

CAROLINA FARIA SANTOS VICARI

**EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO EM CRIANÇAS
NO ESTADO DE SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2008

CAROLINA FARIA SANTOS VICARI

**EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO EM CRIANÇAS
NO ESTADO DE SANTA CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Professor Orientador: Prof. Dr. Aroldo Prohmann de Carvalho

Professora Co-Orientadora: Prof^ª. Dra. Sônia Maria de Faria

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2008

Vicari, Carolina Faria Santos.

Eventos adversos pós-vacinação em crianças no Estado de Santa Catarina / Carolina Faria Santos Vicari. Florianópolis, 2008.
67 p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Vacina 2. Evento adverso 3. Criança 4. Vigilância epidemiológica passiva 5. Santa Catarina I. Título

About 10 million children under the age of five die every year worldwide. One quarter of these deaths are caused by diseases that can be prevented with vaccines.

(World Health Organization)

Dedico este trabalho a todos que pretendem, direta ou indiretamente, levar as vacinas para cada uma destas crianças.

AGRADECIMENTOS

À Nádia, Edson, Ciro e Susan, meus dois pais e duas mães por todo o apoio e carinho recebido durante minha vida e ao extra destes últimos seis anos. A todos os meus irmãos, Alice, André, Mariana, Lucas e Vinícius, pela alegria e inspiração que despertam. À minha grande família, pela confiança que sempre depositou em mim. Amo todos vocês.

Às minhas inseparáveis companheiras Francieli, Jacqueline e Paula pelas longas conversas, idéias e desabafos, que ajudaram a me tornar uma pessoa melhor. Guardarei estas lembranças pelo resto da vida, por mais longe que estivermos.

Ao Elder, parceiro de todos os dias, exemplo de bom coração e corretor incansável deste trabalho. Que ainda possa aprender muitas coisas contigo.

Ao Andréluiz, que mesmo do outro lado do mundo trabalhando com aviões, se dispôs a ler este trabalho sobre vacinas e me ajudar.

Aos professores Aroldo e Sônia, que abriram as portas do mundo das vacinas para mim e aceitaram me orientar neste trabalho.

À Penélope e Dilma, enfermeiras do CRIE, por sua paciência e disponibilidade, sem as quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

A esta Universidade pública, a todos os professores que fizeram parte da minha formação e aos pacientes com os quais aprendi de alguma forma, por contribuírem para o melhor entendimento da relação entre corpo, mente, paciente e médico.

Ao professor Jardel, meu supervisor do centro de saúde, pelo exemplo profissional de cuidado, comprometimento e carinho com os pacientes.

Que eu possa retribuir.

RESUMO

Introdução: vacinas contribuem significativamente para a redução da incidência de doenças infecciosas, porém não estão livres de eventos adversos.

Objetivos: analisar a prevalência dos eventos adversos pós-vacinação em crianças no Estado de Santa Catarina.

Métodos: trata-se de estudo descritivo transversal que analisa os eventos adversos, utilizando dados do SI-EAPV®, referentes às vacinas tetravalente, tríplice bacteriana, tríplice viral, BCG, hepatite B, febre amarela, vacina oral de rotavírus humano e vacina oral contra pólio, no período de 2003 a 2006, em crianças entre zero e 14 anos.

Resultados: foram notificados 3994 eventos adversos em crianças. A tetravalente foi responsável por 2861 (71%) dos casos. Os tipos variaram entre as vacinas e o evento mais notificado foi o episódio hipotônico-hiporresponsivo, com 923 (23,1%). O grupo etário de menores de um ano de idade foi responsável por 2838 (71%) das notificações. Para todas as idades, 1805 (41,5%) casos foram atendidos na emergência, a conduta frente ao esquema vacinal foi mantida em 2184 (50,2%) e houve contra-indicação com troca de esquema em 2068 (47,5%); cura sem sequelas foi observada em 4179 (96%) e houve confirmação do caso em 3924 (90,2%). A taxa de notificação para todas as vacinas em crianças foi de 0,72 para 1000 doses aplicadas; a tetravalente representou 2,8.

Conclusão: apesar das limitações dos sistemas de vigilância epidemiológica passiva, este estudo concluiu que as vacinas são seguras e os eventos adversos são na maioria benignos. Sugere-se considerar estudos de vigilância ativa para maior esclarecimento de alguns eventos, como o episódio hipotônico-hiporresponsivo.

ABSTRACT

Introduction: vaccines contribute significantly for the reduction of the incidence of infectious diseases, however they are not free of adverse events.

Objectives: to analyze the prevalence of adverse events following immunization in children in Santa Catarina State.

Methods: this is a descriptive transversal study that analyzes the adverse events using data of SI-EAPV®, referring to vaccines: diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-*Haemophilus influenzae* type b (tetra), diphtheria-tetanus-whole cell pertussis, triple viral, BCG, hepatitis B, yellow fever, oral human rotavirus vaccine and oral polio vaccine, in the period of 2003 to 2006, related to children aged 0-14 years.

Results: a total of 3994 adverse events were notified in children. Tetra vaccine was responsible for 2861 (71%) of the cases. The types varied among vaccines and the most notified event was the hypotonic-hyporesponsive episode, with 923 (23,1%). Children under one-year-old were responsible for 2838 (71%) of the notifications. For all ages, 1805 (41,5%) cases received assistance in emergency, the same vaccine was maintained in 2184 (50,2%) and there was contraindication with exchange of the vaccine in 2068 (47,5%); cure without sequels was observed in 4179 (96%) and the cases were confirmed in 3924 (90,2%). The notification rate for all vaccines was 0,72 for 1000 applied doses; the tetra vaccine represented 2,8.

Conclusion: although the limitations of passive surveillance systems, this study concluded that the vaccines are safe and the adverse events are in their majority benign. It is suggested to consider studies of active surveillance for clarification of some events, such as the hypotonic-hyporesponsive episode.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BCG	Bacilo de <i>Calmette e Guérin</i> , vacina contra formas graves de tuberculose
CI	Contra-indicação
CRIE	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
CS	Centro de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DTP	Tríplice Bacteriana (vacina contra difteria, tétano e coqueluche)
EAPV	Evento Adverso Pós-Vacinação
EHH	Episódio Hipotônico Hiporresponsivo
EMG	Emergência
FA	Vacina contra Febre Amarela
HB	Vacina contra Hepatite B
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAI	Programa Ampliado de Imunizações
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SC	Santa Catarina
SCR	Tríplice Viral (vacina contra sarampo, caxumba e rubéola)
SESP	Fundação Serviço Especial de Saúde Pública
SI-EAPV	Sistema de Informações dos Eventos Adversos Pós Vacinação
TETRA	Tetavalente (DTP + Hib - vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B)
UNICEF	<i>United Nations Children's Fund</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEAPV	Vigilância dos Eventos Adversos Pós Vacinação
VOP	Vacina Oral contra Pólio, contra poliomielite
VORH	Vacina Oral de Rotavírus Humano, contra diarreia por rotavírus

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Os dez eventos adversos mais freqüentes notificados relacionados à tetravalente, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	21
TABELA 2 - Os dez eventos adversos mais notificados relacionados à tríplice bacteriana, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	22
TABELA 3 - Os dez eventos adversos mais notificados relacionados à tríplice viral, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	23
TABELA 4 - Os dez eventos adversos mais notificados relacionados à BCG, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	24
TABELA 5 - Os dez eventos adversos mais notificados relacionados à hepatite B, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	25
TABELA 6 - Eventos adversos notificados relacionados à vacina oral de rotavírus humano, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, divididos entre os dois períodos do estudo.....	26
TABELA 7 - Eventos adversos notificados relacionados à vacina contra febre amarela, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	26
TABELA 8 - Eventos adversos notificados relacionados à vacina oral contra pólio, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	27
TABELA 9 - Local de atendimento por vacina, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	28

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Regionais de saúde do Estado de Santa Catarina.....	15
GRÁFICO 2 – Número de doses aplicadas por vacina em Santa Catarina, entre 2003 e 2006.....	15
GRÁFICO 3 – Número total de eventos adversos notificados por vacina em crianças menores de 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	19
GRÁFICO 4 – Número total de eventos adversos notificados por regional, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	20
GRÁFICO 5 – Total de eventos adversos por idade, para todas as vacinas, em crianças menores de 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	20
GRÁFICO 6 – Local de atendimento recebido somando-se todas as vacinas, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	27
GRÁFICO 7 – Conduta frente ao esquema vacinal, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	28
GRÁFICO 8 – Conduta frente ao esquema vacinal, por vacinas, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	29
GRÁFICO 9 – Evolução do caso, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	30
GRÁFICO 10 – Evolução do caso, por vacinas, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	30
GRÁFICO 11 – Fechamento do caso, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	31
GRÁFICO 12 – Taxa de notificação de eventos adversos por 1000 doses aplicadas, por vacinas em crianças menores 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006.....	32

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	i
FOLHA DE ROSTO.....	ii
DEDICATATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE GRÁFICOS.....	ix
SUMÁRIO.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Histórico.....	1
1.2 Vacinas no mundo.....	2
1.3 Vacinas no Brasil.....	2
1.4 Os eventos adversos.....	3
1.5 Testes de segurança.....	5
1.6 O Sistema de vigilância passiva.....	6
1.7 Investigação.....	7
1.8 Definição de caso.....	8
1.9 Como notificar.....	11
1.10 Justificativa do estudo.....	12
2. OBJETIVOS.....	13
2.2 Gerais.....	13
2.3 Específicos.....	13
3. MÉTODOS.....	14
3.1. Desenho do estudo.....	14
3.2. Características do Estado de Santa Catarina.....	14
3.3. Quantitativo de vacinas aplicadas em Santa Catarina no período analisado.....	15
3.4. População estudada.....	16
3.5. Vacinas analisadas.....	16
3.6. Variáveis analisadas.....	16
3.7. Critérios de inclusão.....	17
3.8. Critérios de exclusão.....	17
3.9. Análise dos dados.....	17
3.10. Aspectos éticos e legais.....	18
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSSÃO.....	33
6. CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
NORMAS ADOTADAS.....	49
ANEXOS.....	50

1. INTRODUÇÃO

1.1. Histórico

Um dos avanços mais notáveis na história da humanidade foi a descoberta das vacinas e sua popularização em escala global, com o objetivo de erradicar as doenças infecciosas ou, ao menos, mantê-las sob controle.

No início do século XVII, a varíola era uma das doenças transmissíveis mais temidas no mundo, atingindo grande parte da população com elevadas taxas de mortalidade. Muçulmanos já utilizavam a técnica da introdução do líquido contido nas crostas de varíola de um paciente infectado na pele de indivíduos sãos, com o objetivo de protegê-lo de doença futura. Esse processo, conhecido como variolação, foi levado à Europa e aos Estados Unidos e posteriormente estudado pelo médico inglês Edward Jenner em 1798. Em seu trabalho, intitulado “*Variolae Vaccinae*”, Jenner estudou camponeses que desenvolviam uma condição benigna – a *vaccinia* – após contato com vacas infectadas pela varíola bovina (*cowpox*). A partir daí, desenvolveu as primeiras técnicas de imunização. Entretanto, foi apenas em 1870 que Louis Pasteur e Robert Koch estabeleceram uma relação entre doença e organismos patogênicos. Pasteur deu o nome de *vacina* a qualquer preparação de um agente infeccioso que fosse usada com objetivos de imunização, em homenagem a Jenner. Em 1885, a primeira vacina semelhante à usada atualmente foi desenvolvida: a da raiva humana.¹

A partir de então um novo período iniciou-se na medicina: a possibilidade da erradicação ou controle de doenças que flagelavam milhões de pessoas no mundo todo. A varíola, por exemplo, teve seu último caso registrado em 1977.² Porém, é inegável que o desenvolvimento das vacinas acarreta diversos riscos e a posição das instituições sanitárias governamentais deve ser cautelosa, visto que a vacinação atualmente é obrigatória.³ Nota-se isso, por exemplo, na iniciativa fracassada de Oswaldo Cruz ao tentar controlar a varíola através da vacinação obrigatória sem participação e confiança popular, o que culminou em diversos conflitos que eclodiram na Revolta da Vacina, em 1904.^{4,5,6}

1.2. Vacinas no mundo

Em 2000, a Organização Mundial da Saúde (OMS) obteve de 189 países-membros um acordo para a promoção das Metas do Desenvolvimento do Milênio. Estas consistem em um conjunto de oito grandes objetivos globais para melhoria das condições de vida dos seus quase 6,5 bilhões de habitantes, que devem ser atingidos até 2015 através de ações concretas dos governos e das sociedades. Uma delas, a meta número 4 prevê a redução da mortalidade infantil, diminuindo em dois terços, no período entre 1990 e 2015, a mortalidade de crianças menores de cinco anos de idade.

Segundo relatório publicado em 2004 pela OMS, a imunização representa uma das medidas chave em saúde para que se atinja essa meta, uma vez que aproximadamente um quarto da taxa de mortalidade de crianças menores de cinco anos de idade em 2002 foi atribuído a doenças imunopreveníveis. Apesar dos progressos feitos na direção da erradicação da poliomielite e na redução da mortalidade por sarampo e tétano neonatal, por exemplo, estima-se que 1,4 milhões de crianças morreram no mundo em 2002 devido a doenças para as quais há vacinas amplamente disponíveis. A maioria dessas mortes foi causada por sarampo, infecções causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B, coqueluche e tétano neonatal.⁷

Para atingir estes objetivos, o Departamento de Imunização, Vacinas e Biológicos da OMS vem trabalhando com a *United Nations Children's Fund* (UNICEF) e governos do mundo todo, no sentido de desenvolver novas estratégias de imunização. É necessário ampliar as coberturas vacinais, fornecer vacinas que tenham impacto significativo na morbimortalidade da população e implementar outras ações em saúde pública durante o processo de imunização. Além disso, pesquisas vêm sendo conduzidas para a criação de novos imunobiológicos.^{7,8}

1.3. Vacinas no Brasil

No Brasil, os programas de imunização foram se consolidando gradualmente, especialmente nos últimos 30 anos. Em 1969, a Fundação Serviço Especial de Saúde Pública

(SESP) criou um sistema de notificação de algumas doenças transmissíveis e passou a publicar o Boletim Epidemiológico. Alguns anos depois teve início o Plano Nacional de Controle da Poliomielite. Em 1973 foi criado o Programa Nacional de Imunizações (PNI), visando coordenar as estratégias de vacinação em todo território nacional. Durante os anos 70 houve melhoras crescentes no que diz respeito à vigilância epidemiológica e legislação das ações de imunização. Na década seguinte, as campanhas nacionais de vacinação em massa se consolidaram através da colaboração de vários setores da sociedade, como a mídia e as sociedades médicas.²

Como resultado, no Brasil, histórias bem sucedidas de vacinação erradicaram a febre amarela urbana (1942) e a varíola (1973). Após a criação do PNI, conseguiu-se a erradicação da poliomielite (1989), o controle do sarampo, do tétano neonatal e acidental, das formas graves de tuberculose, da difteria e da coqueluche. Na década de 90, avanços foram feitos no controle das infecções pelo *Haemophilus influenzae* tipo B, rubéola e síndrome da rubéola congênita e hepatite B, além de ter início a utilização da vacina contra a gripe.

