todos os procedimentos da pesquisa foram apresentados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que teve a anuência do responsável legal da criança como condição para participação na mesma.

## 5 – RESULTADOS

Dos 58 casos notificados de eventos adversos após vacinação com tetravalente no município de Belém em 2008, participaram do estudo 51 crianças, sendo as informações prestadas pelos responsáveis legais das mesmas e coletados dados da carteira de vacinação dos menores no momento da entrevista, que ocorreu no período entre julho e dezembro de 2010.

A maioria das crianças referidas no estudo foi do sexo feminino e estava na faixa etária entre 32 e 36 meses de idade durante a entrevista, sendo os responsáveis legais entrevistados em sua maioria do sexo feminino, pertencentes à faixa etária entre 25 a 34 anos, casados ou convivendo em união estável, possuíam o ensino médio completo; 24,3% (18) se declararam como do lar e 16 (21,6%) estavam empregados, sendo a renda mensal familiar menor do que dois salários mínimos (Tabela 1).

Todas as crianças referentes ao estudo completaram o esquema vacinal com BCG e pólio oral. A maioria recebeu BCG e a primeira dose de hepatite B no intervalo compreendido entre dois a doze dias, como também completou o esquema para as demais vacinas do calendário vacinal, inclusive tetravalente e o 1º reforço com DTP ou DTPa, sendo 56,8% (29) com DTP acelular.

Observou-se que 33,3% (17) das crianças participantes estavam com algum atraso no esquema vacinal, sendo este mais freqüente no primeiro reforço com DTPa/DTP e com a Vacina Oral de Rotavírus Humano. Os principais motivos para o atraso foram o esquecimento da vacinação por parte da mãe e a falta de orientação por parte dos profissionais responsáveis pelo atendimento (Tabela 2).

**Tabela 1.** Distribuição das características sócio-econômicas das crianças participantes do estudo e dos responsáveis legais entrevistados. Município de Belém, 2010.

Variável	Frequência (%)
<b>Crianças</b>	
<b>Sexo</b>	
Masculino	24 (47,1)
Feminino	27 (52,9)
<b>Faixa Etária (meses)</b>	
22  --- 27	4 (7,8)
27  --- 32	13 (25,5)
32  --- 37	30 (58,9)
A partir de 37	4 (7,8)
<b>Responsáveis Legais</b>	
<b>Sexo</b>	
Masculino	3 (5,9)
Feminino	48 (94,1)
<b>Faixa Etária (anos)</b>	
20  --- 25	12 (23,5)
25  --- 30	14 (27,5)
30  --- 35	14 (27,5)
A partir de 35	11 (21,6)
<b>Estado Civil</b>	
Casado/União Estável	41 (80,4)
Separado/Divorciado	2 (3,9)
Solteiro	7 (13,7)
Viúvo	1 (2,0)
<b>Grau de Escolaridade</b>	
Ensino Fundamental Incompleto	7 (13,7)
Ensino Fundamental Completo	4 (7,8)
Ensino Médio Incompleto	9 (17,7)
Ensino Médio Completo	24 (47,1)
Superior Incompleto	5 (9,8)
Superior Completo	2 (3,9)
<b>Fonte de Renda*</b>	
Empregado	16 (21,6)
Autônomo	13 (17,6)
Do lar	18 (24,3)
Benefícios	12 (16,2)
Outros**	15 (20,3)
<b>Renda Mensal Familiar ***</b>	
0  --- 2 salários	29 (56,9)
2  --- 4 salários	15 (29,4)
4  --- 6 salários	5 (9,8)
A partir de 6 salários	2 (3,9)

\* Os entrevistados puderam dar mais de uma resposta.

\*\* Outros: Bico, Estudante, Desempregado, Estágio Remunerado e Pecúlio Familiar.

\*\*\* Salário Mínimo em vigor durante a entrevista: R\$510,00

**Tabela 2.** Distribuição da situação do esquema vacinal das crianças participantes do estudo. Município de Belém, 2010.

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência (%)</b>
<b>Vacina Tetravalente</b>	
Completo	48 (94,1)
Incompleto	3 (5,9)
<b>1º Reforço DTPa/DTP</b>	
Completo	42 (82,4)
Incompleto	9 (17,6)
<b>Hepatite B</b>	
Completo	50 (98,0)
Incompleto	1 (2,0)
<b>Idade de aplicação da BCG (dias)</b>	
Dia do Nascimento  ---  1 dia	19 (37,3)
2  ---  12 dias	23 (45,1)
A partir de 13 dias	9 (17,6)
<b>Idade da 1º dose Hepatite B (dias)</b>	
Dia do Nascimento  ---  1 dia	21 (41,2)
2  ---  12 dias	22 (43,1)
A partir de 13 dias	8 (15,7)
<b>Vacina Oral de Rotavírus Humano</b>	
Completo	44 (86,3)
Incompleto	7 (13,7)
<b>Febre Amarela</b>	
Completo	48 (94,1)
Incompleto	3 (5,9)
<b>Tríplice Viral</b>	
Completo	48 (94,1)
Incompleto	3 (5,9)
<b>Motivo de Atraso do Esquema Vacinal</b>	
Evento Adverso pós-vacinal anterior	2 (9,1)
Pouco Tempo Disponível para ir a Unidade de Saúde	2 (9,1)
Grande Distancia/Alto Custo/Pouco Tempo	1 (4,5)
Outros*	
Falta de Orientação por parte dos Profissionais	3 (13,7)
Desconhecimento Técnico por parte dos Profissionais	1 (4,5)
Erro no Registro Vacinal	2 (9,1)
Falta de Profissional para Vacinação	1 (4,5)
Realização de DTPa no CRIE sem a Hib	1 (4,5)
Atraso na Vacinação por Motivo de Doença	2 (9,1)
Contra indicação por recomendação médica	2 (9,1)
Esquecimento da Vacinação por parte da Mãe	5 (22,8)

\*Os entrevistados puderam dar mais de uma resposta.

A maioria das crianças referidas no estudo estava na idade de dois meses quando aconteceram os eventos adversos após vacinação com tetravalente e a maioria destes ocorreu após a primeira dose. Dentre os tipos de eventos adversos após a tetravalente predominaram como sistêmicos: o episódio hipotônico hiporresponsivo, febre maior ou igual a 39,5°C e convulsões; como locais: dor, rubor, calor, enduração e nódulo e, como outros eventos, aqueles não descritos no verso da ficha de investigação dos eventos adversos pós vacinais como, por exemplo, vômito, febre menor que 39,5°C, irritabilidade, sonolência, etc, identificados na mesma como código 47.

A maior parte das crianças não possuía problemas neurológicos ou outra doença antes da vacinação com tetravalente e recebeu atendimento médico no posto de saúde.

A conduta adotada frente ao esquema vacinal com tetravalente para a maioria foi a troca do mesmo, sendo o local mais indicado de realização da dose posterior ao evento adverso por tetravalente o Centro de Referências de Imunobiológicos Especiais (CRIE) e todos os casos evoluíram para cura sem seqüelas.

