



MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Escola Nacional de Saúde Pública



**VIGILÂNCIA DE EVENTOS ADVERSOS APÓS VACINAÇÃO CONTRA
DIFTERIA, TÉTANO, COQUELUCHE E *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*
TIPO b NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO, 1998-2005**

Dissertação de Mestrado em Saúde Pública

Maria Cristina Ferreira Lemos

Orientadores: Gina Torres Rego Monteiro

Luiz Antonio Bastos Camacho

Rio de Janeiro

2007

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado forças para chegar aqui.

À Prof^a Dra Gina Torres, antes de qualquer coisa, Amiga de muito tempo, por todo empenho, que de forma incansável se dedicou ao desenvolvimento desse trabalho para que eu pudesse alcançar esse êxito.

Ao Prof Dr Luiz Antonio B. Camacho que em todos os momentos teve uma palavra de incentivo e confiança.

Às minhas Amigas Adélia, Elen, Márcia e Nadja que souberam ocupar o espaço da minha ausência com muita competência, um grande espírito de equipe e muita amizade.

À minha Amiga e querida Meri que sempre me apoiou nessa jornada.

Aos meus Pais que souberam agüentar a total falta de paciência e nervosismo.

Aos meus Parentes e Amigos que sempre me incentivaram.

E um agradecimento muitíssimo especial a minha amada Filha, Juliana, que por todo esse tempo, de alguma forma entendeu a minha imensa ausência.

RESUMO

As vacinas são consideradas bastante seguras, mesmo assim alguns eventos adversos podem estar associados a uma vacinação prévia. Desde 1998, o programa de imunizações brasileiro implantou um sistema de vigilância com o objetivo de orientar a notificação e investigação dos eventos adversos pós-vacinação. Com o objetivo de analisar o desempenho desse sistema no município do Rio de Janeiro, foi realizado um estudo descritivo exploratório dos eventos adversos após aplicação de vacina combinada contra difteria, pertussis e tétano (DPT), contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e combinada DPT/Hib (Tetra) a partir das notificações realizadas no período de 1998 a 2005. A população do estudo foi composta de crianças de dois meses até seis anos e onze meses de idade que apresentaram evento adverso confirmado após terem recebido alguma das vacinas estudadas. Foram analisados variáveis relativas a sexo, idade, tipos de evento, tempo entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento e da notificação, além da sua distribuição espacial. O coeficiente de incidência de EAPVs associados às vacinas estudadas foi de 45,7 por 100 mil doses aplicadas, sendo que a Tetra apresentou o maior coeficiente (100,9/100 mil doses aplicadas). A distribuição por grupo etário mostrou uma incidência mais elevada nos maiores de 4 anos (165,2/100 mil doses aplicadas), seguido pelo grupo de 1 a 4 anos (50,4/100 mil doses aplicadas) e o de menores de 1 ano (37,6/ 100 mil doses aplicadas). Na análise quanto ao tipo de evento, observamos um coeficiente de 29,3/100 mil doses aplicadas para os eventos locais e de 30,7/100 mil doses aplicadas para os sistêmicos. Ocorreram 286 casos de Episódio Hipotônico-hiporresponsivo, sendo que 237 ocorreram nos menores de 1 ano (7,4/100 mil doses aplicadas). Os resultados revelaram que o sistema é capaz de identificar os eventos mais importantes, tanto locais (dor, edema, rubor ou nódulo no local de aplicação) quanto sistêmicos (febre, irritabilidade, sonolência, convulsões). O sistema oficial de vigilância apresentou uma boa cobertura nas diferentes regiões do Município, embora a proporção de eventos adversos por doses aplicadas seja inferior à relatada por estudos que realizaram vigilância ativa, denotando certa subestimação, compatível com os demais estudos de vigilância passiva. Um aspecto a ser melhorado é o acompanhamento adequado dos casos até seu encerramento, diminuindo o percentual de pendentes.

Palavras-chave: vacina, evento adverso, sistema de vigilância

ABSTRACT

The vaccines are considered safe enough for general utilization, although some adverse events may be temporally associated to vaccination. Since 1998, the Brazilian program of immunizations implemented a surveillance system with the objective of guiding the notification and investigation of the adverse events following immunization (AEFI). With the objective of assessing the performance of that system in Rio de Janeiro County, we conducted an exploratory study of adverse events associated to the administration of combined vaccines against diphtheria, pertussis and tetanus (DPT), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), and DTP-Hib (“Tetra”), and notified from 1998 to 2005. The study population comprised children from two months to six years and eleven months of age that presented adverse events temporally related to some of the aforementioned vaccines. Notifications were analyzed by sex, age, place of residence of the vaccinee, type of event, time between vaccination and the event, and its notification. Incidence rates of EAPVs associated to the studied vaccines was 45.7 per 100,000 doses. Tetra had the highest rate (100.9 per 100,000 doses) among other vaccines. Children above 4 years of age had the highest rate of AEFI (165.2 per 100,000 doses), followed by children aged 1-4 years (50.4 per 100,000 doses) and by children 2-11 months (37.6 per 100,000 doses). The rates of AEFI by type were: 29.3 per 100,000 doses for local events, and 30.7 per 100,000 doses for systemic events. A total of 286 hypotonic-hyporesponsive episodes (HHE) were reported, 237 of them in children below 1 year of age (7.4 per 100,000 doses). The results revealed that the system is capable to identify the most important events, including those in the site of administration (pain, edema, blush or nodule in the application place), and systemic (fever, irritability, sleepiness, convulsions). Surveillance of adverse events following immunization presented good coverage in the different areas of the Municipality, although the rate of adverse events by dose was lower than in the studies based on active surveillance. This indicates underestimation, consistent with other studies with passive surveillance. An aspect to be improved is the appropriate follow-up of notified cases to reduce the proportion of pending cases.

Keyword: vaccines, adverse event, surveillance system

SUMÁRIO

RESUMO.....	iii
ABSTRACT	iv
1 – INTRODUÇÃO.....	4
2 – REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
2.1 - A Vacina.....	7
2.2 - Os Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPVs).....	12
2.3 - Os Sistemas de Vigilância de EAPVs (SV-EAPV)	16
3 – OBJETIVOS	22
3.1 – Objetivos gerais	22
3.2 – Objetivos específicos.....	22
4 – MATERIAL E MÉTODOS.....	23
5 – ARTIGO	26
Introdução.....	27
Material e Métodos.....	28
Resultados.....	29
Discussão.....	35
Conclusões.....	40
Referências bibliográficas	41
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
8 – ANEXOS	50
ANEXO 8.1: Doses aplicadas por vacina e ano, no MRJ, de 1998 a 2005.....	50
ANEXO 8.2: Descrição dos eventos adversos pós-vacinação, Brasil - 1998.....	51
ANEXO 8.3: Ficha de Investigação de Eventos Adversos Pós-vacinais	53
ANEXO 8.4: Número de casos de EAPVs por Região Administrativa (RA) de residência e ano no MRJ, de 1998 a 2005.	55

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Figura 2.1: Incidência global de sarampo e cobertura vacinal, 1980 a 2005.	8
Quadro 2.1: Calendário básico de vacinas do Programa Nacional de Imunizações – 2006 (adaptado do PNI).....	11
Quadro 2.2: eventos adversos pós-vacinação de notificação obrigatória.....	15
Tabela 5.1: Número de EAPVs, doses aplicadas e coeficientes de incidência por vacina e ano no MRJ, de 1998 a 2005.	30
Figura 5.1: Coeficiente de incidência de EAPVs por 100.000 doses aplicadas, por grupo etário e vacina, no MRJ, 1998-2005.....	31
Tabela 5.2: Coeficiente de incidência de EAPV segundo a dose, por vacina e ano, no MRJ, de 1998 a 2005.....	32
Figura 5.2: Coeficiente de incidência de EAPVs por 100.000 doses aplicadas, por tipo, grupo etário e vacina, 1998-2005.	33
Tabela 5.3: Coeficiente de incidência de EHH por vacina e ano, no MRJ, de 1998 a 2005.	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DPT – Vacina Tríplice bacteriana, contra difteria, coqueluche e tétano

EAPVs – Eventos Adversos Pós-Vacinação

EHH – Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde

Hib – Vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b

MRJ – Município do Rio de Janeiro

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Panamericana de Saúde

PNI – Programa Nacional de Imunizações

SMS-RJ – Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro

SV-EAPV – Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TETRA – Vacina combinada contra difteria, coqueluche, tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b

VIGAT – Estudo de Vigilância Ativa

1 – INTRODUÇÃO

No Brasil, a categoria das doenças transmissíveis era a principal causa de morte na década de 1930. O crescimento socioeconômico do País e melhoria da qualidade de vida das pessoas, a introdução e o desenvolvimento de novas tecnologias, como as vacinas e os antibióticos entre outras, contribuíram de forma importante para mudar esta situação (MS, 2004).

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) classifica as doenças transmissíveis preveníveis por vacinação como doenças de tendência decrescente uma vez que apresentaram uma drástica redução da incidência nas últimas décadas (MS, 2004). Podemos citar a erradicação da varíola desde 1978 e da transmissão autóctone do vírus da poliomielite, cujo certificado foi recebido pelo Brasil em 1994.

De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS, 2004) a situação da difteria, no início da década de 90, apresentava um coeficiente de incidência de 0,4 / 100 mil habitantes com uma redução progressiva até aproximadamente 0,02 / 100 mil habitantes, no final daquela década. A coqueluche apresentava uma tendência decrescente desde antes da década de 90 quando o coeficiente de incidência era superior a 10 / 100 mil habitantes, mas a partir do ano 2000 diminuiu para menos de 1 / 100 mil habitantes. A situação se repete para o tétano acidental, no início da década de 90 o coeficiente de incidência era próximo de 1 / 100 mil habitantes, diminuindo para aproximadamente 0,02 / 100 mil habitantes.

Para o alcance do controle da difteria, da coqueluche e do tétano foi fundamental a evolução obtida nas coberturas vacinais. O incremento no uso da vacina DPT (tríplice bacteriana) contribuiu para essa importante alteração. A cobertura dessa vacina no país passou de 66%, em 1990, para 90%, em 2002 (MS, 2004).

O país acumulou quase 200 anos de imunizações desde as primeiras vacinações (em 1804) até a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI, em 1973), quando as ações de vacinação tornaram-se planejadas e sistematizadas. Antes, essas ações se voltavam ao controle de doenças específicas, mas com o PNI passou a existir uma atuação abrangente e permanente: todo dia é dia de estar atento à erradicação e ao controle de doenças que sejam possíveis de controlar e erradicar por meio de vacina. Desde 1998, o Brasil tem conseguido atingir as coberturas vacinais recomendadas tecnicamente para as quatro vacinas básicas: BCG, Sabin, DPT e tríplice viral (contra o sarampo, caxumba e rubéola) (MS, 2004).

É consenso que nenhuma vacina é totalmente isenta de risco (Chen et al.,1997), mas também é certo que as complicações que podem ocorrer, em geral, são bem menos intensas e menos freqüentes do que as causadas pelas doenças (Farhat et al., 2000, MS, 1998).

Na fase do pré-licenciamento de vacinas, alguns Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPVs), por serem raros, dificilmente são detectados, pois os ensaios clínicos são realizados em populações pequenas e relativamente homogêneas.

Para a consolidação de um bom programa de imunizações é necessário implementar sistemas de monitoramento ou vigilância de EAPVs que, se ocorrerem, devem ser exaustivamente investigados, com avaliação clínica e laboratorial, documentados e informados àqueles que estão envolvidos nas diferentes instâncias do sistema. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1991, recomendou a todos os países integrantes que implantassem programas de vigilância de EAPVs. Os Sistemas de Vigilância de Eventos Adversos pós-Vacinação (SV-EAPVs) têm como objetivos: detectar precocemente a ocorrência de EAPVs considerados graves ou sinais de possíveis alterações na freqüência dos EAPVs, identificar os mais raros que não foram detectados na fase de ensaio clínico, identificar fatores de risco ou condições pré-existentes dos vacinados as quais poderiam estar associadas a algum EAPV, identificar lotes mais reatogênicos ou mesmo, identificar novos eventos (SLIP, 1997; Moylett et al., 2004).

Os SV-EAPVs incluem bases de dados epidemiológicos que devem fornecer subsídios para tomada de decisões quanto à continuidade do uso de uma vacina ou de um determinado lote, por isso devem ser sensíveis e rápidos em detectar qualquer mudança no padrão de notificações da localidade. Devem ter ampla cobertura na sua área de atenção, para que as notificações sejam representativas da população que está sendo assistida pelo programa de imunizações. Também é recomendável que sejam padronizados, para que possam facilitar avaliações e comparações com outros sistemas, inclusive internacionais (Bonhoeffer et al, 2004; Tozzi et al., 2004).

No Calendário Básico de Vacinação da Criança do Ministério da Saúde, publicado na Portaria nº 1.602 de 17 de Julho de 2006, o Brasil tem todas as vacinas recomendadas por órgãos internacionais, como a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) e a Organização Mundial da Saúde (OMS).

No Brasil, a operacionalização do SV-EAPV a partir de 1998, sugere que o sistema tem sido efetivo para detectar e atuar prontamente com os eventos relevantes atribuídos a vacinas. Não tem havido, no entanto, avaliações estruturadas do desempenho, nem têm sido apresentados resultados de análises dos dados gerados por esse sistema. No Município do Rio de Janeiro, as ações de vigilância de eventos adversos já existiam mesmo antes da implementação do Sistema Nacional do PNI, mas as avaliações de desempenho não têm ocorrido de forma sistemática.

No que se refere aos dados de sistemas passivos de avaliação de eventos adversos, não é de nosso conhecimento a existência na literatura de estudos comparando a incidência de EAPVs entre as vacinas DPT, DPT + Hib e DPT/Hib, havendo apenas estudos que compararam sua incidência após aplicação da vacina tríplice bacteriana e a tríplice bacteriana acelular (Martins et al., 2005).

Em 2004, foi desenvolvido pela Assessoria Clínica de Biomanguinhos/Fiocruz em parceria com a SMS-RJ, um estudo de Vigilância Ativa dos EAPVs associados a Tetra, que foi chamado de VIGAT, para elucidar principalmente, a frequência de EHH associados à sua introdução e cujos resultados constituem uma referência para avaliação de sua ocorrência (Martins et al., 2005).

O presente estudo pretende explorar a ocorrência de EAPVs no Município do Rio de Janeiro (MRJ), a partir da implantação do SV-EAPV. Com seus resultados, espera-se contribuir para o aprimoramento do sistema da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ), complementando informações disponíveis, visando colaborar na definição de condutas que permitam minimizar o impacto na população e garantir a confiança nas vacinas e no Programa de Imunizações.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 - A Vacina

Na China, em torno do século XI, havia uma prática conhecida como variolização, com técnicas variadas: inserir no nariz algodão com pó de crostas ou pus; vestir roupas íntimas de doentes; incrustar crostas em arranhões; picar a pele com agulhas contaminadas e cortá-la para colocar um fio de linha infectado ou uma gota de pus. Essa técnica difundiu-se para a Europa a partir do século XVI e daí para diversos países, inclusive para o Brasil (Fernandes, 1999).

Acreditava-se que esse procedimento evitaria a varíola, mas com o tempo, observou-se que, muitas das pessoas que haviam sido inoculadas morriam ou apresentavam uma forma muito grave da doença. Assim, essa técnica foi suspensa em muitos lugares, pois segundo os conceitos de hoje, causava *efeitos indesejáveis ou adversos* (Fernandes, 1999).

Na Inglaterra, no final do século XVIII, o médico inglês Edward Jenner, que havia conhecido a técnica de variolização quando estivera em outros países, observou que ordenhadores de gado apresentavam nas mãos, pústulas semelhantes às da varíola em animais (*cowpox*). Essas pústulas desapareciam em poucos dias e os ordenhadores não adoeciam, mesmo quando em contato com doentes de varíola (Fernandes, 1999).