1.4. Os eventos adversos

Os Programas de Imunização, utilizados mundialmente, são medidas que possuem ótima relação custo-benefício em termos de saúde pública.^{2,3} À medida que maiores taxas de coberturas vacinais são alcançadas, surgem maiores problemas relacionados à segurança, eficácia e logística dos imunobiológicos. Como nenhuma vacina é perfeitamente segura ou efetiva, surge o questionamento do risco de se adoecer e morrer por doença natural versus o risco inerente ao procedimento da vacinação.³ Segundo a OMS, porém, os riscos de complicações graves causadas pelas vacinas do Calendário Vacinal são significativamente menores do que os das doenças contra as quais elas protegem. O vírus selvagem da poliomielite, por exemplo, provoca paralisia com seqüela em aproximadamente 1 caso para 250 infecções, enquanto que o vírus vacinal possui um risco de 1 caso para 3,2 milhões de doses.⁷

Evento adverso pós-vacinação (EAPV) é definido como qualquer ocorrência clínica indesejável em indivíduo que tenha recebido algum tipo de imunobiológico. Deve-se lembrar

que apesar de uma reação estar temporalmente associada ao uso da vacina, nem sempre tem relação causal com ela. Quando esta relação causal é confirmada, considera-se uma reação adversa.⁹

Para aprimorar a qualidade do serviço e manter credibilidade junto ao público sobre a eficácia e segurança das vacinas, e assim alcançar as metas dos programas de imunização, é fundamental que exista um serviço bem estruturado de investigação precisa sobre eventos adversos.¹⁰ Na década de 80, como exemplo, a mobilização da opinião pública colocou em dúvida a segurança da vacina *pertussis* de célula inteira, o que resultou em importante redução dos níveis de cobertura vacinal no Japão, Suécia e Reino Unido, entre outros, e aumento da morbimortalidade causada pelo recrudescimento da doença nesses países.

Outro ponto importante no que diz respeito à segurança das vacinas é a pouca aceitação do público aos eventos adversos. Ao contrário de medicamentos comuns, de uso terapêutico, vacinas são administradas na maioria das vezes a pessoas saudáveis com o objetivo de prevenir doenças.¹¹ Além disso, o fato de que a maior parte do contingente de vacinados é composta por crianças, contribui para a exigência de um alto padrão de segurança pela opinião pública.^{3,10}

Existem diversos problemas relacionados à segurança das vacinas: controle de qualidade, erros na administração, deficiências no transporte e armazenamento, reutilização de material resultando em transmissão de doenças e infecções locais, entre outros.² Nos países em desenvolvimento esses problemas são mais críticos. Por esses motivos, a OMS recomendou em 1991, através do Programa Ampliado de Imunizações (PAI), que todas as nações desenvolvam sistemas de vigilância.

Inglaterra e EUA foram pioneiros na instituição da vigilância dos eventos adversos.³ No Brasil, a Secretaria de Vigilância em Saúde, através da Coordenadoria Geral do PNI, passou a sistematizar o registro dos eventos adversos já na década de 80.²

1.5. Testes de segurança

Antes da comercialização, as vacinas passam por diversos testes de segurança e eficácia através de estudos laboratoriais, animais de experimentação e ensaios clínicos em humanos. Esses estudos chegam a levar cerca de oito anos para completar as três fases recomendadas pela OMS.

Ensaio pré-clínico utilizando animais de laboratório objetivam obter ensaios de segurança e atividade biológica. Durante a *fase 1*, os laboratórios utilizam pequenos grupos de pessoas (amostra) geralmente entre 10 e 100 indivíduos, para determinação de segurança e dosificação e detectam apenas os eventos adversos mais comuns. Na *fase 2* do estudo, amostras da ordem de centenas são estudadas e possibilitam conclusões acerca das relações entre concentração de antígenos, número de componentes, técnicas de formulação, efeitos de doses sucessivas e perfil das reações adversas e imunogenicidade. Nos estudos de *fase 3*, o objetivo é avaliar a eficácia clínica e delimitar um perfil de segurança com base em dados epidemiológicos de amostras que variam de centenas a milhares de pessoas.³

A avaliação pós-licenciamento da vacina é fundamental, visto que a existência de reações adversas raras, reações com início tardio após a aplicação ou reações em subpopulações podem não ser detectadas no pré-licenciamento. Tradicionalmente a monitoração junto ao público é feita através de sistemas de vigilância passiva e estudos epidemiológicos retrospectivos. Bancos de dados conectados a sistemas de saúde vêm sendo usados recentemente como auxílio. Existem falhas e limitações nesses estudos, como por exemplo, a dificuldade de se comprovar a relação causa-efeito entre vacina e reação e a subnotificação dos casos.³

Além disso, para que se consigam bons índices de segurança das vacinas, a OMS estabelece uma série de padrões de produção e testagem antes que os laboratórios liberem cada lote para comercialização. É necessário também que o pessoal responsável pelo transporte, armazenamento e aplicação dos produtos seja treinado de modo contínuo. Em paralelo, a OMS incentiva as nações a criarem laboratórios de controle de qualidade, fato que no Brasil consumou na criação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) em 1983. O INCQS tem como objetivo analisar todos os lotes adquiridos pelos

programas oficiais de imunização para verificar requisitos mínimos de qualidade descritos em normas oficiais, o que evita problemas com eventos adversos relacionados à má qualidade dos produtos.

1.6. O sistema de vigilância passiva

Devido à grande abrangência e baixo custo operacional, a maior parte dos sistemas de segurança e controle das vacinas é do tipo vigilância passiva, na qual as notificações de reações adversas são feitas espontaneamente. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a quase totalidade das vacinas é adquirida pelos Ministérios da Saúde, com a colaboração de entidades internacionais como OMS, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e UNICEF e as notificações são feitas às autoridades de saúde do governo. Então, a OMS utiliza estes dados através do Centro Internacional para Controle de Drogas, num convênio com 40 países.⁷

Os sistemas de vigilância passiva são importantes em detectar eventos desconhecidos, monitorar reações conhecidas, identificar possíveis fatores de risco e controlar lotes de vacinas. Possuem como limitações a subnotificação, a notificação de associações temporais e de diagnósticos duvidosos, falta de dados e ausência de um grupo controle não imunizado.¹²

No Brasil, em 1992, o PNI iniciou a implementação do Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós Vacinação (VEAPV). A partir de 1993 foram criados os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs), que possuem, dentre outras atribuições, a investigação e acompanhamento clínico de eventos adversos notificados ao sistema de saúde. Em 1998, foi elaborado o primeiro Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos, que estabelece a definição dos casos de eventos adversos para cada vacina e orientações quanto à investigação e conduta. A criação de um sistema informatizado, o Sistema de Informações dos Eventos Adversos Pós Vacinação (SI-EAPV), se deu em 2000, permitindo a elaboração de um banco de dados em nível nacional. Em 15 de julho de 2005, foi publicada a Portaria nº 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, introduzindo os eventos adversos pós-vacinação como agravo de notificação compulsória.^{2,9}

O Estado de Santa Catarina implantou seu programa de vigilância, sob orientação do PNI em 1993. Seus objetivos eram (1) detectar lotes com reatogenicidade elevada, propiciando intervenção ágil e eficaz; (2) identificar erros no manuseio, preparo e aplicação das vacinas, reduzindo eventos decorrentes destes; (3) consolidar e analisar os dados, orientando na investigação e conduta e (4) oferecer à população e aos profissionais segurança e confiabilidade no Programa de Imunização.¹³

Segundo o Manual de Eventos Adversos Pós Vacinação (2005), a notificação de uma reação adversa é feita pela Unidade de Saúde, de qualquer nível de atenção, mediante ao preenchimento de uma ficha própria (**Anexo 1**). Cabe ao nível local identificar, investigar e notificar à Coordenação de Imunizações e/ou Serviço de Vigilância de referência no município, bem como orientar os vacinados, familiares ou responsáveis, adotar as condutas clínicas pertinentes e consolidar e analisar os casos notificados.⁹ Os níveis municipais, estadual e nacional possuem atribuições próprias, como parte de uma rede hierarquizada para a investigação de eventos adversos visando contemplar todos os níveis de atenção e garantir os meios para que a Secretaria de Vigilância em Saúde cumpra seus objetivos.

1.7. Investigação

Na investigação de um evento adverso é necessário considerar três questões fundamentais: 1) A vacina poderia causar tal evento? 2) A vacina realmente causou tal evento? 3) A vacina causará outros eventos semelhantes?³

A primeira resposta é baseada em dados da literatura, como estudos epidemiológicos populacionais, onde se considera a força de associação, viés de análise, gradiente biológico de dose-resposta, significância estatística, consistência dos dados e coerência biológica.

A avaliação da possibilidade da vacina ser a causadora do evento baseia-se na associação temporal entre vacinação e evento clínico. De acordo com a Academia Americana de Pediatria:¹⁴

A ocorrência de um evento adverso após imunização não prova que a vacina provocou os sinais ou sintomas. As vacinas são aplicadas em lactentes e crianças durante um período de suas vidas em que certas condições clínicas tornam-se

manifestas com maior frequência (por exemplo, distúrbios convulsivos). Uma vez que a associação de um evento adverso com o momento da administração de uma vacina específica, comumente ocorre ao acaso, a verdadeira associação causal requer que o evento ocorra numa taxa significativamente maior em receptores da vacina do que em grupos não vacinados de idade e local de residência semelhante. Acúmulo fora do habitual, em associação temporal, de um determinado evento adverso com vacinação anterior, reforça a hipótese de associação causal.

Algumas informações são úteis na investigação: experiência prévia com a vacina, causas alternativas, características individuais que poderiam aumentar o risco do evento adverso (contra-indicação), intervalo de tempo e características do evento (achados laboratoriais).¹⁴

Se for provado que a vacina causou um evento, a possibilidade de ela causar outro existe e então, existe também a probabilidade e um risco populacional de isto ocorrer. Essas informações são fundamentais na análise do risco-benefício dos imunobiológicos.^{3,14}

1.8. Definição de caso

Segundo o Manual de Eventos Adversos Pós Vacinação (2005), um caso de evento adverso é definido como “qualquer ocorrência clínica indesejável em indivíduo que tenha recebido algum imunobiológico”. Um evento que está temporalmente associado ao uso da vacina, nem sempre tem relação causal com ela. A grande maioria dos eventos são locais e sistêmicos leves, por isso as ações de vigilância são voltadas para os eventos moderados e graves.

Os Eventos podem ser classificados quanto à intensidade em: grave, moderado e leve.

Evento grave:

- hospitalização por pelo menos 24 horas;
- disfunção ou incapacidade significativa e/ou persistente (seqüela);
- evento que resulte em anomalia congênita;
- risco de morte (necessidade de intervenção imediata para evitar o óbito);

- óbito.

Evento moderado:

- Quando necessita de avaliação médica e exames complementares e/ou tratamento médico, não se incluindo na categoria grave.

Evento leve:

- Quando não necessita de exames complementares e tratamento médico.

Recomendações são feitas para maximizar a proteção e minimizar os riscos, estabelecendo doses, via de aplicação e tempo entre as doses, além de selecionar quais indivíduos se beneficiam com a vacina. Comumente, eventos adversos de vacinas são leves ou moderados (como por exemplo, febre, edema local, hiperemia, dor no local da injeção). Como tais reações refletem a ação do sistema imunológico em manter a devida resposta aos antígenos (ou a outro componente da vacina), reações ocorrem freqüentemente e são inevitáveis.¹⁴

Todos os eventos adversos conhecidos definidos como de importância para a Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação encontram-se listados no **Anexo 2** e devem ser notificados.

Se os eventos adversos forem realmente causados pela vacina, são três os pontos básicos para investigação:⁹

1) Fatores relacionados à vacina: inclui o tipo (viva ou não-viva), a cepa, o meio de cultura dos microrganismos, o processo de inativação ou atenuação, adjuvantes, estabilizadores ou substâncias conservadoras, o lote da vacina;

2) Fatores relacionados aos vacinados: idade, sexo, número de doses e datas das doses anteriores da vacina, eventos adversos às doses prévias, doenças concomitantes, doenças alérgicas, auto-imunidade, deficiência imunológica;

3) Fatores relacionados à administração: agulha e seringa, local de inoculação, via de inoculação (vacinação intradérmica, subcutânea ou intramuscular).

Dois tipos de eventos adversos merecem atenção especial:⁹

1) Eventos adversos decorrentes de depressão imunológica: podem ocorrer em pacientes com deficiência imunológica primária ou secundária. O risco de complicações se manifesta nas vacinas vivas. No caso das vacinas não-vivas, o risco é da resposta imunológica não se processar adequadamente, continuando o receptor da vacina suscetível às doenças contra as quais se vacinou. Devem-se levar em conta que as deficiências imunológicas podem ter diversos graus de gravidade, acarretando riscos insignificantes ou importantes após a aplicação de vacinas vivas.

2) Eventos adversos por reações de hipersensibilidade: estão ligados às chamadas reações de hipersensibilidade, descritas por Gell e Coombs:

2.1. Reações de tipo I, anafiláticas, mediadas por IgE, mais frequentes em indivíduos alérgicos. Podem ocorrer após qualquer vacina ou soro, especialmente os de origem não-humana (equina). Elas podem ser relacionadas a determinadas substâncias presentes nas vacinas, como:

- a) Resíduos de linhas celulares ou embriões em que se cultivam os vírus vacinais;
- b) Substâncias utilizadas nos meios de cultura;
- c) Outras substâncias, agregadas durante a preparação e purificação da vacina (por exemplo: antibióticos, conservantes, estabilizantes ou adjuvantes).

2.2. Reações de tipo II, ligadas à formação de anticorpos que se fixam as células do organismo, levando à sua destruição por ação do complemento e por linfócitos que se fixam aos anticorpos provocando destruição celular. Esse mecanismo provavelmente está envolvido na destruição da bainha de mielina dos nervos que pode ocorrer após certas vacinas virais vivas ou após vacina anti-rábica preparada em tecido nervoso, ocasionando doenças como a encefalomielite pós-infecciosa aguda ou Síndrome de Guillain-Barré.

2.3. Reações de tipo III, provocadas pela formação de complexos imunes, que levam a vasculite e necrose tecidual no sítio da aplicação, como pode ocorrer após número exagerado de doses de vacinas contra difteria e tétano (fenômeno de Arthus), ou generalizadas, como na doença do soro.

2.4. Reações de tipo IV, chamadas de hipersensibilidade tardia, que envolvem a imunidade celular, com linfócitos T citotóxicos direcionados contra células do próprio corpo, como ocorre na síndrome de Guillain-Barré e, provavelmente, também na encefalomielite pós-infecciosa aguda. As reações também podem ser localizadas, como em indivíduos que apresentam reações cutâneas à neomicina e ao timerosal, usados como conservantes em várias vacinas.

A Academia Americana de Pediatria¹² descreve quatro tipos de reações de hipersensibilidade a componentes das vacinas: (1) reações alérgicas a antígenos relacionados ao ovo; (2) sensibilidade ao mercúrio de algumas preparações; (3) reação alérgica induzida por antimicrobiano; e (4) hipersensibilidade a outros componentes da vacina, como gelatina, proteína da levedura ou do próprio agente infeccioso.

1.9. Como notificar

As unidades notificantes geralmente são as Unidades Básicas de Saúde, de Pronto Atendimento e Hospitalares. No entanto qualquer Unidade de Saúde pública ou privada deve notificar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação. Cada indivíduo pode notificar mais de um evento simultaneamente.

Após a identificação de um evento, a notificação/investigação deve ser iniciada prontamente com o formulário preenchido e encaminhado à Vigilância Epidemiológica local ou municipal. Para fins da vigilância epidemiológica, o tempo máximo para se considerar a investigação iniciada em tempo oportuno é de 48hs após a notificação.