A maioria dos eventos adversos por tetravalente foi notificada a partir de vinte dias após a data de administração da vacina (Tabela 3).

O tempo decorrido entre a aplicação da vacina e os eventos adversos mais freqüentes ocorreu com maior frequência no mesmo intervalo observado no geral (Tabela 3), ou seja, compreendido entre uma e seis horas (Tabela 4).

**Tabela 3.** Distribuição das características relacionadas aos eventos adversos ocorridos após vacinação com tetravalente nas crianças participantes do estudo. Município de Belém, 2008.

<b>Variável</b>	<b>Frequência (%)</b>
<b>Idade de aplicação da tetravalente (meses)</b>	
2	20 (39,2)
3	1 (2,0)
4	17 (33,3)
5	2 (3,9)
6	6 (11,8)
A partir de 6	5 (9,8)
<b>Dose vacinal de tetravalente</b>	
1 <sup>a</sup>	24 (47,1)
2 <sup>a</sup>	18 (35,3)
3 <sup>a</sup>	9 (17,6)
<b>Tipos de eventos adversos*</b>	
<b>Eventos sistêmicos</b>	
Episódio Hipotônico Hiporresponsivo	29 (23,2)
Convulsão Febril	8 (6,4)
Convulsão Afebril	2 (1,6)
Febre $\geq 39,5$ °C	13 (10,4)
Exantema	4 (3,2)
Reação de Hipersensibilidade até 2 horas	1(0,8)
Reação de Hipersensibilidade após 2 horas	1(0,8)
<b>Eventos locais</b>	
Dor, Rubor e Calor	11 (8,8)
Enduração	8 (6,4)
Nódulo	6 (4,8)
Abscesso Frio	1 (0,8)
<b>Outros eventos</b>	41 (32,8)
<b>Tempo entre aplicação e ocorrência do evento (em horas)</b>	
<1	8 (15,7)
1  --- 6	33 (64,7)
A partir de 6	10 (19,6)
<b>Problemas neurológicos ou outras doenças anteriores a vacinação com tetravalente</b>	
Sim	2 (3,9)
Não	49 (96,1)
<b>Ocorrência de eventos adversos com doses anteriores de tetravalente</b>	
Sim	12 (23,5)
Não	14 (27,5)
Não se Aplica (Evento na 1 <sup>o</sup> Dose)	24 (47,0)
Não Lembra	1 (2,0)
<b>Local do atendimento médico</b>	
Posto de Saúde	23 (45,1)
Pronto Socorro	6 (11,8)
U/E Privado	10 (19,6)
Outros	8 (15,7)
Sem Atendimento	4 (7,8)

<b>Conduta frente ao esquema vacinal de tetravalente</b>	
Troca de esquema	39 (76,5)
Mantido o esquema	12 (23,5)
<b>Local de realização da dose posterior ao evento</b>	
CRIE	37 (72,5)
CRIE/Mesma Unidade	1 (2,0)
Mesma Unidade	9 (17,6)
Nenhum	1 (2,0)
Outra Unidade	2 (3,9)
Privado/CRIE	1 (2,0)
<b>Tempo entre a data da aplicação/notificação de tetravalente (dias)</b>	
Mesma data de aplicação  ---  10	13 (25,5)
11  ---  20	13 (25,5)
A partir de 20	25 (49,0)

\* A maioria das crianças apresentou mais de um evento adverso após vacina tetravalente.



**Tabela 4.** Distribuição dos eventos adversos mais frequentes após vacinação com tetravalente, segundo o intervalo de tempo entre a aplicação da vacina e o início dos sintomas. Município de Belém, 2008.

<b>Tempo (horas)</b>	<b>Frequência</b>
<b>EHH</b>	
<1h	4 (13,8)
1  --- 6h	24 (82,8)
A partir de 6h	1 (3,4)
<b>Convulsões</b>	
<1h	1 (10,0)
1  --- 6h	7 (70,0)
A partir de 6h	1 (10,0)
Não informado	1 (10,0)
<b>Febre <math>\geq 39,5^{\circ}\text{C}</math></b>	
<1h	2 (15,4)
1  --- 6h	10 (76,9)
A partir de 6h	1 (7,7)
<b>Dor, Rubor e Calor</b>	
<1h	2 (18,2)
1  --- 6h	8 (72,7)
A partir de 6h	1 (9,1)
<b>Enduração</b>	
<1h	2 (25,0)
1  --- 6h	6 (75,0)
A partir de 6h	-
<b>Nódulo</b>	
<1h	1 (16,7)
1  --- 6h	3 (50,0)
A partir de 6h	2 (33,3)
<b>Outros Eventos</b>	
<1h	7 (17,1)
1  --- 6h	26 (63,4)
A partir de 6h	7 (17,1)
Não Informado	1 (2,4)

## 6 – DISCUSSÃO

O estudo mostrou que os eventos adversos notificados após vacina tetravalente foram mais frequentes na primeira dose aos dois meses de idade, coincidindo, portanto, com a idade recomendada pelo PNI para iniciar o esquema, fato que também tem sido observado na literatura<sup>10,33</sup>. No entanto, alguns estudos demonstraram a não associação entre a gravidade do evento e a primeira dose<sup>26,40,44</sup>.

A maioria dos eventos associados à tetravalente ocorreu nas primeiras seis horas após a vacina, sendo esse período também constatado através de outros estudos<sup>1,40,44</sup>, podendo acontecer em um tempo mais prolongado dentro de 48 a 72 horas que se seguem à aplicação da vacina<sup>10</sup>.

Dentre os eventos sistêmicos considerados graves o episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH) associado a outros eventos foi o que mais se destacou, o que é citado por muitos autores, principalmente após vacinação com DTP celular<sup>28,29,44</sup>. No estudo de Cody *et al* (1981) a frequência encontrada destes eventos foi de 1/1.750 vacinados\*, sendo a mesma adotada pelo PNI. Segundo Bonhoeffer *et al* (2004) a ocorrência desses eventos associados à DTP de células inteiras pode variar de 36 a 250 casos/100 mil doses aplicadas. Dividindo-se o total de eventos descritos como EHH (29) pelo total de doses aplicadas de tetravalente (71.000), obteve-se um coeficiente de 0,0004 com relação a estes eventos. Vale lembrar que o EHH pode ser confundido com outros eventos como as convulsões<sup>1</sup>.

As convulsões também aconteceram simultaneamente com outros eventos, inclusive, com o EHH, porém em menor frequência. Na maioria das vezes esses eventos são acompanhados de febre e isto parece ter forte associação com a patogênese do EHH<sup>9</sup>.

Alguns estudos apontam que pode ocorrer viés de notificação em relação a esses eventos, sugerindo que as taxas possam ser superestimadas em virtude da preferência em notificar os casos mais graves, deixando de notificar as reações leves<sup>40</sup>.