Jenner, então, extraiu das pústulas dos animais, um pus que chamou de “vacina” e o inoculou em algumas pessoas, constatando que essas apresentavam pústulas apenas no local da inoculação. Dessas pústulas, Jenner extraiu o “pus variólico” e inoculou em um menino de 8 anos, que teve uma forma branda e benigna da doença e em poucos dias viu-se inteiramente recuperado. Tempos depois, Jenner inoculou nesse mesmo menino o pus extraído de um doente e o menino nada sofreu. Estava descoberta a primeira “vacina” (Fernandes, 1999).

Quase um século depois da descoberta de Jenner, o químico francês Louis Pasteur, estudioso de germes e doenças infecciosas, contribuiu para o avanço da microbiologia, descobrindo a vacina contra a raiva humana (Fernandes, 1999).

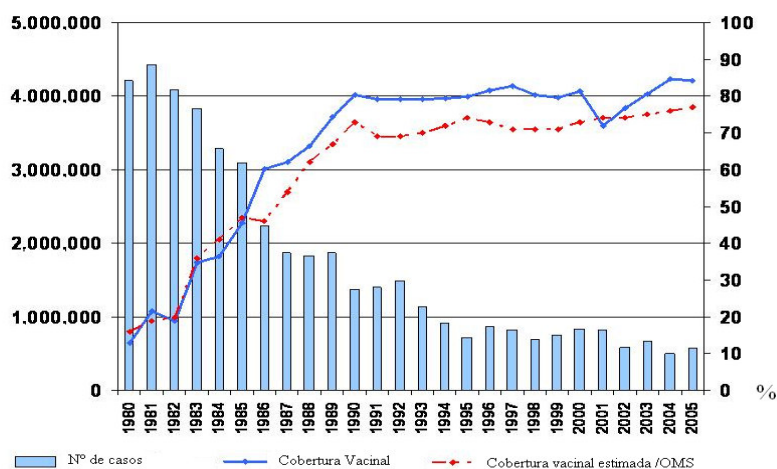
Segundo conceito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2002), vacinas são “medicamentos biológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno”. Vacinas são produtos biológicos que contêm microorganismos (vírus ou bactérias) vivos, atenuados ou mortos, ou produtos, ou partes desses microorganismos. São elaboradas, ainda por

técnica de engenharia genética (recombinação). A maioria das vacinas é administrada em pessoas saudáveis e para prevenir agravos (Red Book, 2006; Chen, 1999).

Assim como outros produtos (antibióticos, por exemplo), a vacina foi a descoberta médica que mais evitou mortes em todo mundo, ao impedir que as crianças e os adultos contraíssem doenças antes devastadoras, como a varíola, a raiva humana, a poliomielite, o tétano, entre outras (Plotkin et al., 2004). Doenças antes consideradas comuns na infância, atualmente fazem parte da história, graças às vacinas. Segundo Moylett et al. (2004) e Kimmel et al. (2002), as vacinas são a mais poderosa ferramenta disponível no combate aos agentes infecciosos.

Ao observarmos a Figura 2.1, relativa à situação do sarampo apresentada pela OMS, constatamos a extraordinária diminuição na incidência da doença desde a introdução de programas de vacinação (Mootrey et al, 2002).

Figura 2.1: Incidência global de sarampo e cobertura vacinal, 1980 a 2005.



Fonte: OMS, 2006.

Em um futuro que pode estar bem próximo, devido aos avanços da medicina e da tecnologia, as atuais vacinas poderão apresentar outras formas de aplicação, como as inaláveis e as oferecidas em alimentos (Plotkin, 2005).

Apesar das vacinas serem consideradas bastante seguras, alguns eventos adversos podem estar associados a uma vacinação prévia. Kimmel et al. (2002) e Lankinen et al. (2003) afirmaram que “a imunização pode ser vítima de seu próprio sucesso”.

O processo de produção das vacinas leva anos. Alguns testes procuram garantir a segurança, a imunogenicidade e a eficácia das vacinas. São produzidas com vistas a garantir a maior imunogenicidade e a menor reatogenicidade possíveis (Moylett et al., 2004; Farhat et al., 2002).

Existem procedimentos para o controle e a segurança das vacinas. Antes do licenciamento dos produtos, são realizados estudos pré-clínicos que incluem testes iniciais realizados em animais e os ensaios clínicos. Após o licenciamento são desenvolvidos estudos chamados de pós-comercialização.

O pré-licenciamento é constituído por três fases. A primeira é desenvolvida com menos de 20 indivíduos voluntários saudáveis, sendo normalmente detectados os eventos mais comuns. Nesta fase, a vacina pode ser administrada em populações mais homogêneas do que aquelas em que vai ser usada. Na segunda fase, participam poucas centenas de pessoas e tem como objetivo determinar a melhor dose para a efetividade e segurança e o número certo de aplicações. Também são verificados eventos locais e são investigados eventos sistêmicos como a febre. Na terceira fase participam algumas dezenas a centenas de milhares de voluntários, sendo que alguns recebem outra vacina já licenciada, tornando possível comparar os diferentes EAPVs relacionados a elas. O objetivo principal dessa fase é o conhecimento da eficácia clínica. Se o produto mostrar segurança e efetividade, o produtor poderá solicitar o registro da vacina aos órgãos reguladores (Tozzi et al, 2004).

Após concedida a licença para a comercialização, institui-se o monitoramento pós-licenciamento (ou avaliação pós-comercialização) que é o acompanhamento contínuo de pessoas vacinadas, nos chamados estudos de fase 4. Este acompanhamento é fundamental devido à possibilidade da ocorrência de eventos raros, com início tardio ou ainda aqueles ocorridos em subpopulações específicas, não detectados nas fases anteriores (Tozzi et al, 2004).

As vacinas contra a difteria, tétano e coqueluche (DPT) e contra o *Haemophilus influenzae b* (Hib)

A antitoxina diftérica foi aplicada pela primeira vez em uma criança em 1891 e foi comercialmente produzida na Alemanha em 1892. O uso de cavalos para a produção de antitoxina começou em 1894. Até hoje a antitoxina é utilizada como imunização passiva ou como produto terapêutico. O desenvolvimento do toxóide diftérico para a imunização ativa foi um importante passo dado uma década depois, sendo rapidamente aceito nos Estados Unidos, em 1914 (Plotkin et al., 2004).

Assim como para a difteria, também para o tétano foi descoberta uma antitoxina, usada para imunização passiva ou como produto terapêutico, desde a I Guerra Mundial. O toxóide tetânico (vacina), que é uma preparação derivada do soro de cavalos hiperimunizados, foi disponibilizado comercialmente em 1938. Em 1940, este foi combinado com o toxóide diftérico e com a vacina contra coqueluche, e esta combinação ficou conhecida como a vacina tríplice bacteriana ou DPT. Em 1951, a Academia Americana de Pediatria recomendou o uso da vacina DPT na rotina de vacinação infantil (Plotkin et al., 2004; Jefferson et al., 2002).

A vacina contra a coqueluche vem sendo estudada desde a I Guerra Mundial. Na época da II Guerra Mundial foi desenvolvido um produto produzido a partir de doadores humanos hiperimunizados para imunização passiva contra a coqueluche. Devido ao risco de transmissão de outras doenças e a falta de eficácia do produto, comprovada através de estudos controlados, a produção foi interrompida. Um dos tipos mais conhecidos e amplamente utilizados da vacina anti-pertussis é o produzido com a bactéria inteira inativada. Outro tipo vem sendo bastante empregado em vários países, no Japão, por exemplo, desde 1981, em crianças maiores de 2 anos e com boa eficiência. É a vacina acelular contra coqueluche, que resulta dos avanços da tecnologia, do melhor conhecimento da *B. pertussis* e do isolamento dos componentes que são importantes na patogenia da doença assim como na indução da imunidade. Seu desenvolvimento relaciona-se à conhecida reatogenicidade da vacina de células inteiras e já se estuda uma vacina contra coqueluche produzida por engenharia genética (Plotkin et al., 2004).

Contra as doenças invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b - Hib (como pneumonias, meningites, sepse, entre outros) existe um produto, preparado a partir de plasma de doadores humanos adultos imunizados, chamado imunoglobulina polissacarídica bacteriana (BPIG), ainda não disponível no Brasil. A primeira vacina contra o Hib disponível foi o polissacarídico capsular purificado do poliribosil ribitol fosfato (PRP), licenciada nos EUA em 1985. Posteriormente, esta foi substituída pela vacina PRP – protéica conjugada (Plotkin et al., 2004).

As vacinas tríplice bacteriana, anti-Hib e Tetra utilizadas na nossa rotina

A vacina DPT e o toxóide tetânico começaram a ser usados no Brasil no início dos anos 50 (PNI, 2003). Cabe notar que, na rotina de vacinação do serviço público brasileiro, utiliza-se a vacina tríplice bacteriana de células inteiras, DPwT, onde o w é

originário da palavra em inglês *whole*, que significa inteira. No nosso estudo utilizaremos apenas a sigla DPT.

O esquema básico de vacinação com a DPT era iniciado aos dois meses de idade, sendo recomendado três doses no primeiro ano de vida, com intervalo ideal de 60 dias entre elas, seguido por um reforço aos 15 meses. Antes de 1998, o PNI recomendava um segundo reforço de DPT para crianças da faixa etária de 4 a 6 anos, retirado do calendário, em 1999. Porém, em 2004, o PNI decidiu pelo retorno do 2º reforço. Atualmente a vacina DPT é utilizada apenas nas doses de reforço (PNI, 2003; Portaria nº 1.602, de 17/07/2006).

A vacina contra o Hib foi implantada no Calendário Básico de Vacinação, para a população menor de dois anos de idade em 1999 e, em 2000, foi estendida aos menores de 5 anos. Essa vacina era aplicada nas mesmas datas da DPT, mas em soluções separadas até 2002 quando elas foram substituídas pela vacina combinada DTP/Hib (Tetra) (PNI, 2003).

Portanto, a vacina Tetra foi introduzida no Brasil a partir de 2002, apenas para os menores de 1 ano, em substituição às vacinas DPT e Hib.

No período compreendido pelo presente estudo, foram aplicadas 26.214.576 doses das diversas vacinas em todas as faixas etárias, tanto na rotina como em campanhas, no Município do Rio de Janeiro. Desse total, 9,5% corresponderam a aplicações da DPT (2.486.057 doses), 4% a Hib (1.037.544 doses) e 3,4% a Tetra (876.751) (anexo 8.1).

Quadro 2.1: Calendário básico de vacinas do Programa Nacional de Imunizações – 2006 (adaptado do PNI)

IDADE	VACINA
Ao nascer	BCG e Anti-hepatite B
1 mês	Anti-hepatite B
2 meses	Tetra (DPT/Hib*), Anti-Poliomielite e Vac.Oral contra Rotavírus Humano (VORH)
4 meses	Tetra (DPT/Hib), Anti-Poliomielite e Vac.Oral contra Rotavírus Humano (VORH)
6 meses	Tetra (DPT/Hib), Anti-Poliomielite e Anti-hepatite B
12 meses	Tríplice Viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola)
15 meses	1º Reforço: DPT e Anti-Poliomielite
Entre 4 a 6 anos	2º Reforço: DPT e 2ª Dose de Tríplice Viral

*vacina combinada contra difteria, pertussis e tétano (DPT) e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

2.2 - Os Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPVs)

A associação causal entre a vacinação e um EAPV é muito difícil de ser estabelecida. A administração das vacinas ocorre em um período da vida de bebês e crianças onde manifestações clínicas similares aos EAPVs acontecem com frequência, independentemente da vacinação como, por exemplo, convulsões (Red Book, 2006). A tolerância do público aos EAPVs associados a produtos aplicados em indivíduos saudáveis, como acontece com as vacinas, é substancialmente menor do que quando os produtos são aplicados em pessoas já doentes (Chen et al., 1998). A avaliação dos riscos e benefícios é fortemente favorável à imunização, mesmo assim permanece importante o monitoramento de EAPVs (Mansoor et al., 1997).

Vale destacar que a ocorrência e a divulgação dos EAPVs podem abalar a credibilidade e o êxito dos Programas de Imunizações. Informações errôneas quanto à segurança da vacinação podem colaborar para a diminuição da cobertura vacinal e, conseqüentemente, propiciar o retorno de doenças controladas (Mootrey et al., 2002).

Como relatado na literatura, houve recrudescimento da coqueluche na Inglaterra entre 1977 e 1979, em virtude de queda na vacinação (a cobertura vacinal caiu de 80% para 30%), decorrente da divulgação, pela imprensa, de associação da vacina com uma doença neurológica. Ocorreram mais de 5.000 internações, 36 óbitos e muitos casos de complicações da doença, como pneumonias, resultando na maior epidemia nos últimos 20 anos. Em 1981 houve outra epidemia, com cerca de cem mil casos de coqueluche, mas com a recuperação na confiança na vacina, houve intensificação na vacinação e a situação foi controlada. Fatos similares ocorreram no Japão e na Suécia (Plotkin et al., 2004; MS, 1998; Farhat et al., 2002).

Preocupadas com esse assunto, inúmeras instituições, governamentais e privadas, de muitos países, têm envidado esforços no sentido de conhecer, explicar e definir condutas frente a esses eventos.

Na literatura, existem diversas definições de *Evento Adverso*, tais como:

- “um evento adverso a uma droga é prejudicial e involuntário, o qual ocorre seguindo à administração da droga para uso profilático, de diagnóstico ou terapia de doenças ou por alteração do processo fisiológico. Um evento adverso pode ser uma verdadeira reação à droga ou uma coincidência à sua administração. Portanto, teoricamente, um evento adverso pode incluir as imunizações” (Bonheffer et al, 2004).
- “*se considera evento adverso a las vacunas, o cualquier accidente médico que ocurre después de la vacunación y que puede o no estar*

relacionado con la aplicación de la vacuna. Igualmente, otros eventos inusuales que puedan ocurrir antes de que hayan transcurrido más de 4 semanas de la vacunación, y cualquier caso de muerte que acontezca en un receptor de vacunas antes de las 4 semanas de aplicada y cuya etiología no esté bien precisada” (Galindo et al, 1999).

- “é um incidente médico que ocorre depois de uma imunização e que acredita-se ter sido causado pela mesma” (OMS , 1997).
- “é um resultado adverso que ocorre durante ou após o uso clínico de um medicamento” (Strom, 2000) ou “qualquer ocorrência médica não desejável, que pode estar presente durante um tratamento com um produto farmacêutico, sem necessariamente possuir uma relação causal com o tratamento. Todo evento adverso pode ser considerado como uma suspeita de reação adversa a um medicamento” (Cobert & Biron, 2002). Essas definições são adotadas pela Anvisa.

No Brasil, foi proposto que a investigação dos EAPVs contemplasse os três enfoques seguintes (MS, 1998):

1. **Relacionados à vacina:** tipo ou cepa; concentração de microorganismos; meio de cultivo; o processo de atenuação ou inativação; a presença de adjuvantes, estabilizadores ou conservantes;
2. **Relacionados aos vacinados:** idade; sexo; exposição prévia; doença pelo agente da vacina; presença de anticorpos maternos; doença concomitante e imunodeficiência;
3. **Relacionados à administração:** a seringa; a agulha; o local, a via e a técnica de aplicação.

E que fossem classificados nos seguintes grupos:

1. **Eventos não-imunológicos:** são eventos esperados após a aplicação de uma vacina, como dor e vermelhidão no local da punção, febre, convulsões. Nesse grupo também se incluem os eventos associados à falha na produção da vacina e aos erros na técnica de aplicação.
2. **Eventos imunológicos:** aqueles que podem ocorrer em pacientes imunodeprimidos; reações de hipersensibilidade a algum produto da vacina.