A notificação/investigação deverá ser encaminhada às Regionais de Saúde (formulário/meio eletrônico), que ao receberem dos municípios devem proceder a sua análise, realizar as complementações necessárias e encaminhar ao nível estadual (em unidades federadas sem regionais as notificações serão encaminhadas diretamente dos municípios para o nível estadual).

Os dados da investigação inicial devem ser digitados no Sistema de Informação e atualizados sempre que novas informações forem incorporadas à investigação. Os eventos

adversos graves e/ou inusitados devem ser notificados por telefone imediatamente ao nível hierárquico superior, com a finalidade de alertar a Vigilância e obter orientações quanto à investigação se necessário.

1.10. Justificativa do estudo

Considerando a importância inquestionável das imunizações na prevenção de enfermidades infecciosas e o número cada vez mais significativo de imunobiológicos utilizados, além da inevitável ocorrência de eventos adversos e sua maior valorização a medida que as doenças imunopreveníveis são controladas, há a necessidade do conhecimento da real situação, justificando-se a realização deste estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 Gerais

O presente trabalho tem como objetivo analisar através dos dados coletados no Sistema de Informações dos Eventos Adversos Pós Vacinação do Estado de Santa Catarina a prevalência desses eventos adversos em nosso meio.

2.2 Específicos

Verificar por meio dos dados obtidos os seguintes achados:

1. Quais são as vacinas mais implicadas em eventos adversos;
2. Quais os tipos de eventos notificados;
3. Quais as idades mais acometidas;
4. Qual o local de atendimento;
5. Qual a conduta frente ao esquema vacinal;
6. Qual a evolução do caso;
7. Qual o fechamento do caso;
8. Qual a porcentagem de notificações por Regionais de Saúde de Santa Catarina;
9. Calcular a “taxa de notificação de eventos adversos”.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo transversal¹⁵ avaliando os dados do Sistema de Informações dos Eventos Adversos Pós Vacinação (SI-EAPV), computados pelo e armazenados nos computadores do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), referentes às notificações de eventos adversos feitas por Unidades de Saúde de todos os níveis de atenção no Estado de Santa Catarina, no período entre 01/01/2003 e 31/12/2006.

3.2 Características do Estado de Santa Catarina

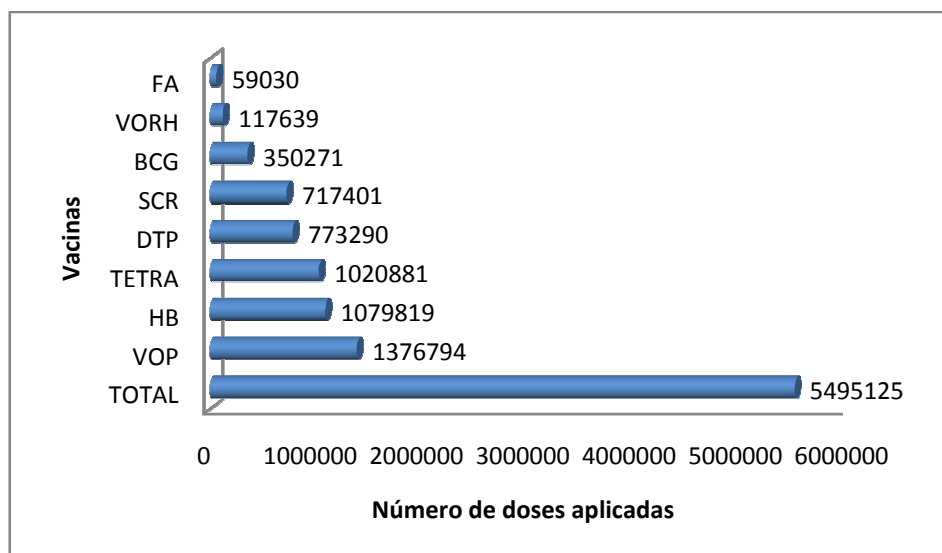
O Estado de Santa Catarina, situado na Região Sul do Brasil, possui uma população estimada de 5.958.295 de habitantes segundo dados do DATASUS de 2006.¹⁶ A população estimada para crianças de 0 a 14 anos incompletos foi de 1.676.918 de habitantes. Está dividido em 18 Regionais de Saúde, a saber: Xanxerê, Videira, Concórdia, Rio do Sul, São Miguel do Oeste, Araranguá, Itajaí, Joaçaba, Blumenau, Chapecó, Mafra, Criciúma, Joinville, Tubarão, Lages, Canoinhas, Jaraguá do Sul e Florianópolis.

Gráfico 1 – Regionais de saúde do Estado de Santa Catarina

FONTE: Secretária de Estado da Saúde de SC, 2008

3.3 Quantitativo de Vacinas Aplicadas em Santa Catarina no Período Analisado

Segundo dados do DATASUS¹⁷, o número de doses aplicadas em Santa Catarina das vacinas do Calendário de Vacinação Básico do Ministério da Saúde (MS), no período de 2003 a 2006, foi de 5.495.125, distribuídas da seguinte maneira:

Gráfico 2 – Número de doses aplicadas por vacina em Santa Catarina, entre 2003 e 2006

FONTE: DATASUS, 2008.

Legenda: FA = febre amarela, VORH = vacina oral de rotavírus humano, BCG = Bacilo de *Calmette e Guérin*, SCR = tríplice viral, DTP = tríplice bacteriana, TETRA = tríplice bacteriana + vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B, HB = hepatite B, VOP = vacina oral contra pólio.

3.4 População Estudada

O estudo foi limitado à faixa pediátrica (0 a 14 anos de idade completos) dividida em quatro grupos (menores de um ano; um a quatro anos; cinco a nove anos e 10 a 14 anos de idade).

3.5 Vacinas Analisadas

O estudo teve como base o esquema vacinal básico proposto pelo Ministério da Saúde para crianças e adolescentes (**Anexos 3 e 4**). Portanto incluiu as seguintes vacinas: BCG, Hepatite B, tríplice bacteriana (DTP - vacina contra difteria, tétano e coqueluche), tetravalente (DTP + Hib - vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B), VOP (vacina oral contra pólio), VORH (vacina oral de rotavírus humano), vacina contra febre amarela, tríplice viral (SCR - vacina contra sarampo, rubéola e caxumba).

A VORH, em especial, contou com dois períodos distintos de análise: antes e depois de março de 2006 (mais especificamente de 01/01/03 a 31/03/06 e de 01/04/06 a 31/12/06) data esta em que se deu a introdução da vacina no Calendário de Vacinação Básico do Ministério da Saúde.

3.6 Variáveis Analisadas

Na análise constou o tipo de evento adverso, a quantidade de notificações por regional de saúde, as faixas etárias mais acometidas, o local de atendimento (sem atendimento, Centro de Saúde, Emergência, UTI ou particular), qual conduta foi tomada frente ao esquema vacinal (mantido esquema, contra-indicação com troca de esquema, contra-indicação sem troca de esquema, ignorado, mantido esquema sob supervisão, em investigação, sem informação), qual a evolução do caso (cura sem seqüelas, cura com seqüelas, óbito, ignorado, em investigação, sem informação), qual o fechamento do caso (confirmado, em investigação, indefinido,

descartado, associado com mais de uma vacina, sem informação) e qual a taxa de notificação de eventos adversos por 1000 doses aplicadas, definida como o número de eventos notificados dividido pelo número de doses aplicadas para cada vacina e multiplicado por 1000. Os casos em investigação correspondem aos casos notificados a partir do início do período de estudo até o término da coleta de dados, que se deu em março de 2008 e que não foram finalizados.

3.7 Critérios de Inclusão

Incluíram-se no estudo os casos notificados de EAPV, referentes às vacinas mencionadas, no período estudado.

3.8 Critérios de Exclusão

Foram excluídos indivíduos acima de 15 anos ou com idade não informada; outros imunobiológicos que não os listados. Devido a limitações do programa que computa os dados para o SI-EAPV, não foi possível excluir indivíduos com mais de 15 anos dos critérios “eventos por regional”, “local de atendimento”, “conduta frente ao esquema vacinal”, “evolução do caso” e “fechamento do caso”; portanto a análise destes dados contemplará o número total de fichas notificadas.

3.9 Análise dos Dados

Os dados foram computados e analisados através do programa Microsoft Excel 2007. Para a análise estatística, foram utilizadas medidas de frequência e porcentagens simples. Todos os dados foram digitados e conferidos duas vezes. As porcentagens contem duas casas decimais.

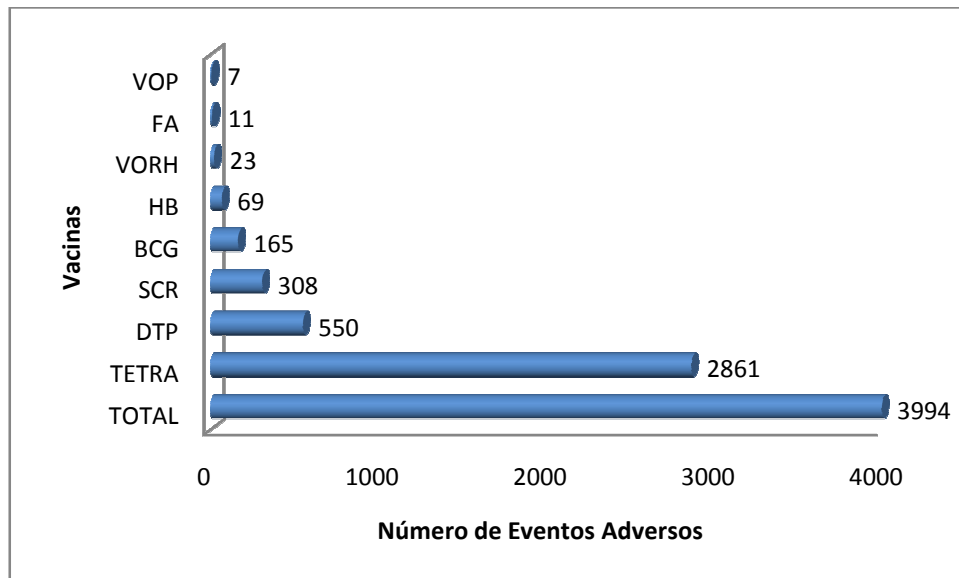
3.10 Aspectos Éticos e Legais

Previamente à realização do estudo o Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão, aprovação n. 024/2007 (**Anexo 5**) e autorizado pelo Diretor de Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina.

4. RESULTADOS

Foram notificados 4349 eventos adversos referentes às vacinas BCG, FA, HB, VOP, DTP, SCR, TETRA e VORH no período de 01/01/2003 a 31/12/2006. Após excluïrem-se as notificações referentes a indivíduos >15 ou com idade não informada, analisou-se 3994 eventos, distribuídos entre as vacinas conforme o **Gráfico 3**.

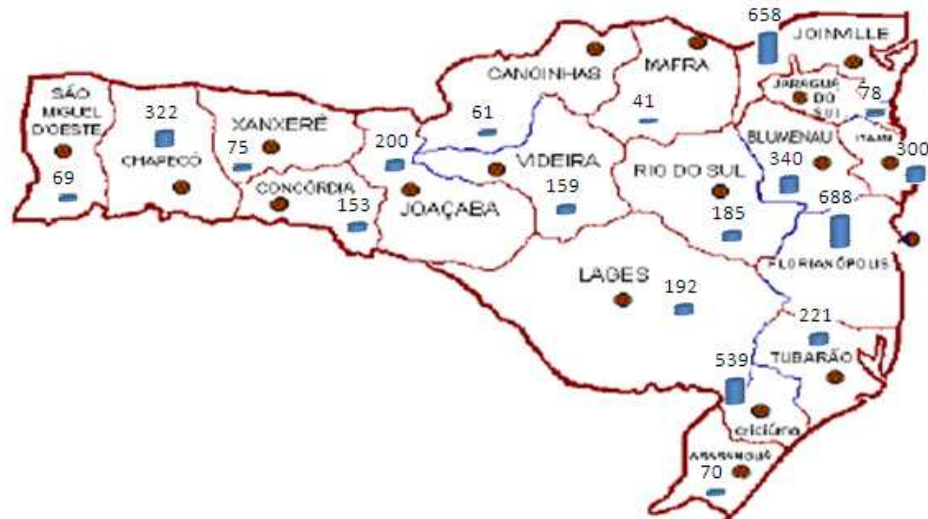
Gráfico 3 – Número total de eventos adversos notificados por vacina em crianças menores de 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006



Legenda: FA = febre amarela, VORH = vacina oral de rotavírus humano, BCG = Bacilo de *Calmette e Guérin*, SCR = tríplice viral, DTP = tríplice bacteriana, TETRA = tríplice bacteriana + vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B, HB = hepatite B, VOP = vacina oral contra pólio.

A Regional de Saúde que mais notificou foi Florianópolis, com 688 (15,81%) notificações, número muito próximo ao de Joinville, com 658 (15,12%). Em terceiro lugar está Criciúma com 539 notificações (12,39%), seguida por Blumenau com 340 (7,81%). O **Gráfico 4** mostra o número de eventos notificados por Regional.

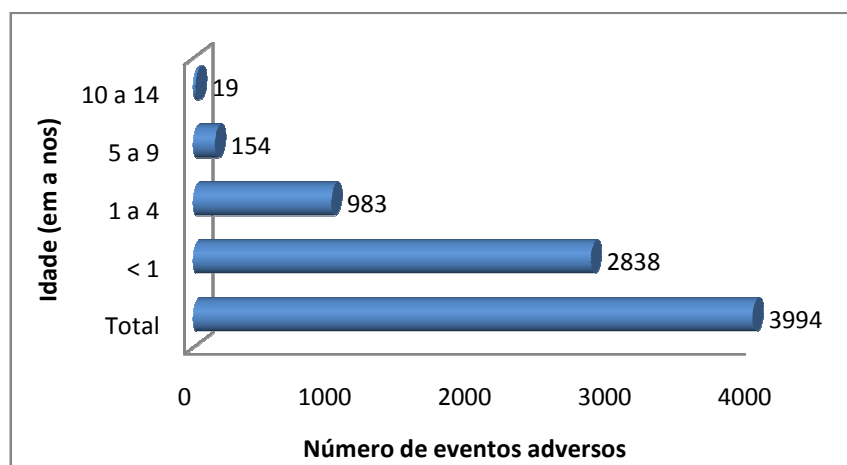
Gráfico 4 – Número total de eventos adversos notificados por Regional, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006



FONTE: adaptado de Secretária de Estado da Saúde de SC, 2008

Ao analisar todas as vacinas em conjunto, o grupo etário com maior número de notificações foi o de crianças menores de um ano de idade, com 2838 (71,05%), seguido pelo de um a quatro anos, com 983 (24,61%), conforme mostra o **Gráfico 5**.

Gráfico 5 – Total de eventos adversos por idade, para todas as vacinas, em crianças menores de 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006



A vacina tetravalente foi a que representou maior número de notificações, 2861 (71,63%). Os dez eventos mais notificados correspondem a 2686 (93,88%) do total e dentre eles o “episódio hipotônico hiporresponsivo” foi responsável por 849 (31,61%) dos eventos, seguido por “febre maior ou igual a 39,5°C”, com 624 (23,23%) e “febre menor que 39,5°C”, com 321 (11,95%). A faixa etária com maior número de notificações foi a de menores de um ano, com 2370 (88,24%) eventos, enquanto os demais grupos notificaram juntos 316 (11,76%) eventos. A **Tabela 1** mostra os dez eventos adversos mais freqüentes relacionados à tetravalente.