De acordo com os relatos dos responsáveis entrevistados, nenhuma das crianças participantes da pesquisa apresentou problemas de saúde relevantes antes da vacinação com tetravalente e a maioria não possuía problemas neurológicos ou outra doença preexistente. Alguns desses fatores, como histórico pessoal de distúrbios convulsivos, parecem não ter muita associação com tais eventos<sup>9</sup>, já em outros estudos são descritos como fortemente associados à gravidade dos EAPV<sup>45</sup>.

A maioria das crianças acometidas por eventos associados com a vacina tetravalente recebeu assistência médica no posto de saúde, sendo indicada para a maior parte dos casos a substituição do esquema vacinal com DTP acelular no CRIE, principalmente, com relação ao EHH e as convulsões. Todos os casos evoluíram de forma benigna sem seqüelas, logo, dentro do que tem sido relatado na literatura<sup>10</sup>.

No momento da entrevista as crianças estavam na faixa etária entre 22 e 39 meses, portanto, todas já deveriam estar com o esquema vacinal completo para todas as vacinas do calendário vacinal preconizadas até aos 15 meses, em que fariam as últimas vacinas (reforços com DTP e pólio), encerrando, assim, o esquema vacinal em menores de um ano.

No que diz respeito à situação do esquema vacinal, das 51 crianças participantes do estudo, 94,1% (48) completaram três doses com tetravalente. Quanto às demais vacinas do calendário básico, 100% (51) completaram o esquema vacinal com BCG e pólio; 98,0% (50) com hepatite B; 86,3% (44) VORH; 94,1% (48) febre amarela, com percentual semelhante para tríplice viral e 82,4% (42) receberam o primeiro reforço com DTP ou DTP acelular (tabela 2).

Em 2008, no município de Belém, a cobertura vacinal nos menores de um ano referente às vacinas contra febre amarela e vacina oral de rotavírus humano foi abaixo da meta estabelecida pelo PNI, atingindo respectivamente, 98,9% e 82,6% (figura 1), visto que o mínimo preconizado para atingir a cobertura ideal para estas vacinas seria, respectivamente, de 100% e 90% dos suscetíveis. Quanto à cobertura de tetravalente e das demais vacinas recomendadas aos menores de um ano, foram alcançadas dentro de um nível ideal, conforme demonstrado na figura 1.

Diante da cobertura vacinal de tetravalente alcançada dentro dos parâmetros da meta estabelecida pelo PNI, correspondente a 95,9% (figura 1) e da completitude do esquema vacinal em 94,1% (48) dos participantes, pode-se dizer que não houve um impacto negativo na população quanto à manutenção do esquema vacinal, mesmo após a ocorrência de eventos adversos associados a esta vacina, pois se suspeitava que pudesse ocorrer maior número de atrasos com a mesma em decorrência de sua maior reatogenicidade, quando comparada com as demais vacinas do Programa.

O percentual de atraso ou abandono do esquema vacinal para quaisquer das vacinas recomendadas foi de 33,3% (17), e as vacinas que apresentaram maiores percentuais de atraso foram o primeiro reforço com DTP acelular ou DTP, ambas

somando 17,6% (9), sendo o de DTP acelular superior com 15,7% (8), e a vacina oral de rotavírus humano com 13,7% (7).

Portanto, apesar de a maioria das crianças participantes ter completado todas as vacinas recomendadas até aos 15 meses, 66,6% (34), o percentual de atraso de 33,3% deve ser visto com mais atenção, pois poderá indicar falhas na atenção primária em saúde, no que diz respeito à prevenção de doenças evitáveis por imunização, já que os principais motivos do atraso no esquema vacinal foram o esquecimento da vacinação por parte da mãe com 22,8% (5) e a falta de orientação por parte dos profissionais de saúde com 13,7% (3).

Provavelmente, o esquecimento por parte da mãe também esteja associado a uma falta de atenção melhor pelos profissionais de saúde quanto à importância da atualização do esquema vacinal, principalmente por aqueles que lidam mais diretamente na rotina de acompanhamento do desenvolvimento infantil, visto que em algum momento essas crianças foram atendidas pela enfermagem, em consultas com pediatras ou na própria sala de vacina, no entanto esses atrasos passaram despercebidos pelos profissionais responsáveis pelo atendimento. Além do que se funcionasse, realmente, o controle e busca pelos faltosos na sala de vacina, conforme é preconizado pelo PNI, as crianças participantes da pesquisa e que são acompanhadas rotineiramente em uma unidade de saúde, já deveriam ter completas todas as vacinas recomendadas até aos 15 meses no período do estudo, entretanto uma parcela razoável de 33,3% encontrava-se em falta com o esquema vacinal.

Outro fato questionável é com relação ao predomínio dos atrasos com as vacinas do primeiro reforço com DTP, principalmente a DTP acelular, e VORH. No tocante ao primeiro reforço com DTP ou DTP acelular, a maioria dos eventos aconteceu após a primeira dose de tetravalente, contudo a maior parte das crianças completou o esquema desta vacina, e o período recomendado para o primeiro reforço com DTP ou DTP acelular é o mesmo para a vacina oral contra a poliomielite, aos 15 meses, embora os atrasos referentes a esta tenham sido compensados pelas campanhas nacionais de multivacinação, estando por isso 100% das crianças participantes imunizadas com a mesma. No que se refere aos atrasos com a vacina oral contra rotavírus humano, há um limite estabelecido para iniciar e completar o esquema desta vacina, contudo o período preconizado é o mesmo para a 1ª e 2ª doses das vacinas pólio oral e tetravalente.

Portanto, parece que não há justificativas plausíveis para esses atrasos, pois se observa diante das situações expostas que possivelmente tenham ocorrido oportunidades

perdas de vacinação, proporcionadas pelos próprios profissionais de saúde que atenderam essas crianças em algum momento, seja na sala de vacina ou durante os acompanhamentos de rotina pela enfermagem ou nas consultas médicas, visto que se define como oportunidade perdida de vacinação quando uma pessoa, ao visitar um serviço de saúde, deixa de ter sua situação vacinal considerada, seja para efeito de atualização, encaminhamento, esclarecimento, indicação ou aplicação oportuna<sup>46</sup>.

Embora neste estudo os principais motivos do atraso no esquema vacinal não tenham sido atribuídos a evento adverso pós vacinal anterior com 9,1% (2), ainda assim, se faz necessário o monitoramento sobre a segurança das vacinas oferecidas à população, pois como afirmam muitos autores, à medida que foi havendo a diminuição de doenças que décadas atrás causavam temor na população, os eventos adversos pós vacinais tem ganhado importância na percepção da população para a adesão e manutenção da confiança nos programas de imunização, pois quando a população julgar que o risco de utilização da vacina é maior que o risco de adoecimento, poderá haver queda na cobertura vacinal como já aconteceu no passado com a vacina tríplice bacteriana<sup>7,36</sup>.

Apesar de este estudo ter demonstrado uma boa aceitação por parte dos familiares quanto à completude do esquema vacinal após os eventos adversos associados à tetravalente, apresentou algumas limitações, já que a amostra estudada foi pequena, não havendo possibilidade de comparação com resultados de outros anos, a fim de que o impacto de tais eventos na população em relação à adesão do esquema vacinal fosse avaliado com mais precisão.

