

Análise dos eventos adversos após aplicação de vacinas em Minas Gerais, 2011: um estudo transversal*

doi: 10.5123/S1679-49742016000100005

Analysis of adverse events following immunization in Minas Gerais, Brazil, 2011: a cross-sectional study

Suelem Santos Silva¹
Valéria Conceição de Oliveira²
Helen Cristiny Teodoro Couto Ribeiro²
Tamara Gabriela Silva Alves²
Ricardo Bezerra Cavalcante²
Eliete Albano de Azevedo Guimarães²

¹Governo do Estado de Minas Gerais, Secretaria de Estado de Saúde, Divinópolis-MG, Brasil

²Universidade Federal de São João Del Rei, Faculdade de Enfermagem, Divinópolis-MG, Brasil

Resumo

Objetivo: analisar os principais eventos adversos pós-vacinação ocorridos no estado de Minas Gerais, Brasil, em 2011. **Métodos:** estudo transversal, a partir de dados secundários do Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação. **Resultados:** foram observados 1.449 eventos no estado; mais da metade deles acometeu crianças menores de 1 ano (56,1%; OR=1,39; IC_{95%} 1,08;1,78); os maiores coeficientes de incidência por 100 mil doses aplicadas foram observados nas regiões Triângulo do Sul (36,3), Noroeste (25,7) e Sul (22,7); a vacina tetravalente apresentou a maior reatogenicidade (46,1%); o evento mais frequente foi o episódio hipotônico hiporresponsivo (15,9%); os eventos foram significativamente associados às vacinas inativadas (OR=4,08; IC_{95%} 3,51;4,75); a maioria dos eventos notificados foi encerrada como 'indefinido' (58,9%). **Conclusão:** foram observados eventos em todas as regiões do estado, mais frequentes após a administração de vacinas inativadas e entre crianças menores de 1 ano.

Palavras-chave: Vacinação/efeitos adversos; Sistemas de Informação em Saúde; Avaliação em Saúde.

Abstract

Objective: to analyze the main adverse events occurring following immunization in Minas Gerais State, Brazil, in 2011. **Methods:** this is a cross-sectional study using secondary data from the Brazilian Information System on Adverse Events Following Immunization. **Results:** 1,449 adverse events were found; more than half occurred in children under one year of age (56.1%; OR=1.39; 95%CI: 1.08;1.78); the highest rates per 100,000 doses administered were found in the Southern Triangle (36.3), Northwest (25.7) and Southern (22.7) areas of the state; tetravalent vaccine had the highest reactogenicity (46.1%) and hypotonic-hyporesponsive episodes were the most frequent event (15.9%); events were significantly associated with inactivated vaccines (OR=4.08; 95%CI: 3.51;4.75); most of the reported events were closed as 'undefined' (58.9%). **Conclusion:** events were found in all regions of Minas Gerais state and were most frequent following administration of inactivated vaccines and among children under one year old.

Key words: Vaccination/adverse effects; Health Information Systems; Health Evaluation.

* Pesquisa financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)/Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI): Edital nº 004/2012/PROPE – bolsa de iniciação científica de Tamara Gabriela Silva Alves.

Endereço para correspondência:

Eliete Albano de Azevedo Guimarães – Rua Sebastião Gonçalves Coelho, nº 400, Bairro Chanadour, Divinópolis-MG, Brasil. CEP: 35501-296
E-mail: elietealbano@ufsj.edu.br

Introdução

Os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) são situações clínicas indesejáveis, ocorridas em indivíduos que receberam algum tipo de imunobiológico.¹ Embora a maior parte dos EAPV sejam considerados leves, como por exemplo, reação local e febre, eles também podem-se apresentar moderados e graves, levando à hospitalização e a incapacidades, e até à morte.² O óbito em decorrência da vacinação é um evento muito raro, motivo porque as ações de vigilância dos EAPV têm seu foco principal na ocorrência de eventos classificados como moderados e graves.²

Em 2009, pesquisa realizada no Brasil evidenciou que os eventos de intensidade leve representaram a maioria dos EAPV em crianças vacinadas contra influenza H1N1, não necessitando de tratamento de saúde e desaparecendo no prazo máximo de dois dias.³ Estudo desenvolvido em Cuba, no período entre 2006 e 2007, também detectou predomínio dos eventos leves, com sinais e sintomas nas primeiras 48 horas pós-vacinação e cedendo espontaneamente.⁴

O monitoramento da segurança dos imunobiológicos é a principal ação para alcançar níveis de confiabilidade dos produtos vacinais e adesão da população.