Tabela 1 – Os dez eventos adversos mais freqüentes notificados relacionados à tetravalente, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006

Evento	Idade (em anos)									
	< 1		1 a 4		5 a 9		10 a 14		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
EHH	755	(28,11)	90	(3,35)	3	(0,11)	1	(0,04)	849	(31,61)
Febre maior ou igual 39,5	536	(19,96)	86	(3,20)	2	(0,07)	0	(0,00)	624	(23,23)
Febre menor que 39,5	300	(11,17)	21	(0,78)	0	(0,00)	0	(0,00)	321	(11,95)
Outros*	181	(6,74)	24	(0,89)	0	(0,00)	2	(0,07)	207	(7,71)
Dor, rubor e calor	160	(5,96)	20	(0,74)	0	(0,00)	0	(0,00)	180	(6,70)
Convulsão febril	138	(5,14)	27	(1,01)	0	(0,00)	0	(0,00)	165	(6,14)
Cefaléia e vômito	84	(3,13)	14	(0,52)	2	(0,07)	0	(0,00)	100	(3,72)
Outras reações locais	74	(2,76)	4	(0,15)	3	(0,11)	0	(0,00)	81	(3,02)
Exantema generalizado	69	(2,57)	10	(0,37)	0	(0,00)	1	(0,04)	80	(2,98)
Enduração	73	(2,72)	6	(0,22)	0	(0,00)	0	(0,00)	79	(2,94)
Total	2370	(88,24)	302	(11,24)	10	(0,37)	4	(0,15)	2686	(100,00)

Legenda: EHH = Episódio Hipotônico Hiporresponsivo, Outros* = Outros eventos graves e/ou inusitados

Ocupando o segundo lugar em notificações está a DTP, não combinada com a Hib, com 550 casos (13,97%). Os dez eventos mais notificados correspondem a 490 (68,15%) do total. Dentre eles, o evento mais notificado foi “febre maior ou igual a 39,5°C”, com 106 (21,63%), seguido de “febre menor que 39,5°C”, com 81 (16,53%) e “episódio hipotônico hiporresponsivo” com 61 notificações (12,45%). O grupo etário composto por crianças de um a quatro anos recebeu a maioria das notificações, com 346 (70,61%), enquanto que crianças de cinco a nove anos de idade receberam 98 (20%) notificações, conforme **Tabela 2**.

Tabela 2 – Os dez eventos adversos mais notificados relacionados à tríplice bacteriana, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006

Evento	Idade (em anos)									
	< 1		1 a 4		5 a 9		10 a 14		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Febre maior ou igual a 39,5	11	(2,24)	78	(15,92)	17	(3,47)	0	(0,00)	106	(21,63)
Febre menor que 39,5	6	(1,22)	59	(12,04)	16	(3,27)	0	(0,00)	81	(16,53)
EHH	12	(2,45)	48	(9,80)	1	(0,20)	0	(0,00)	61	(12,45)
Dor, rubor e calor	2	(0,41)	37	(7,55)	8	(1,63)	0	(0,00)	47	(9,59)
Dificuldade de deambular	0	(0,00)	23	(4,69)	20	(4,08)	0	(0,00)	43	(8,78)
Outras reações locais	2	(0,41)	17	(3,47)	21	(4,29)	0	(0,00)	40	(8,16)
Convulsão febril	3	(0,61)	28	(5,71)	2	(0,41)	0	(0,00)	33	(6,73)
Cefaléia e vômito	2	(0,41)	22	(4,49)	7	(1,43)	1	(0,20)	32	(6,53)
Outros*	5	(1,02)	18	(3,67)	4	(0,82)	0	(0,00)	27	(5,51)
Enduração	2	(0,41)	16	(3,27)	2	(0,41)	0	(0,00)	20	(4,08)
Total	45	(9,18)	346	(70,61)	98	(20,00)	1	(0,20)	490	(100,00)

Legenda: EHH = Episódio Hipotônico Hiporresponsivo, Outros* = Outros eventos graves e/ou inusitados

A vacina tríplice viral representou 308 notificações (7,71%). Os dez eventos mais notificados correspondem a 280 (70,17%) do total. Dentre eles, o evento mais notificado foi o “exantema generalizado” com 90 (32,14%), seguido de “febre menor que 39°C”, com 43 (15,36%) e “reação de hipersensibilidade até duas horas”, com 33 (11,79%). O grupo predominante para todos os eventos relacionados à tríplice viral foi o de crianças de um a quatro anos de idade, com 254 (90,71%), como mostra a **Tabela 3**.

Tabela 3 – Os dez eventos adversos mais notificados relacionados à tríplice viral, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006

Evento	Idade (em anos)									
	< 1		1 a 4		5 a 9		10 a 14		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Exantema generalizado	5	(1,79)	80	(28,57)	4	(1,43)	1	(0,36)	90	(32,14)
Febre menor que 39,5	3	(1,07)	38	(13,57)	2	(0,71)	0	(0,00)	43	(15,36)
RH até 2h	1	(0,36)	32	(11,43)	0	(0,00)	0	(0,00)	33	(11,79)
RH após 2h	1	(0,36)	27	(9,64)	1	(0,36)	0	(0,00)	29	(10,36)
Febre maior ou igual a 39,5	0	(0,00)	21	(7,50)	3	(1,07)	0	(0,00)	24	(8,57)
Outros eventos graves e/ou inusitados	1	(0,36)	23	(8,21)	0	(0,00)	0	(0,00)	24	(8,57)
Cefaléia e vômito	0	(0,00)	15	(5,36)	1	(0,36)	0	(0,00)	16	(5,71)
EHH	0	(0,00)	9	(3,21)	1	(0,36)	0	(0,00)	10	(3,57)
Parotidite	1	(0,36)	5	(1,79)	0	(0,00)	0	(0,00)	6	(2,14)
Convulsão febril	0	(0,00)	4	(1,43)	1	(0,36)	0	(0,00)	5	(1,79)
Total	12	(4,29)	254	(90,71)	13	(4,64)	1	(0,36)	280	(100,00)

Legenda: EHH = Episódio Hipotônico Hiporresponsivo, RH = Reação de Hipersensibilidade

A BCG foi responsável por 165 notificações (4,13%), sendo que os dez eventos mais notificados correspondem a 154 (93,33%) do total. Neste grupo, o evento mais freqüente foi a “linfadenomegalia não supurada”, com 41 (26,62%) casos notificados, seguido de “úlceras maiores que 0,1 cm após BCG”, com 29 (18,83%) e “abscesso local frio”, com 21 (13,64%), conforme **Tabela 4**. Os menores de um ano de idade foram responsáveis por 150 notificações (97,40%).

Tabela 4 – Os dez eventos adversos mais notificados relacionados à BCG, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006

Evento	Idade (em anos)									
	< 1		1 a 4		5 a 9		10 a 14		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Linfadenomegalia não supurada	40	(25,97)	1	(0,65)	0	(0,00)	0	(0,00)	41	(26,62)
Úlcera > 0,1 cm após BCG	29	(18,83)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	29	(18,83)
Abscesso local frio	20	(12,99)	1	(0,65)	0	(0,00)	0	(0,00)	21	(13,64)
Linfadenite não supurada > 3cm	17	(11,04)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	17	(11,04)
Linfadenite supurada	12	(7,79)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	12	(7,79)
Linfadenomegalia > 3cm supurada	8	(5,19)	1	(0,65)	0	(0,00)	0	(0,00)	9	(5,84)
Outras reações locais	9	(5,84)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	9	(5,84)
Abscesso local quente	7	(4,55)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(0,65)	8	(5,19)
Nódulo	4	(2,60)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	4	(2,60)
Outros eventos graves e/ou inusitados	4	(2,60)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	4	(2,60)
Total	150	(97,40)	3	(1,95)	0	(0,00)	1	(0,65)	154	(100,00)

A vacina contra a hepatite B foi responsável por 69 notificações (1,72%). Os dez eventos mais notificados correspondem a 58 (84,05%) do total. Neste grupo, o evento mais notificado foi “febre menor que 39,5°C”, com 11 (18,97%), seguido de “abscesso local quente”, com nove (15,52%) e “outros eventos graves e/ou inusitados”, com oito (13,79%). A **Tabela 5** mostra que a faixa etária com mais notificações foi a de crianças menores de um ano de idade, com 54 (93,10%), enquanto a de um a quatro anos e a de cinco a nove não notificou.

Tabela 5 – Os dez eventos adversos mais notificados relacionados à hepatite B, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006

Evento	Idade (em anos)									
	< 1		1 a 4		5 a 9		10 a 14		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Febre menor que 39,5	11	(18,97)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	11	(18,97)
Abscesso local quente	9	(15,52)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	9	(15,52)
Outros eventos graves e/ou inusitados	7	(12,07)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(1,72)	8	(13,79)
Febre maior ou igual a 39,5	6	(10,34)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(1,72)	7	(12,07)
Dor, rubor e calor	5	(8,62)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(1,72)	6	(10,34)
Enduração	4	(6,90)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(1,72)	5	(8,62)
Convulsão febril	4	(6,90)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	4	(6,90)
Episódio hipotônico hiporresponsivo	3	(5,17)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	3	(5,17)
Exantema generalizado	3	(5,17)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	3	(5,17)
Abscesso local frio	2	(3,45)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	2	(3,45)
Total	54	(93,10)	0	(0,00)	0	(0,00)	4	(6,90)	58	(100,00)

A vacina oral de rotavírus humano respondeu por 23 (0,57%) notificações, distribuídas em oito (34,78%) antes da introdução no Calendário oficial do MS (março/2006) e 15 (65,21%) após. Oito (100%) eventos notificados no primeiro período do estudo foram “outros eventos graves e/ou inusitados”, enquanto que no segundo período a notificação para o mesmo evento caiu para 12 (80%), porém permanecendo como o mais notificado. O único grupo etário que notificou, em ambos os períodos, foi o de menores de um ano de idade, com 23 (100%), conforme **Tabela 6**.

Tabela 6 – Eventos adversos notificados relacionados à vacina oral de rotavírus humano, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, divididos entre os dois períodos do estudo

01/01/03 a 31/03/06		Idade (em anos)									
Eventos	< 1		1 a 4		5 a 9		10 a 14		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Outros eventos graves e/ou inusitados	8	(100,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	8	(100,00)	
Total	8	(100,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	8	(100,00)	

1/4/2006 a 31/12/06		Idade (em anos)									
Eventos	< 1		1 a 4		5 a 9		10 a 14		Total		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Outros eventos graves e/ou inusitados	12	(80,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	12	(80,00)	
Cefaléia e vômito	2	(13,33)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	2	(13,33)	
Febre maior ou igual a 39,5	1	(6,67)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(6,67)	
Total	15	(100,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	15	(100,00)	

A vacina contra a febre amarela representou 11 notificações (0,27%), ocorrendo exclusivamente com menores de um ano de idade. O evento mais notificado foi “exantema generalizado” com quatro (36,36%) casos, seguido de “convulsão afebril” e “febre menor que 39,5°C”, ambos com dois eventos cada (18,18%). A **Tabela 7** mostra a distribuição dos eventos relacionados à vacina da febre amarela por faixa etária.

Tabela 7 – Eventos adversos notificados relacionados à vacina contra febre amarela, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006

Evento	Idade (em anos)									
	< 1		1 a 4		5 a 9		10 a 14		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Exantema generalizado	4	(36,36)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	4	(36,36)
Convulsão afebril	2	(18,18)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	2	(18,18)
Febre < 39,5	2	(18,18)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	2	(18,18)
Convulsão febril	1	(9,09)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(9,09)
Dor, rubor e calor	1	(9,09)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(9,09)
Febre maior ou igual a 39,5	1	(9,09)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(9,09)
Total	11	(100,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	11	(100,00)

Com apenas sete notificações (0,17%), a vacina oral contra pólio ocupou o último lugar. Dois eventos contam com três notificações cada (42,86%), o “exantema generalizado” e “outros eventos graves e/ou inusitados”. Paresia representou um evento (14,29%). Dois

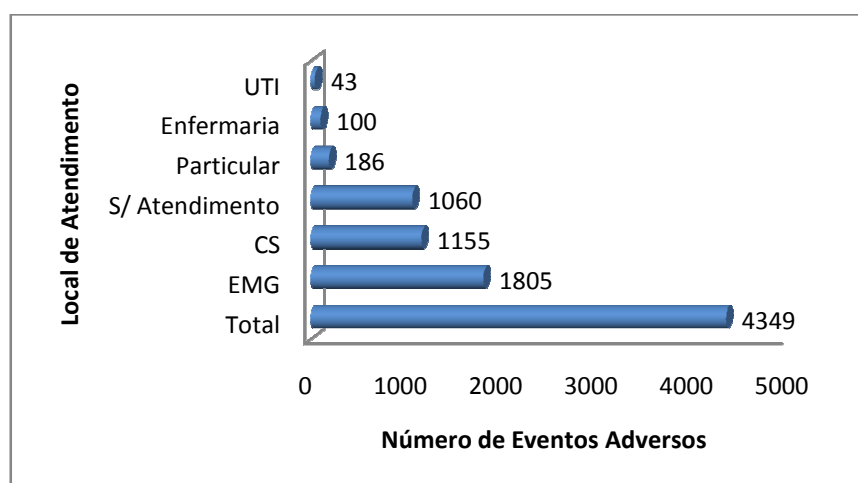
grupos etários notificaram: menores de um ano de idade, com quatro (57,14%) e um a quatro anos, com três (42,85%), conforme mostra a **Tabela 8**.

Tabela 8 – Eventos adversos notificados relacionados à vacina oral contra pólio, por faixa etária, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006

Evento	Idade (em anos)									
	< 1		1 a 4		5 a 9		10 a 14		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Exantema generalizado	1	(14,29)	2	(28,57)	0	(0,00)	0	(0,00)	3	(42,86)
Outros eventos graves e/ou inusitados	3	(42,86)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	3	(42,86)
Paresia	0	(0,00)	1	(14,29)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(14,29)
Total	4	(57,14)	3	(42,86)	0	(0,00)	0	(0,00)	7	(100,00)

Quanto ao local de atendimento, somando-se todas as vacinas, observa-se que 1805 (41,5%) eventos foram atendidos na Emergência, seguidos por 1155 (26,55%) atendidos no Centro de Saúde, enquanto 1060 (24,37%) não receberam atendimento. Quarenta e três (0,98%) eventos necessitaram de tratamento em UTI.

Gráfico 6 – Local de atendimento recebido somando-se todas as vacinas, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006



Legenda: EMG = Emergência, CS = Centro de Saúde, S/ Atendimento = sem atendimento, UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

Diferenças individuais quanto ao atendimento podem ser observadas na **Tabela 9**, como por exemplo, o predomínio do atendimento no Centro de Saúde para eventos adversos da tríplice viral e da BCG.