Além do que, como afirmam vários autores, por se tratar de um sistema de vigilância passiva, muitas são as dificuldades encontradas para a detecção adequada de EAPV, dentre estas, é possível que tenham ocorrido subnotificações.

A taxa de eventos adversos por tetravalente no ano de 2008 pode ser calculada tomando-se como numerador o total de casos de eventos adversos notificados após tetravalente (58) e, como denominador, o número de doses aplicadas da referente vacina em menores de um ano<sup>40</sup> (71.000), dessa forma obtemos um valor, relativamente baixo (0,0008). A baixa taxa de casos notificados de EAPV pode significar a baixa sensibilidade do sistema<sup>40</sup>, visto que a sensibilidade é um indicador de desempenho dos sistemas de vigilância e refere-se à capacidade dos mesmos de identificar a totalidade dos casos como também de surtos<sup>47</sup>, sendo influenciada pela probabilidade da suspeita de um evento adverso ser associado à vacina e de o mesmo ser notificado<sup>48, 49</sup>.

Outras limitações concernentes a utilização de um sistema de vigilância passiva podem ter contribuído para a introdução de vieses de notificação neste estudo, como, por exemplo, a falta de uma melhor definição conceitual de casos, já que esta se baseia apenas nos sinais ou sintomas que se seguem após a aplicação de uma vacina e que se acredita serem causados pela vacinação. Entretanto, podem não ter uma real relação de causa com a vacina<sup>16</sup>. Assim esse tipo de definição confere uma baixa especificidade ao sistema de vigilância tanto ativo como passivo, visto que não permite diferenciar quando os eventos pós vacinais são apenas coincidências temporais ou realmente resultados da administração de vacinas<sup>16, 18, 19,30,33</sup>.

Talvez, haja necessidade de novas estratégias para elevar a sensibilidade dos sistemas de vigilância, dentre estas a disponibilização de capacitações permanentes dos profissionais de saúde de nível local, a fim de que se conscientizem da importância das notificações sobre os eventos adversos pós vacinais e melhorem a qualidade dos dados, como também haja um retorno dos dados consolidados e analisados aos mesmos.

## 7 – CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

No decorrer dos anos as vacinas têm sido os meios de prevenção mais eficazes para interromper a cadeia de transmissão de muitas doenças, porém o controle das doenças só é obtido quando são alcançadas coberturas vacinais de forma homogênea em todos os grupos da população em níveis considerados suficientes para redução da morbimortalidade por essas doenças<sup>13, 50</sup>.

A partir da redução das doenças preveníveis por vacinação são medidos os benefícios proporcionados pela mesma<sup>18</sup>. O sucesso dos programas de imunização verificado através de amplas coberturas contribuiu para a redução de um grande número de doenças infecciosas em escala global. Todavia, o impacto negativo dessas doenças tem se tornado cada vez mais desconhecido pela população, principalmente em países industrializados, então, em consequência da diminuição do medo dessas doenças o foco de atenção tem sido direcionado para verdadeiros ou presumidos eventos adversos pós vacinação<sup>51</sup>. Logo, a morbidade associada ou presumidamente associada com a vacina pode provocar mais apreensão ao público que as doenças em si<sup>52</sup>.

Embora observe-se neste estudo que, no município de Belém, durante o ano de 2008, os eventos adversos pós vacinais não tenham sido o principal motivo de abandono do esquema vacinal das crianças participantes, e sim o esquecimento da vacinação por parte da mãe com 22,8% (5) e em segundo lugar a falta de orientação por parte dos profissionais de saúde com 13,7% (3), deve-se ter em vista o tamanho da amostra, considerada pequena para efeito de comparação com outros estudos, mesmo tendo-se trabalhado com quase a totalidade dos casos. Cabe ressaltar que, possivelmente, dificuldades inerentes ao sistema de vigilância passiva, principalmente, em decorrência de subnotificações tenham contribuído para a pequena amostragem.

Os motivos dos atrasos quanto ao esquema vacinal relacionados, principalmente ao esquecimento da vacinação por parte da mãe e em segundo lugar à falta de orientação dos profissionais de saúde que em algum momento atenderam as crianças envolvidas na pesquisa e, no entanto, não perceberam o atraso das vacinas, podem indicar falhas na atenção primária em saúde no que se refere ao controle de doenças que, atualmente, são preveníveis por vacinação. Assim, presume-se que tenham ocorrido oportunidades perdidas de vacinar estas crianças.

Segundo a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 1991, a oportunidade perdida de vacinação ocorre quando uma criança ou mulher visita um centro de saúde e não recebe as vacinas para elas indicadas<sup>53</sup>. Atualmente, as

oportunidades perdidas de vacinação têm sido definidas com mais abrangência pela OMS, como a circunstância na qual, uma pessoa ao visitar um serviço de saúde, deixa de ter sua situação vacinal considerada<sup>46</sup>.

Assim, todos os responsáveis de crianças que estavam com alguma vacina em atraso no momento da pesquisa foram orientados pela pesquisadora a procurar a unidade de saúde para completar o esquema vacinal. Em algumas situações, profissionais de saúde e ACS foram acionados para fazer visita no domicílio da criança, a qual se havia detectado com esquema vacinal incompleto, de forma a garantir a completitude do mesmo.

Portanto, perante os questionamentos levantados recomenda-se como estratégia para elevar a sensibilidade dos sistemas de vigilância, a disponibilização de capacitações permanentes dos profissionais de saúde de nível local, a fim de que se conscientizem da importância das notificações sobre os eventos adversos pós vacinais e melhorem a qualidade dos dados, de modo que haja um retorno dos dados consolidados e analisados aos mesmos.

Também que sejam enfatizadas nas capacitações dos profissionais de nível local, principalmente para aqueles que lidam diretamente com o acompanhamento do desenvolvimento de crianças a maior atenção na atualização dos esquemas vacinais em qualquer oportunidade de comparecimento da criança ao serviço de saúde.