A maioria dos EAPV raros – convulsões, trombocitopenia, episódio hipotônico hiporresponsivo – é autolimitada e não conduz a problemas no longo prazo;⁵ eles também podem resultar de erros programáticos, durante a preparação ou administração de uma vacina, causados por algum equívoco de procedimento dos profissionais encarregados.⁵

Não obstante passem por inúmeros testes, como os de eficácia clínica e soroconversão, e serem submetidos a diversos processos de controle de qualidade antes de serem comercializados, os imunobiológicos podem causar eventos adversos.⁶ Muitos dos EAPV constituem meramente associações temporais, não sendo relacionados à aplicação das vacinas; porém, quando ocorrem, deve-se investigar os fatores a eles associados e possivelmente atrelados à vacina, aos vacinados ou mesmo à técnica de administração dessas ocorrências.¹

Gestores e profissionais de saúde, além da atenção dispensada à prevenção de doenças imunopreveníveis, devem-se ater à segurança das vacinas e possíveis EAPV. Imunobiológicos são uma área do campo da Saúde necessitada de constante avaliação, monitoramento e pesquisa sobre os eventuais riscos implicados em seu uso.¹

O monitoramento da segurança dos imunobiológicos é a principal ação para alcançar níveis de confiabilidade dos produtos vacinais e adesão da população, contínua manutenção e redução das doenças já controladas. Nesse sentido, são necessários sistemas de vigilância de eventos adversos pós-vacinação que produzam informações de qualidade sobre EAPV e subgrupos populacionais de maior vulnerabilidade.⁷ Reconhecendo tal necessidade, em 2000, o Ministério da Saúde implantou o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) com o objetivo de potencializar as análises dos casos de EAPV e, principalmente, promover a consolidação dos dados de forma mais abrangente e consistente no país. O SI-EAPV é alimentado pelas informações presentes no formulário de notificação de eventos adversos, padronizado pelo Ministério.¹

Diante da importância do conhecimento sobre EAPV e sua ocorrência, para a tomada de decisões nos serviços e práticas de saúde a eles relacionados, este estudo teve como objetivo analisar os principais eventos adversos pós-vacinação notificados no estado de Minas Gerais em 2011.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, realizado em Minas Gerais, a partir da base de dados do SI-EAPV referente ao ano de 2011, que incluiu todos os casos notificados no estado. Também foi utilizada a base de dados do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), para identificar o número de doses aplicadas de imunobiológicos no período estudado.

O estado de Minas Gerais é constituído por 853 municípios, distribuídos sobre um território de 586.520,368 km², com população estimada de 20.734.097 habitantes para o ano de 2014.⁸ O estado foi dividido em 13 regiões ampliadas de saúde, macrorregiões consideradas como base territorial para o planejamento da atenção à saúde, em função de suas

características demográficas, socioeconômicas, geográficas, sanitárias, epidemiológicas, oferta de serviços e relações entre municípios. São elas: Sul; Centro-Sul; Centro; Jequitinhonha; Oeste; Leste; Sudeste; Norte; Noroeste; Leste do Sul; Nordeste; Triângulo do Sul; e Triângulo do Norte.⁹

O fluxo da vigilância dos eventos adversos compreendeu a notificação e a investigação dos eventos nos locais de ocorrência, por meio do preenchimento obrigatório dos formulários preconizados pela Portaria do Ministério da Saúde GM/MS nº 104, de 25 de janeiro de 2011.¹⁰ Os municípios encaminharam os formulários às gerências/superintendências regionais de saúde, que consolidaram os dados e os repassaram à Coordenação de Imunização da Secretaria de Estado de Saúde (SES/MG), responsável pela análise das notificações dos eventos, liberação de imunobiológicos e processamento e análise dos dados do SI-EAPV. Após a consolidação dos dados, a Coordenação de Imunização da SES/MG encarregou-se de transferir as informações para o nível federal.