Tabela 9 – Local de atendimento por vacina, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006

Vacina	Local de Atendimento						TOTAL
	EMG	CS	S/ Atendimento	Particular	Enfermaria	UTI	
TETRA	1355	603	690	136	68	38	2890
DTP	308	246	138	16	11	0	719
SCR	94	145	127	23	9	1	399
BCG	7	122	34	6	0	2	171
HB	29	18	51	2	9	0	109
FA	5	10	10	2	3	0	30
VORH	7	7	7	0	0	2	23
VOP	0	4	3	1	0	0	8
Total	1805	1155	1060	186	100	43	4349

Legenda: FA = febre amarela, VORH = vacina oral de rotavírus humano, BCG = Bacilo de Calmette e Guérin, SCR = tríplice viral, DTP = tríplice bacteriana, TETRA = tríplice bacteriana + vacina contra Haemophilus influenzae tipo B, HB = hepatite B, VOP = vacina oral contra pólio, EMG = Emergência, CS = Centro de Saúde, S/ Atendimento = sem atendimento, UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

A conduta frente ao esquema vacinal foi mantida em 2184 (50,21%) dos casos, ao passo que em 2068 (47,55%) das vezes houve contra-indicação com troca de esquema. Em três casos (0,06%) foi mantido esquema sob supervisão, conforme **Gráfico 7**.

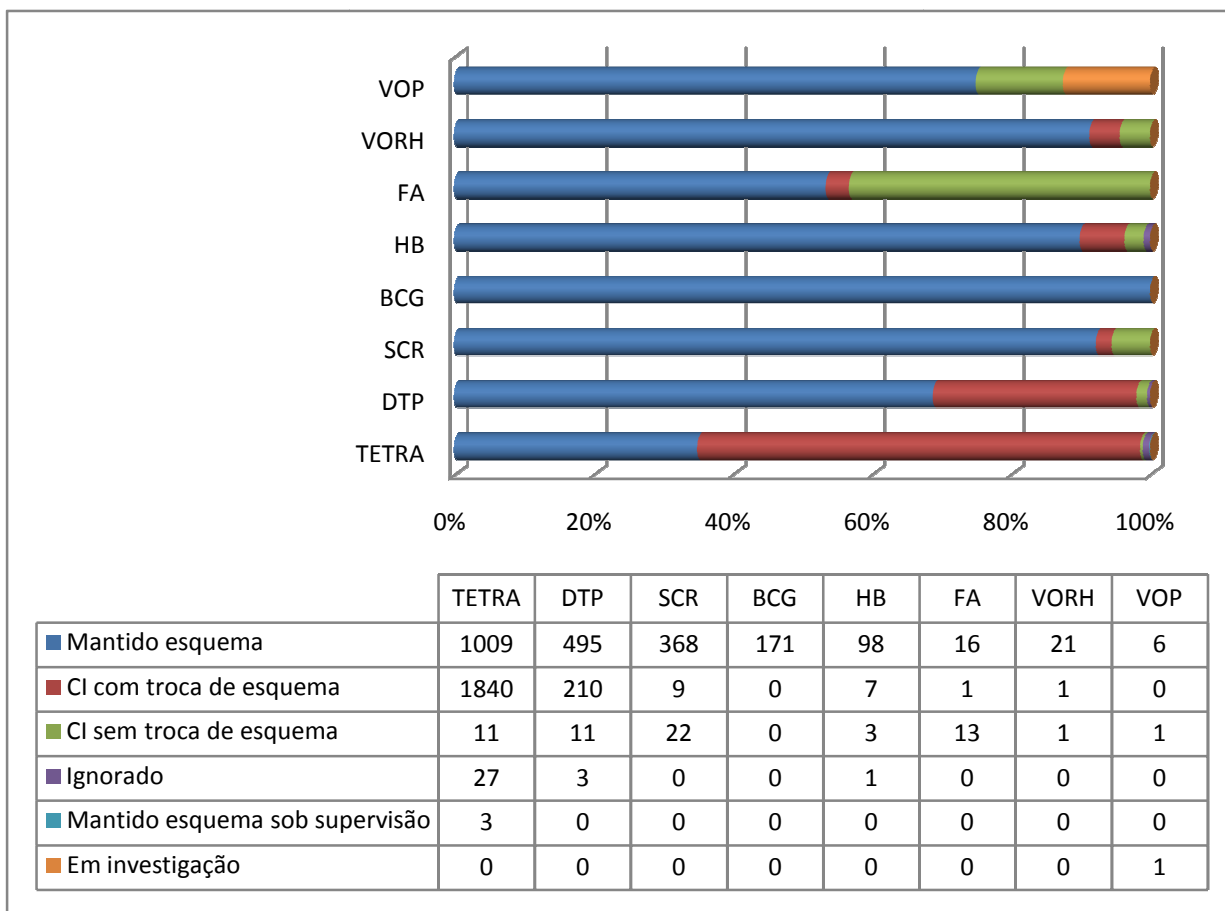
Gráfico 7 – Conduta frente ao esquema vacinal, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006



Legenda: CI = contra-indicação.

Observa-se no **Gráfico 8** que a tetravalente obteve uma maior frequência de “contra indicação com troca de esquema”, com 1840 (63,66%), enquanto que para a vacina contra a febre amarela houve “contra-indicação sem troca do esquema” em 13 (43,33%) casos.

Gráfico 8 – Conduta frente ao esquema vacinal, por vacinas, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006



Legenda: FA = febre amarela, VORH = vacina oral de rotavírus humano, BCG = Bacilo de *Calmette e Guérin*, SCR = tríplice viral, DTP = tríplice bacteriana, TETRA = tríplice bacteriana + vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B, HB = hepatite B, VOP = vacina oral contra pólio, CI = contra-indicação.

Cura sem seqüelas foi observada em 4179 (96,09%) casos, enquanto 145 (3,33%) tiveram a evolução ignorada. Foram notificados sete óbitos, sendo que seis deles foram relacionados à tetravalente e um à BCG, conforme **Gráfico 9**. Analisando todas as vacinas, cura sem seqüelas foi observada com distribuição proporcional entre elas, como mostra o **Gráfico 10**.

Gráfico 9 – Evolução do caso, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006

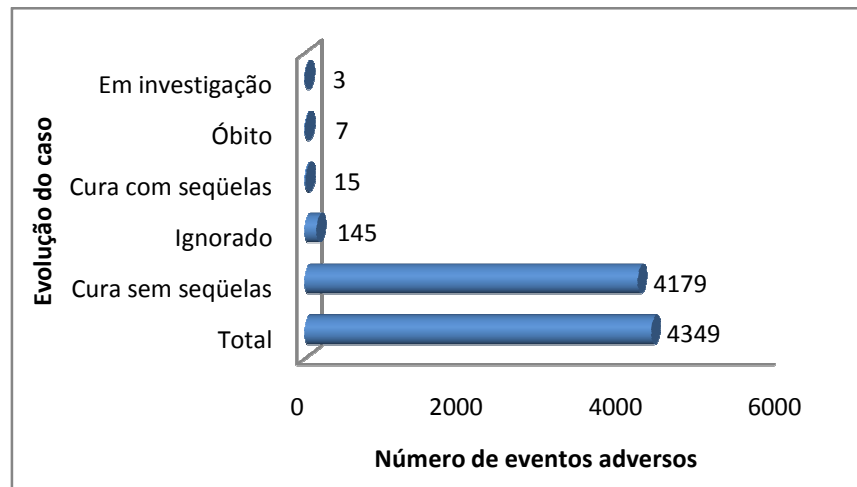
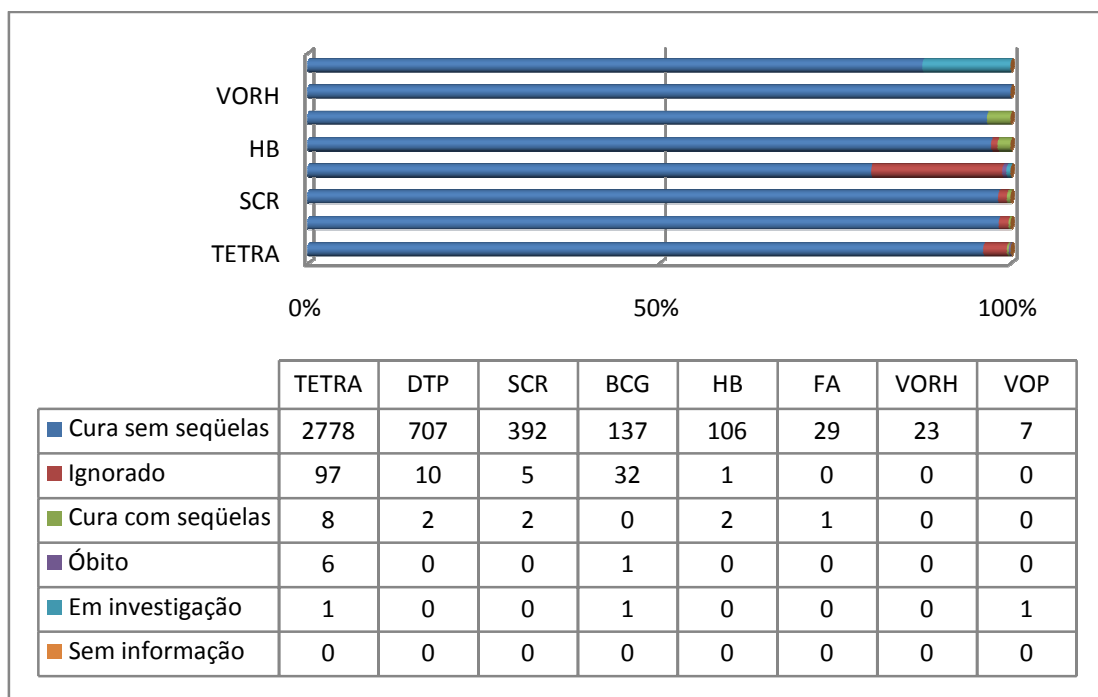


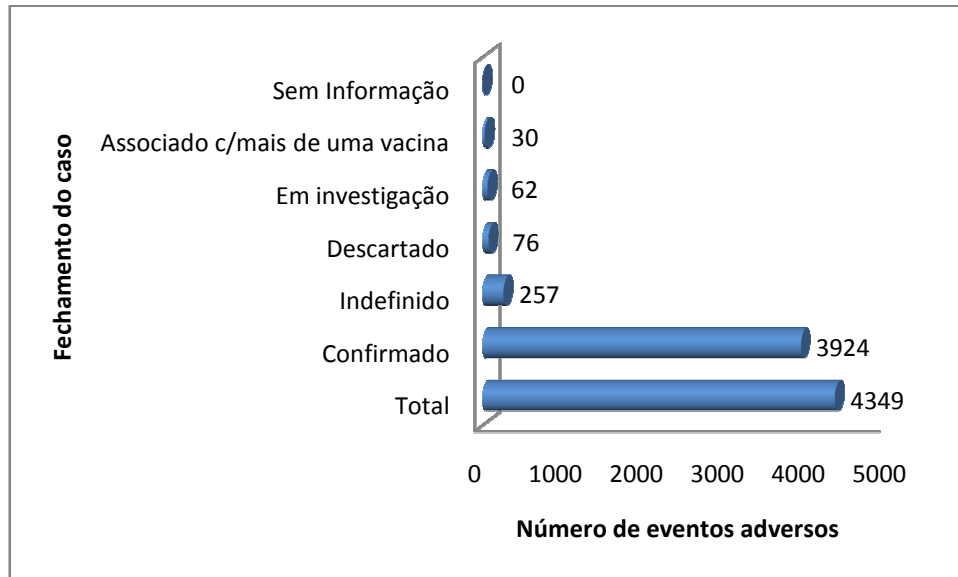
Gráfico 10 – Evolução do caso, por vacinas, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006



Legenda: FA = febre amarela, VORH = vacina oral de rotavírus humano, BCG = Bacilo de *Calmette e Guérin*, SCR = tríplice viral, DTP = tríplice bacteriana, TETRA = tríplice bacteriana + vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B, HB = hepatite B, VOP = vacina oral contra pólio.

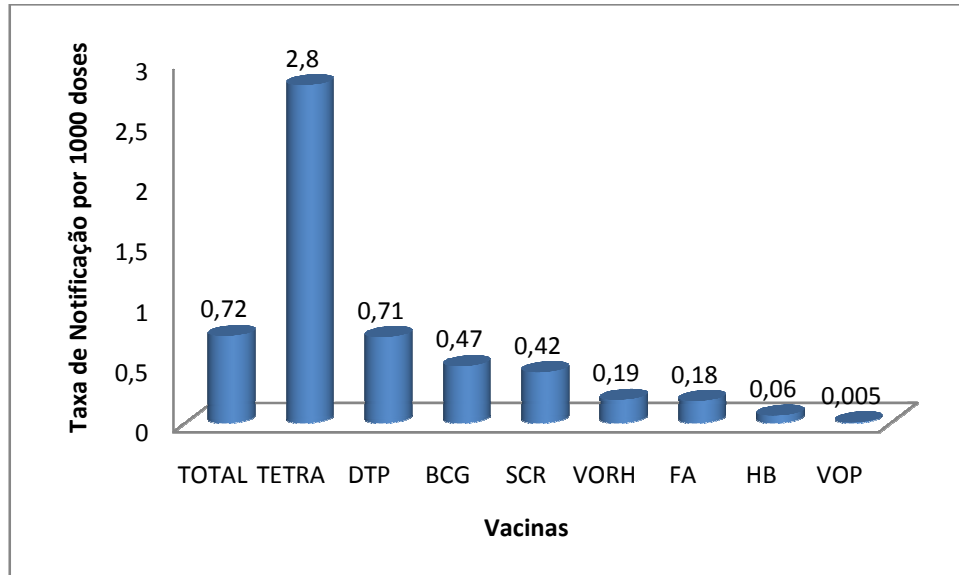
A grande maioria dos casos foi confirmada, com 3924 (90,22%). Duzentos e cinquenta e sete (5,90%) permaneceram indefinidos, enquanto 76 (1,74%) casos foram descartados.

Gráfico 11 – Fechamento do caso, incluindo indivíduos > 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006



A taxa de notificação de eventos adversos para todas as vacinas foi de 0,72 por 1000 doses aplicadas. A vacina tetravalente representou a maior taxa, com 2,8 por 1000 doses, seguida da DTP, com 0,71 por 1000 doses. A VOP obteve a menor taxa de notificação, com 0,005 por 1000 doses aplicadas.

Gráfico 12 – Taxa de notificação de eventos adversos por 1000 doses aplicadas, por vacinas em crianças menores de 15 anos, no Estado de Santa Catarina, no período entre 2003 a 2006



Legenda: FA = febre amarela, VORH = vacina oral de rotavírus humano, BCG = Bacilo de *Calmette e Guérin*, SCR = tríplice viral, DTP = tríplice bacteriana, TETRA = tríplice bacteriana + vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B, HB = hepatite B, VOP = vacina oral contra pólio

5. DISCUSSÃO

Durante o período estudado foram analisados 4349 eventos adversos notificados para todas as faixas etárias, dos quais 3994 representaram eventos em crianças com menos de 15 anos. Levando-se em consideração que a maior parte do contingente de vacinados é composta por crianças, estes resultados estão de acordo com a literatura.^{2,3,9,14}

As seis Regionais de Saúde que mais notificaram (Florianópolis, Joinville, Criciúma, Blumenau, Chapecó e Itajaí) coincidem com as seis Regionais mais populosas de Santa Catarina, segundo dados do DATASUS.¹⁶

O grupo etário com maior número de notificações foi o de crianças com menos de um ano, com 2838 (71,05%). De acordo com o Calendário Vacinal Básico do MS,^{19,20} crianças e adolescentes recebem cerca de 21 doses de vacinas até os 19 anos; crianças com menos de um ano recebem 14 destas doses. Logo, é justificável que haja maiores taxas de eventos adversos nesta faixa etária.