## 8 – REFERÊNCIAS

01. Lemos MC. **Vigilância de Eventos Adversos Após Vacinação contra difteria, tétano, coqueluche e Haemophilus influenzae tipo b no Município do Rio de Janeiro, 1998-2005** [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2007.
02. Mortimer E A. **Diphtheria toxoid**. In: Plotkin S A, Mortimer E A. Vaccines. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1994-a. p. 41-55.
03. Mortimer E A. **Pertussis Vaccine**. In: Plotkin S A, Mortimer E A. Vaccines. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1994-b. p. 91-135.
04. Wassilak SGF, Orenstein WA, Sutter RW. **Tetanus toxoid**. In: Plotkin S A, Mortimer E A. Vaccines. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1994. p. 57-89.
05. Plotkin SA, Mortimer EA. **Vaccines**. 4<sup>th</sup> ed.; W.B. Saunders Company, 2004.
06. Jefferson T, Rudin M, Dipietrantonj C. **Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children**. Vaccine. 2003, 21:2003-2014.
07. Edwards KM, Decker MD, Mortimer Jr. **Pertussis vaccine**. In vaccines. (Plotkin AS, Orestein WA) 3<sup>rd</sup> edition, charter 14:293-344. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999.
08. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações 30 anos** , 2003. p.7.
09. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffe N, SILVA MM, PERISSÉ AR, MAIA MLS, HOMMA A. **Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos associados à vacina combinada DTP/HIb usada no Programa Nacional de Imunizações**. J Ped.. 2007. v.83,n.6.
10. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos pós- vacinação**, 2008. p.11-53.
11. Portaria nº 1602 , de 17 de julho de 2006.
12. portaria nº 3.318 de 28 de Outubro de 2010.
13. Brasil, **Ministério** da Saúde. Fundação Nacional de Saúde - FUNASA. **Capacitação de pessoal em Sala de Vacinação**, 2001.p (125, 138).
14. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7<sup>a</sup> Ed., 2010.
15. SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação, disponível em Portal da Saúde [www.saude.gov.br-vigilancia](http://www.saude.gov.br-vigilancia), acesso on line em 07/02/2011.

16. Fernandes GC. **Análise do Perfil de Reatogenicidade Vacinal Juiz de Fora/MG – 1999-2001**. [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2003.
17. Tozzi AR. **Field evolution of vaccine safety**. *Vaccine*, 22. 2004; 2091-2095.
18. Iskander JK, Miller ER, Chen RT. **The role of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety**. *Pediatr Ann*. 2004 set; 33(9): 599-606.
19. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). **Surveillance for safety after immunization: vaccine adverse event reporting system (VAERS)**. United States, 1991-2001. *MMWR* 2003;52 (55-1).
20. Farhat, CK, Carvalho, ES, Weckx, LY, Carvalho, LHF, Succi, RCM. **Imunizações: Fundamentos e Práticas**. Atheneu Editora: São Paulo, 2000,4ª ed.
21. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância dos Eventos Adversos Pós - Vacinação: cartilha para trabalhadores de sala de vacina**, 2003. p. (32).
22. Jesus DM, Bastos MA, Carvalho EC. **Estudo dos eventos adversos provocados pela vacina tetravalente. 2004**. *Rev enferm UERJ*. Rio de Janeiro.2004, v.12, n.3.
23. Araújo MEA, Carvalho PMG, Vieira RDF. **Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina**. Brasília. *Rev bras enferm*, 2007. v.60, n.4.
24. Edwards KM, Decker MD. **Pertussis vaccine**. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 515.
25. Clemens SC, Azevedo T, Homma A. **Feasibility study of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) Brazilian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2, 4 and 6 months of age**. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2003. 36(3):321-330.
26. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. **Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children**. *Pediatrics*. 1981; 68: 650-660.
27. Martins RM, Camacho LAB, Marcovistz R, Noronha TG, Maia MLS, Santos EM, BARBOSA GG, SILVA AMV, SOUZA PCNF, LEMOS MCF, HOMMA. **Immunogenicity, reactogenicity and consistency of production of a Brazilian combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus Influenzae* type b**. 2008. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v.103, n.7. Rio de Janeiro.
28. Bonhoeffer J, Gold MS, Heijbel H, Vermeer P, Blumberg D, Braun M, Brito GS, Davis RL, Halperin S, Heininger U, Bulos NK, Menkes J, Nokleby H. The Brighton Collaboration HHE Working Group. **Hypotonic –Hyporesponsive Episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation**. 2004, *vaccine* 22, 563-568.

29. Duvernoy TS, Braun MM. **Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998.** *Pediatrics*. 2000;106:E52.
30. Braun MN, Terracino G, Salive ME, Blumberg DA, Vermeer-de Bondt PE, Heijbel H, et al. **Report of a US public Health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization.** *Pediatrics*. 1998; 102:E52.
31. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**, 2006. p.135.
32. André FE. **Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises.** *Vaccine* 2003; 21: 593-5.
33. Martins RM, Maia MLS. **Eventos adversos pós-vacinais e resposta social.** 2003. *Hist cienc saúde-Manguinhos*, v.10, suppl.2. Rio de Janeiro.
34. Gold MS. **Hypotonic-Hyporesponsive Episodes Following Pertussis Vaccination – A Cause for Concern?**. 2002. *Drug Safety*; 25(2)
35. Smith PJ, Kennedy AM, Wooten K, Gust DA, Larry K. **Association Between Health Care Providers' Influence on Parents Who Have Concerns About Vaccine Safety and Vaccination Coverage.** *Pediatrics* 2006;118:e1287-e1292.
36. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa ER, Miller E, Chen RT. **Impact of anti-vaccine movements on Pertussis control: the untold story.** *Lancet* 1998; 351: 356-61.
37. Chen RT, DeStefano F. **Vaccine adverse event: causal or coincidental?** *Lancet* 1998; 351: 611-2.
38. Ellenberg SS, Chen RT. **The complicated task of monitoring vaccine safety.** *Public Health Rep* 1997; 112: 10-20.
39. Saux NL, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S and for Members of the Canadian Paediatric Society/ Health Canada Immunization Monitoring Program–Active (IMPACT). **Decrease in Hospital Admissions for Febrile Seizures and Reports of Departments Since Switching to Acellular Pertussis Vaccine in Canada: A Hypotonic Hyporesponsive Episodes Presenting to Hospital Emergency Report From IMPACT.** *Pediatrics* 2003;112:e348.
40. Freitas FRM, Sato HK, Aranda CMSS, Arantes BAF, Pacheco MA, Waldmam EA. **Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à gravidade.** *Rev saúde Pública*. 2007; 41(6):1032.

41. Lawrence G, Bloyd I, McIntyre P, Isaacs D. **Surveillance of adverse events following immunization: Austrália 2002 to 2003**; *Commun Dis Intell* 2004;28:324-338.
42. Inquérito de Cobertura Vacinal nas Áreas Urbanas das Capitais – Brasil (Cobertura Vacinal 2007). Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão – CEALAG.
43. Moraes JC, Ribeiro MCSA, Simões O, Castro PC, Barata RB. **Qual a cobertura real?**. *Rev. Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2003; 12(3): 147-153.
44. Monteiro SAMG. **Avaliação dos eventos adversos pós vacina tetravalente – Brasil, 2002-2005**. [dissertação]. Cuiabá – MT, 2007.
45. Livengood JR, Mullen JR, White JW, Brink EW, Orenstein WA. **Family history of convulsions and use of pertussis vaccine**. *J Pediatr*. 1989; 115(4):527-31.
46. Bellesi N. **Oportunidades perdidas**. *Rev. Paraense de Medicina*, 2007, v. 21 (2).
47. [CDC] Centers for Disease Control and Prevention – **Updated Guidelines for Evaluating public Health Surveillance Systems. Recommendations from the Guidelines Working Group – United States**. *MMWR* 2001; 50 (RR – 13)
48. Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, VAERS Working Group. **An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system**. *Vaccine* 1999; 17:2008-17.
49. Rosenthal S, Chen R, Hadler S. **The safety of acellular pertussis vaccine vs whole-cell pertussis vaccine: a postmarketing assessment**. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:457-60.
50. Braun MM, Ellenberg SS. **Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), 1991-1994**. *J pediatric*. 1997; 131 (4):529-35.
51. Heining U. **The success of immunization – Shoveling its own grave?**, *vaccine* 2004; 22: 2071-2.
52. Smeeth L, Rodrigues LC, Hall AJ, Frombone E, Smith PG. **Evaluation of adverse effects of vaccines: the case- control approach**. *Vaccine* 2002:2611-7.
53. Sá SM. **Oportunidades perdidas de vacinação**. [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro – RJ, 2005.