A variável-resposta foi a presença do EAPV. As variáveis estudadas foram:

- a) sexo (masculino; feminino);
- b) idade (em anos: <1; 1 a <2; 2 a <10; 10 a <20; 20 a <60; e ≥60);
- c) região de ocorrência do EAPV (classificada por regiões ampliadas de saúde: Sul; Centro-Sul; Centro; Jequitinhonha; Oeste; Leste; Sudeste; Norte; Noroeste; Leste do Sul; Nordeste; Triângulo do Sul; e Triângulo do Norte);
- d) tipos de imunobiológicos (Bacilo de Calmette-Guérin [BCG]; vacina dupla adulto [DT]; vacina para febre amarela [FA]; vacina para hepatite B [HB]; vacina meningocócica C conjugada [MncC]; vacina pneumocócica conjugada 10-valente [Pn10]; vacina pneumocócica 23-valente [Pn23]; vacina para influenza; vacina para sarampo, caxumba e rubéola [SCR]; vacina adsorvida para difteria, tétano, *pertussis* e *Haemophilus influenzae* b [tetravalente]; vacina oral contra poliomielite [VOP]; e vacina para rotavírus humano [VORH]);
- e) tipos de EAPV (úlceras maiores que 1 cm após BCG; abscesso local frio; abscesso local quente; artralgia; cefaleia; cefaleia e vômito; choro persistente; convulsão afebril; convulsão febril; dificuldade de deambular; dor, rubor e calor; encefalopatia aguda; endureção; episódio hipotônico hiporres-

ponsivo; exantema generalizado; febre maior ou igual a 39,5°C; febre menor que 39,5°C; invaginação intestinal; linfadenite não supurada maior que 3 cm; linfadenite supurada; linfadenomegalia maior que 3 cm supurada; linfadenomegalia não supurada; mialgia; mielite; nódulo; outras reações locais; outros eventos graves e/ou inusitados; púrpura trombocitopênica única; parestesia; polirradiculite (Síndrome de Guillain-Barré - SGB); queiloide; reação de hipersensibilidade após 2 horas; reação de hipersensibilidade até 2 horas; e urticária generalizada);

- f) evolução clínica dos casos notificados (cura sem sequelas; cura com sequelas; óbito; ignorado; sem evolução); e
- g) encerramento dos casos notificados (confirmado; indefinido; descartado);
- h) tipo de conduta (contra-indicação de dose subsequente da vacina que provocou o EAPV; manutenção do esquema vacinal do imunobiológico que provocou o EAPV; contra-indicação de doses subsequentes; e manutenção do esquema vacinal com supervisão).

As variáveis 'presença de evento adverso em dose anterior', 'doenças pré-existentes', 'antecedentes familiares' e 'hospitalização', cujos campos apresentaram incompletudes maiores de 20%, foram consideradas como de qualidade ruim,¹¹ razão porque não foram incluídas neste estudo.

Para a caracterização da população estudada, foi realizada a distribuição de frequências das variáveis e calculado o coeficiente de incidência (CI) de EAPV (CI = número de eventos ocasionados por um imunobiológico em um local e período de tempo / total de doses aplicadas no mesmo local e período X 100 mil), segundo regiões ampliadas de saúde do estado e tipo de imunobiológico.

A magnitude da associação entre a presença do EAPV e as co-variáveis 'faixa etária' e 'tipo de imunobiológico' foi estimada pela razão de chances (OR: *odds ratio*) e intervalos de confiança de 95% (IC_{95%}). Os *softwares* BioEstat 5.0 e Microsoft Office Excel® foram utilizados para tabulação e análise dos dados.

Este estudo foi realizado com a observância da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466/2012, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São João de Deus – Registro nº 141/2011 – em 22 de junho de 2012.

Resultados

No período do estudo, foram notificados 1.458 eventos adversos ocorridos após administração de vacinas preconizadas pelo PNI. Foram identificados 9 eventos com inconsistência na variável 'idade', excluídos das análises. Dessa forma, foram incluídos neste estudo 1.449 EAPV. Foram identificadas 10.590.033 doses aplicadas de imunobiológicos no PNI; entre essas, 1.964.955 apresentavam inconsistência na variável 'idade' e 818.650 na variável 'tipo de imunobiológico', sendo excluídas das análises.

Do total de indivíduos que tiveram EAPV, 544 (53,5%) eram do sexo feminino (dados não apresentados em tabela). Mais da metade dos EAPV ocorreu na população menor de 1 ano de idade (56,1%), seguida pelos indivíduos adultos (16,8%). A partir da análise univariável, identificou-se que, quando comparadas aos idosos, crianças menores de 1 ano (OR=1,39; IC_{95%} 1,08;1,78) e adultos entre 20 e menos de 60 anos (OR=1,99; IC_{95%} 1,52;2,61) tiveram mais chances de apresentar eventos adversos. A ocorrência de EAPV foi menor em adolescentes (OR=0,38; IC_{95%} 0,23;0,62) (Tabela 1).