Existem, ainda, outras classificações que levam em consideração a frequência (comuns ou raros), a extensão (locais ou sistêmicos) ou a gravidade (hospitalização, dano ou incapacidade permanente ou óbito) (Chen, 1999). Recentemente, adotou-se a classificação dos EAPVs como: *induzidos pela vacina* – eventos que não teriam ocorrido sem a vacinação; *potencializados pela vacina* – teriam ocorrido de qualquer maneira mas foram precipitados pela vacinação; *erros programáticos* – erros na técnica de preparação, manipulação e aplicação e *coincidentes* – associação temporal à vacinação (Chen, 1999).

A relação causal entre a vacina e o EAPV é definida quando se identifica uma ou mais das seguintes condições: um raro diagnóstico laboratorial, como por exemplo, o isolamento do vírus vacinal; uma rara síndrome clínica, como a paralisia flácida após uso da vacina contra a poliomielite oral (OPV); ou quando estudos epidemiológicos mostram alta incidência entre vacinados comparados aos não vacinados (Chen et al, 2004).

A definição de casos de EAPVs deve ser parte formal de qualquer sistema de vigilância e deve incluir sinais clínicos, algumas vezes exames laboratoriais e critérios temporais para definir o intervalo de tempo entre a vacinação e o evento (Tozzi, 2004).

Alguns EAPVs são comuns, como os locais: dor, edema e vermelhidão no local da aplicação da vacina. Os sistêmicos incluem febre, irritabilidade, sonolência e *rash* cutâneo (Kimmel, 2002). Os graves são acontecimentos raros, autolimitados e na quase totalidade dos casos não estão relacionados à incapacidade prolongada (Martin et al., 2003).

A ocorrência de eventos adversos sem investigação minuciosa não deve servir como critério para contra-indicar uma vacina. Devemos lembrar que um indivíduo não-vacinado corre o risco de adoecer e que não vacinar mesmo apenas um indivíduo pode ter conseqüências importantes para a saúde pública (Kimmel, 2002).

Atualmente, no Brasil, a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações considera de notificação obrigatória à instância Nacional do Sistema de Vigilância um conjunto de EAPVs selecionados (Quadro 2.2).

Quadro 2.2: eventos adversos pós-vacinação de notificação obrigatória

Abscesso local frio	Linfadenite supurada
Abscesso local quente	Meningite
Angioedema	Mielite
Apnéia	Neurite braquial
Artralgia	Óbito
Broncoespasmo/Laringoespasmo	Orquite
Choque Anafilático	Osteíte/Osteomielite
Convulsão afebril	Outros eventos graves e/ou inusitados
Convulsão febril	Outros eventos neurológicos graves
Doença viscerotrópica aguda pós vacina contra Febre Amarela	Parotidite
Encefalite	Pólio pós-vacinal
Encefalopatia aguda	Polirradiculoneurite (Síndrome de Guillain Barré)
Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo (EHH)	Púrpura Trombocitopênica
Exantema generalizado	Reação anafilática/anafilactóide
Febre ³ 39,5°C	Reação de Arthus
Intussuscepção	Reações locais intensas
Lesões decorrentes de disseminação por BCG	Úlcera > 1cm após BCG
Linfadenite não supurada > 3 cm	Urticária generalizada

Fonte: Guia de Vigilância de EAPVs, MS/1998.

Dar informações sobre vacinas aos profissionais de saúde e à população, deve ser parte da prática dos responsáveis pelos Programas de Imunizações. Assim, será possível evitar notícias falsas que possam por em risco a confiança na vacinação.

Os EAs associados à vacina DPT/Hib (Tetra)

De acordo com os dados de 2004 da OMS, a cobertura vacinal com DPT foi de 78%, em crianças menores de 1 ano de idade, no mundo.

Cody et al. (1981) categorizam os EAPVs associados à DPT em menos sérios e mais sérios. A primeira categoria inclui as reações locais – dor, edema e vermelhidão no local de aplicação – e algumas reações sistêmicas como febre, sonolência, vômitos, anorexia e choro persistente. A segunda compreende o episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) e as convulsões.

Martins et al. (2005) relatam que alguns estudos clínicos de fase II, randomizados e controlados realizados com a vacina DPT/Hib, mostraram que em geral a vacina apresentou perfil de segurança semelhante a DPT isolada ou às vacinas

aplicadas simultaneamente, porém pode haver um aumento nas reações febris e nos eventos locais com a vacina combinada DPT/Hib.

No Brasil não existem dados publicados sobre a incidência dos EAPVs apurados pelo SV-EAPV do PNI de abrangência nacional.

Na literatura, o estudo mais consistente de EAPVs associados à DPT é o de Cody et al. (1981). Foi um estudo de vigilância ativa, com acompanhamento de 15.752 crianças vacinadas com DPT, entre 2 e 6 meses de idade e 784 crianças vacinadas com DT (difteria e tétano, sem o componente da coqueluche), durante 48 horas após a vacinação. Em relação aos EAPVs locais associados à DPT, foi observado que 50,9% (8018) apresentaram dor, 40,7% (6411) edema e 37,4% (5891) vermelhidão. Quanto à DT, 9,9% (78) apresentaram dor, 7,6% (60) edema e 7,6% (60) vermelhidão. Os EAPVs sistêmicos da DPT ficaram distribuídos entre: 53,4% (8412) irritabilidade, 46,5% febre, 31,5 % sonolência, 20,9 % anorexia e os restantes vômitos, choro persistente e choro não habitual. No que se refere à DT, 22,6% (177) apresentaram irritabilidade, 14,9% (117) sonolência, 9,3% (27) febre, 7% (55) anorexia e os demais, vômitos e choro persistente.

O anexo 8.2 apresenta uma tabela resumo, elaborada pela MS (1998) onde estão descritos os EAPVs associados à DPT com as respectivas frequências. A Ficha de Notificação de EAPVs oficial da SMS-RJ encontra-se no anexo 8.3.

2.3 - Os Sistemas de Vigilância de EAPVs (SV-EAPV)

A OMS (2001) define vigilância como “coleta contínua e sistemática, análise e interpretação de dados e a disseminação das informações àqueles que necessitam saber para a tomada de decisão. O objetivo de vigilância é fornecer informação oportuna, para orientar o planejamento, implementação e a avaliação de intervenções públicas de saúde e sistemas. Em outras palavras, vigilância é informação para ações de saúde pública”.

Existem seis funções universais da vigilância: detectar e notificar eventos de saúde, investigar e confirmar (epidemiológica, laboratorial ou clinicamente), coletar e consolidar os dados, alimentação contínua e retroalimentação (OMS, 2001). Além dessas funções, existem indicadores de desempenho ou atributos dos sistemas de vigilância, que são: simplicidade, flexibilidade, aceitabilidade, sensibilidade, valor preditivo positivo, representatividade, oportunidade e utilidade (CDC, 2001, Singleton et al., 1999).

A simplicidade de um sistema de vigilância de saúde refere-se tanto a sua estrutura quanto a facilidade de operação. Os sistemas de vigilância devem ser tão simples quanto possíveis.

Um sistema é considerado flexível quando é capaz de se adaptar às necessidades de mudanças nas informações ou nas condições operacionais em curto tempo e com o mínimo de aumento de pessoal ou recursos. Sistemas flexíveis podem acomodar, por exemplo, novos acontecimentos de saúde, mudanças em definições de caso ou na tecnologia, e variações em financiamento ou fontes. Além do mais, sistemas que usam dados eletrônicos devem ser facilmente integrados com outros sistemas.

A aceitabilidade reflete a aceitação de pessoas e organizações em participar na coleta e análise dos dados para o sistema de vigilância. Pode ser avaliada pelo percentual de participação das potenciais fontes de notificação, subnotificações ou fichas de notificação incompletas.

A sensibilidade pode ser considerada em dois níveis. No primeiro, a sensibilidade refere-se à proporção de casos de uma doença (ou outro acontecimento de saúde, no nosso caso EAPVs) detectados pelo sistema de vigilância. No segundo, à capacidade de detectar as epidemias, incluindo a habilidade de controlar mudanças no número de casos ao longo do tempo.

O valor preditivo positivo se refere à proporção de notificações dos diversos EAPVs que foram efetivamente confirmados.

Um sistema de vigilância em saúde é representativo quando descreve exatamente a ocorrência de um acontecimento de saúde e sua distribuição na população segundo tempo, pessoa e lugar.

A análise da oportunidade leva em conta o intervalo de tempo entre as diversas etapas da investigação. Reflete a velocidade das ações num sistema de vigilância em saúde.

Finalmente, um sistema de vigilância tem utilidade quando é capaz de detectar precocemente a ocorrência de um acontecimento de saúde (no nosso caso EAPVs) e contribuir de forma significativa para a tomada de decisão daqueles que definem as intervenções.

Para a vigilância dos EAPVs são implantados sistemas de informação que podem ser em âmbito nacional, estadual ou municipal (de acordo com a divisão geográfica do país). Devem seguir as padronizações internacionais para garantir a comparabilidade dos diferentes dados. São classificados como ativos e passivos. O tipo

de vigilância afeta a integralidade e a oportunidade dos relatórios de avaliação (Tozzi, 2004).

O sistema ativo associa a situação de vacinação, de todas as pessoas de uma população definida, com os desfechos clínicos. Esse método diminui a subnotificação e permite calcular a taxa de incidência dos eventos. É um sistema caro e pode apresentar dificuldade em detectar casos raros, devido ao pequeno número de notificações, pois é desenvolvido em uma população específica. São menos utilizados para a vigilância de EAPVs (Tozzi, 2004).

O sistema passivo é alimentado a partir da demanda espontânea da população. Assim, é limitado, pois depende da sensibilidade dos responsáveis pelo atendimento, quanto à importância da notificação. Por vezes as pessoas não sabem que precisam notificar e, mais frequentemente, a má qualidade dos dados coletados dificulta a análise das informações. São sujeitos a subnotificação ou a notificação tardia (Tozzi, 2004). É um sistema mais simples que não limita a população a ser observada e, por isso, tem potencial para detectar eventos raros. O sistema passivo de vigilância tem sido considerado base para o sistema de controle de segurança de vacina devido a seu menor custo operacional (Farhat et al., 2000).

Em Atlanta, nos EUA, o Centro de Controle de Doenças (CDC) administra o “*Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*”, um sistema passivo de notificação de eventos adversos implantado em 1990. Diversos autores têm relatado ser um sistema de alcance nacional e oportuno, bem como ser capaz de detectar eventos adversos relacionados às vacinas (Singleton et al, 1999; Varrichio et al, 2003; Iskander et al, 2004). Os dados obtidos são públicos, mas em várias situações não se conseguiu estabelecer associação causal entre vacina e evento adverso, devido a limitações nas informações. Segundo Geier e Geier (2004), os dados obtidos com base no VAERS têm valor preditivo e servem para a avaliação de segurança de vacinas.

É cada vez maior o número de países que monitoram a segurança das vacinas através de sistemas diferentes da vigilância de outros produtos farmacêuticos, como a Austrália, Canadá, Dinamarca, EUA, Índia, Itália, México e Holanda (Farhat et al., 2000).

O Canadá, em 1993, complementou seu sistema passivo de vigilância de EAPVs com um sistema ativo implantado em 12 centros pediátricos de referência (Scheifele et al., 2003).

Um estudo realizado em 17 países da Europa com sistemas de notificação passivos mostrou que os EAPVs são objeto de regulação em 14, com sistemas de informação centralizados, sendo a autoridade responsável a agência reguladora de medicamentos e não o Programa de Imunizações. Do total de países estudados, 13 usam os mesmos procedimentos dos medicamentos, ou seja, não há uma padronização específica para vacinas. Assim, algumas informações importantes não são coletadas, como por exemplo, o formulário não facilita a descrição clínica dos EAPVs (Lankinen et al., 2004).

No Brasil, o estado de São Paulo foi pioneiro na vigilância de EAPVs, desde 1984, antes mesmo do PNI, que só implantou em 1998. A Anvisa só estabeleceu um sistema semelhante para fármacos alguns anos depois. Por esta razão, no Brasil a vigilância dos EAPVs é de responsabilidade do PNI.

O Sistema de Vigilância de EAPVs Brasileiro

A estrutura regimental do Ministério da Saúde foi publicada no Decreto nº 4.726, de 09 de Junho de 2003, tendo como um dos órgãos integrantes a Secretaria de Vigilância em Saúde e uma de suas competências é a gestão do Programa Nacional de Imunizações (PNI), que é uma Coordenação Geral do Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ao PNI compete coordenar a investigação dos EAPVs.

No Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós- Vacinação (MS, 1998) foram publicados os objetivos do SV-EAPVs, dentre os quais destacamos: normatizar o reconhecimento e a conduta frente aos casos suspeitos de EAPVs; identificar eventos novos e/ou raros; estabelecer ou descartar a relação de causalidade com a vacina; consolidar e analisar os dados de EAPVs no país; assessorar profissionais da assistência para avaliação, diagnóstico e conduta frente aos EAPVs; identificar lotes mais reatogênicos e decidir por suspender sua utilização.

As atribuições da instância nacional, no tocante à vigilância dos EAPVs, são: receber e analisar os consolidados estaduais; garantir apoio técnico aos Estados, participando da investigação epidemiológica de campo, quando necessário e orientando a conduta adequada no âmbito de sua competência; elaborar e manter atualizados os protocolos e demais instrumentos de investigação dos eventos adversos; adotar medidas imediatas frente à ocorrência de surtos de eventos adversos; realizar supervisões sistemáticas nos Estados; promover e apoiar os Estados na capacitação e atualização de recursos humanos; incentivar e apoiar os Estados na análise de dados; convocar o Comitê Nacional de Vigilância de EAPVs para auxiliar na investigação, esclarecimento

e discussão de todos os casos de EAPVs graves e/ou inusitados não encerrados nos estados; retroalimentar o banco de dados dos estados com informações atualizadas sobre os EAPVs notificados.

Na instância estadual, as atribuições do SV-EAPVs são similares às nacionais, dentro de sua área de abrangência. No Estado do Rio de Janeiro, o sistema está sob a responsabilidade da Assessoria de Doenças Imunopreveníveis, do Centro de Vigilância Epidemiológica, da Subsecretaria de Assistência à Saúde da Secretaria de Estado da Saúde (Portaria n^o 48, de 28 de julho de 2004).

Na instância Municipal do Rio de Janeiro, o SV-EAPVs é de responsabilidade da Gerência do Programa de Imunizações, da Superintendência de Vigilância em Saúde, da Subsecretaria de Ações e Serviços de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde, enquanto a execução das ações de vigilância competem aos Serviços e Núcleos de Epidemiologia dos Centros de Saúde e Hospitais Municipais. São atribuições municipais: receber as notificações das Unidades de Saúde; notificar de imediato à Secretaria Estadual, os casos graves e/ou inusitados; promover a investigação das notificações recebidas, analisando e estabelecendo a conduta adequada, no âmbito de sua competência; detectar, notificar e definir conduta frente à eventual ocorrência de surtos de eventos adversos; consolidar e avaliar os dados municipais; repassar cópias dos formulários corretamente preenchidos (bem como todo o material pertinente ao caso, como registros médicos, pareceres e exames complementares) para a Secretaria Estadual de Saúde, até o quinto dia útil de cada mês; supervisionar as atividades da vigilância dos EAPVs das unidades; promover a capacitação e atualização de recursos humanos; retroalimentar a instância local com informações atualizadas sobre os EAPVs notificados.

Assim, podemos concluir que a diversidade de sistemas de vigilância produz uma infinidade de informações. Todos os sistemas apresentam vantagens e desvantagens e devem subsidiar estudos de segurança das vacinas. Os dados oriundos desses sistemas costumam ser utilizados por Comitês Assessores em Imunizações para recomendar precaução ou até mesmo para contra-indicar o uso de alguns produtos.