Chama a atenção o fato de a vacina tetravalente apresentar 351 (12,26%) eventos adversos notificados para crianças acima de um ano, pois as doses recomendadas pelo MS são feitas com dois, quatro e seis meses. Há inclusive contra-indicação formal à TETRA em crianças com mais de sete anos (devido ao componente *pertussis*)⁹ e este estudo encontrou seis notificações em crianças entre dez e 14 anos incompletos. Aventa-se a possibilidade desta vacina ter sido aplicada erroneamente ou mesmo do evento ser referido à tetravalente quando na realidade estava relacionado à aplicação da tríplice bacteriana (quando às notificações se referiam ao grupo etário dos cinco a nove anos). Fato semelhante é observado em relação à DTP, que é indicada como dose de reforço aos 15 meses e novamente entre os quatro e seis anos, sendo contra indicada também em crianças com mais de sete anos pelo mesmo motivo da TETRA. Este estudo encontrou duas notificações em crianças entre dez e 14 anos. A vacina BCG, que é recomendada ao nascer, apresentou um evento em criança entre 10 e 14 anos, embora não haja contra-indicação para doses em crianças maiores.⁹

Divergências em relação à idade nas notificações dos eventos adversos e a recomendação do Ministério da Saúde para a aplicação das doses foram encontradas na

tríplice viral, que representou 14 notificações em crianças com menos de um ano (a vacina é recomendada aos 12 meses como dose única, com um reforço entre quatro e seis anos).

A vacina contra a Hepatite B não apresentou notificações em crianças entre um e nove anos, sendo que a maioria dos eventos ocorreu em crianças menores de um ano (n=60) ou entre dez e 14 anos (n=9). Devido à sua introdução no Calendário de Vacinação Básico no ano de 1997/1998² é possível que crianças maiores não tenham tido seus esquemas vacinais atualizados e haja subnotificação de eventos nestas faixas etárias, simplesmente por não terem recebido a vacina.

Existe contra-indicação formal à vacina da febre amarela em crianças com menos de seis meses de idade,⁹ grupo não diferenciado neste estudo, embora todos os eventos tenham ocorrido em menores de um ano. Em relação à vacina oral de rotavírus humano, existe contra-indicação formal fora das faixas etárias para a qual a vacina está licenciada (1ª dose: entre 1 mês e 15 dias a 3 meses e 7 dias e 2ª dose: entre 3 meses e 7 dias a 5 meses e 15 dias).⁹ Neste estudo, todos os eventos relacionados à VORH ocorreram em menores de um ano de idade, ainda que este grupo não apresente subdivisões.

A vacina com maior número de eventos notificados, para crianças com menos de 15 anos, foi a tetravalente, com 2861 (71,63%), seguida pela tríplice bacteriana, com 550 (13,77%). Já a vacina oral contra poliomielite foi a que representou menos notificações, com apenas sete (0,17%) do total.

A tetravalente é composta por toxóide diftérico, toxóide tetânico, suspensão de células inteiras de *Bordetella pertussis* inativada e polissacarídeo capsular de *Haemophilus influenzae* tipo B. Foi introduzida no Calendário de Vacinação Básico a partir de 2002 e pode provocar diversos eventos adversos, em sua maioria de caráter benigno.⁹ Neste estudo, a vacina tetravalente representou 2861 (71,63%) eventos adversos em crianças menores de 15 anos. Dentre os dez eventos mais notificados (n=2686; 93,88%), três categorias correspondem a eventos locais (“dor, rubor e calor”, “outras reações locais” e “enduração”) com um total de 340 (12,66%) notificações. Segundo o MS, as reações locais (nódulo, vermelhidão, calor, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor, pouco intensos e restritos ao local da aplicação) são muito frequentes e resultam provavelmente da ação irritativa dos componentes da vacina, em especial do adjuvante contendo alumínio; em alguns casos, abscesso estéril

(abscesso frio) é causado pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina de aplicação intramuscular, enquanto o séptico (abscesso quente) resulta de infecção bacteriana secundária.

O evento adverso responsável por maior número de notificações em relação à vacina tetravalente foi o “episódio hipotônico hiporresponsivo” (EHH), com 849 (n=2686; 31,61%) casos. Considerando todos os eventos em crianças menores de 15 anos (n=2861), o EHH passa a representar 29,67%. Seu quadro clínico tem duração de alguns minutos a algumas horas e é constituído por hipotonia, diminuição ou ausência de resposta a estímulos externos (hiporresponsividade) e palidez ou cianose, manifestando-se nas primeiras 48 horas que se seguem à aplicação da vacina, sendo que na maioria das crianças, ocorre inicialmente irritabilidade e febre.⁹ O prognóstico é bom, geralmente transitório e auto limitado. Apesar de o EHH estar mais freqüentemente associado à vacina com o componente *pertussis* (DTP, DTPa, DTP/Hib), ele é descrito com outras vacinas cuja aplicação é intramuscular, como Hib isolado, DT, Hepatite B e Pneumocócica.^{9,21}

Em estudo semelhante de Lemos,²² o EHH representou um “coeficiente de incidência” geral de 17,6 por 100.000 doses. Neste estudo, a taxa de notificação de EHH em crianças foi de 83,16 por 100.000 doses, porém, como não foi possível excluir casos não confirmados, pode haver superestimação dos dados. Martins *et al*,²³ em estudo de vigilância ativa com 21.064 lactentes detectou uma incidência de EHH de 1/1.744 doses (casos confirmados) e de 1/1.495 doses (casos confirmados mais casos suspeitos). Este estudo detectou uma taxa de notificação de 1/356 doses, consideravelmente maior. Comparando-se os desenhos de ambos os estudos, nota-se que sistemas de vigilância passiva tendem a superestimar os resultados por não haver possibilidade de seguimento de todos os casos suspeitos de EHH.

“Febre maior ou igual a 39,5°C” e “febre menor que 39,5°C” foram o segundo e terceiro evento em número de notificações para a tetravalente, respectivamente, somando 945 (35,18%) dentre os dez mais freqüentes. Martins *et al*,²³ sugerem forte associação de ocorrência de febre com a patogênese do EHH. “Convulsão febril” representou 165 notificações e se somada ao evento “convulsão afebril” (n=39), passa a representar 7,13% de todos os eventos notificados em crianças, com a observação do evento a cada 5.004 doses. Neste mesmo estudo,²³ a incidência de convulsões foi de 1:5231 doses, número bastante próximo ao encontrado neste estudo. A taxa de notificação de eventos adversos relativos à TETRA foi a maior, com 2,8 por mil vacinados.

A vacina tríplice bacteriana isolada não possui o componente Hib da tetravalente. Neste estudo, foi responsável por 550 (13,97%) casos. Dentre os dez eventos mais notificados (n=490; 68,15%), “febre maior ou igual a 39,5°C” e “febre menor que 39,5°C” foram os dois eventos mais notificados, somando 187 (38,16%). Segundo o MS, para a vacina DTP isolada, febre baixa pode ocorrer em 1/3 a 1/2 das doses, enquanto febre alta em 1/100.

O terceiro evento em notificações para a DTP foi o “episódio hipotônico hiporresponsivo”, com 61 (12,55%), número consideravelmente menor se comparado à tetravalente. A taxa de notificação para o EHH em crianças foi de 7,88 por 100mil doses; ou 1/12.676 doses. Segundo o MS, a frequência estimada para o EHH é de 1/1.500 doses. Em estudo dos eventos adversos da DTP em crianças menores de sete anos, Freitas *et al*¹⁸ obtiveram 1/62.500 doses. Houve grande diferença de notificação de EHH entre a TETRA e a DTP, embora o MS afirme que a adição da vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae do tipo b* à DTP, aplicadas na mesma injeção ou em locais diferentes, não aumenta a frequência e a gravidade dos eventos adversos em relação à aplicação isolada da vacina DTP.⁹

As reações locais “dor, rubor e calor”, “dificuldade de deambular”, “outras reações locais e endureção” foram responsáveis por 150 (30,61%) casos dentre os dez mais frequentes. A ocorrência destas reações segue a mesma lógica descrita para a tetravalente, embora a DTP tenha obtido maior percentual de notificações deste tipo de reação do que a TETRA. A taxa de notificação de eventos adversos relativos à DTP foi a segunda maior, com 0,71 por mil vacinados.

A vacina tríplice viral é uma vacina combinada, contendo vírus vivos atenuados em cultivo celular e que, de uma maneira geral, é pouco reatogênica e bem tolerada. Os eventos adversos podem ser devidos a reações de hipersensibilidade a qualquer componente das vacinas ou manifestações clínicas semelhantes às causadas pelo vírus selvagem (replicação do vírus vacinal) geralmente com menor intensidade.⁹ Neste estudo, foram notificados 308 (7,71%) eventos adversos em crianças menores de 15 anos. Dentre os dez eventos mais notificados (n=280; 70,17%), nove tipos diferentes foram manifestações sistêmicas e alguns eventos foram notificados sob o código “outros eventos graves e/ou inusitados”. Dentre estes dez mais frequentes, “exantema generalizado” foi o mais notificado, com 90 (32,14%). Segundo o MS, este evento adverso pode ocorrer em 5% dos primovacinados e está associado ao componente do sarampo e da rubéola. Mesmo considerando o número total de notificações

para a tríplice viral em crianças (n=308), “exantema generalizado” passa a corresponder a 29,22% das notificações, número que está muito acima do relatado pelo MS. As reações de hipersensibilidade representaram 62 (22,15%) das notificações e estão associadas à gelatina utilizada como estabilizante em algumas apresentações e aos antibióticos, sendo consideradas raras pelo MS.⁹ A frequência encontrada neste estudo, para esta reação, não permite que esta seja considerada rara, porém, um sistema de notificação passiva tende a superestimar eventos mais graves e subnotificar os mais leves, contribuindo para as diferenças observadas. A taxa de notificação de eventos adversos relativos à SCR foi a quarta maior, com 0,42 por mil vacinados.

O BCG (bacilo de *Calmette e Guérin*) tem por finalidade evitar que a primo-infecção natural, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, evolua para doença, já que a primo-infecção artificial ocasionada pela inoculação de bacilos não-virulentos, contribui para aumentar a resistência do indivíduo em face de uma infecção causada por bacilos virulentos. A vacina BCG-ID (intradérmica) pode causar eventos adversos locais, regionais ou sistêmicos, que na maioria das vezes são decorrentes do tipo de cepa utilizada, da quantidade de bacilos atenuados administrada, da técnica de aplicação e da presença de imunodepressão congênita ou adquirida.⁹ Neste estudo, a BCG representou 165 (4,13%) notificações em crianças com menos de 15 anos. As notificações continham 14 tipos diferentes de eventos adversos, 13 deles sendo reações locais e um contendo eventos notificados sobre o código “outros eventos graves e/ou inusitados”. Chama atenção a grande quantidade de eventos notificados como linfadenite e linfonodomegalia (supuradas ou não), totalizando 79 (51,65%) casos. Conforme o MS⁹, os eventos adversos locais e regionais são decorrentes, na maioria dos casos, de técnica incorreta na aplicação da vacina e o risco médio descrito para estes efeitos é de 0,387 por mil vacinados. A taxa de notificação para eventos adversos relativos à BCG, neste estudo, foi de 0,47 por mil vacinados.

A vacina contra Hepatite B é produzida por tecnologia DNA recombinante, pela inserção do plasmídeo contendo o gene para o HbsAg (antígeno de superfície do vírus da Hepatite B) no interior da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Esta vacina representou 69 (1,72%) notificações. Segundo o MS⁹ podem ocorrer dor em (3-29%) e endurecimento/ rubor (0,2-17%) no local da injeção; eventualmente podem ocorrer abscessos locais, decorrentes da contaminação bacteriana secundária por falha técnica de aplicação vacinal. Neste estudo,

“dor, rubor e calor” e “enduração” representaram 11 (18,96%) eventos dentre as dez notificações mais freqüentes. Os abscessos, frios ou quentes, representaram outras 11 (18,96%) notificações. “Febre menor que 39,5°C” foi o evento mais notificado, e, se somado ao evento “febre maior ou igual a 39,5°C” correspondem a 18 (31,4%) das notificações; dados do MS referem “febre” em 1-6% nas primeiras 24h após vacinação. A taxa de notificação de eventos adversos relativos à HB foi a segunda menor, com 0,06 por mil vacinados.

A vacina oral de rotavírus humano é uma vacina elaborada com vírus isolados de humanos e atenuada para manter a capacidade imunogênica, porém não patogênica. Segundo o MS, invaginação intestinal é o evento adverso mais preocupante relacionado à VORH, associação encontrada anteriormente com outro tipo de vacina contra rotavírus, de uso oral, tetravalente, por reagrupamento de rotavírus símio-humano. Estudos clínicos com a atual vacina de rotavírus humano atenuado envolveram mais de 60.000 crianças e puderam concluir que a vacina é segura, não estando associada à invaginação intestinal.⁹ Neste trabalho a VORH representou 23 (0,57%) notificações em crianças com menos de 15 anos, divididas em oito no período anterior à implantação da vacina no Calendário de Vacinação Básico do MS (março/2006) e 15 após este período. O aumento do número de notificações é esperado quando uma vacina passa a integrar um esquema rotineiro de vacinação, porém, o período analisado pelo estudo após a introdução da VORH foi relativamente curto (nove meses) para maiores conclusões. Dos eventos notificados no primeiro período de análise (janeiro/2003 a março/2006), oito (100%) correspondem a “outros eventos graves e/ou inusitados”; no segundo período (abril/2006 a dezembro/2006) este evento representou 12 (80%) notificações, acompanhado de “cefaléia e vômito”, com 2 (13,33%) e “febre maior ou igual a 39,5°C” com um (6,67%). Como “invaginação intestinal” passou a integrar a lista de eventos para notificação apenas no Manual de Eventos Adversos de 2005,^{9,25} o qual ainda se encontra em elaboração e cujas atualizações não foram repassadas aos CRIEs, este estudo encontra como limitação o fato de este evento poder ter sido notificado sob o código “outros eventos graves e/ou inusitados”, estando especificada a situação clínica apenas na ficha individual. Portanto, não é possível descartar notificações de invaginação intestinal. Em estudo multicêntrico incluindo 2.155 lactentes de Brasil, México e Venezuela,²⁴ não foi observada maior ocorrência de sintomas solicitados (febre, tosse, diarreia, vômito, irritabilidade e perda de apetite) nas crianças brasileiras (n=778) vacinadas com a VORH quando comparadas ao

grupo placebo, nem foi notificado nenhum caso de invaginação intestinal. A taxa de notificação de eventos adversos relativos à VORH foi de 0,19 por mil vacinados.

