

Estratégias de campo em ensaios clínicos com novas vacinas produzidas no Brasil

Clinical trials field strategies with novel vaccines produced in Brazil

Emília de Faria Carniel¹, Maria Ângela R. G. M. Antônio², Maria de Lurdes Zanolli², Maria Marluce S. Vilela³

RESUMO

Objetivo: Relatar as estratégias de campo utilizadas em dois ensaios clínicos com vacinas desenvolvidas pelo Instituto Butantan, em 2004 e 2006.

Métodos: Estudo do tipo relato de experiência, em que se descreve o planejamento e a operacionalização dos ensaios clínicos, que avaliaram a imunogenicidade e a segurança da vacina BCG combinada com a vacina da hepatite B (VrHB-IB) e da tetravalente bacteriana modificada pela extração do lipopolissacarídeo (LPS) do componente pertussis (DTPm/Hib).

Resultados: As principais estratégias de campo utilizadas foram: a) Parceria entre os pesquisadores e os gestores da Secretaria Municipal de Saúde e b) Realização dos procedimentos da pesquisa nos domicílios ou nos Centros de Saúde frequentados pelos participantes. No primeiro estudo, foram vacinados 552 recém-nascidos na maternidade com a BCG/VrHB-IB (combinadas ou separadas) e nos domicílios, com as duas doses subsequentes de VrHB-IB. O segundo estudo incluiu 241 lactentes em Centros de Saúde da rede municipal, vacinados com tetravalente bacteriana (com componente pertussis total ou modificado). Em ambos os estudos, amostras de sangue foram colhidas nas residências. Não houve relatos de eventos adversos. A adesão foi de 90,2% para o primeiro estudo e 93,8%, para o segundo. As vacinas foram administradas nas datas preconizadas pelo Programa

Nacional de Imunizações e as coletas de sangue, de acordo com o cronograma dos estudos.

Conclusões: As estratégias utilizadas facilitaram o recrutamento das crianças e garantiram cumprir o protocolo da pesquisa com alta adesão, sem interferir no vínculo da família com o Serviço de Saúde, no calendário vacinal ou no seguimento pediátrico dos participantes.

Palavras-chave: ensaio clínico; vacinação; saúde da criança.

ABSTRACT

Objective: To report field strategies applied to clinical trials with vaccines developed by Instituto Butantan in Campinas, Brazil, in 2004 and 2006.

Methods: This report describes the planning and the operational issues of two clinical trials conducted to evaluate immunogenicity and safety of recombinant Hepatitis B vaccine combined with BCG vaccine (BCG/VrHB-IB) and quadrivalent diphtheria-tetanus-*Haemophilus influenzae* type b-cellular pertussis vaccine with low lipopolysaccharide (DTPm/Hib).

Results: The main field strategies applied were: a) Partnership between the researchers and managers from Municipal Health Department and b) Research procedures at home or in Health Centers attended by participants. In

Instituição: Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil
¹Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Unicamp; Enfermeira Sanitarista do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

²Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Unicamp; Professora Doutora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

³Pós-doutora pela Toyama Medical and Pharmaceutical University; Professora Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

Endereço para correspondência:
Emília de Faria Carniel
Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
CEP 13083-887 – Campinas/SP
E-mail: emiliac@fcm.unicamp.br

Fonte financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) – Processo 02/05666-2 – e Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) – Processo 01040957/0
Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 3/5/2011
Aprovado em: 31/10/2011

the first study, BCG vaccine and VrHB-IB (combined or separated) were given to 552 newborns in the maternity, followed by two subsequent doses of VrHB-IB vaccine in households. The second study included 241 infants at Health Centers, which were vaccinated with DTPm/Hib vaccines concomitantly to the others recommended by the National Immunization Program. In both studies, blood samples were taken at home. No adverse events occurred during the experimental period. The field strategies used in those clinical trials allowed adherence by 90.2 and 93.8% of the participants of the first and second study, respectively. The vaccines were given according to the recommendation of National Immunization Program and blood samples were obtained according to the protocol schedules.

Conclusions: The field strategies were important to guarantee enrollment and protocol compliance, causing little interference in families' daily routine, pediatrics appointments and children's vaccine.

Key-words: clinical trial; vaccination; child health (public health).

Introdução

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) é uma das experiências mais bem sucedidas da Saúde Pública do Brasil. O PNI oferece, gratuitamente, para toda a população, vacinas, soros e imunoglobulinas nos diferentes serviços de saúde públicos do país, sendo a quase totalidade deles adquiridos em laboratórios nacionais^(1,2).