A avaliação dos sistemas de vigilância deve ser instrumento de busca da qualidade dos programas de imunizações, mesmo levando em conta que, como já mencionamos, muitos eventos adversos são apenas temporalmente associados com as vacinas, sem relação de causa e efeito plausível ou demonstrada.

Diferente de muitos outros países, a Coordenação Geral do Programa de Imunizações brasileiro sedia a vigilância de eventos adversos pós-imunização e tem

sido considerada por muitos, bem sucedida por (1) ter cobertura tão alta quanto o próprio programa de imunizações e (2) ter agilidade para atuar com pronta investigação em situações de aumento da frequência de EAPV ou ocorrência de eventos graves, e recomendações que podem incluir a interrupção da administração de vacinas implicadas. Por outro lado, se considera que a autoridade nacional reguladora (ANVISA) tem maior independência para proceder à investigação dos eventos, além de ter a competência para a suspensão da comercialização de uma vacina. Com efeito, um comitê assessor para vigilância de eventos adversos pós-imunização está sendo constituído com a participação de representante da ANVISA responsável pela farmacovigilância.

3 – OBJETIVOS

3.1 – Objetivos gerais

- Descrever o perfil dos Eventos Adversos Pós-Vacinação contra Difteria, Tétano, Coqueluche e *Haemophilus influenzae* tipo b, no Município do Rio de Janeiro, no período de 1998 a 2005.
- Analisar o desempenho do Sistema de Vigilância desses Eventos Adversos, no Município do Rio de Janeiro, no período de 1998 a 2005.

3.2 – Objetivos específicos

- Descrever os eventos adversos associados às vacinas DPT, anti-Hib e Tetra, quanto ao tipo, características de pessoa, tempo e lugar dos casos;
- Analisar os eventos mais importantes (como EHH, choro persistente, convulsão e febre) quanto distribuição por idade, tempo entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento e da notificação.
- Analisar a frequência de desfechos de EAPV notificados e suas implicações para as ações de imunização no MRJ.

4 – MATERIAL E MÉTODOS

Área do Estudo

O Município do Rio de Janeiro é a capital do Estado do Rio de Janeiro, na Região Sudeste do Brasil. Tem 1.224,56 km² e uma população estimada para 2005 de 5.894.394 habitantes. Desses, 619.249 são menores de 7 anos de idade. Praticamente toda a população do MRJ tem acesso aos serviços de atenção primária à saúde na rede pública de centros e postos de saúde. O MRJ vem mantendo altas coberturas com vacinas do esquema básico de vacinação em crianças menores de um ano de idade. As unidades básicas, onde são administradas as vacinas, constituem a principal porta de entrada no sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação, que inclui também hospitais e serviços de pronto atendimento. Tecnicamente, o SV-EAPV inclui outras vacinas aplicadas nos centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE) e vacinas aplicadas fora da rede pública.

Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo descritivo exploratório dos EAPVs associados à aplicação de DPT, Tetra ou Hib notificados e confirmados, pelo sistema de vigilância da SMS-RJ, no período de 1998 a 2005.

Fonte de Dados

Os dados analisados foram obtidos nos bancos de dados do SV- EAPV da Gerência do Programa de Imunizações da Superintendência de Vigilância em Saúde da Subsecretaria de Ações e Serviços de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, do período de 1998 a 2005. Cabe informar que a base de dados do SV-EAPVs da SMS-RJ inclui apenas casos confirmados, não mantendo o registro de casos suspeitos que tenham sido descartados.

A informação relativa a doses de vacinas aplicadas foi obtida no Sistema de Informação e Avaliação do Programa de Imunizações (SI-API) da mesma Gerência.

População do Estudo

Foi composta por crianças de dois meses até seis anos e onze meses de idade que apresentaram eventos adversos após terem recebido uma dose das vacinas DPT, Hib ou Tetra, nas Unidades Básicas Municipais e residentes no MRJ no período de estudo.

Definição de caso

Foi considerado caso, qualquer criança da faixa etária anteriormente discriminada, que tenha recebido qualquer dose das vacinas em estudo e apresentado algum EAPV confirmado.

Critério de Inclusão

Foram incluídos todos os casos de EAPV atribuídos a qualquer dose das vacinas DPT, Hib ou Tetra, notificados e confirmados no período entre 1998 e 2005.

Critério de Exclusão

Foram excluídos os casos cujas fichas de investigação não apresentaram pelo menos: nome e data da aplicação da vacina, início da sintomatologia e o tipo de EAPV. Todas as fichas foram analisadas, com objetivo de excluir alguma possível duplicidade de notificação.

Análise dos Dados

Foram analisadas variáveis demográficas (sexo e idade), relativas ao tempo (datas de aplicação da vacina, ocorrência do evento e da notificação ou do preenchimento da ficha), relativas ao espaço (distribuição segundo a Região Administrativa de residência) e as características dos EAPVs. Foram construídas séries históricas dos EAPVs com DPT, Hib e Tetra e com o número de doses aplicadas.

Os dados estavam armazenados em bancos separados por ano segundo a data de aplicação da vacina suspeita de ter ocasionado o evento e, após a definição das variáveis de interesse, foram consolidados em um único banco. A análise dos dados foi realizada nos programas Access e Epi-info 2000.

Considerações Éticas do Estudo

O estudo está fundamentado na análise de dados secundários da rotina de vigilância de EAPVs da Gerência do Programa de Imunizações da SMS-RJ, coletados e utilizados somente para o que se refere aos objetivos da mesma, sendo as informações apresentadas de forma coletiva, sem qualquer prejuízo para as pessoas envolvidas, principalmente no que diz respeito à menção de nomes de pacientes ou profissionais de saúde envolvidos no atendimento destes.

Os dados se encontram sob a guarda da pesquisadora, sendo garantido seu sigilo e confidencialidade.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública / Fiocruz (Parecer nº 32/06).

5 – ARTIGO

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO CONTRA DIFTERIA, TÉTANO, COQUELUCHE E *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO b NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO, 1998-2005

Autores: Maria Cristina Ferreira Lemos ^(1,2); Luiz Antonio Bastos Camacho⁽¹⁾; Gina Torres Rego Monteiro⁽¹⁾.

Instituições: ⁽¹⁾ Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, FIOCRUZ; ⁽²⁾ Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

Correspondência: Maria Cristina Ferreira Lemos

Endereço: Rua Getúlio de Moura, nº 152, Jacarepaguá - Rio de Janeiro. CEP 22725-080

e-mail: mlemos@rio.rj.gov.br

Introdução

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) brasileiro implantou, em 1998, um sistema de vigilância que tinha como principais objetivos orientar a notificação e a investigação dos casos e subsidiar os profissionais de saúde quanto à ocorrência dos eventos adversos pós-vacinação (EAPVs). O Ministério da Saúde publicou material normativo, padronizando os conceitos dos EAPVs e definindo condutas frente a cada um dos possíveis eventos já descritos em literatura (MS, 1998). Nesse mesmo ano, a Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro investiu na implantação do Programa, incluindo rede de serviços, sistema de vigilância, capacitação de recursos humanos e infra-estrutura.

É consenso que nenhuma vacina é totalmente isenta de risco (Chen et al., 1997), mas também é certo que as potenciais complicações que podem ocorrer, em geral, são bem menos intensas e freqüentes do que as causadas pelas doenças (Farhat et al., 2000; MS, 1998).

Na literatura, têm sido destacados os eventos locais variando entre 17/100 mil doses aplicadas na Nova Zelândia (Mansoor, 1997) e 51% em Los Angeles (Cody, 1981) para a DPT. Para eventos sistêmicos encontramos 29/100 mil doses aplicadas para a DPT/Hib e 3/100 mil para DPT, segundo Mansoor (1997).

Em 2004, por meio de um projeto em parceria com BioManguinhos/Fiocruz, o PNI realizou um Estudo de Vigilância Ativa de Eventos Adversos Pós-Vacinação (Vigat) com a vacina DPT/Hib (Tetra), em 16 Unidades Básicas da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ). Os resultados deste estudo deveriam oferecer parâmetros para a análise dos dados de EAPVs observados no sistema passivo de vigilância (Martins et al., 2005).

O Município do Rio de Janeiro (MRJ), capital do Estado do Rio de Janeiro, na Região Sudeste do Brasil, tem uma população estimada para 2005 de 5.894.394 habitantes, dos quais 619.249 são menores de 7 anos de idade. Praticamente toda a população tem acesso aos serviços de atenção primária à saúde na rede pública de centros e postos de saúde onde se administram as vacinas e que constituem a principal porta de entrada no SV-EAPV. A vacinação também é realizada em hospitais públicos e estabelecimentos privados, mas esses respondem por um percentual reduzido de doses aplicadas.

A notificação de cada caso é originada a partir do atendimento nos Serviços ou Núcleos de Epidemiologia, quando é preenchida a Ficha de Notificação (anexo 8.3) e em seguida enviada, pelo expediente semanal de cada unidade, diretamente à Gerência

do Programa de Imunizações da Secretaria Municipal. As fichas dos casos que demandam notificação imediata são enviadas por fax ou seus dados são repassados por telefone à mesma Gerência. Esta, então, avalia cada caso, processa as informações no Sistema de Informação e mensalmente repassa à Secretaria Estadual de Saúde, exceto os casos de notificação imediata.

O presente estudo pretendeu traçar o perfil epidemiológico dos EAPVs em termos sócio-demográficos e clínicos, associados às vacinas DPT, Hib e DPT/Hib administradas nas unidades de saúde municipais entre 1998 e 2005, contribuindo para o aprimoramento do SV-EAPV da SMS-RJ. Essa análise pode permitir a definição de condutas que visem a minimizar o impacto nos serviços de saúde e subsidiar a tomada de decisões quanto a segurança das vacinas.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo descritivo exploratório dos EAPVs com DPT, Hib ou Tetra notificados e confirmados pelo sistema de vigilância da SMS-RJ, no período de 1998 a 2005. A informação relativa a doses de vacinas aplicadas foi obtida no Sistema de Informação e Avaliação do Programa de Imunizações (SI-API) da mesma Gerência.

A população do estudo foi composta por crianças de dois meses até seis anos e onze meses de idade que apresentaram evento adverso após terem recebido uma dose das vacinas DPT, Hib ou DPT/Hib, nas Unidades Básicas Municipais e residentes no MRJ no período de estudo.

Na rotina de vacinação do serviço público do Brasil a vacina tríplice utilizada é a bacteriana de células inteiras, DPwT, que chamaremos de DPT, atualmente utilizada nas doses de reforço. Desde antes de 1998, o PNI recomendava um 2º reforço de DPT para crianças da faixa etária de 4 a 6 anos. Em 1999 esta dose foi retirada do calendário, porém em 2004 o PNI decidiu pelo seu retorno. A vacina contra as infecções pelo *Haemophilus influenzae tipo b*, Hib, foi introduzida no calendário de vacinação em 1999 para crianças menores de 2 anos de idade e em 2000 a faixa etária foi ampliada para os menores de 5 anos. A vacina combinada DPwT/Hib, Tetra, foi incluída em 2002 apenas para os menores de 1 ano em substituição as vacinas DPT e Hib que eram aplicadas separadamente.

Foram consideradas como caso as crianças da faixa etária acima citada que receberam qualquer dose das vacinas DPT, Hib ou Tetra e que apresentaram algum EAPV notificado e confirmado, a partir de uma ficha de investigação específica. A base de dados do SV-EAPVs da SMS-RJ inclui apenas casos confirmados, não mantendo o registro de casos suspeitos que tenham sido descartados. Para inclusão como caso eram

necessárias informações completas para nome, data da aplicação da vacina, início da sintomatologia ou data de notificação e o tipo de EAPV. O banco de dados foi constituído eliminando os casos de duplicidade, garantindo que cada ocorrência contribuisse apenas uma vez para o total.

No período entre 1998 e 2005, foram confirmados 5.096 casos de EAPVs relacionados a todas as vacinas do calendário básico de vacinação e desse total o número de eventos associados às vacinas DPT, Hib ou Tetra foi de 2.013 casos.

Foram analisadas variáveis demográficas (sexo e idade), relativas ao tempo (datas de aplicação da vacina, ocorrência do evento e da notificação ou do preenchimento da ficha), relativas ao espaço (distribuição segundo a Região Administrativa de residência) e as características dos EAPVs. Foram construídas séries históricas dos EAPVs com DPT, Hib e Tetra com o número de casos. Foram calculados coeficientes de EAPVs por doses aplicadas segundo vacina, grupo etário e dose.

Os dados estavam armazenados em bancos separados por ano, segundo a data de aplicação da vacina suspeita de ter ocasionado o evento e, após a definição das variáveis de interesse, foram consolidados em um único banco. A análise dos dados foi realizada nos programas Access e Epi-info 2000.

Resultados

O coeficiente de incidência de EAPVs do total de eventos foi de 45,7/100 mil doses aplicadas, com uma distribuição heterogênea ao longo do período. Destaca-se a vacina DPT, em 2004, com um coeficiente de 238,1/100 mil e a Tetra, cujo coeficiente esteve acima de 100/100 mil entre 2002 e 2004, apresentando uma redução para 67,2/100 mil, em 2005. O coeficiente associado a Hib foi elevado (12,8/100 mil) no ano da implantação da vacina (1999) quando comparado ao último ano em que foi aplicada isoladamente (0,5/100 mil) (tabela 5.1).

Para 60 casos não foi possível determinar a vacina suspeita a partir da análise dos dados, uma vez que a criança havia recebido alguma outra vacina além das que são objeto desse estudo. Se considerássemos que esses casos correspondessem a cada uma das vacinas, os coeficientes de incidência aumentariam de 41,5 para 43,9 na DPT, de 3,6 para 9,3 na Hib e de 100,9 para 107,8 na Tetra.

Tabela 5.1: Número de EAPVs, doses aplicadas e coeficientes de incidência por vacina e ano no MRJ, de 1998 a 2005.

Ano	DPT			Hib			Tetra			Total*		
	Nº	Doses aplicadas	Coef / 100 mil	Nº	Doses aplicadas	Coef / 100 mil	Nº	Doses aplicadas	Coef / 100 mil	Nº	Doses Aplicadas	Coef / 100 mil
1998	145	511.687	28,3	0	0	0	0	0	0	145	511.687	28,3
1999	187	498.576	37,5	30	235.121	12,8	0	0	0	224	733.697	30,5
2000	79	413.778	19,1	2	310.122	0,6	0	0	0	109	723.900	15,1
2001	96	369.943	25,9	4	293.448	1,4	0	0	0	117	663.391	17,6
2002	37	300.703	12,3	1	198.853	0,5	156	128.189	121,7	199	627.745	31,7
2003	12	76.100	15,8	0	0	0	250	246.354	101,5	262	322.454	81,3
2004	350	146.990	238,1	0	0	0	310	250.745	123,6	663	397.735	166,7
2005	125	168.280	74,3	0	0	0	169	251.463	67,2	294	419.743	70,0

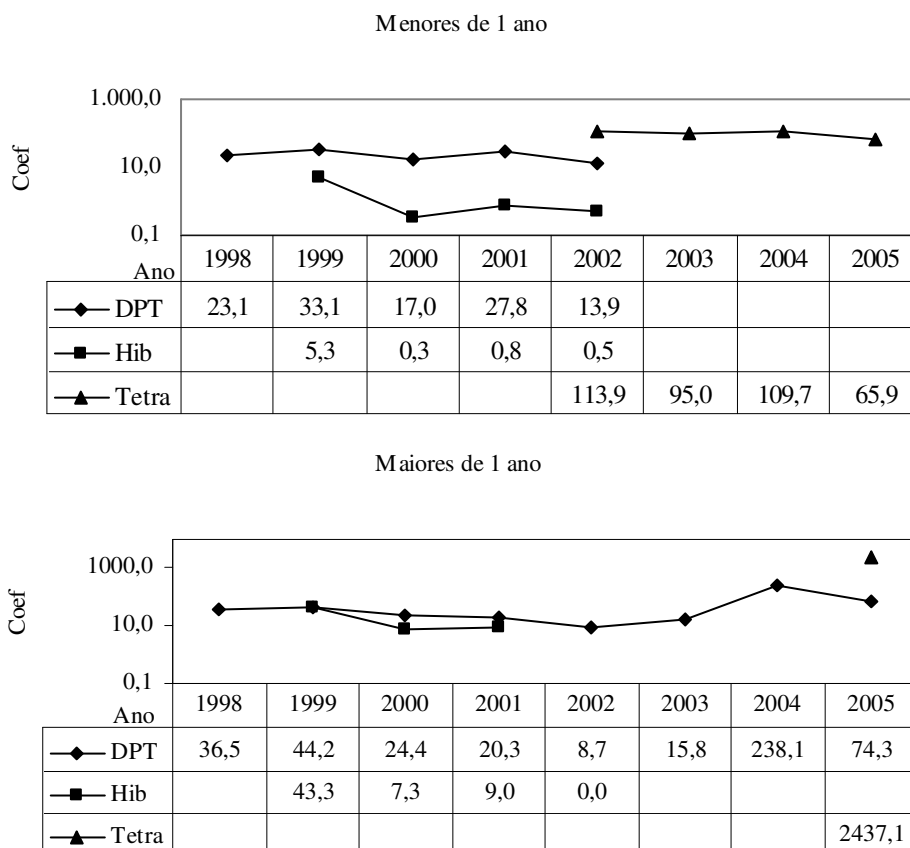
* Inclui 60 casos cuja vacina suspeita era ignorada.