## 9 – ANEXOS

### Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz  
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca  
Comitê de Ética em Pesquisa



### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre a situação vacinal das crianças que foram vacinadas no município de Belém com a vacina tetravalente entre os anos de 2008 e 2009 e apresentaram alguma “reação” indesejável após a aplicação desta vacina.

Você foi selecionado porque se enquadra dentro dos critérios de seleção desta pesquisa e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O objetivo principal deste estudo é contribuir para um melhor conhecimento sobre a situação vacinal das crianças que apresentaram alguma “reação” indesejável após aplicação da vacina tetravalente no município de Belém entre os anos de 2008 e 2009.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em prestar informações relacionadas à sua identificação, como responsável legal do (a) menor, que teve a “reação” indesejável notificada; algumas informações pessoais adicionais como sua idade, escolaridade, estado civil, dentre outras e informações relacionadas ao menor retiradas da ficha de notificação e da carteira de vacinação.

Os riscos relacionados com a sua participação são mínimos, pois raramente poderá ocorrer extravasamento das informações solicitadas na pesquisa, já que esta terá que garantir um caráter sigiloso entre o pesquisador principal e seus colaboradores. Em caso de dano pessoal provocado, comprovadamente, pela pesquisa você terá seus direitos legalmente estabelecidos.

Os benefícios relacionados com a sua participação são melhorar o seu conhecimento sobre a importância de manter atualizado o esquema vacinal de

tetravalente como de outras vacinas do (a) seu (sua) filho (a), assim como o de todos os outros participantes da pesquisa e dessa forma também contribuir para aumentar a proteção proporcionada através desta vacina nas crianças menores de um ano.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/ENSP/FIOCRUZ), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

---

### **Nome e assinatura do pesquisador**

Secretaria Municipal de Saúde de Belém  
Departamento de Vigilância à Saúde  
Divisão de Vigilância Epidemiológica  
(Trav. Angustura entre Duque de Caxias e 25 de Setembro nº 2939, Bairro: Marco, Belém, PA –  
CEP:66093-040, telefones: (091) 3277-2440 – fax: 3276-1165, e-mail: dve@saude.belem.pa.gov.br).

Fundação Oswaldo Cruz  
Comitê de Ética em Pesquisa – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca  
(Rua Leopoldo Bulhões, 1480, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ- CEP: 21041-210, tel e fax: (021) 2598-2863, e-mail: cep@ensp.fiocruz.br)

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

---

### **Sujeito da Pesquisa**

**Anexo 2 – Instrumento de Critérios de Elegibilidade**

Número de identificação no projeto: \_\_\_\_\_

**ELEGIBILIDADE**

- O entrevistado é responsável legal pelo menor
- Capacidade de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido
- Capaz de entender e cooperar com o protocolo
- Caso de evento adverso após a vacinação tetravalente
- Caso de menor vacinado no município de Belém
- Evento adverso ocorrido nos anos de 2008 ou 2009

OBS: Elegível para o estudo se todas as perguntas acima forem marcadas.

**Elegível: SIM ( ) / NÃO ( )****Incluído: SIM ( ) / NÃO ( )**

Responsável pelo preenchimento (assinatura): \_\_\_\_\_

**Anexo 3 – Instrumento de Identificação dos Participantes da Pesquisa****IDENTIFICAÇÃO**

**Título do projeto:** Situação vacinal das crianças que apresentaram eventos adversos com a vacina tetravalente no município de Belém, Pará, 2008-2009.

**Instituições participantes:** Secretaria Municipal de Saúde de Belém (SESMA), Secretaria de Estado de Saúde Pública (SESPA), Universidade Estadual do Pará (UEPA), Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/FIOCRUZ)

**Identificação**

1. Número de identificação no projeto:
  
2. Nome do participante:
  
3. Nome do responsável:
  
4. Tipo de entrevista: ( ) Visita domiciliar ( ) Visita à Unidade de Saúde
  
5. Data da entrevista:
  
6. Iniciais dos entrevistadores:
  
7. Função do entrevistador:  
( ) Pesquisador  
( ) Agente comunitário de saúde  
( ) Outros (especificar): \_\_\_\_\_



**Anexo 4 – Questionário Aplicado aos Responsáveis pelas Crianças**

Número de identificação no projeto: \_\_\_\_\_

**QUESTIONÁRIO****\* Perguntas relacionadas ao responsável legal do menor:**

1. Sexo

 Masculino Feminino

2. Idade: \_\_\_\_\_

3. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

4. Local de moradia:

 Belém Outro município (especificar): \_\_\_\_\_

5. Tipo de moradia

 Madeira Alvenaria Outro (especificar): \_\_\_\_\_

6. Estado civil

 Solteiro Casado/união estável Separado/divorciado Viúvo

7. Grau de escolaridade

 Nunca foi à escola Ensino Fundamental incompleto Ensino Fundamental completo Ensino Médio incompleto Ensino Médio completo Outros (**especificar**): \_\_\_\_\_

\* Total de anos estudados: \_\_\_\_\_

8. Qual é a fonte de renda do Sr.(a)? **(marque mais de uma opção se necessário)**

- Empregado **(especificar)**: \_\_\_\_\_
- Desempregado
- Autônomo
- Bico
- Do lar (sem fonte de renda própria)
- Aposentado
- Estudante
- Benefícios assistenciais **(especificar)**: \_\_\_\_\_
- Outros **(especificar)**:

9. Quanto é a renda mensal de sua família (ou, a sua, caso more sozinho)? **R\$**  
\_\_\_\_\_ ou

- 0 a 1 salário mínimo
- 2 a 3 salários mínimos
- 3 a 4 salários mínimos
- igual ou acima de 5 salários mínimos

10. Quantas pessoas vivem com este dinheiro? \_\_\_\_\_

11. Qual (is) dos serviços públicos listados abaixo o Sr. (a) dispõem em sua residência?

- Água
- Rede de esgoto
- Coleta de lixo
- Energia elétrica

**\* Perguntas relacionadas à criança:**

12. Local de nascimento **(local/cidade/estado)**: \_\_\_\_\_

13. **(ENTREVISTADOR: Perguntar caso o cartão de vacinação esteja incompleto).**  
Cite um ou mais motivos para o atraso do esquema vacinal.