Desde sua criação, diversas medidas têm sido implementadas, objetivando a qualificação e a autossustentação do programa. Destacam-se o investimento no parque produtor de vacinas e na rede de frio, a criação do Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos, do Instituto Nacional de Controle da Qualidade, da Central Nacional de Armazenamento e Distribuição de Imunobiológicos, o estabelecimento do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinais e Sistema de Informação e a Avaliação do PNI, entre outras⁽³⁻⁵⁾.

Nessa perspectiva, diversos produtos têm sido desenvolvidos no país como a vacina recombinante da hepatite B (VrHB-IB) produzida pelo Instituto Butantan (IB), as vacinas combinadas contra difteria, tétano, pertussis e *Haemophilus influenzae* tipo b (Bio-Manguinhos/Fiocruz/RJ e IB) e a antirrábica produzida em células Vero (IB). Os ensaios clínicos que objetivaram demonstrar a imunogenicidade e a segurança

dessas vacinas mostraram resultados satisfatórios, permitindo a incorporação desses produtos ao PNI⁽⁶⁻⁹⁾.

Apesar da importância desses ensaios, Barros *et al*⁽¹⁰⁾ apontam que estudos longitudinais são raros em países menos desenvolvidos, possivelmente pelos altos custos e pela dificuldade de adesão e seguimento dos participantes. Em pesquisa realizada no Rio Grande do Sul, que acompanhou uma coorte de nascidos vivos durante um ano, o índice de perdas foi de 18%, apesar da utilização de diversas estratégias para minimizá-las⁽¹¹⁾. Em ensaios clínicos com dois grupos de recém-nascidos (RN) e um de adultos, que estudaram a imunogenicidade e a segurança da VrHB-IB, os percentuais de perdas foram de 13,6, 17,8 e 25,7%, respectivamente. Os principais motivos foram a dificuldade de localização das crianças que não retornaram para a continuidade dos estudos, a realização das vacinas do estudo em outros locais e a desistência de participação na pesquisa^(12,13).

Sendo assim, durante o planejamento de estudos prospectivos, é importante a adoção de estratégias de campo que minimizem as perdas, evitando-se, com isso, o comprometimento e o atraso na obtenção dos resultados, o desperdício de recursos e a consequente elevação do custo das pesquisas.

Esse artigo objetivou relatar as estratégias de campo utilizadas em dois ensaios clínicos com vacinas desenvolvidas pelo Instituto Butantan.

Método

Trata-se de um estudo do tipo relato de experiência, em que se descreve o planejamento e a operacionalização dos ensaios clínicos realizados em 2004 e 2006, que avaliaram a imunogenicidade e a segurança da vacina BCG combinada com a vacina VrHB-IB e da tetravalente bacteriana modificada pela extração do lipopolissacarídeo (LPS) do componente pertussis (DTPm/Hib). Os principais resultados dessas pesquisas encontram-se disponíveis em outras publicações⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Os ensaios foram realizados em Campinas, município do estado de São Paulo, Brasil, com aproximadamente um milhão de habitantes (cerca de 98% em área urbana), que tem o oitavo índice de desenvolvimento humano do estado e o coeficiente de mortalidade infantil, em 2009, de 11,3 por mil nascidos. Quase 100% dos domicílios recebem água tratada e coleta de lixo e mais de 80% dispõem de rede de esgotos⁽¹⁷⁾. Seu sistema público de saúde é organizado segundo princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) e descentralizado em cinco distritos. É composto por

61 Centros de Saúde (CS), responsáveis pela atenção básica de habitantes de um determinado território e por diversos serviços de atenção de média e alta complexidade próprios, conveniados ou contratados⁽¹⁸⁾.

Os estudos foram planejados, coordenados e operacionalizados em quatro equipes: a de planejamento, composta por pediatras e uma enfermeira; a de trabalho de campo, coordenada e supervisionada por enfermeira; a de laboratório; e a de banco de dados e análise estatística, composta por pesquisadores independentes. Até o término dos estudos, os profissionais não envolvidos com o trabalho de campo não tiveram conhecimento da alocação dos participantes nos grupos.