A avaliação dos coeficientes de incidência dos EAPVs por grupo etário, para o conjunto dessas vacinas, em todo o período de estudo, revelou aumento com a idade: 37,6 casos/100 mil doses aplicadas nos menores de 1 ano de idade; 50,4/100 mil, no grupo de 1 a 4 anos; e 165,2/100 mil, nos maiores de 4 anos de idade.

Analisando por vacina nos menores de 1 ano, o coeficiente de incidência dos eventos associados à DPT variou de 13,9 a 33,1 casos / 100 mil doses aplicadas. A associação à Hib apresentou um coeficiente mais elevado em 1999, ano de implantação da vacina no calendário (5,3 / 100 mil doses aplicadas), enquanto nos demais anos o coeficiente esteve abaixo de 1. Quanto à Tetra, os coeficientes foram bastante elevados em todo o período, chegando a ser quase dez vezes superior ao da DPT no ano da sua implantação, em 2002 (figura 5.1).

Em relação aos maiores de 1 ano, os coeficientes da DPT se mantiveram elevados, destacando o ano 2004 com um coeficiente de 238,1/100 mil doses aplicadas. Por outro lado, em 2002 o coeficiente foi bem inferior aos demais anos. Chama a atenção a ocorrência de EAPVs associados à Tetra, em 2005, com um coeficiente de incidência elevadíssimo, 2437,1 / 100 mil doses aplicadas (figura 5.1).

Figura 5.1: Coeficiente de incidência de EAPVs por 100.000 doses aplicadas, por grupo etário e vacina, no MRJ, 1998-2005.



A análise da distribuição do total de EAPVs segundo sexo mostrou equilíbrio com ligeira predominância do sexo masculino, 1046 casos (52%). Quando relacionamos com as vacinas, verificamos que o sexo masculino também predominou na DPT e na Hib, enquanto na Tetra ocorreram mais casos no sexo feminino.

Avaliando o coeficiente de incidência de acordo com a vacina e a dose, a DPT apresentou um coeficiente de 265,2/100 mil no 2º reforço, índice bem superior as demais doses. A Hib apresentou baixa frequência de EAPVs em todo período e distribuídos pelas três doses. A Tetra apresentou coeficientes bem elevados nas três doses, sendo um discreto aumento na 2ª (tabela 5.2).

Tabela 5.2: Coeficiente de incidência de EAPV segundo a dose e vacina, no MRJ, de 1998 a 2005.

Vacina	DPT			Hib			Tetra			Total*		
	Nº	Doses aplic	Coef/100 mil	Nº	Doses aplic	Coef/100 mil	Nº	Doses aplic	Coef/100 mil	Nº	Doses aplic	Coef/100 mil
1	185	495003	37,4	25	419211	6,0	354	363142	97,5	564	1277356	44,1
2	100	507876	19,7	6	307759	1,9	301	260818	115,4	407	1076453	37,8
3	92	513252	17,9	6	271858	2,2	218	252791	86,2	316	1037901	30,4
1º ref	282	833804	33,8	0	38716	0	0	0	0	282	872520	33,4
2º ref	361	136122	265,2	0	0	0	0	0	0	361	136122	265,2
TOTAL	1031	2486057	41,5	37	1037544	3,6	885	876751	100,9	1953	4400352	44,4

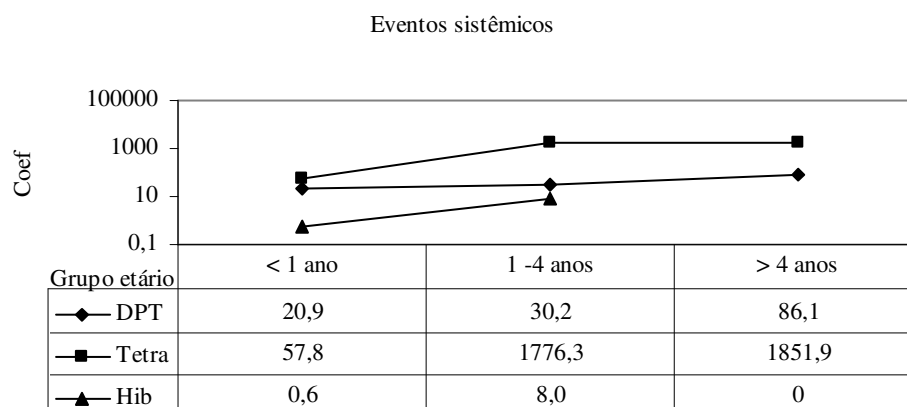
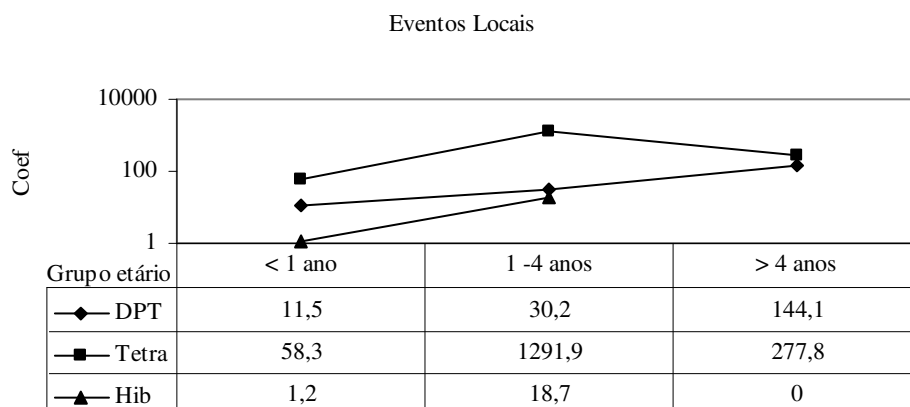
* inclui casos sem informação de dose: 11 de DPT e 12 de Tetra

Como proposto por este estudo, avaliamos a ocorrência dos EAPVs por Região Administrativa (RA) de residência dos casos. As RAs citadas são onde se localizam os Centros Municipais de Saúde da área, que abrangem uma série de bairros. Observamos uma distribuição homogênea em todas as RAs, no período de 1998 a 2001. Em 2002 há um ligeiro aumento na frequência nas 23 regiões, que pode ser explicado pela inclusão da Tetra no calendário oficial. Já em 2004 o aumento foi bastante significativo na maioria das RAs, ano em que foi desenvolvido o estudo de Vigilância Ativa (Vigat). No período, a Gávea (VI), Engenho de Dentro (XIII), Jacarepaguá (XVI) e Bangu (XVII) foram as RAs que apresentaram as maiores frequências, enquanto o Centro (II), Santa Teresa (XXIII), V (Copacabana) e XXI (Paquetá) as menores. Os resultados de todas as RAs encontram-se no anexo 8.4.

Analisando os EAPVs locais no total do período de estudo, podemos observar que os coeficientes de incidência associados à Tetra foram substancialmente maiores do que os da DPT, sendo cerca de cinco vezes superior no grupo etário dos menores de 1 ano. Quanto à DPT, destacamos o grupo etário dos maiores de 4 anos. Em relação à Hib, o coeficiente mais elevado ocorreu no grupo de 1 a 4 anos (figura 5.2).

Um total de 1.350 casos envolveu eventos sistêmicos. Também a Tetra apresentou um coeficiente de incidência de EAPVs maior do que o da DPT em quase três vezes nos menores de 1 ano e, assim como nos locais, houve eventos associados a Tetra nos demais grupos, com coeficientes bastante elevados. O coeficiente da DPT apresentou equilíbrio entre os menores de 1 ano e o grupo de 1 a 4 anos, porém houve uma importante ocorrência de EAPVs nos maiores de 4 anos. O coeficiente da Hib no período esteve sempre abaixo ao das outras vacinas (figura 5.2).

Figura 5.2: Coeficiente de incidência de EAPVs por 100.000 doses aplicadas, por tipo, grupo etário e vacina, 1998-2005.



Na classificação dos EAPVs locais observamos, que a tríade “dor, rubor e calor” foi o evento mais freqüente, predominando em todo o período, 887 casos, com aumento expressivo a partir de 2002. Outros eventos locais importantes foram o nódulo no local de aplicação da vacina, 453 casos e o abscesso quente, 167 casos.

Ao analisarmos os quadros sindrômicos que compõem os eventos sistêmicos, verificamos o predomínio da febre menor que 39°C, 615 casos, destes 186 registrados em 2004, com uma freqüência bem mais elevada do que o segundo evento, o episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH), 286 casos. Em seguida temos a febre maior ou igual a 39°C, 208 casos e o choro persistente com 199 casos.

O EHH é um importante evento associado às vacinas em estudo, cuja ocorrência, na quase totalidade dos casos, foi nos menores de 1 ano de idade no total do período, 237 casos (82,9%). Ao analisarmos a qual vacina o evento foi associado, verificamos que houve predominância da Tetra, com um coeficiente de incidência por doses aplicadas, quatro vezes maior em relação à DPT. Em 16 casos de EHH a vacina suspeita

era ignorada, sendo que esses casos ocorreram em anos em que se utilizavam as vacinas DPT e Hib. Assim se tais eventos tivessem ocorrido devido a DPT o coeficiente de incidência aumentaria de 4,6 para 5,3 (tabela 5.3). Quanto ao intervalo de tempo entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento encontramos que 30,4% ocorreram entre 1 e 3 horas, 28,3 % com mais de 3 horas, 18,9% até 30 min, 14, 0% entre 30 e 60 min e pouco mais de 8% não tinha informação do tempo.

Tabela 5.3: Coeficiente de incidência de EHH por vacina e ano, no MRJ, de 1998 a 2005.

Vacina	DPT			Tetra			Total *			
	Ano	Nº	Doses aplic	Coef/ 100 mil	Nº	Doses aplic	Coef/ 100 mil	Nº	Doses aplic	Coef/ 100 mil
	1998	9	511687	1,8	0	0	0	9	511687	1,8
	1999	27	498576	5,4	0	0	0	28	733697	3,8
	2000	31	413778	7,5	0	0	0	31	723900	4,3
	2001	31	369943	8,4	0	0	0	31	663391	4,7
	2002	5	300703	1,7	22	128189	17,2	27	627745	4,3
	2003	2	76100	2,6	42	246354	17,1	44	322454	13,7
	2004	4	146990	2,7	54	250745	21,5	58	397735	14,6
	2005	6	168280	3,6	36	251463	14,3	42	419743	10,0
	Total	115	2486057	4,6	154	876751	17,6	270	4400352	6,1

* Inclui 1 caso atribuído a Hib (0,4 / 100 mil doses) em 1999

Quanto à ocorrência de febre, no período, foram registrados 823 casos (18,70 / 100 mil doses), sendo 615 casos (13,98/100 mil) de febre menor que 39° C e 208 (4,73/100 mil) com 39° C ou mais. Analisando o total por grupo etário, encontramos um coeficiente de 14,34/100 mil doses nos menores de 1 ano, 23,32 / 100 mil no grupo de 1 a 4 anos e 67,55 / 100 mil nos maiores de 4 anos. E na avaliação da vacina associada, para a febre menor que 39°C, encontramos um coeficiente de incidência para DPT de 15,16 casos / 100 mil doses, para a Tetra de 24,75 e para a Hib de 0,67. Na febre maior ou igual a 39° C encontramos 4,38 / 100 mil para a DPT e 10,04 para a Tetra. Nesta categoria não houve caso associado à Hib. Na avaliação do intervalo de tempo verificamos que 53,6% dos casos ocorreram com mais de 3 horas, 19,3% entre 1 e 3 horas, 16,7% até 1 hora e 10,8 % essa informação era ignorada.

Ao avaliarmos a frequência de convulsão constatamos que a convulsão febril predominou em comparação à afebril, 111 e 45 casos respectivamente, no total do período. Em ambos os tipos predominaram os menores de 1 ano de idade, 71 casos (64%) de convulsão febril e 35 (77,8%), afebril. E na verificação do intervalo de tempo, quase 43% dos casos ocorreram com 3 horas ou mais, 19% entre 1 e 3 horas, 16% entre 30 e 60 minutos, 10% até 30 minutos e quase 12% não tinha a informação.

Foram notificados 166 casos (84,3%) de choro persistente nos menores de um ano de idade, em todo período. E na avaliação da vacina associada 124 (62,3%) casos ocorreram com a DPT. Encontramos que aproximadamente 34,7% dos casos ocorreram com um intervalo de tempo de 3 horas ou mais, 29,7% entre 1 e 3 horas, 14,1% entre 30 minutos e 1 hora, 4,5% até 30 minutos e 17% com a informação ignorada.

Quanto à conduta adotada frente aos EAPVs, dos 2013 casos no período, 671 receberam a indicação da continuação do esquema vacinal com precaução, como por exemplo o uso de anti-térmico profilático antes da administração da vacina. Em 471 casos, o esquema de vacinação foi mantido conforme o calendário preconizado, em 362 houve a contra-indicação para a continuação do esquema, sendo necessário a substituição da vacina para a conclusão do mesmo. Também chama a atenção que em um importante número de casos (509), a conduta não foi definida, tendo sido encerrados como ignorada, principalmente em 2004 onde observamos que 57,4% (289), ficaram com esta classificação, proporção muito mais elevada que nos demais anos. Constatamos que em 1998, não havia a variável “conduta” no banco de dados, assim os 145 casos ficaram com a esta variável classificada como ignorada o que elevou bastante o total geral.

No que se refere à evolução dos casos, 1254 (62,3%) evoluíram para cura sem seqüelas, porém 715 (37,3 %) ficaram com a evolução ignorada, principalmente nos anos 2004 com 320 casos e em 1998 com 99.

Foi realizada uma avaliação do intervalo de tempo entre a data de aplicação da vacina e a data de aparecimento do evento ou a data de notificação. Nas 1.874 notificações (93%) em que o dado estava disponível, o intervalo variou entre 0 e 432 dias, com mediana de 4 dias (1º quartil em 1 dia e 3º quartil em 28).

Discussão

A proposta do presente estudo foi analisar o desempenho do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação (SV-EAPVs) no Município do Rio de Janeiro, no período entre 1998 e 2005, traçando o perfil epidemiológico dos eventos associados às vacinas DPT, Hib e Tetra.