A vacina contra a febre amarela é constituída de vírus vivos atenuados cultivados em ovos embrionados de galinha. É recomendada a partir dos nove meses de idade para residentes ou visitantes de áreas endêmicas, áreas de transição e áreas de risco potencial definidas nos Calendários de Vacinação Básicos. Segundo a Secretaria de Vigilância Epidemiológica do MS,²⁶ apenas uma pequena porção da região oeste de Santa Catarina é considerada “área de transição”, havendo remoto risco de contaminação. Isto justifica, em parte, a pequena ocorrência de eventos adversos relacionados à vacina encontrados neste estudo, representando 11 (0,27%) notificações em crianças menores de 15 anos. Segundo dados do MS,⁹ o evento adverso mais freqüentemente referido é “dor no local da aplicação”, alcançando taxas de 4% em adultos. Apenas um evento foi notificado sob o código “dor, rubor e calor”, sendo responsável por 9,09%. Em se tratando de manifestações sistêmicas, o MS⁹ relata que febre, cefaléia e mialgia têm sido os eventos adversos mais comumente relatados após a aplicação da vacina contra FA, com a ressalva de que estes sintomas são comuns a doenças prevalentes na população e tornam a investigação da relação causal com a vacina mais complicada. Neste estudo três (27,27%) eventos foram notificados como “febre”. Embora não conste na lista dos mais freqüentes do MS, o evento mais notificado, o “exantema generalizado”, representou quatro (36,36%) notificações. Outros eventos potencialmente graves que são sinalizados pelo MS, como reações de hipersensibilidade, encefalite e Doença Viscerotrópica Aguda não foram notificados no período do estudo. A taxa de notificação de eventos adversos relativos à vacina contra a febre amarela foi a terceira menor, com 0,18 por mil vacinados.

A vacina oral contra poliomielite contém vírus vacinais derivados de cepas de vírus selvagens com neurovirulência e transmissibilidade extremamente reduzida. O principal evento adverso associado à VOP é a paralisia pós-vacinal, tanto no vacinado quanto no contactante, ocorrendo em 1/ 2,4 a 1/13 milhões de doses aplicadas.⁹ Neste estudo, a VOP representou sete (0,17%) notificações em crianças menores de 15 anos, sendo que três (42,86%) correspondem a “exantema generalizado” e três a “outros eventos graves e/ou inusitados”. “Paresia” representou uma notificação apenas. Paralisia pós vacinal não foi notificada. A taxa de notificação de eventos adversos relativos à VOP foi a menor, com 0,005

por mil vacinados, mesmo sendo a vacina mais utilizada, com 1.376.794 doses aplicadas em SC no período de interesse. Dentre os motivos que levam o Brasil a optar pela VOP e não pela VIP (vacina inativada contra pólio) como vacinação de rotina, estão a simples administração, sendo bem aceita pelos vacinados; a indução de imunidade humoral (sistêmica) e de mucosa (local); a imunização dos contatos das pessoas vacinadas; e o fato de estar viabilizando a erradicação global da doença causada pelo poliovírus selvagem.

Ao considerar todas as vacinas que notificaram o episódio hipotônico hiporresponsivo, nota-se que este foi responsável pelo maior número de notificações, com 923 (23,1%). A TETRA contribuiu com 849 eventos, a DTP com 61, a SCR com dez e a HB com três. Isto está de acordo com dados de Abarca,¹⁰ que sugere diferenças na eficiência das notificações, podendo variar entre 72% nos casos de pólio associada à vacina oral, 50% em investigação associada à vacina oral contra rotavírus e a 1% com exantemas pós vacina tríplice viral. Para eventos mais graves ou superestimados, estudos de vigilância ativa fornecem dados mais confiáveis que os de vigilância passiva.²³

Quanto ao local de atendimento, a maioria dos indivíduos com eventos adversos foi atendida na Emergência, com 1805 (41,5%) atendimentos, a despeito das vacinas serem aplicadas predominantemente no Centro de Saúde. Este foi responsável por 1155 (26,55%), número semelhante aos que ficaram sem atendimento, 1060 (24,37%). Isso traduz a cultura popular da busca de auxílio em Serviços de Emergência. Pode sinalizar, portanto, uma maior necessidade de esclarecimento da população sobre a possibilidade de recorrer à unidade vacinadora ao surgir um evento adverso, pois esta, inclusive, possui mais experiência no manejo das vacinas.

Analisando todos os eventos notificados (n = 4349), a conduta frente ao esquema vacinal foi mantida em 2184 (50,21%) dos casos, necessitando de supervisão em três (0,06%) deles. Houve contra-indicação com troca de esquema em 2068 (47,55%), observada em maior parte em vacinas que possuem alternativas, como a tetravalente e a tríplice bacteriana. As indicações de troca do esquema por DTPa (com componente *pertussis* acelular), DT (dupla bacteriana), dT (dupla tipo adulto) ou mesmo a sua contra-indicação estão bem estabelecidas no Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação do MS.⁹ A vacina contra febre amarela representou contra-indicação sem troca de esquema em 13 (43,33%) casos, pois não apresenta alternativas.

A maior parte dos casos evoluiu para cura sem seqüelas, com 4179 (n= 4349; 96,09%), distribuída uniformemente entre todas as vacinas. Isso permite a conclusão de que estas são, de fato, seguras, mesmo quando apresentam eventos adversos. Ocorreram sete óbitos no período estudado, seis deles associados temporalmente à tetravalente e um à BCG. Porém, para confirmar a associação causal das vacinas com os óbitos, seria necessário consultar as fichas de notificação individualmente, o que foge aos objetivos deste trabalho. Portanto, trata-se de uma limitação deste estudo o não esclarecimento destes sete óbitos.

De todos os eventos notificados, 3924 ou aproximadamente 90% dos eventos adversos foram confirmados, enquanto que 76 (1,76%) foram descartados. Duzentos e cinquenta e sete (5,90%) casos permaneceram indefinidos. A investigação oportuna e a confirmação dos casos são necessárias para que se mantenha um alto nível de confiança nos Programas de Vacinação.³ Ao se estabelecer um diagnóstico e condutas corretos e orientar os vacinados, a possibilidade de associações temporais, muitas delas graves, diminui. Isto contribui para menor alarme na população e na mídia e, indiretamente, na prevenção da queda das coberturas vacinais.¹¹

A equipe responsável pela investigação de um evento adverso deve proceder a um inquérito epidemiológico cuidadoso para que se possa confirmar ou afastar tal evento. Isto é de extrema importância para que em casos oportunos seja possível corrigir más-práticas.¹¹

Independente da vacina a ser aplicada, há que se considerar que a introdução de uma agulha, por si só, é capaz de provocar lesão muscular e irritação local. Além disso, substâncias utilizadas nas vacinas como adjuvantes (hidróxido de alumínio), têm por finalidade estimular o sistema imunológico, promovendo uma reação local de inflamação que ajuda na resposta imunológica.⁹

Os Sistemas de Vigilância Epidemiológica Passiva não estão isentos de limitações e estas devem ser levadas em conta na análise dos dados como, por exemplo, subnotificação, dificuldades na definição de caso, impossibilidade de cálculo de taxas de incidência e risco relativo, uma vez que não se dispõe das notificações de todos os eventos adversos e que não se conhece o denominador com certeza. Assim, os vieses dos Sistemas de Vigilância culminam por impossibilitar a realização de testes de significância estatística e intervalos de confiança.¹⁰ Alternativamente, pode-se calcular “taxas de notificação”, onde o numerador é

composto pelo número de eventos adversos notificados e o denominador pelo número de doses aplicadas para cada vacina.¹⁰ Além disso, deve-se observar o viés da notificação preferencial de eventos adversos mais graves.¹⁸

Um Sistema de Vigilância de eventos adversos eficiente deve possuir algumas características, como organização clara, colaboração com as autoridades reguladoras, conhecimento do sistema por profissionais da saúde, formulário de notificação adequado, definições de caso nítidas, financiamento adequado, disponibilidade de dados confiáveis quanto ao número de doses aplicadas, análise regular dos relatórios gerados, seguimento oportuno de casos selecionados, disponibilidade de especialistas em vacinas, análise suplementar de causalidade, retroalimentação apropriada aos que reportam e informação disponível na comunidade.¹⁰

Apesar das limitações, a vigilância passiva de eventos adversos pós-vacinação mostra-se útil ao permitir melhor conhecimento destes, como por exemplo, quais vacinas são mais implicadas, quais os tipos de eventos mais notificados e quais faixas etárias mais acometidas. Este é um passo fundamental no intuito de manter a confiança pública no Programa Nacional de Imunizações e obter altas taxas de cobertura vacinal.

6. CONCLUSÃO

Foram notificados no total 4349 eventos adversos no período do estudo, para as vacinas de interesse e destes 3994 foram referentes à faixa etária pediátrica (zero a 14 anos completos).

1. A vacina mais implicada nos eventos adversos (n=3994) foi a tetravalente, com 2861 (71,63%).
2. O evento mais notificado para todas as vacinas foi o episódio hipotônico hiporresponsivo, com 923 (23,1%).
 - 2.1 A febre foi um evento adverso freqüentemente notificado após a aplicação das vacinas tetravalente, tríplice bacteriana, tríplice viral, hepatite B, vacina oral de rotavírus humano e febre amarela.
 - 2.2 O evento adverso mais notificado em relação a BCG foi a linfadenomegalia não supurada.
3. A faixa etária mais acometida (n=3994) foi menores de um ano (71,05%).
4. A maior parte dos casos (n=4349) foi atendida na Emergência (41,5%).
5. A conduta frente ao esquema vacinal (n=4349) foi: mantido esquema (50,21%) e contra-indicação com troca de esquema (47,55%).
6. A evolução do caso (n=4349) foi cura sem seqüelas (96,06%), ocorrendo sete óbitos (0,16%).
7. A maioria dos casos (n=4349) foi confirmada (90,22%).
8. As Regionais de Saúde de Santa Catarina que mais notificaram foram Florianópolis (15,82%), Joinville (15,13%) e Criciúma (12,39%).
9. A taxa de notificação de eventos adversos para todas as vacinas foi de 0,72/1.000 doses aplicadas. As taxas de notificação para cada vacina foram:

- 9.1 Tetravalente = 2,8/1.000 doses;
- 9.2 Tríplice bacteriana = 0,71/1.000 doses;
- 9.3 BCG = 0,47/1.000 doses;
- 9.4 Tríplice viral = 0,42/1.000 doses;
- 9.5 Vacina oral de rotavírus humano = 0,19/1.000 doses;
- 9.6 Febre amarela = 0,18/1.000 doses;
- 9.7 Hepatite B = 0,06/1.000 doses;
- 9.8 Vacina oral contra pólio = 0,005/1.000 doses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feijó RB, Sáfadi MA. Immunizations: three centuries of success and ongoing challenges. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82 Suppl 3:S1-3.
2. Brasil; Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações - 30 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
3. Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Carvalho LHFR, Succi RCM. *Imunizações: Fundamentos e Práticas*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
4. Araujo TME, Carvalho PMG, Vieira RDF. Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina. *Rev. bras. enferm.* 2007;(60)4:444-48.
5. Martins RM, Maia MLS. Eventos adversos pós-vacinais e resposta social. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*. 2003;10 Suppl 2:807-25.
6. Moulin AM. A hipótese vacinal: por uma abordagem crítica e antropológica de um fenômeno histórico. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*. 2003;10 Suppl 2:499-517.
7. World Health Organization [homepage na internet]. Switzerland: Immunization, Vaccines and Biologicals Department [atualizada em 2004 Aug; acesso em 2008 May 15]. Achieving MDGs with immunizations successes. Disponível em http://www.who.int/mdg/goals/goal4/050511_immunization_ml.pdf.
8. World Health Organization. WHO consultation on global monitoring of adverse events following immunization, 9-10 January 2006. *Wkly Epidemiol Rec*. 2006; 81(27):261-5.
9. Brasil; Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de Imunizações. Manual de Eventos Adversos Pós-vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. (no prelo)
10. Abarca KV. Vigilancia de eventos adversos a vacunas: Adverse events surveillance. *Rev. chil. infectol*. 2007;24(1):53-6.
11. Duclos P, Delo A, Aguado T, Bilous J, Birmingham M, Kieny MP et al. Immunization safety priority project at the World Health Organization. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(3):233-9.
12. American Academy of Pediatrics. Reporting of Adverse Events. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:41-50.

13. Amorim L, Westrupp MHB, Kupek E. Conhecimento e prática dos profissionais de saúde sobre eventos adversos pós-vacinação e o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica [dissertação]. Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2000.
14. American Academy of Pediatrics. Vaccine Safety and Contraindications. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:39-41.
15. Rouquayrol MZ, Filho NA. Epidemiologia & Saúde. 5ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1999.
16. Datasus [homepage da internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em 2008 Mar 22]. População residente em Santa Catarina. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popsc.def>
17. Datasus [homepage da internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em 2008 Mar 22]. Imunizações – doses aplicadas em Santa Catarina. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?pni/CNV/DPNISC.def>.
18. Freitas FRM, Sato HK, Aranda CMSS, Arantes BAF, Pacheco MAP, Waldman EA. Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. Rev Saude Publica. 2007;41(6):1032-1041.
19. Portal Saúde gov [homepage da internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em 2008 May 15]. Calendário básico de vacinação da criança. Disponível em http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21462.
20. Portal Saúde gov [homepage da internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em 2008 May 15]. Calendário básico de vacinação do adolescente. Disponível em http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21463.
21. Brasil; Ministério da Saúde. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos - Programa Nacional de Imunizações, da Secretaria de Vigilância à Saúde. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. (no prelo)
22. Lemos MCF. Vigilância de eventos adversos após vacinação contra difteria, tétano, coqueluche e Haemophilus influenzae tipo b no município do Rio de Janeiro, 1998-2005 [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Escola Nacional de Saúde Pública; 2007.
23. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, de Noronha TG, de Carvalho MH, Greffe N, et al. Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos associados à vacina combinada DTP/Hib usada no Programa Nacional de Imunizações. J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):523-528.

24. Araujo EC, Clemens SA, Oliveira CS, Justino MC, Rubio P, Gabbay YB, et al. Segurança, imunogenicidade e eficácia protetora de duas doses da vacina RIX4414 contendo rotavírus atenuado de origem humana J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):217-224.
25. Brasil; Ministério da Saúde. Coordenação de Imunizações de Auto-Suficiência em Imunobiológicos. Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos após vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
26. Biblioteca Virtual em Saúde [homepage da internet]. Brasília: Ministério da Saúde [acesso em 2008 May 15]. Febre amarela – profissionais de saúde. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/profissionais.php>.
27. Brasil; Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação: cartilha para trabalhadores de sala de vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
28. Brasil; Ministério da Saúde. Comitê Técnico Assessor de Imunizações do Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
29. Ponte CF. Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. Hist. cienc. saude-Manguinhos. 2003;10 Suppl 2:619-53.
30. Bonhoeffer J, Heininger U. Adverse events following immunization: perception and evidence. Curr Opin Infect Dis. 2007;20(3):237-46.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.