Ao avaliar o número de EAPV segundo as regiões ampliadas de saúde, verificou-se maiores coeficientes de incidência nas regiões Triângulo do Sul (CI

= 36,3/100 mil doses aplicadas), Noroeste (CI = 25,7/100 mil doses aplicadas) e Sul (CI = 22,7/100 mil doses aplicadas) do estado (Tabela 2).

Quanto à distribuição das doses aplicadas por imunobiológico (Tabela 3), observou-se que a vacina tetravalente teve maior reatogenicidade (46,1%), seguida da vacina para influenza (14,3%). Estas e a pneumocócica 23-valente foram os imunobiológicos com maior risco de ocasionar eventos adversos entre os vacinados no período. Ao analisar-se a associação entre a presença de EAPV segundo o tipo de imunobiológico (vacinas inativadas ou vacinas atenuadas), verificou-se que as vacinas inativadas (OR=4,08; IC_{95%} 3,51;4,75) apresentaram mais chances de causar eventos adversos quando comparadas com as vacinas atenuadas (Tabela 4).

Quanto à dose referente ao EAPV, 38,1% dos casos foram relacionados com a primeira dose de administração, 20,8% com a segunda dose e 11,8% com a terceira dose. Houve menor frequência de EAPV relacionada às últimas doses dos esquemas vacinais e aos reforços: primeiro reforço (11,3%) e segundo reforço (4,7%) (dados não apresentados em tabela).

A Tabela 5 apresenta os tipos de EAPV segundo presença de eventos sistêmicos e locais. Os eventos mais frequentes foram: episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH) (15,9%); enduração (11,7%);

Tabela 1 – Distribuição de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) e doses aplicadas, frequência (%) e coeficiente de incidência (CI) segundo faixa etária no estado de Minas Gerais, 2011

Faixa etária (em anos)	Doses aplicadas ^a	EAPV			
		Presença	%	CI/100 mil doses	OR ^b (IC _{95%} ^c)
<1	4.721.599	813	0,017	17,2	1,39 (1,08;1,78)
1<2	1.251.956	198	0,016	15,8	1,28 (0,97;1,68)
2<10	677.587	107	0,016	15,8	1,27 (0,94;1,73)
10<20	449.439	21	0,005	4,7	0,38 (0,23;0,62)
20<60	984.208	243	0,025	24,7	1,99 (1,52;2,61)
≥60	540.289	67	0,012	12,4	1,00
Total	8.625.078	1.449	0,017	16,8	–

a) Foram excluídas 1.964.955 doses, devido à inconsistência de dados na variável 'idade'.

b) OR: *odds ratio*, ou razão de chances.

c) IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%

Tabela 2 – Distribuição dos eventos adversos pós-vacinação (EAPV), frequência (%) e coeficiente de incidência (CI) segundo regiões ampliadas de saúde no estado de Minas Gerais, 2011

Região ampliada de saúde de Minas Gerais	População estimada (n)	Doses aplicadas (n)	EAPV		
			n	%	CI/100 mil doses
Sul	2.652.935	1.388.938	315	21,7	22,7
Centro-Sul	734.610	474.649	43	3,0	9,1
Centro	6.222.308	3.250.936	372	25,7	11,4
Jequitinhonha	376.528	215.340	19	1,3	8,8
Oeste	1.218.354	664.577	128	8,8	19,3
Leste	1.471.563	752.641	96	6,6	12,8
Sudeste	1.591.385	814.259	43	3,0	5,3
Norte	1.601.535	837.498	54	3,7	6,4
Noroeste	664.693	346.041	89	6,1	25,7
Leste do Sul	672.810	374.710	49	3,5	13,1
Nordeste	816.595	442.673	27	1,9	6,1
Triângulo do Sul	717.465	388.834	141	9,7	36,3
Triângulo do Norte	1.206.655	638.937	73	5,0	11,4
Total	19.947.436	10.590.033	1.449	100,0	13,7

Tabela 3 – Distribuição dos imunobiológicos segundo o número de doses aplicadas, frequência (%) e coeficiente de incidência (CI) de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) no estado de Minas Gerais, 2011