O monitoramento de Eventos Adversos é um importante componente dos Programas de Imunizações em todo mundo, porém a maior parte dos sistemas de monitoramento é essencialmente voluntária e assim a taxa de notificação pode subestimar a ocorrência de eventos, principalmente aqueles de intensidade leve e moderada. Por outro lado, a taxa de eventos notificados poderia superestimar a ocorrência dos mesmos, já que basta a associação temporal com a vacinação e a

percepção de que os sinais e sintomas especificados não tenham outra causa presumida, além da vacinação para que esses sinais e sintomas sejam considerados EAPVs. Como muitos destes podem ocorrer também devido a intercorrências clínicas não relacionadas à vacinação, os casos de uma doença não detectada podem ser atribuídos à vacina mais recente.

O termo “evento adverso” é aplicado para descrever situações associadas temporalmente à vacinação, que podem ou não, terem sido causadas pela vacina ou pelo processo de vacinação, enquanto que o termo “reação” é usado em uma situação confirmadamente causada pela vacina (Mansoor et al., 1997).

Das vacinas do calendário básico constatamos que do total de EA notificados no período entre 1998 e 2005, quase 40% estão associados às vacinas de interesse do nosso estudo. Nosso resultado é bastante similar ao encontrado na Austrália entre 2002 e 2003, onde 39% das notificações foram de casos associados às vacinas com os componentes DPT conforme descrito por Lawrence et al (2002). Plotkin et al. (2004) coloca que apesar do reconhecido benefício das vacinas com componente pertussis de células inteiras elas são menos satisfatórias em termos de eventos adversos. Muitos estudos de segurança das vacinas acelulares foram conduzidos e encontraram que as taxas de eventos adversos associados elas foram bem menores, cerca de dois terços quando comparadas as de células inteiras.

Em 2002, as vacinas DPT e Hib que eram aplicadas separadamente na faixa etária dos menores de 1 ano de idade, foram substituídas pela vacina Tetra. Por este motivo o coeficiente de incidência dos eventos adversos associados à vacina DPT reduziu de forma acentuada a partir de então. Porém em 2004 voltou ao calendário de vacinação, o 2º reforço da vacina DPT na faixa etária de 4 a 6 anos, que havia sido suspenso em 2000, o que resultou no importante aumento da frequência de EAPVs, justificando as incidências mais altas observadas nas tabelas 5.1 e 5.2.

A Hib pareceu pouco reatogênica, coerente com os dados da literatura (Moylett et al., 2004) indicando que não é uma vacina frequentemente associada a eventos adversos que, quando acontece, são locais. Em 1999, houve uma frequência um pouco maior que nos demais anos, pois foi o ano de introdução da vacina no calendário, quando a vigilância dos EAPVs foi reforçada devido ao ainda desconhecimento dos mesmos. Outro aspecto que cabe comentar foi à recomendação do local de aplicação, quando se adotou o músculo vasto lateral da coxa esquerda. Este não era um local de aplicação de vacinas utilizado na prática de vacinação, foi adotado a partir de introdução da vacina contra hepatite B em 1998 e a Hib em 1999. Anteriormente as vacinas eram

aplicadas no glúteo e a partir de então, houve um aumento na identificação dos eventos locais, como a presença de nódulo, edema, eventos possivelmente não observados no glúteo provavelmente pela maior presença de tecido adiposo.

Quanto à Tetra, mesmo tendo sido utilizada apenas na metade do período avaliado, observamos que foi a que apresentou o maior coeficiente de incidência de EAPVs quando comparada à DPT nos anos em que ambas foram aplicadas, exceto em 2004, ano da volta do 2º reforço da DPT. Na Nova Zelândia, Mansoor et al. (1997) relatam que a taxa de notificação para a maioria dos eventos foi bem maior com Tetra quando comparada a DPT. O aumento do coeficiente de incidência de EAPVs em relação a Tetra em 2004 pode ser explicado pela realização do Estudo de Vigilância Ativa dos Eventos Adversos que foi denominado de Vigat, o que pode ter reforçado o sistema de vigilância para o conjunto de vacinas no MRJ. Mesmo assim é importante destacar que antes e depois do Vigat os coeficientes de incidência da Tetra são bem mais elevados que os da DPT.

Analisando por grupo etário, os menores de 1 ano responderam por mais de 60% dos eventos adversos no total do período, apresentando um coeficiente de incidência de 37,6/100 mil doses aplicadas. Lawrence et al (2002), em uma avaliação dos eventos ocorridos na Austrália entre 2002 e 2003, observaram que 63,1/100 mil menores de 1 ano apresentaram algum evento e que este foi o grupo etário que recebeu o maior número de doses de vacinas.

Como já mencionado, em 2004 voltou o 2º reforço da vacina DPT na faixa etária de 4 a 6 anos o que resultou no aumento da frequência nos grupos de 1 a 4 anos e maiores de 4 anos de idade. Em decorrência de falta de vacina DPT, em 2005 a vacina Tetra foi utilizada nas doses de reforço, para evitar que as crianças deixassem de ser vacinadas, atrasando assim a conclusão do calendário vacinal. Com isso, observamos a ocorrência de EAPVs associados à Tetra nestes dois grupos.

No total de casos não houve diferença importante na distribuição por sexo, com uma ligeira predominância do sexo masculino (52%) sobre o feminino (48%) no total do período, porém quando associamos à vacina, a Tetra provocou mais eventos no sexo feminino. Dados semelhantes foram encontrados por Lawrence et al (2002), com razão de masculinidade de 1:1,2.

Ao relacionarmos os EAPVs às vacinas identificando a dose, constatamos que a DPT apresentou o maior coeficiente de incidência no 2º reforço. Um detalhe importante quanto ao local de aplicação do 2º reforço merece ser mencionado foi indicado pelo PNI que esta dose fosse aplicada no músculo deltóide. Quanto à Hib observamos que o

maior coeficiente foi na 1ª dose. E na Tetra, foi na 2ª dose a maior ocorrência, porém com uma pequena diferença para a 1ª e 3ª doses.

O aumento encontrado nas Regiões Administrativas (RAs) pode ser justificado por 2 motivos, a re-introdução do 2º reforço da DPT e a realização do Vigat. Nas 4 RAs - com maior número de casos, Gávea (VI), Engenho de Dentro (XIII), Jacarepaguá (XVI) e Bangu (XVII) - houve a realização do Vigat em 2004. Podemos também inferir que nestas áreas, a vigilância de eventos adversos está melhor estruturada.

Na classificação dos eventos, do total de 2013 casos das vacinas de interesse do estudo, 1.288 crianças (64% ou 29,3 / 100 mil doses aplicadas) apresentaram algum evento local e 1350 crianças (67,1% ou 30,7 / 100 mil doses aplicadas), algum evento sistêmico. Pela avaliação do coeficiente de incidência por 100 mil doses aplicadas os eventos locais associados a Tetra foi mais que o dobro da DPT, 62,5 e 29,2, respectivamente. Mansoor et al. (1997), na Nova Zelândia, encontraram perfil de reatogenicidade semelhante, onde a tetra apresentou mais eventos locais quando comparada a DPT, embora com coeficientes de menor magnitude, 25/100 mil para a tetra e 17/100 mil para a DPT.

Na classificação dos eventos locais os sinais flogísticos, dor, calor e rubor, foram os de maior ocorrência, com 887 (68,9%), frequência acima do esperado segundo o MS (1998), de um terço a metade das doses aplicadas. Cody et al (1981) classificaram os eventos locais como “menos sérios” e seu estudo demonstrou uma incidência de dor, calor e rubor que variou de 37 a 51% dos casos. Jefferson et al (2003) descreve como significativa a alta incidência de eventos locais em crianças que receberam vacinas contendo DPT de células inteiras. É importante destacar que estas vacinas contêm em sua composição o alumínio como adjuvante. Reações locais à vacinas que contêm derivados de alumínio são atribuídas a este componente (Jefferson et al., 2004; Plotkin et al., 2004).

Outro evento freqüente, porém, com menor número de casos (453) foi a presença de nódulo no local de aplicação, seguido pela ocorrência de abscesso quente com 167 casos. Rothstein et al. (2004) citam que sobre este evento as publicações são escassas, os casos notificados são relativamente poucos e estão incluídos no grupo de todos os eventos locais. A ocorrência do nódulo está relacionada a vacinas que contenham alumínio na sua composição, que é o caso das aqui avaliadas. Também relatam que o nódulo pode progredir para um abscesso, com isso é importante o acompanhamento do caso para confirmação ou descarte do diagnóstico de nódulo. Ainda houve notificação de casos que apresentaram dificuldade de deambular,

hematoma, endureção, abscesso quente além de outros eventos com menor frequência. De todos os EAPVs notificados na Austrália entre 2002 e 2003, os locais apareceram em 1º lugar com 50% das notificações (Lawrence et al., 2002).

Para eventos sistêmicos, a Tetra apresentou um coeficiente de incidência duas vezes maior que a DPT. Na sua classificação, verificamos que a febre abaixo de 39° C foi o evento com maior ocorrência, 615 casos. Já a febre maior ou igual a 39° C ocorreu em 208 casos, sendo a maioria relacionada à 2ª dose. Cody et al (1981) verificaram em seu estudo a ocorrência de 6,1% de casos de febre maior que 39°C e 46,5% com febre acima de 38°C e Lawrence et al. (2004), 14% na Austrália. No Vigat, Martins et al. (2005) encontraram 35,4% das crianças apresentaram febre e 2,1% febre maior ou igual a 39° C. Porém é importante relatar que a ocorrência de febre após a vacinação foi apurada através de pergunta à mãe ou responsável e no caso de febre alta foi questionado se havia sido medida com termômetro e qual tinha sido a maior temperatura medida. Quanto ao grupo etário, ambas as classificações da febre tiveram a maior ocorrência nos menores de 1 ano de idade. Cabe citar que houve um importante número de casos que o responsável relatou a ocorrência de febre, porém não teve como aferir pela falta de termômetro.

É descrita uma maior ocorrência de EHH após a administração de vacinas com o componente pertussis de células inteiras quando comparada à administração de vacinas acelulares (Bonhoeffer et al., 2004; DuVernoy et al., 2000) e é uma reação rara mas caracteristicamente associada a vacinação com DPT, segundo Cody et al (1981).

No nosso estudo o EHH foi o segundo maior evento notificado dentre os sistêmicos, com 286 casos e destes, 237 ocorreram nos menores de 1 ano de idade. Associados à DPT a frequência foi de 1/12.135 doses aplicadas e, no estudo de Cody et al (1981), foi de 1/1.750 vacinados. O PNI adotou a mesma frequência encontrada por Cody et al. (1981). Bonhoeffer et al. (2004) descreveram que a ocorrência de EHH associado à DPT de células inteiras pode variar de 36 a 250 casos/100 mil doses aplicadas e no nosso estudo o coeficiente foi de 6,34.

Associados à Tetra encontramos uma frequência de 1/5.676 e no Vigat, quando foram acompanhadas 21.064 crianças que receberam Tetra, e Martins et al. (2005) encontraram uma frequência de 1/1.505 doses.

A diferença na frequência resultante de vigilância ativa e do observado no município dá uma idéia da proporção subestimada pela notificação passiva. É importante destacar que o EHH pode ser confundido com outros eventos, como a convulsão. O diagnóstico é feito a partir do relato dos pais ou responsáveis, pois na

maioria das vezes o evento não ocorre na presença de nenhum profissional de saúde, fazendo com que casos de EHH não sejam diagnosticados como tal.

A convulsão é descrita como um evento adverso associado às vacinas de interesse. Encontramos a maior incidência de convulsão febril nos 3 grupos etários e o total de casos foi quase o triplo da convulsão afebril. Conforme descrito por Bonhoeffer et al (2004) as convulsões febris são um grupo particular e o tipo mais comum, a temperatura corporal elevada é frequentemente observada após a vacinação. Martins et al. (2005) encontraram quatro casos de convulsão com uma frequência de 1/5266 doses.

Encontramos, dentre os 1.350 casos de eventos sistêmicos, 197 notificações de choro persistente, o que corresponde a 14,6%. Destes, quase 84% ocorreram no grupo etário dos menores de um ano de idade, 14,1 % no grupo de 1 a 4 anos e apenas 2,5% nos maiores de 4 anos. No estudo de Cody et al (1981) o choro persistente ocorreu em apenas 3,1% dos vacinados e Mansoor et al. (1997) encontrou 10,7%.

Podemos considerar que a conduta adotada frente aos EAPVs se apresentou dentro do esperado devido a reatogenicidade conhecida das vacinas, assim 36% dos casos tiveram o esquema vacinal mantido mas com a indicação de alguma medida de precaução, a manutenção do esquema de vacinação foi conduta adotada em 25,2 % dos casos, porém um número importante de casos teve a indicação de substituir a vacina para a complementação do esquema vacinal.

Pelo caráter benigno da maioria dos EAPVs esperados pelas vacinas de interesse verificamos que a quase totalidade dos casos, em todo período teve cura sem seqüela como evolução, exceto em 1998, pois foi o ano de implantação do Sistema de Vigilância, resultando em 68,3 % dos casos como pendentes, ou seja, não tiveram um acompanhamento adequado até o encerramento do caso.

Conclusões

Nossos resultados revelaram que o sistema de vigilância do MRJ foi capaz de identificar os eventos mais importantes, tanto locais (dor, edema, rubor ou nódulo no local de aplicação; 29,4 eventos locais por 100 mil doses aplicadas) quanto sistêmicos

(incluindo febre, irritabilidade, sonolência, convulsões; 30,7 eventos sistêmicos por 100 mil doses aplicadas).

O coeficiente de EAPVs associados às vacinas estudadas (45,7/100 mil doses aplicadas) foi compatível com os relatados na literatura, com valores mais elevados relacionados à Tetra (100,9/100 mil doses aplicadas) do que à DPT (41,5/100 mil doses aplicadas), para o conjunto de eventos no período. Observamos um aumento expressivo dos coeficientes de eventos associados à DPT no segundo reforço (265,2/100 mil doses aplicadas), aplicado em crianças de faixas etárias maiores que sabidamente apresentam maior reatogenicidade ao componente pertusis.

O sistema de vigilância do MRJ apresentou um monitoramento aceitável para a ocorrência de EAPVs, embora com certa heterogeneidade entre suas regiões administrativas. Um aspecto a ser melhorado é o acompanhamento adequado dos casos até seu encerramento, diminuindo o percentual de falta de informação quanto ao desfecho.

Referências bibliográficas

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito_glossario.htm (acessado em 17/out/05, em 21/Jan/07).

American Academy of Pediatrics; Red Book 2006. 26ª ed.