FICHA DE INVESTIGAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS



Secretaria de Estado da Saúde
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Gerência de Vigilância de Doenças Imunopreveníveis e Imunização

UF: _____		GERÊNCIA DE SAÚDE: _____		MUNICÍPIO: _____		IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE		DATA DE NOTIFICAÇÃO: _____	
NOME DO PACIENTE: _____		U.S. DE NOTIFICAÇÃO: _____		DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____		IDADE: _____		ANOS _____ MESES _____ DIAS _____	
SEXO: () MASC. () FEM.		RESPONSÁVEL: _____		PONTO DE REFERÊNCIA: _____		TELEFONE PARA CONTATO: _____			
ENDEREÇO COMPLETO: _____		BAIRRO OU LOCALIDADE: _____		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 () Em investigação () Indefinido () Descartado () Associado e/ mais de uma vacina	() Mantido Esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Ignorado
							() Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado	() Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado () Associado e/ mais de uma vacina	() Mantido Esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Ignorado
							() Cura sem sequelas () Cura com sequelas () Óbito () Ignorado	() Confirmado () Em investigação () Indefinido () Descartado () Associado e/ mais de uma vacina	() Mantido Esquema () Contra-indicação sem troca de esquema () Contra-indicação com troca de esquema () Ignorado

ATENDIMENTO MÉDICO	
() SIM	DATA DE ENTRADA: ____/____/____
() NÃO	DATA DE SAÍDA: ____/____/____
	() POSTO DE SAÚDE () ENFERMARIA
	() EMERGÊNCIA () UTI
RESUMO CLÍNICO E OBSERVAÇÕES	
DADOS DO INVESTIGADOR	
NOME DO INVESTIGADOR: _____	FUNÇÃO: _____
LOCAL DE TRABALHO: _____	TELEFONE: _____
	DATA DA INVESTIGAÇÃO: ____/____/____
	ASSINATURA DO INVESTIGADOR / CARIMBO _____
CONSIDERAÇÕES (USO EXCLUSIVO DO AVALIADOR DA FICHA)	

TABELA DE EVENTOS ADVERSOS		
CÓD.	NOME DO EVENTO ADVERSO	DESCRIÇÃO
3	Abcesso frio	Tumoração no local de aplicação com flutuação, SEM sinais inflamatórios evidentes.
2	Abcesso quente	Tumoração no local de aplicação com flutuação, COM sinais inflamatórios (edema, calor, rubor e 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 musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. Sempre acontecem depois de 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 de aplicação.
35	Encefalite	Inflamação do cérebro (cérebro) diagnosticada por profissional habilitado, sendo afastadas outras causas conhecidas através de exames complementares.
36	Encefalopatia	Distúrbio do Sistema Nervoso Central não explicado por outra causa além da vacinação, ocorrida nos primeiros 7 dias (geralmente nas primeiras 72 horas) após aplicação da DTP. Assemelha-se clinicamente à encefalite, mas sem evidência de reação inflamatória.
9	Enduração	Tipo de reação com endurecimento no local de aplicação.
13	Episódio Hipotônico Hiporresponsivo	Palidez ou cianose perioral, hipotonia ("flacidez") e diminuição de resposta a estímulos de curta duração.
17	Exantema	Erupção cutânea generalizada com ou sem prurido.
10	Febre maior ou igual a 39,5°C	Verificada com termômetro.
25	Febre menor que 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 da disseminação do BCG nos órgãos.
6	Linfadenomegalia maior que 03 cm não supurada	Aumento dos gânglios linfáticos ("linguas") SEM flutuação ou supuração. (maior que 3cm).
5	Linfadenomegalia maior que 03 cm supurada	Aumento dos gânglios linfáticos ("linguas") COM flutuação ou supuração. (maior que 3cm)
7	Linfadenomegalia não supurada	Aumento dos gânglios linfáticos ("linguas") SEM flutuação ou supuração.
8	Linfadenomegalia supurada	Aumento dos gânglios linfáticos ("linguas") COM flutuação ou supuração.
22	Meningite asséptica	Inflamações 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.
01	Outras reações locais	Sem definição – Usar campo de resumo clínico para especificar o evento.
47	Outros eventos	Sem definição – Usar campo de resumo clínico para especificar o evento.
43	Pancreatite	Inflamação do pâncreas diagnosticada por profissional habilitado e realização de exames complementares.
26	Paralisia de membros inferiores	Paralisação 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	Paresesia	Alteração de 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 seqüela após 60 dias do início do quadro. Nos casos de comunicantes dos vacinados o período é de 4-85 dias.
48	Polirradiculite (Síndrome de Guillain-Barré)	Inflamação das raízes nervosas da medula espinhal caracterizada 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 e equimoses) acompanhado da diminuição do número de plaquetas no sangue.
27	Queleóide	Cicatriz elevada e distórfica no local da aplicação.
32	Reação de Arthus	Reação de hipersensibilidade local importante.
51	Reação de hipersensibilidade após 2 hs	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmos. Após 2 horas.
20	Reação de hipersensibilidade até 2 hs	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmos. Até 2 horas.
04	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.

ANEXO 2

Lista de eventos para notificação (MS, 2005)

Eventos	Códigos
Abscesso local frio	3
Abscesso local quente	2
Angioedema	59
Apnéia	60
Artralgia	23
Broncoespasmo/Laringoespasmo	68
Choque Anafilático/Anafilactóide	28
Convulsão afebril	12
Convulsão febril	11
Doença do soro	65
Doença viscerotrópica aguda pós vacina contra FA	24
Encefalite	35
Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)	69
Encefalopatia aguda	36
Episódio Hipotônico Hiporresponsivo	13
Exantema generalizado	17
Febre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$	10
Invaginação intestinal	61
Lesões localizadas decorrentes de disseminação do BCG	70
Lesões generalizadas decorrentes de disseminação do BCG (acometendo mais de um órgão)	71
Linfadenite não supurada > 3 cm	6
Linfadenite supurada	8
Meningite	22
Mielite	42
Neurite braquial	62
Óbito*	63
Orquite	46
Osteíte/Osteomielite	49
Outros eventos graves e/ou inusitados (Especificar)**	47
Outros eventos neurológicos graves	64
Pólio pós-vacinal	38
Polirradiculoneurite(SGB)	48
Púrpura	18
Reação de Arthus	32
Reações locais intensas	66
Úlcera > 1cm após BCG	4
Urticária generalizada	67

* Todo óbito de causa definida ou não, cujos primeiros sintomas do quadro que levou ao óbito iniciaram até 15 dias depois da aplicação de uma vacina. (Exceto BCG, cujo tempo pode ser mais longo).

**Todo evento grave, moderado (conforme definição acima) e/ou inusitado não relacionado na lista, cuja causa não seja definida, deve ser notificado ao serviço de Vigilância de EAPV.

ANEXO 3

Calendário Básico de Vacinação da Criança (MS, 2008)

IDADE	VACINAS	DOSES	DOENÇAS EVITADAS
Ao nascer	BCG – ID	dose única	Formas graves de tuberculose
	Vacina contra hepatite B (1)	1ª dose	Hepatite B
1 mês	Vacina contra hepatite B	2ª dose	Hepatite B
2 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib) (2)	1ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	VOP (vacina oral contra pólio)	1ª dose	Poliomielite (paralisia infantil)
	VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano) (3)	1ª dose	Diarréia por Rotavírus
4 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	2ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	VOP (vacina oral contra pólio)	2ª dose	Poliomielite (paralisia infantil)
	VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano) (4)	2ª dose	Diarréia por Rotavírus
6 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	3ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	VOP (vacina oral contra pólio)	3ª dose	Poliomielite (paralisia infantil)
	Vacina contra hepatite B	3ª dose	Hepatite B
9 meses	Vacina contra febre amarela (5)	dose inicial	Febre amarela
12 meses	SRC (tríplice viral)	dose única	Sarampo, rubéola e caxumba
15 meses	VOP (vacina oral contra pólio)	Reforço	Poliomielite (paralisia infantil)
	DTP (tríplice bacteriana)	1º reforço	Difteria, tétano e coqueluche
4 - 6 anos	DTP (tríplice bacteriana)	2º reforço	Difteria, tétano e coqueluche
	SRC (tríplice viral)	Reforço	Sarampo, rubéola e caxumba
10 anos	Vacina contra febre amarela	Reforço	Febre amarela

(1) A primeira dose da vacina contra a hepatite B deve ser administrada na maternidade, nas primeiras 12 horas de vida do recém-nascido. O esquema básico se constitui de 03 (três) doses, com intervalos de 30 dias da primeira para a segunda dose e 180 dias da primeira para a terceira dose.

(2) O esquema de vacinação atual é feito aos 2, 4 e 6 meses de idade com a vacina Tetravalente e dois reforços com a Tríplice Bacteriana (DTP). O primeiro reforço aos 15 meses e o segundo entre 4 e 6 anos.

(3) É possível administrar a primeira dose da Vacina Oral de Rotavírus Humano a partir de 1 mês e 15 dias a 3 meses e 7 dias de idade (6 a 14 semanas de vida).

(4) É possível administrar a segunda dose da Vacina Oral de Rotavírus Humano a partir de 3 meses e 7 dias a 5 meses e 15 dias de idade (14 a 24 semanas de vida). O intervalo mínimo preconizado entre a primeira e a segunda dose é de 4 semanas.

(5) A vacina contra febre amarela está indicada para crianças a partir dos 09 meses de idade, que residam ou que irão viajar para área endêmica (estados: AP, TO, MA, MT, MS, RO, AC, RR, AM, PA, GO e DF), área de transição (alguns municípios dos estados: PI, BA, MG, SP, PR, SC e RS) e área de risco potencial (alguns municípios dos estados BA, ES e MG). Se viajar para áreas de risco, vacinar contra Febre Amarela 10 (dez) dias antes da viagem.

ANEXO 4

Calendário de Vacinação do Adolescente (1) (MS, 2008)

IDADE	VACINAS	DOSES	DOENÇAS EVITADAS
De 11 a 19 anos (na primeira visita ao serviço de saúde)	Hepatite B	1ª dose	Contra Hepatite B
	dT (Dupla tipo adulto) (2)	1ª dose	Contra Difteria e Tétano
	Febre amarela (3)	Reforço	Contra Febre Amarela
	SCR (Tríplice viral) (4)	dose única	Contra Sarampo, Caxumba e Rubéola
1 mês após a 1ª dose contra Hepatite B	Hepatite B	2ª dose	contra Hepatite B
6 meses após a 1ª dose contra Hepatite B	Hepatite B	3ª dose	contra Hepatite B
2 meses após a 1ª dose contra Difteria e Tétano	dT (Dupla tipo adulto)	2ª dose	Contra Difteria e Tétano
4 meses após a 1ª dose contra Difteria e Tétano	dT (Dupla tipo adulto)	3ª dose	Contra Difteria e Tétano
a cada 10 anos, por toda a vida	dT (Dupla tipo adulto) (5)	reforço	Contra Difteria e Tétano
	Febre amarela	reforço	Contra Febre Amarela

(1) Adolescente que não tiver comprovação de vacina anterior, seguir este esquema. Se apresentar documentação com esquema incompleto, completar o esquema já iniciado.

(2) Adolescente que já recebeu anteriormente 03 (três) doses ou mais das vacinas DTP, DT ou dT, aplicar uma dose de reforço. É necessário doses de reforço da vacina a cada 10 anos. Em caso de ferimentos graves, antecipar a dose de reforço para 5 anos após a última dose. O intervalo mínimo entre as doses é de 30 dias.

(3) Adolescente que resida ou que for viajar para área endêmica (estados: AP, TO, MA, MT, MS, RO, AC, RR, AM, PA, GO e DF), área de transição (alguns municípios dos estados: PI, BA, MG, SP, PR, SC e RS) e área de risco potencial (alguns municípios dos estados BA, ES e MG). Em viagem para essas áreas, vacinar 10 (dez) dias antes da viagem.

(4) Adolescente que tiver duas doses da vacina Tríplice Viral (SCR) devidamente comprovada no cartão de vacinação, não precisa receber esta dose.

(5) Adolescente grávida, que esteja com a vacina em dia, mas recebeu sua última dose há mais de 5 (cinco) anos, precisa receber uma dose de reforço. A dose deve ser aplicada no mínimo 20 dias antes da data provável do parto. Em caso de ferimentos graves, a dose de reforço deve ser antecipada para cinco anos após a última dose.

ANEXO 5



Hospital Infantil Joana de Gusmão

Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER N° 024/2007

NOME DO PROJETO: Eventos Adversos Pós-Vacinação em crianças no Estado de Santa Catarina

PESQUISADORA: Carolina Faria Santos Vicari

ORIENTADOR: Aroldo Prohann de Carvalho

INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HIJG

DATA DO PARECER: 05/06/2007

REGISTRO NO CEP: 028/2007

GRUPO E ÁREA TEMÁTICA: Grupo III – 4.01

DOCUMENTOS SOLICITADOS	SITUAÇÃO
1.FOLHA DE ROSTO	OK
2.PROJETO DE PESQUISA	Adequado
3.CURRÍCULO DO PESQUISADOR	Adequado
4.CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO CEP	Adequado
5.TERMO DE COMPROMISSO ÉTICO	OK
6.CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR	Adequado
7.CONCORDÂNCIA DO SERVIÇO	OK
8.OFÍCIO ASSINADO PELA DIREÇÃO DO HIJG	OK
9.FÓRMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICO FINANCEIRA	Dispensado
10.DECLARAÇÃO PARA FINS DE PUBLICAÇÃO	Adequado

OBJETIVO

Analisar através dos dados coletados no CRIE (Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais) quais são as vacinas mais implicadas em eventos adversos e em quais doses, quais os percentuais de intensidade destes eventos (grave , moderado, leve); qual o tipo de atendimento prestado e se houve seqüelas.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agrônômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular n° 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.

e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

SUMÁRIO DO PROJETO

Trata-se um trabalho de conclusão de curso de medicina da UFSC. Tem por finalidade verificar os adversos Pós-Vacinação na faixa pediátrica, notificados por serviços de saúde de todos os níveis de atenção do Estado de Santa Catarina. Os sujeitos do estudo serão menores de 14 anos, divididos de acordo com o esquema vacinal: menores de 1 ano; 1 a 04 anos; 5 a 9 anos e 10 a 14 anos. Serão incluídas as vacinas BCG, Hepatite B, tetravalente, vacina oral contra pólio, vacina oral de rotavírus humano, contra febre amarela e a tríplice viral. Os dados serão colhidos no banco de dados do Sistema de Informação dos Eventos Pós vacinação notificados pelos serviços de saúde, no período compreendido entre primeiro de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2006.

JUSTIFICATIVA

Os eventos adversos pós-vacinais sempre são fonte de preocupação tanto para o público como para os profissionais que trabalham com vacinas. Portanto, o trabalho torna-se relevante à medida que possibilita que eles sejam conhecidos pela equipe de saúde e demais.

METODOLOGIA

- 1.DELINEAMENTO – Estudo retrospectivo, transversal, descritivo e analítico.
- 2.CÁLCULO E TAMANHO DA AMOSTRA – Todos os casos confirmados, no período de 01/01/2003 a 31/12/2006.
- 3.PARTICIPANTES DE GRUPOS ESPECIAIS – Dados de menores de 14 anos
4. RECRUTAMENTO – Dados de banco de dados do CRIE
- 5.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO – OK
- 6.ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS – BENEFÍCIOS – A pesquisa na implica em riscos para os sujeitos. Os benefícios serão advindos do conhecimento gerado.
- 7.USO DE PLACEBO – Não se aplica.
- 8.MONITORAMENTO DA SEGURANÇA DOS DADOS – OK
- 11.AVALIAÇÃO DOS DADOS - OK
- 12.PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE - OK
- 13.ADEQUAÇÃO AS NORMAS E DIRETRIZES - Adequado.
- 14.CRONOGRAMA - Adequado.
- 15.ORÇAMENTO – OK

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092


Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.
e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE) - Dispensado

PARECER FINAL

APROVADO

- Informamos que o presente parecer foi analisado e aprovado em reunião deste comitê, na data de 05/06/2007.
- Conforme Resolução 196/92, capítulo III.2.h, o pesquisador deve apresentar ao CEP relatórios periódicos sobre o andamento da pesquisa e relatório final. No site: www.saude.sc.gov.br/hijg/CEP.htm, está disponibilizado modelo. Seu primeiro relatório está previsto para dezembro de 2007.


JUCÉLIA MARIA GUEDERT

Jucélia Maria Guedert
Coordenadora do CEP-HIJG

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisas - HIJG.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agrônômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.
e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br