Tipos de imunobiológicos	Doses aplicadas (n)	EAPV		
		n	%	CI/100 mil doses
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	263.013	73	5,0	27,7
Vacina dupla adulto (DT) inativada	1.386.669	138	9,6	10,0
Vacina para febre amarela (FA)	1.557.044	44	3,0	2,8
Vacina para hepatite B (HB)	1.386.572	31	2,1	2,2
Vacina meningocócica C conjugada (MncC)	819.218	48	3,3	5,9
Vacina pneumocócica conjugada 10-valente (Pn10)	1.013.918	47	3,2	4,6
Vacina pneumocócica 23-valente (Pn23)	27.087	17	1,3	62,8
Vacina para influenza	365.768	207	14,3	56,6
Vacina para sarampo, caxumba e rubéola (SCR)	634.038	51	3,5	8,0
Vacina adsorvida para difteria, tétano, pertussis e <i>Haemophilus influenzae b</i> (tetraavalente)	787.067	668	46,1	84,9
Vacina oral contra poliomielite (VOP)	1.109.275	9	0,6	0,8
Vacina para rotavírus humano (VORH)	504.756	18	1,2	3,6
Soros e imunoglobulinas	735.608	98	6,8	13,3
Total	10.590.033	1.449	100,0	13,7

Tabela 4 – Análise da associação entre a presença de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) e o tipo de vacina administrada no estado de Minas Gerais, 2011

Tipo	Vacinas administradas			EAPV		CI ^c /100 mil doses	OR ^d (IC _{95%} ^e)
	Doses aplicadas ^a	Presença ^b	%	Ausência	%		
Inativada	5.770.855	1.156	85,6	5.785.143	59,2	20,0	4,08 (3,51;4,75)
Atenuada	4.083.570	195	14,4	3.984.889	40,8	4,8	1,00
Total	9.854.425	1.351	100,0	9.770.032	100,0	13,7	–

a) Foram excluídas 735.608 doses referentes às imunoglobulinas/soros

b) 98 eventos adversos não foram analisados, devido a dados faltantes nas vacinas DTP (85), H1N1 (1), RB (3), RC (7) e VZ (2).

c) CI: coeficiente de incidência

d) OR: *odds ratio*, ou razão de chances.

e) IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%

presença de febre menor que 39,0°C (11,7%); e dor, rubor e calor (8,6%).

Entre os 230 casos notificados como episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH), 44,1% foram confirmados, 55,5% foram classificados como indefinidos e 0,4% descartados. Em relação à conduta frente aos EAPV notificados como EHH, houve contraindicação da vacina DTP de células inteiras em favor da indicação da DTP acelular em 94,8% dos casos. Em 2,2% dos eventos, foi contraindicada a vacina DTP, em 0,9% foi mantido o esquema, e 1,2% dos casos apresentaram informação ignorada (dados não apresentados em tabela). Constatou-se dois casos do evento de invaginação intestinal associados ao imunobiológico rotavírus: um deles foi notificado na segunda dose, não associado com a vacina; o outro caso foi confirmado na primeira dose, aplicada em uma criança com 5 meses e 23 dias (dados não apresentados em tabela).

Em relação à evolução clínica dos indivíduos notificados com EAPV, 99,3% deles evoluíram para cura sem sequelas, 1 indivíduo evoluiu para cura com sequela relacionada à invaginação intestinal, houve 1 óbito por convulsão febril e 5 casos foram classificados como ‘ignorado’ e/ou ‘sem evolução’. Dos EAPV notificados, 40,2% foram encerrados como confirmados, 58,9% foram classificados como indefinidos e 0,9% como descartados (dados não apresentados em tabela).

Frente aos EAPV, foram adotadas as seguintes condutas: em 36,1% dos casos, houve contraindicação de doses subsequentes das vacinas que provocaram o EAPV, sendo substituídas por vacinas menos reatogênicas; 48,0% dos casos mantiveram os esquemas das vacinas que provocaram o EAPV; em 4,0% dos

casos, foram contraindicadas doses subsequentes; 8,8% foram de ignorados; e em 3,1% dos casos foram mantidos os esquemas vacinais sob supervisão (dados não apresentados em tabela).

Discussão

No presente estudo, não foram observadas diferenças quanto à ocorrência de EAPV segundo sexo. Destaca-se a ocorrência de EAPV em todas as regiões ampliadas de saúde Minas Gerais, com variações nos valores dos coeficientes de incidência entre elas. Houve associação com as vacinas inativadas e com a faixa etária dos indivíduos, predominantemente com os menores de 1 ano de idade. O imunobiológico com maior ocorrência de EAPV foi a tetravalente e o evento mais frequente foi o episódio hipotônico hiporresponsivo. Contudo, em sua maior parte, os eventos notificados foram encerrados como indefinidos.