- Evento adverso pós vacinal anterior (especificar vacina e dose):  
\_\_\_\_\_
- Grande distância da unidade de saúde
- Alto custo de transporte
- Pouco tempo disponível para ir à unidade de saúde
- Experiência negativa anterior na unidade de saúde (com profissionais da unidade)

Outros (especificar): \_\_\_\_\_

**14. (ENTREVISTADOR: Perguntar se ocorreu alguma intercorrência clínica com a criança antes da vacinação com tetravalente).**

- sim (especificar) \_\_\_\_\_  
 não  
 não lembra

**15. (ENTREVISTADOR: Perguntar sobre a existência de antecedentes neurológicos ou alguma outra doença antes da vacinação com tetravalente).**

- sim (especificar) \_\_\_\_\_  
 não

**16. (ENTREVISTADOR: Perguntar sobre a existência de antecedentes neurológicos na família).**

- sim (especificar) \_\_\_\_\_  
 não

**17. (ENTREVISTADOR: Perguntar sobre a ocorrência de eventos adversos ocorridos em doses anteriores com a vacina tetravalente).**

- sim (caso lembre especificar): dose (s) \_\_\_\_\_; Quais os eventos adversos anteriores? \_\_\_\_\_  
 não  
 não lembra

**Anexo 5 – Instrumento para Extração de Dados da Carteira de Vacinação**

Número de identificação no projeto: \_\_\_\_\_

**Extração de dados da carteira de vacinação**

1. Idade da criança no momento da entrevista?: \_\_\_\_\_
2. Vacina tetravalente:
  - a. 1ª dose: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; Época prevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
  - b. 2ª dose: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; Época prevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
  - c. 3ª dose: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; Época prevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
3. Vacina realizada após o evento adverso de tetravalente:
  - a. DTPa: Sim ( ); dose: ( ), \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; Não ( )
  - b. Hib: Sim ( ); dose: ( ), \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; Não ( )
4. Situação do esquema vacinal de tetravalente:
  - Completo:
    - fora da época prevista ? ( ) sim  
( ) não
  - Incompleto
5. Local de realização da dose posterior ao evento adverso
  - Mesma unidade de saúde da dose anterior
  - Outra unidade de saúde
  - CRIE
  - Outro (**especificar**): \_\_\_\_\_
6. Situação dos esquemas vacinais dos outros imunobiológicos de rotina, de acordo com a faixa etária.
  - a. BCG: (dose única)
    - Realizada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; Época prevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
    - Atrasado
  - b. Hepatite B: 1ª dose: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; Época prevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 2ª dose: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; Época prevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 3ª dose: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; Época prevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
    - Completo:
      - fora da época prevista ? ( ) sim  
( ) não
    - Incompleto

c. Pólio oral: 1ª dose: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_; Época prevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 2ª dose: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_; Época prevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 3ª dose: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_; Época prevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Reforço: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_; Época prevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Campanhas: \_\_\_\_\_

- Completo:
- fora da época prevista ? ( ) sim  
( ) não

Incompleto

d. Rotavírus: 1ª dose: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_; Época prevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 2ª dose: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_; Época prevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- Completo:
- fora da época prevista ? ( ) sim  
( ) não

Incompleto

e. Febre amarela: (dose inicial)

- Realizada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_; Época prevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Atrasado

f. Tríplice viral: (dose única)

- Realizada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_; Época prevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Atrasado

g. DTP: 1º Reforço: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_; Época prevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- Completo:
- fora da época prevista ? ( ) sim  
( ) não

Incompleto

h. Vacinas fora do calendário básico de rotina: ( ) sim  
( ) não

h.1. Vacina: \_\_\_\_\_/ doses realizadas e data: \_\_\_\_\_

Época prevista: \_\_\_\_\_

Local onde foi realizada:

- Privado \_\_\_\_\_  
 CRIE \_\_\_\_\_

h.2 Vacina: \_\_\_\_\_ / doses realizadas e data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Época prevista: \_\_\_\_\_

Local onde foi realizada:

- Privado \_\_\_\_\_  
 CRIE \_\_\_\_\_

h.3. Vacina: \_\_\_\_\_ / doses realizadas e data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Época prevista: \_\_\_\_\_

Local onde foi realizada:

- Privado \_\_\_\_\_  
 CRIE \_\_\_\_\_

Nota: Caso a criança ainda estiver aguardando a data de retorno, de acordo com a idade no momento da entrevista o esquema será considerado completo.

**Anexo 6 – Instrumento para Extração de Dados da Ficha de Investigação de Eventos Adversos Pós Vacinais**

Número de identificação no projeto: \_\_\_\_\_

**Extração de dados da ficha de investigação**


1. Nome do responsável: \_\_\_\_\_
2. Nome da criança: \_\_\_\_\_
3. Endereço completo / telefone: \_\_\_\_\_
4. Data de nascimento da criança: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
5. Idade da criança no momento da aplicação: \_\_\_\_\_
6. Sexo da criança
  - Masculino
  - Feminino
7. Unidade de saúde onde a vacina foi aplicada: \_\_\_\_\_
8. Unidade de saúde notificante: \_\_\_\_\_
9. Dose de tetravalente aplicada: 1ª ( ) ; 2ª ( ) ; 3ª ( )
10. Data da notificação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
11. Data da aplicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
12. Tipo de evento (utilizar padronização do Ministério da Saúde):  
\_\_\_\_\_
13. Tempo decorrido entre aplicação e o evento: \_\_\_\_\_
14. Houve atendimento médico: Sim ( ) / Não ( )
15. **Se sim**, onde:
  - Posto de saúde
  - Pronto socorro
  - Outro (**especificar**): \_\_\_\_\_
16. Fechamento do caso:
  - Cura sem sequelas
  - Cura com sequelas
  - Óbito
  - Ignorado

17. Conduta frente ao esquema vacinal de tetravalente:

- Mantido o esquema
- Contra-indicação da vacina
- Troca do esquema vacinal (encaminhamento ao CRIE)