Barale, A. The Cochrane Vaccines Field. Vaccine, 22 .2004; 2044-2045

- Bonhoeffer, J, Gold, MS, Heijbel, H, Vermeer, P, Blumberg, D, Braun, M, Souza-Brito, G, Davis, RL, Halperin, S, Heininger, U, Khuri-Bulos, N, 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. *Vaccine*, 22. 2004; 563-568
- Bonhoeffer, J, Heininger, U; Standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine*, 22 .2004;547-550
- Bonhoeffer, J, Menkes, J, Gold, MS, Souza-Brito, G, Fisher, MC, Halsey, N, Vermeer, P & The Brighton Collaboration Seizure Working Group; Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine*, 22. 2004; 557-562
- Bonhoeffer, J, Vermeer, P, Halperin, S, Kempe, A, Music, S, Shindman, J, Walop, W & The Brighton Collaboration Persistent Crying Working Group; Persistente crying in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine*, 22. 2004; 586-591
- Braun MM, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, Ellenberg SS. Infant immunization with acellular pertussis vaccines in the United States: assessment of the first two years' data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pediatrics*. 2000 Oct;106 (4): E51
- Chen RT, Hibbs BRN; Vaccine safety: current and future challenges. *Pediatric Annals* July 1998; 27 (7): 445-455.
- Chen RT; Safety of Vaccines. In:Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. 3th ed. W.B. Saunders Company; 1999. p. 1144;1164
- Chen, RT, rastogi, SC, Mullen, JR, Hayes, SW, Cochi, SL, Donlon, JA, Wassilak, SG.The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 1994 May; 12(6):542-50
- Chen, RT; Evaluations of vaccine safety after the events of 11 september 2001: role of cohort and case-control studies. *Vaccine*, 22 .2004;2047-2053
- 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 Nov; (5) 68: 650-660.
- Culora, GA, Ramsay, AD, Theaker, JM. Aluminium and injection site reactions. *J Clin Pathol* 1996;49:844-847
- DATASUS. www.datasus.gov.br (acessado em 15/set/05, 13/Mar/06, 21/Jan/07).
- Davis, RL, Kolczak, M, Lewis, E, Nordin J, Goodman, M, Shay, DK, Platt, R, Black, S, Shinefield, H, Chen, RT; Active Surveillance of vaccine safety – A system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology* 2005; 16: 336-341
- Davis, TC, Fredrickson, DD, Arnold, CL, Cross, T, Humiston, SG, Green, KW, Bocchini Jr, JA; Childhood vaccine risk/benefit communication in private practice office settings: a Nacional survey. *Pediatrics* 2001;107:17- DOI:10.1542/peds.107.2e17
- DuVernoy, TS, Braun, MM & the VAERS Working Group; Hypotonic-Hyporesponsive Episodes Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Pediatrics* 2000;106;52-DOI:10.1542/peds.106.4.e52

- Farhat, CK, Carvalho, ES, Weckx, LY, Carvalho, LHF, Succi, RCM; Imunizações: fundamentos e práticas. Atheneu Editora, 4ª ed, São Paulo, 2000.
- Fernandes TM; Vacina antivariólica: Ciência, Técnica e o Poder dos Homens, 1808-1920. Editora Fiocruz, 20ª ed, Rio de Janeiro, 1999.
- Geier DA, Geier MR. A review of the Vaccine Adverse Event Reporting System database. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Mar;5(3):691-8.
- Heininger, U. The success of immunization – shoveling its own grave ? *Vaccine*, 22. 2004; 2071-2072
- Isaacs, D, Lawrence, G, Boyd, I, Ronaldson, K, McEwen, J. Reporting of adverse events following immunization in Australia. *J. Paediatr. Child Health*. 2005, 41, 163-166
- Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj CD. Adverse events after immunization with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *The Lancet Infectious Diseases*. Vol 4, 2004; 4:84-90
- Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj, CD. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003 Nov ; (21): 2003-2014.
- Kimmel SR, Wolfe RM. Communicating the benefits and risks of vaccines. *J Fam Pract*. 2005 Jan;54(1 Suppl):S51-7
- Kimmel SR. Vaccine adverse events: separating myth from reality. *Am Fam Physician*. 2002 Dec 1;66(11):2113-20.
- Lawrence, G, Bloyd, I, McIntyre, P, Isaacs, D; Surveillance of adverse events following immunisation: Austrália 2002 to 2003; *Commun Dis Intell* 2004;28:324-338
- Mansoor, O, Pillans, PI; Vaccine adverse events reported in New Zealand 1990-95. *NZ Med J* 1997;110:270-2
- Marcy, SM, Kohl, KS, Dagan, R, Nalin, D, Blum, M, Jones, MC, Hansen, J, Labadie, J, Lee, L, Martin, BL, O'Brien, K, Rothstein, E, Vermeer, P & The Brighton Collaboration Fever Working Group. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine*, 22. 2004; 551-556
- Marky A, Carlsson, RM, Granström, M. Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. *Vaccine*, 17. 1999; 2067-2072
- Martin BL, Nelson MR, Hershey JN, Engler RJ; Adverse reactions to vaccines. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Jun; 24 (3): 263-76.
- 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; 2005. Patrocinado pelo Programa Nacional de Imunizações / Ministério da Saúde / Brasil.
- Miller E, Waight P, Farrington P. Safety assessment post-licensure. *Dev Biol Stand*. 1998;95:235-43
- Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde; Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, 1998.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2004 – uma análise da situação de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004: 301-330.

- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. www.saude.gov.br/svs (acessado em 30/set/05, 29/Jan/06, 13/Mar/06, 03/Jun/06, 20/Jan/07).
- Mootrey, G, Pless, R, Iskander, J. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. 3rd edition, 2002, cap. 18
- Moylett, EH, Hanson, C; Mechanistic actions of the risks and adverse events associated with vaccine administration. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1010-20
- Nagao-Dias, AT, Nunes, PB, Coelho, HLL, Solé, D; Reações alérgicas a medicamentos. *Jornal de Pediatria (RJ)* 2004;80(4):259-66
- National Vaccine Advisory Committee; Lessons learned from a review of the development of selected vaccines. *Pediatrics* 1999;104:942-950
- OMS. Department of vaccines and biologicals; Making surveillance work - Module 1: Rapid assessment of surveillance for vaccine-preventable diseases. OMS, Geneva, 2001.
- OMS. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en/ (acessado em 09/nov/05, 20/Jan/07).
- OMS. www.who.int (acessado em 10/out/05, 04/Fev/07, 20/Jan/07).
- Plotkin, SA, Mortimer, EA; Vaccines. 4th ed.; W.B. Saunders Company, 2004.
- Plotkin, SA; Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine Supplement*. April 2005, vol 11, number 4.
- Portaria MS nº 1.602 de 17 de Julho de 2006.
- Postila, V, Kilpi, T. Use of vaccine surveillance data in the evaluation of safety of vaccines. *Vaccine*, 22. 2004; 2076-2079
- Rothstein, E, Kohl, KS, Ball, L, Halperin, SA, Halsey, N, Hammer, SJ, Heath, PT, Hennig, R, Kleppinger, C, Labadie, J, Varrichio, F, Vermeer, P, Walop, W & The Brighton Collaboration Local Reaction Working Group. Nodule at injection site as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine*, 22. 2004; 575-585
- Sociedade Latinoamericana de Infectologia Pediátrica; Manual de Vacunas en Pediatria. 1^a edición latinoamericana. 1997.
- Stetler HC, Mullen JR, Brennan JP, Orenstein WA, Bart KJ, Hinman AR. Adverse events following immunization with DTP vaccine. *Dev Biol Stand*. 1985;61:411-21
- Tozzi, AR; Field evaluation of vaccine safety. *Vaccine*, 22 .2004;2091-2095
- Varrichio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM, Chen RT. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatric Infection Disease Journal*. 2004 Apr;23(4):287-94
- Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, Haber P, Pless RP, Mootrey G, Ellenberg SS, Braun MM, Chen RT. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) – United States, 1991-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Feb 14;52(06):113

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplicação de vacinas é um método seguro e custo-efetivo na prevenção da infecção natural e, através dos anos, tem contribuído para uma significativa diminuição da morbi-mortalidade das doenças imunopreveníveis no mundo inteiro (Moylett et al., 2004). O risco versus o benefício das vacinas deve ser continuamente avaliado, principalmente pelas mudanças no cenário epidemiológico das doenças, no controle e na erradicação das mesmas ou ainda na fase de pós-licenciamento onde pode surgir sinais de novos EAPVs.

Os sistemas de vigilância ou monitoramento são essenciais ao produzirem informações úteis aos profissionais da área de vacinação, assim como aos usuários, para manter a credibilidade e a confiança na segurança das vacinas (Mansoor et al., 1997).

O estudo descritivo exploratório dos EAPVs associados à aplicação de DPT, DPT/Hib ou Hib notificados e confirmados, pelo sistema de vigilância da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, no período de 1998 a 2005, apresentou os seguintes resultados:

- O coeficiente de incidência de EAPVs associados as vacinas de interesse de nosso estudo foi de 45,7/100 mil doses aplicadas, sendo que a Tetra apresentou o maior coeficiente (100,9/100 mil doses aplicadas);
- A análise do coeficiente de incidência de EAPV por grupo etário mostrou incidência mais elevada nos maiores de 4 anos (164,4/100 mil doses aplicadas), seguido pelo grupo de 1 a 4 anos (48,7/100 mil doses aplicadas) e o de menores de 1 ano (36,3/ 100 mil doses aplicadas);
- Nos menores de 1 ano, os EAPVs relacionados à vacina Tetra apresentaram uma incidência cerca de quatro vezes superior à DPT: 93,7 e 23,5 casos por 100 mil doses aplicadas, respectivamente;
- O coeficiente de incidência de EAPVs, segundo dose e vacina, de maior magnitude foi o 2º reforço da DPT (265,2/100 mil doses aplicadas);
- Quanto ao tipo de evento, observamos um coeficiente de 29,4/100 mil doses aplicadas para os eventos locais e de 30,8/100 mil doses aplicadas para os sistêmicos;
- Dos eventos locais, o mais freqüente foi a tríade “dor, calor e rubor”, com um coeficiente de incidência de 20,2/100 mil doses aplicadas;

- O evento sistêmico mais freqüente foi a febre abaixo de 39°C, que ocorreu associada a Tetra em 24,8 casos/100 mil, associada a DPT em 15,2 e à Hib em 0,7/100 mil doses aplicadas;
- Ocorreram 286 casos de Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo, destes 237 ocorreram nos menores de 1 ano (7,4/100 doses aplicadas). Quanto a vacina, o coeficiente foi bastante mais elevado para a Tetra (17,6/100 mil doses aplicadas) do que para a DPT (4,6/100 mil doses aplicadas);
- Em relação à conduta adotada frente a ocorrência do EAPV, 671 casos (33,3%) receberam a indicação de continuação do esquema com precaução e 362 (18,0%) de substituição da vacina;
- Quanto à evolução, 1.254 casos (62,3%) apresentaram cura sem seqüelas.

A descrição do perfil dos EAPVs contra difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenzae* tipo b e a análise do desempenho do sistema de vigilância desses eventos revelou um monitoramento aceitável do sistema na Cidade do Rio de Janeiro, que foi capaz de identificar a ocorrência dos mais importantes. Os resultados encontrados foram compatíveis com as limitações dos sistemas passivos de notificação, conforme amplamente descrito na literatura.

Ainda assim, é recomendável um permanente suporte educacional aos que trabalham com imunobiológicos, bem como a criação de Comitês de Assessoramento com o objetivo de ajudar no esclarecimento de situações que possam ser relacionadas aos mesmos.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito_glossario.htm (acessado em 17/out/05).
- American Academy of Pediatrics; Red Book 2006. 26ª ed.
- Bonhoeffer, J., Heininger, U; Standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine*, 22 .2004;547-550
- CDC Working Group; Framework for Evaluating Public Health Surveillance Systems for Early Detection of Outbreaks. May 7, 2004/ 53 (RR05); 1-11
- CDC Working Group; Update guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems. July 27, 2001 / 50 (RR13); 1-35
- Chen RT, Hibbs BRN; Vaccine safety: current and future challenges. *Pediatric Annals* July 1998; 27 (7): 445-455.
- Chen RT; Safety of Vaccines. In:Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. 3th ed. W.B. Saunders Company; 1999. p. 1144;1164
- Chen, RT, Glasser, JW, Rhodes, PH, Davis, RL, Barlow, WE, Thompson, RS, Mullooly, JP, Black, SB, Shinefield, HR, Vadheim, CM, Marcy, SM, Ward, JI, Wise, RP, Wassilak, SG, Hadler SC; Vaccine safety datalink project: a new toll for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997;99:765-773
- Chen, RT; Evaluations of vaccine safety after the events of 11 september 2001: role of cohort and case-control studies. *Vaccine*, 22 .2004;2047-2053
- Clemens, SC, Azevedo, T, Homma, A; Estudo de viabilidade, de imunogenicidade e segurança de uma nova vacina brasileira combinada DTPw/Hib(PR-P-T), comparada com uma nova vacina registrada, em crianças de 2, 4 e 6. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(3):321-330, Mai-Jun, 2003.
- Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy, SM, Manclark CR; Nature and rates of adverse reactions associated with DPT and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981 Nov; (5) 68: 650-660.
- DATASUS. www.datasus.gov.br (acessado em 15/set/05).
- Davis, RL, Kolczak, M, Lewis, E, Nordin J, Goodman, M, Shay, DK, Platt, R, Black, S, Shinefield, H, Chen, RT; Active Surveillance of vaccine safety – A system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology* 2005; 16: 336-341
- Davis, TC, Fredrickson, DD, Arnold, CL, Cross, T, Humiston, SG, Green, KW, Bocchini Jr, JA; Childhood vaccine risk/benefit communication in private practice office settings: a Nacional survey. *Pediatrics* 2001;107:17- DOI:10.1542/peds.107.2e17
- Farhat, CK, Carvalho, ES, Weckx, LY, Carvalho, LHF, Succi, RCM; *Imunizações: fundamentos e práticas*. Atheneu Editora, 4ª ed, São Paulo, 2000.
- Fernandes TM; *Vacina antivariólica: Ciência, Técnica e o Poder dos Homens, 1808-1920*. Editora Fiocruz, 20ª ed, Rio de Janeiro, 1999.

- Galindo BM, Galindo MA, Rodríguez, AP; Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 1999;51(3):194-200
- Geier DA, Geier MR; A review of the Vaccine Adverse Event Reporting System database. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Mar;5(3):691-8.
- Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann*. 2004 Sep;33(9):599-606.
- Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj; Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003 Nov ; (21): 2003-2014.
- Kimmel SR, Wolfe RM. Communicating the benefits and risks of vaccines. *J Fam Pract*. 2005 Jan;54(1 Suppl):S51-7
- Kimmel SR. Vaccine adverse events: separating myth from reality. *Am Fam Physician*. 2002 Dec 1;66(11):2113-20.
- Lankinen, KS, Pastila, S, Kilpi, T, Nohynek, H, Mäkelä, PH, Olin, P; Vaccinovigilance in Europe – need for timeliness, standardization and resources. *Bulletin of the World Health Organization*
- Lawrence, G, Bloyd, I, McIntyre, P, Isaacs, D; Surveillance of adverse events following immunisation: Austrália 2002 to 2003; *Commun Dis Intell* 2004;28:324-338
- Mansoor, O, Pillans, PI; Vaccine adverse events reported in New Zealand 1990-95. *NZ Med J* 1997;110:270-2
- Martin BL, Nelson MR, Hershey JN, Engler RJ; Adverse reactions to vaccines. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Jun; 24 (3): 263-76.
- 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.
- Mehta U, Milstien JB, Duclos P, Folb PI. Developing a national system for dealing with adverse events following immunization. *Bull World Health Organ*. 2000;78(2):170-7.
- Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde; Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, 1998.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2004 – uma análise da situação de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004: 301-330.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. www.saude.gov.br/svs (acessado em 30/set/05).
- Moylett, EH, Hanson, C; Mechanistic actions of the risks and adverse events associated with vaccine administration. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1010-20
- Nagao-Dias, AT, Nunes, PB, Coelho, HLL, Solé, D; Reações alérgicas a medicamentos. *Jornal de Pediatria (RJ)* 2004;80(4):259-66

- National Vaccine Advisory Committee; Lessons learned from a review of the development of selected vaccines. *Pediatrics* 1999;104:942-950
- OMS. Department of vaccines and biologicals; Making surveillance work - Module 1: Rapid assessment of surveillance for vaccine-preventable diseases. OMS, Geneva, 2001.
- OMS. http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en/ (acessado em 09/nov/05).
- OMS. www.who.int (acessado em 10/out/05).
- Plotkin, SA, Mortimer, EA; Vaccines. 4th ed.; W.B. Saunders Company, 2004.
- Plotkin, SA; Vaccines: past, present and future. *Nature Medicine Supplement*. April 2005, vol 11, number 4
- Portaria MS nº 1.602 de 17 de Julho de 2006.
- Scheifele DW, Halperin SA; Immunization Monitoring Program, Active: a model of active surveillance of vaccine safety. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003 Jul;14(3):213-9.
- Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. VAERS Working Group. *Vaccine*. 1999 Jul 16;17(22):2908-17.
- SMS-RJ. http://www.saude.rio.rj.gov.br/saude/pubsms/media/ficha_eventos.PDF (acessado em 07/mar/07)
- Sociedade Latinoamericana de Infectologia Pediátrica; Manual de Vacunas en Pediatría. 1ª edición latinoamericana. 1997.
- Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohé S, Uberall M, Laussucq S, Eckhardt T, Meyer M, Engelhardt R, Christenson P. A Comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics* 1998; 101(10):1-11.
- Tozzi, AR; Field evaluation of vaccine safety. *Vaccine*, 22 .2004;2091-2095
- Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM, Chen RT. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatric Infection Disease Journal*. 2004 Apr;23(4):287-94

8 – ANEXOS

ANEXO 8.1: Doses aplicadas por vacina e ano, no MRJ, de 1998 a 2005.