A maioria dos EAPV ocorreu em crianças menores de 1 ano. Tais resultados corroboram os de outros estudos nacionais;^{12,13} e de uma investigação realizada em Cuba, onde se encontrou 46,8% dos eventos adversos pós-vacinação em lactentes.⁴ Atualmente, são disponibilizadas na rotina dos serviços públicos de saúde 11 vacinas para menores de 1 ano, com potencial impacto – além da natural imaturidade imunológica dessas crianças – na maior frequência de eventos adversos, contribuindo para o aumento significativo de casos de EAPV nessa faixa etária.¹³

Quanto ao coeficiente de incidência de EAPV, todas as regiões ampliadas de saúde apresentaram risco de eventos adversos após aplicação de imunobiológicos.

Tabela 5 – Tipos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) notificados no estado de Minas Gerais, 2011

Tipos de EAPV notificados	n	%
Abscesso local frio	30	2,0
Abscesso local quente	75	5,2
Artralgia	3	0,2
Cefaleia	24	1,7
Cefaleia e vômito	10	0,7
Choro persistente	11	0,8
Convulsão afebril	21	1,4
Convulsão febril	48	3,3
Dificuldade de deambular	7	0,5
Dor, rubor e calor	125	8,6
Encefalopatia aguda	1	0,1
Enduração	171	11,7
Episódio hipotônico hiporresponsivo	230	15,9
Exantema generalizado	59	4,1
Febre maior ou igual a 39,5°C	78	5,4
Febre menor que 39,5°C	170	11,7
Invaginação intestinal	2	0,1
Linfadenite não supurada maior que 3 cm	11	0,8
Linfadenite supurada	5	0,3
Linfadenomegalia maior que 3 cm supurada	4	0,3
Linfadenomegalia não supurada	11	0,8
Mialgia	27	1,9
Mielite	1	0,1
Nódulo	15	1,0
Outras reações locais	43	3,0
Outros eventos graves e/ou inusitados	202	13,9
Púrpura trombocitopênica	2	0,1
Parestesia	2	0,1
Polirradiculite (Síndrome de Guillain-Barré - SGB)	1	0,1
Quelóide	1	0,1
Reação de hipersensibilidade após 2 horas	27	1,9
Reação de hipersensibilidade até 2 horas	5	0,3
Úlcera >1 cm após BCG ^a	1	0,1
Urticária generalizada	26	1,8
Total	1.449	100,0

a) BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

Entretanto, esse risco distribuiu-se de forma desigual entre as regiões. Pesquisas realizadas no Brasil também constataram distribuição heterogênea dos EAPV, com maiores incidências em regiões mais desenvolvidas.^{14,15}

O imunobiológico com maior incidência de eventos adversos foi a tetravalente – combinação da vacina tríplice bacteriana (DPT) e *Haemophilus influenzae b* –, administrada aos 2, 4 e 6 meses de idade para prevenir a morbidade e mortalidade por difteria, tétano, coqueluche e meningite por *H. influenzae b*. Os resultados dessa investigação corroboram estudo realizado no ano de 2006, no município de Teresina, estado do Piauí, onde se observou que 63,0% dos eventos notificados foram relacionados à vacina tetravalente.¹² No estado de São Paulo, entre 1984 a 2001, foram administradas 54.204.325 doses de vacina DPT, com a notificação de 10.051 eventos adversos relacionados à vacina tríplice bacteriana, correspondentes a 6.266 casos, resultando em uma média de 1,6 EAPV-DPT por caso notificado.¹⁶

Foi detectada a ocorrência de EAPV relacionados à vacina pneumocócica 23-valente e à vacina para influenza. Pressupõe-se que esse fato foi influenciado pelo aumento de doses aplicadas nas campanhas anuais de vacinação contra influenza nos meses de abril e maio, quando a vacina antipneumocócica é oferecida. Campanhas de imunização em massa visam imunizar grande parte da população em um curto período de tempo, representando desafios à segurança e aumento das taxas de EAPV.⁵