## Anexo 7 – Ficha de Investigação dos Eventos Adversos Pós Vacinais Vigente em 2008

 PREFEITURA MUNICIPAL DE BELÉM SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA À SAÚDE DIVISÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA <b>FICHA DE INVESTIGAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAS</b>									
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE									
UF:	REGIONAL:	MUNICÍPIO:	U. S. DE NOTIFICAÇÃO:			DATA DE NOTIFICAÇÃO:			
NOME DO PACIENTE:									
DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____			IDADE: ____ ANOS: ____ MESES: ____ DIAS: ____			SEXO: ( ) MASCULINO ( ) FEMININO			
RESPONSÁVEL:									
ENDEREÇO COMPLETO:									CEP:
BAIRRO OU LOCALIDADE:				PONTO DE REFERÊNCIA:			TELEFONE PARA CONTATO:		
UNIDADE DE SAÚDE ONDE APLICOU A VACINA:									
VACINA	DOSE	DATA DE APLICAÇÃO	LABORATÓRIO	LOTE	EVENTO (Código no verso)	TEMPO DECORRIDO	EVOLUÇÃO DO CASO	FECHAMENTO DO CASO	CONDUTA FRENTE AO ESQUEMA VACINAL
							( ) Confirmado ( ) Apenas associação temporal ( ) Pendente ( ) Descartado	( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação da vacina ( ) Troca do esquema vacinal
							( ) Confirmado ( ) Apenas associação temporal ( ) Pendente ( ) Descartado	( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação da vacina ( ) Troca do esquema vacinal
							( ) Confirmado ( ) Apenas associação temporal ( ) Pendente ( ) Descartado	( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação da vacina ( ) Troca do esquema vacinal
							( ) Confirmado ( ) Apenas associação temporal ( ) Pendente ( ) Descartado	( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação da vacina ( ) Troca do esquema vacinal
							( ) Confirmado ( ) Apenas associação temporal ( ) Pendente ( ) Descartado	( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação da vacina ( ) Troca do esquema vacinal
ATENDIMENTO MÉDICO									
( ) SIM ( ) NÃO		DATA DE ENTRADA: ____/____/____			( ) PÓS-TO DE SAÚDE ( ) EMERGÊNCIA		( ) ENFERMARIA ( ) UTI		TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO: DIAS: _____ HORAS: _____ MINUTOS: _____
RESUMO CLÍNICO E OBSERVAÇÕES									
DADOS DO INVESTIGADOR									
NOME DO INVESTIGADOR: _____						DATA DE INVESTIGAÇÃO: ____/____/____			
FUNÇÃO: _____			LOCAL DE TRABALHO: _____			TELEFONE: _____			
ASSINATURA DO INVESTIGADOR/CARIMBO									

NOVO - 028

Frente

TABELA DE EVENTOS ADVERSOS		
CODIGO	NOME DO EVENTO ADVERSO	DESCRICAÇÃO
3	Abcesso frio	
2	Abcesso quente	
23	Artralgia	
39	Ataxia	
57	Atrofia no local da aplicação	
50	Cefaléia	
54	Cefaléia e vômito	
28	Choque anafilático	Urticária, edema de face, laringoespasmó com hipotensão ou choque
12	Convulsão febril	
11	Convulsão febril	
52	Dificuldade de deambular	
29	Dor, rubor e calor	
35	Encefalite	
36	Encefalopatia	
9	Enduração	
13	Episódio Hipotônico Hiporresponsivo	Palidez ou cianose perioral, hipotania("flacidez") e diminuição de resposta a estímulo
17	Exantema	
10	Febre maior ou igual a 39,5°C	
58	Granuloma	
56	Icterícia	
41	Lesões generalizadas	
6	Linfadenomegalia maior que 03 cm não supurada	
5	Linfadenomegalia maior que 03 cm supurada	
7	Linfadenomegalia não supurada	
8	Linfadenomegalia supurada	
22	Meningite asséptica	
53	Mialgia	
42	Mielite	
14	Nódulo	
97	Óbito	
46	Orquite	
49	Osteomielite	
16	Outras paralisias	
47	Outros eventos	
43	Pancreatite	
37	Panencefalite esclerosante subaguda	
26	Paralisia de membros inferiores	
55	Paresia	
15	Parestesia	
21	Parotidite	
38	Poliomielite associada a vacina	
48	Polirradioulite	
18	Púrpura	
27	Quelóide	
32	Reação de Arthus	
51	Reação de hipersensibilidade após 2 hs	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmó
20	Reação de hipersensibilidade até 2 hs	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmó
31	Síndrome de Guillain-Barré	
40	Síndrome de reação sistêmica precoce	
4	Úlcera maior que 01 cm	
24	Visceralização	

Verso

## Anexo 8 – Cartão de Vacinação da Criança

Procure o serviço de saúde para acompanhar a saúde de seu filho sempre que ele ficar doente. Leve sempre este cartão e peça que seja preenchido.

REFORÇOS		
Outras Vacinas		
Típico Viral	Contra Febre Amarela	LOTE: / / FAB: / / ABS: / /
Anti-Pólio	1º DTIP	2º DTIP

VACINAS OBRIGATORIAS NO 1º ANO DE VIDA		
Contra Febre Amarela	LOTE: / / FAB: / / ABS: / /	Típico Viral
MMR		
BCG		
Contra HEPATITE		
TETRA		
SABIN		

Documento válido em todo o Território Nacional como comprovante de vacinação. Não pode ser retido.

Data/Rubrica      Data/Rubrica      Data/Rubrica

**1ª dose**      **2ª dose**      **3ª dose**



## Cartão da Criança

Nome da Criança

Nome da Mãe

Nome do Pai

Endereço

Cidade/Estado  Telefone  CEP

Local de Referência

Data de Nascimento  Local

Comprimento (cm)  Peso em (gramas)  Perímetro cefálico (cm)

Apgar 5'  Tipo de parto  Normal  Forceps  Césario

Observações

Mantenha sua Carteira de Vacinação atualizada, pois é documento necessário em matrículas escolares e no mercado de trabalho

Procure o serviço de saúde para acompanhar a saúde de seu filho sempre que ele ficar doente. Leve sempre este cartão e peça que seja preenchido.

REFORÇOS		
Outras Vacinas		
Tríplice Viral	Contra Febre Amarela	LOTE: FAB.: ASS.:
Anti-Pólio	1º DTP	2º DTP

VACINAS OBRIGATORIAS NO 1º ANO DE VIDA		
Contra Febre Amarela	LOTE: FAB.: ASS.:	Tríplice Viral
VDH		
BCG		
Contra HEPATITE		
TETRA		
SABIN		

Documento válido em todo o Território Nacional como comprovante de vacinação. Não pode ser retido.

5

Data/Rubrica	Data/Rubrica	Data/Rubrica
<b>1ª dose</b>	<b>2ª dose</b>	<b>3ª dose</b>



# Cartão da Criança

Nome da Criança \_\_\_\_\_

Nome da Mãe \_\_\_\_\_

Nome do Pai \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Cidade/Estado \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_

Local de Referência \_\_\_\_\_

Data de Nascimento \_\_\_\_\_ Local \_\_\_\_\_

Comprimento (cm) \_\_\_\_\_ Peso em (gramas) \_\_\_\_\_ Perímetro cefálico (cm) \_\_\_\_\_

Apgar 5' \_\_\_\_\_ Tipo de parto  Normal  Forceps  Césario

Observações \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Mantenha sua Carteira de Vacinação atualizada, pois é documento necessário em matrículas escolares e no mercado de trabalho

**Anexo 9: Vacina Tetravalente**

Foto do cartucho da vacina Tetravalente e seus frascos componentes Hib e DTP, disponível em: [http://www.bio.fiocruz.br/interna/vacinas\\_dtp\\_hib.htm](http://www.bio.fiocruz.br/interna/vacinas_dtp_hib.htm) .