Imuno	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
BCG (BCG)	191210	209725	183728	184842	171700	182968	168438	192112	1484723
Contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	0	235121	310122	293448	198853	0	0	0	1037544
Contra Hepatite B (HB)	168151	447768	340460	1126462	750409	522854	484667	498967	4339738
Contra Sarampo	100913	102198	87198	83562	76253	0	0	0	450124
Dupla Adulto (dT)	421300	841365	513124	436842	411167	496302	439561	458062	4017723
Oral Contra Poliomielite (VOP)	405011	449756	338443	312340	399324	400770	373585	409648	3088877
Oral Contra Poliomielite (Campanha 1ª etapa) (VOP)	473451	455841	459718	486398	455910	439973	430259	412595	3614145
Oral Contra Poliomielite (Campanha 2ª etapa) (VOP)	459225	479853	482990	463109	442553	452777	436346	424301	3641154
Tetravalente (DPT/Hib) (TETRA)	0	0	0	0	128189	246354	250745	251463	876751
Tríplice Acelular (DPTa)	0	0	0	39	797	575	548	605	2564
Tríplice Bacteriana (DPT)	511687	498576	413778	369943	300703	76100	146990	168280	2486057
Tríplice Viral (SCR)	83953	99546	93935	95202	105685	108847	108713	137731	833612
Tríplice Viral (campanha) (SCR)	0	0	0	0	0	0	329732	0	329732
Tríplice Viral (mulheres em idade fértil) (SCR)	0	0	0	0	0	45	4	11783	11832
Total	2814901	3819749	3223496	3852187	3441543	2927565	3169588	2965547	26214576

ANEXO 8.2: Descrição dos eventos adversos pós-vacinação, Brasil - 1998

VACINA	EVENTOS ADVERSOS	DESCRIÇÃO	FREQUÊNCIA
DPT	Rubor, calor, dor, endurecimento local.	Vermelhidão no local de aplicação da vacina. Dificuldade de mobilização do braço ou claudicação, descrição de dor intensa, havendo necessidade ou não de uso de analgésicos. Endurecimento difuso do tecido.	De 1/3 à 1/2 doses
	Febre	Temperatura axilar acima de 37,5°C.	1 / 2 doses
	Febre >= 39,5	Temperatura axilar acima de 39,5°C.	1 / 330 doses
	Sonolência	Tendência não habitual ao sono e dificuldade de ser despertado.	1/3 doses
	Choro persistente	Choro agudo (choro em grito), prolongado, 3 horas ou mais, aos gritos inusual.	1/100 doses
	Irritabilidade	Mudança de conduta, com tendência ao choro e lamentações.	1 / 2 doses
	Vômito	Emissão de alimentos pela boca, acompanhada de mal estar e náuseas. Deve ser distinguida, assim, da regurgitação, comum em bebês, que não se acompanha de outros sintomas.	1 / 15 doses

VACINA	EVENTOS ADVERSOS	DESCRIÇÃO	FREQUÊNCIA
	Anorexia	Falta de apetite	1 / 5 doses
	Episódio Hipotônico-hiporresponsivo (EHH)	Palidez, diminuição do tônus muscular ou ausência de resposta a estímulos diminuída ou ausente. Pode ocorrer cianose, depressão respiratória, sono prolongado e perda de consciência.	1 / 1750 doses
	Encefalopatia	Convulsões, alteração profunda da consciência e do comportamento.	1 / 110.000 doses
	Convulsão	Quadro convulsivo, geralmente generalizado, duração de poucos minutos até mais de 15 minutos, geralmente com febre e sem sinais neurológicos focais.	1 / 1750 doses
	Anafilaxia	(choque anafilático, reação anafilática) Reação alérgica ou de hipersensibilidade grave, envolvendo dois ou mais sítios/sistemas e/ou reações envolvendo trato respiratório nas primeiras duas horas após qualquer vacinação, sendo mais frequentes nos primeiros 30 minutos.	Extremamente rara
	Reações imunoalérgicas	Urticária, exantema macular, papular, maculopapular ou aparecimento de petéquias.	-

ANEXO 8.3: Ficha de Investigação de Eventos Adversos Pós-vacinais



MS / FUNASA / CGPNI
PCRJ/SMS/SSC/COE/GERÊNCIA DO PROGRAMA DE IMUNIZAÇÕES

FICHA DE INVESTIGAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE									
UF: RJ		MUNICÍPIO: RIO DE JANEIRO			U.S. DE NOTIFICAÇÃO:			DATA DE NOTIFICAÇÃO:	
NOME DO PACIENTE:									
DATA DE NASCIMENTO:			IDADE: _____ ANOS _____ MESES _____ DIAS		SEXO: () MASCULINO () FEMININO				
RESPONSÁVEL:									
ENDEREÇO COMPLETO:									
BAIRRO OU LOCALIDADE:				PONTO DE REFERÊNCIA:			TELEFONE PARA CONTATO:		
UNIDADE DE SAÚDE ONDE APLICOU A VACINA:									
IMUNOS	DOSE	DATA DE APLICAÇÃO	LABORATÓRIO	LOTE	EVENTO (Código no verso)	TEMPO DECORRIDO	EVOLUÇÃO DO CASO	FECHAMENTO DO CASO	CONDUTA FRENTE AO ESQUEMA VACINAL
							() Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado	() Confirmado () Apenas associação temporal () Pendente () Descartado	() Mantido esquema () Contra-indicação da vacina () Troca do esquema vacinal () Ignorado
							() Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado	() Confirmado () Apenas associação temporal () Pendente () Descartado	() Mantido esquema () Contra-indicação da vacina () Troca do esquema vacinal () Ignorado
							() Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado	() Confirmado () Apenas associação temporal () Pendente () Descartado	() Mantido esquema () Contra-indicação da vacina () Troca do esquema vacinal () Ignorado
							() Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado	() Confirmado () Apenas associação temporal () Pendente () Descartado	() Mantido esquema () Contra-indicação da vacina () Troca do esquema vacinal () Ignorado
ATENDIMENTO MÉDICO									
() SIM () NÃO		DATA DE ENTRADA: ____/____/____		() POSTO DE SAÚDE () ENFERMARIA () EMERGÊNCIA () UTI		TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO:			
		DATA DE SAÍDA: ____/____/____		End: _____		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:									

TABELA DE EVENTOS ADVERSOS		
CÓDIGO	NOME DO EVENTO ADVERSO	DESCRIÇÃO
3	Abscesso frio	Tumoração no local de aplicação com flutuação, SEM sinais inflamatórios evidentes
2	Abscesso quente	Tumoração no local de aplicação com flutuação, COM sinais inflamatórios (edema, calor, rubor, dor)
23	Artralgia	Dor nas articulações
39	Ataxia	Alteração da marcha. Deve ser avaliada por um profissional habilitado
57	Atrofia no local da aplicação	Retração da pele no local da aplicação
50	Cefaléia	Dor de cabeça
54	Cefaléia e vômito	Dor de cabeça e vômito
28	Choque anafilático	Hipotensão ou choque ASSOCIADO à urticária, edema de face, laringoespasmos
12	Convulsão Afebril	Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. SEM associação com febre.
11	Convulsão Febril	Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. SEMPRE acontecem após período febril.
52	Dificuldade de deambular	Dificuldade para caminhar. Deve ser avaliada por profissional habilitado
29	Dor, rubor e calor	Tipo de reação no local da aplicação
35	Encefalite	Inflamação do encéfalo (cérebro) diagnosticada por profissional habilitado, sendo afastadas outras causas conhecidas através de exames complementares.
36	Encefalopatia	Distúrbio do SNC não explicado por outra causa, além da vacinação, ocorrida nos primeiros 7 dias (em geral nas 72 h.) após aplicação de DTP. Assemelha-se clinicamente à encefalite, mas sem evidência de reação inflamatória.
9	Enduração	Tipo de reação com endurecimento no local da aplicação
13	Episódio Hipotônico Hiporresponsivo	Palidez ou cianose perioral, hipotonia (flacidez) e diminuição de resposta à estímulos
17	Exantema	Erupção cutânea generalizada com ou sem prurido
10	Febre MAIOR ou igual a 39,5° C	Verificada com termômetro
25	Febre MENOR ou igual a 39,5° C	Verificada com termômetro
58	Granuloma	Tipo de reação com formação de "caroço" no local de aplicação (Diagnóstico Histopatológico)
56	Icterícia	Coloração amarelada da pele e mucosas, mais evidente nos olhos
41	Lesões generalizadas	Lesões semelhantes às da Tuberculose decorrentes de disseminação do BCG nos órgãos
6	Linfadenomegalia MAIOR que 03 cm Não Supurada	Aumento de gânglios linfáticos ("ínguas") SEM flutuação ou supuração
5	Linfadenomegalia MAIOR que 03 cm Supurada	Aumento de gânglios linfáticos ("ínguas") COM flutuação ou supuração
7	Linfadenomegalia Não Supurada	Aumento de gânglios linfáticos ("ínguas") SEM flutuação ou supuração
8	Linfadenomegalia Supurada	Aumento de gânglios linfáticos ("ínguas") COM flutuação ou supuração
22	Meningite asséptica	Inflamação das meninges com culturas do LCR negativas.
53	Mialgia	Dor muscular
42	Mielite	Inflamação da medula espinhal com diagnóstico por profissional habilitado e realização de exames complementares.
14	Nódulo	Tipo de reação com "caroço" palpável no local da aplicação
46	Orquite	Inflamação dos testículos
49	Osteomielite	Infecção do aparelho osteoarticular
47	Outros eventos	Sem definição – Usar campo de resumo clínico para especificar o evento
43	Pancreatite	Inflamação do pâncreas diagnosticado por profissional habilitado e realização de exames complementares
26	Paralisia de MMII	Paralisia das pernas. Deve ser avaliada por profissional habilitado
55	Paresia	Diminuição de força de membros ou de um grupo muscular. Deve ser avaliada por profissional habilitado
15	Parestesia	Alteração da sensibilidade na pele (formigamento, dormência). Deve ser avaliada por profissional habilitado
21	Parotidite	Inflamação das parótidas – região submandibular – normalmente acompanhado de febre e mal-estar
38	Poliomielite associada à vacina	Paralisia flácida aguda que ocorre entre 4 - 40 dias após aplicação da vacina sendo constatada sequela após 60 dias do início do quadro. Nos casos de comunicantes dos vacinados, o período é de 4 – 85 dias.
48	Polirradiculite (Síndrome Guillain Barré)	Inflamação das raízes nervosas da medula espinhal caracterizado por dor nos MMII e paralisia ascendente. Deve ser diagnosticada por profissional habilitado e realização de exames complementares
18	Púrpura trombocitopênica	Presença de manchas violáceas na pele de tamanhos variados (puntiformes a equimoses) acompanhado da diminuição do número de plaquetas no sangue
27	Quelóide	Cicatriz elevada e disforme no local da aplicação
32	Reação de Arthus	Reação de hipersensibilidade local importante
51	Reação de hipersensibilidade após 2 h.	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmos
20	Reação de hipersensibilidade até 2 h.	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmos
4	Úlcera maior que 01 cm	Formação de lesão ulcerada MAIOR que 01 cm no local da aplicação
24	Visceralização	Quadro de disseminação do vírus vacinal da FA com quadro semelhante à doença por vírus selvagem. Deve ser avaliada por profissional habilitado e realização de exames complementares
1	Outras reações locais	Sem definição – Usar campo de resumo clínico para especificar o evento

ANEXO 8.4: Número de casos de EAPVs por Região Administrativa (RA) de residência e ano no MRJ, de 1998 a 2005.

ANO	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		TOTAL	
RA	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
VI	19	13	36	16,1	10	9,2	10	8,5	33	16,3	84	32,1	84*	12,7	30	10,1	306	15,2
XIII	11	7,5	10	4,5	6	5,5	5	4,3	25	12,4	20	7,6	78*	11,8	31	10,5	186	9,2
XVI	16	11	24	10,7	19	17,4	15	12,8	25	12,4	22	8,4	25*	3,8	12	4,1	158	7,8
XVII	10	6,8	8	3,6	7	6,4	13	11,1	12	5,9	14	5,3	49*	7,4	29	9,8	142	7,0
XX	9	6,2	13	5,8	-	-	1	0,9	13	6,4	13	5	57*	8,6	27	9,1	133	6,6
XIX	17	11,6	16	7,1	8	7,3	11	9,4	11	5,4	9	3,4	45*	6,8	12	4,1	129	6,4
XIV	8	5,5	11	4,9	2	1,8	10	8,5	8	4	9	3,4	62*	9,4	11	3,7	121	6,0
XXII	4	2,7	17	7,6	11	10,1	11	9,4	13	6,4	11	4,2	40*	6	12	4,1	119	5,9
IGN	1	0,7	4	1,8	3	2,8	1	0,9	3	1,5	-	-	46	6,9	41	13,9	99	4,9
X	6	4,1	4	1,8	5	4,6	8	6,8	4	2	8	3,1	41	6,2	8	2,7	84	4,2
XI	2	1,4	9	4	3	2,8	2	1,7	5	2,5	9	3,4	27*	4,1	21	7,1	78	3,9
XV	10	6,8	8	3,6	5	4,6	5	4,3	6	3	6	2,3	26	3,9	11	3,7	77	3,8
XVIII	6	4,1	15	6,7	8	7,3	3	2,6	9	4,5	18	6,9	7*	1,1	9	3	75	3,7
IV	6	4,1	7	3,1	5	4,6	4	3,4	7	3,5	6	2,3	10*	1,5	7	2,4	52	2,6
IX	3	2,1	2	0,9	2	1,8	5	4,3	4	2	5	1,9	19*	2,9	6	2	46	2,3
VIII	4	2,7	10	4,5	-	-	1	0,9	3	1,5	4	1,5	17*	2,6	5	1,7	44	2,2
VII	9	6,2	7	3,1	3	2,8	-	-	3	1,5	7	2,7	4*	0,6	3	1	36	1,8
XII	-	-	5	2,2	2	1,8	4	3,4	1	0,5	5	1,9	4*	0,6	9	3	30	1,5
I	1	0,7	6	2,7	3	2,8	-	-	2	1	4	1,5	8	1,2	2	0,7	26	1,3
III	2	1,4	4	1,8	4	3,7	2	1,7	2	1	4	1,5	5	0,7	2	0,7	25	1,2
II	-	-	3	1,3	1	0,9	2	1,7	8	4	1	0,4	3	0,4	-	-	18	0,9
XXIII	1	0,7	3	1,3	1	0,9	3	2,5	2	1	1	0,4	3	0,5	4	1,4	18	0,9
V	1	0,7	1	0,4	1	0,9	1	0,9	2	1	2	0,8	1*	0,1	2	0,7	11	0,5
XXI	-	-	1	0,4	-	-	-	-	1	0,5	-	-	2	0,3	-	-	4	0,2
TOTAL	145	100,0	224	100,0	109	100,0	117	100,0	199	100,0	262	100,0	663	100,	294	100,0	2013	100,0

* Unidades que participaram do Vigat