As vacinas inativadas foram associadas a um maior número de eventos adversos, quando comparadas às vacinas atenuadas. A presença do alumínio como adjuvante nas vacinas inativadas predispõe o indivíduo imunizado a eventos adversos locais mais significativos, como hiperemia, edema e dor no local da aplicação, além de aumentar o risco dessas manifestações com a aplicação de doses subsequentes¹⁷ relacionadas à deposição de imunocomplexos.¹ Destaca-se, também, que falhas na conservação das vacinas, como a exposição a baixas temperaturas, podem resultar na inativação do adjuvante alumínio por congelamento.¹⁸ Neste caso, a eficácia da vacina pode diminuir, e o risco de eventos adversos pós-imunização, tais como abscessos estéreis, aumentar.¹⁹

No que se refere à maior frequência do episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH), resultados semelhantes também foram observados por estudos

já citados, realizados no estado de São Paulo¹⁶ e no município de Teresina, Piauí.¹² O EHH é um evento grave e de difícil caracterização clínica, entre outras razões, por sua ocorrência fugaz, dificultando a avaliação do profissional de saúde, muitas vezes sem suficiente capacitação para definir o evento, acarretando possível confundimento das manifestações clínicas com outras enfermidades.²⁰

O EHH pode se associar a várias vacinas, porém, quase sempre está relacionado ao componente *pertussis* da vacina tríplice bacteriana.²⁰ Uma investigação realizada com dados do Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), o sistema de notificação de EAPV do Canadá, identificou que, entre 215 casos avaliados, a idade média de início do episódio de EHH foi de quatro meses, mais da metade dos casos eram de crianças do sexo feminino, com intervalo médio entre a vacinação e o EHH de 210 minutos, sendo que 93% das crianças que tiveram o episódio haviam recebido uma vacina contendo *pertussis*.²¹ Segundo o mesmo estudo, durante o EHH, 90,1% das crianças tiveram palidez e 49% cianose. Os autores relataram, ademais, ausência de conclusões relevantes sobre a história familiar ou história gestacional da mãe.²¹

Os resultados do presente estudo sobre a evolução clínica dos EAPV mostraram que a maioria dos eventos evoluiu para cura, sem sequelas ou maiores danos aos pacientes, confirmando achados da literatura demonstrativos de que os benefícios de se receber vacinas e prevenir doenças superam os riscos de possíveis efeitos adversos,¹³ não implicando, portanto, contra-indicação para doses posteriores.¹² Em relação às condutas frente aos EAPV, observou-se que a manutenção do esquema vacinal foi a mais adotada, reafirmando que na maioria das vezes, EAPV são benignos e fugazes.¹³

Mais da metade dos eventos notificados foi encerrada como indefinida, o que leva a inferir problemas na qualidade da informação do SI-EAPV, como erros na digitação de dados, incompletude dos campos e falhas no fluxo de informações. Isso, de certa forma dificulta uma tomada de conduta adequada diante dos casos, além de favorecer o descrédito da vacinação por parte dos imunizados e dos próprios profissionais de saúde, que podem atribuir às vacinas eventos que não lhes são devidos ou que significam apenas uma associação temporal.^{2,12}

Destacam-se como limitações deste estudo, portanto, a subnotificação de eventos adversos e a qualidade da informação disponibilizada pelo SI-EAPV. Foram verificadas incompletudes em alguns campos do formulário preconizado, além de erros no preenchimento do campo 'encerramento' dos casos notificados, gerando grande proporção de casos indefinidos e comprometimento da compreensão da real situação dos EAPV, resultante da dificuldade de distingui-los daqueles não associados às vacinas. Seria importante que pesquisas futuras abordassem o conhecimento da equipe de saúde sobre a notificação de EAPV e avaliassem a implantação do SI-EAPV.

Com esse propósito, mais além da avaliação do sistema de informação em sua capacidade de monitorar e avaliar os casos notificados de EAPV, é preciso também verificar a qualidade do formulário utilizado na investigação do evento e a insuficiência de profissionais capacitados para a realização dessa atividade, uma vez incorporada à rotina dos serviços de saúde. A notificação dos EAPV como uma prática adquirida e a educação permanente em saúde das equipes responsáveis são fundamentais para garantir a qualidade e a segurança dos imunobiológicos administrados.¹³ Nesse aspecto, entraves como insuficiência de profis-

sionais de saúde capacitados em vigilância de EAPV e problemas na qualidade das informações podem influenciar o atendimento dos casos. O processo contínuo e sistemático de monitoramento dos EAPV constitui o principal instrumento de controle da segurança das vacinas.¹²

O conhecimento sobre eventos adversos pós-vacinação – todavia objeto de uma limitada produção científica nacional – pode ser aplicado na prática dos serviços de vigilância em saúde e no planejamento e execução de ações com foco na segurança da utilização dos imunobiológicos. Intervenções na organização e na atividade prática dos serviços de saúde para notificação dos EAPV, em nível estadual e municipal, devem ser estimuladas.

Contribuição dos autores

Guimarães EAA, Silva SS e Oliveira VC foram responsáveis pela concepção, análise dos dados e redação do artigo.

Ribeiro HCTC, Alves TGS e Cavalcante RB colaboraram na análise dos dados e revisão do artigo.

Todos os autores assumem responsabilidade por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
2. Silva Júnior AM. Proposta de gestão on-line das informações de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2010.
3. Andrade GN, Pimenta AM, Silva DA, Madeira AMF. Eventos adversos pós-vacinação contra influenza pandêmica A (H1N1) 2009 em crianças. *Cad Saude Publica*. 2012 set; 28(9):1713-24.
4. Mato ID, Cardeso ALC, López GJ, Valdés YL. Caracterización de eventos adversos asociados a vacunas que inmunizan contra enfermedades infecciosas: años 2006-2007. *Rev Cuba Farm*. Jul-Sept 2010; 44(3):325-35.
5. Brito GS. Eventos adversos e segurança de vacinas. In: Farht CK, Carvalho ES, Weckx LY, Carvalho LHFR, Succi RFCM. *Imunizações: fundamentos e prática*. 5. ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 43-6.
6. World Health Organization. Supplementary information on vaccine safety: part 2 : background rates of adverse events following immunization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2000. [cited 2014 June 13]. Available from: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/66675/1/WHO_V-B_00.36_eng.pdf
7. Freitas FRM, Waldman EA. Vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT e preditores de gravidade: estado de São Paulo, 1984-2001. *Epidemiol Serv Saude*. 2007 abr-jun;16(2):136-8.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População estimada de 2010 Minas Gerais [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2014. [citado 2014 nov 12]. Disponível

- em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/tabelas_pdf/total_populacao_minas_gerais.pdf
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 399, de 22 de fevereiro de 2006. Divulga o Pacto pela Saúde 2006: consolidação do SUS e aprova as diretrizes operacionais do referido Pacto. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2006 fev 23; Seção 1:43
 10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 104 de 25 de janeiro de 2011. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2011 jan 26; Seção 1:37.
 11. Romero DE, Cunha CB. Avaliação da qualidade das variáveis epidemiológicas e demográficas do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, 2002. Cad Saude Publica. 2007 mar; 23(3): 701-14.
 12. Araújo TME, Carvalho PMG, Vieira RDF. Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina. Rev Bras Enferm. 2007 jul-ago; 60(4):444-8.
 13. Piacentini S, Contrera-Moreno L. Eventos adversos pós-vacinais no município de Campo Grande (MS, Brasil). Ciênc Saude Coletiva. 2011 jan-fev; 16(2): 531-6.
 14. Monteiro SAMG. Avaliação dos eventos adversos pós-vacina tetravalente: Brasil, 2002-2005 [dissertação]. Cuiabá (MT): Universidade Federal de Mato Grosso; 2007.
 15. Montenegro SAMG, Takano OA, Waldman EA. Avaliação do sistema brasileiro de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. Rev Bras Epidemiol. 2011 set; 14(3):361-71.
 16. Freitas FRM, Sato HK, Aranda CMSS, Arantes BAF, Pacheco MA, Waldman EA. Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. Rev Saude Publica. 2007 dez; 41(6):1032-41.
 17. Hunter RL. Overview of vaccine adjuvants: present and future. Vaccine. 2002 May;20 Suppl 3:S7-12.
 18. Kumru OS, Joshi SB, Smith DE, Middaugh CR, Prusik T, Volkin DB. Vaccine instability in the cold chain: mechanisms, analysis and formulation strategies. Biologicals. 2014 Sep; 42(5):237-59.
 19. World Health Organization. Aide-memoire for prevention of freeze damage to vaccines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007. [cited 2014 May 10]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69673/1/WHO_IVB_07.09_eng.pdf
 20. Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. Rev Saude Publica. 2011 fev; 45(1):173-84.
 21. DuVernoy TS, Braun MM. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. Pediatrics. 2000 Oct;106(4):E52.

Recebido em 10/07/2014
Aprovado em 28/10/2015