Esses estudos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Resultados

Vacina BCG combinada com a vacina recombinante da hepatite B

Realizou-se ensaio clínico de fase II, randomizado e aberto, com dois grupos de RN sadios, filhos de mães de Campinas, cujos partos ocorreram na Maternidade de Campinas e no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Unicamp, onde ocorre a maioria dos partos do município. Todos os RN que nasceram nesses hospitais, foram elegíveis à participação, respeitados os critérios de inclusão e não inclusão. Os critérios de inclusão foram: família residente no município de Campinas; filho de mãe com idade igual ou superior a 18 anos ou com autorização de seus responsáveis legais para participar do estudo; RN sem intercorrências neonatais; e aceitação da participação no estudo por parte dos pais ou responsáveis, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os critérios de não inclusão foram: filho de mãe portadora do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HbsAg+); filho de mãe portadora de sorologia positiva para HIV ou sífilis; RN com história familiar de tuberculose, portadores de malformação congênita, doença genética ou condição clínica grave; peso de nascimento inferior a 2000g e/ou idade gestacional menor que 35 semanas; e aqueles submetido à administração de imunoglobulina intravenosa ou transfusão sanguínea até a data da vacinação.

Embora não houvesse restrição da participação de usuárias de convênios, o convite foi feito somente às usuárias do SUS, por orientação dos administradores dos hospitais. A

seleção ocorreu entre 27 de fevereiro e 8 de junho de 2004. Os RN alocados no Grupo I receberam a BCG e a VrHB-IB combinadas e os alocados no Grupo II a BCG e a VrHB-IB separadas. O trabalho de campo durou 18 meses.

Antes do início do trabalho de campo, apresentaram-se os objetivos e esclareceram-se as etapas do desenvolvimento do estudo aos gestores da Secretaria Municipal de Saúde de Campinas (SMS) e dos hospitais envolvidos. Os gestores dos hospitais e da SMS divulgaram as informações entre os trabalhadores da saúde, os quais contribuíram na orientação dos pais sobre os procedimentos do estudo, no preenchimento de formulários da pesquisa e no apoio aos profissionais de campo. A aplicação das demais vacinas do PNI foi mantida nos CS para evitar alteração na rotina da vacinação e do acompanhamento pediátrico da criança.

A capacitação dos profissionais de campo, selecionados entre os trabalhadores dos hospitais e dos CS, foi realizada pela enfermeira coordenadora e envolveu a orientação sobre o projeto, leitura e entendimento dos formulários, treinamento para coleta de dados e administração das vacinas. A técnica de aplicação de vacinas por via intramuscular (IM) em crianças foi padronizada de acordo com a orientação do Manual de Procedimentos em Vacinação⁽³⁾ e por via intradérmica (ID), conforme o Manual de Procedimentos para Treinamentos: teste tuberculínico e vacina BCG-ID⁽¹⁹⁾. Todas as vacinas foram armazenadas em geladeira exclusiva e mantidas em temperatura adequada, conforme recomendações do PNI⁽²⁰⁾; o controle da conservação era responsabilidade da coordenadora.

As crianças selecionadas nos hospitais receberam a BCG e a primeira dose da VrHB-IB. A seleção, entrevista de acolhimento e vacinação foram realizadas por três enfermeiras e uma técnica de enfermagem, trabalhando 20 horas semanais, durante quatro meses. As doses subsequentes da VrHB-IB, o monitoramento de eventos adversos e as coletas de sangue foram realizados nos domicílios dos participantes por seis técnicas de enfermagem, trabalhando 20 horas semanais, durante 15 meses. Para as visitas domiciliares, contratou-se serviço particular de transporte. Os agendamentos eram executados por uma estudante contratada por 30 horas semanais. A coordenadora de campo supervisionava esse trabalho, por meio de visitas periódicas aos hospitais e de acompanhamento de algumas visitas nos domicílios. Os agendamentos eram realizados juntamente com a profissional responsável.

A seleção dos RN ocorria após a avaliação de dados do formulário de admissão da parturiente, do cartão de pré-natal e dos prontuários da mãe e do RN. Para as mães, apresentava-se

o TCLE e, caso aceitassem participar do estudo, preenchia-se a ficha de identificação como participante, com informações detalhadas referentes à criança, aos endereços residenciais e de trabalho dos pais, aos números de telefones próprios, de parentes e de contatos. As vacinas eram registradas na ficha de identificação e no cartão de vacina do PNI, no qual era colado um adesivo de participante da pesquisa, permitindo aos profissionais dos CS identificarem as crianças do estudo.

Para a realização dos procedimentos no domicílio, as crianças foram agrupadas por distritos de saúde, o que permitiu um melhor aproveitamento das visitas domiciliares. Dois dias antes da data agendada, os pais eram contatados por telefone para lembrá-los da visita. Procurou-se sempre realizá-las no horário mais conveniente e no local indicado pela família. Durante as visitas, questionava-se sobre a saúde da criança, ocorrências médicas, medicamentos utilizados, reações adversas à vacinação e registravam-se as informações em formulários padronizados. O local de aplicação da BCG era examinado e anotado o estágio de evolução. O procedimento previsto era realizado e o familiar orientado quanto às próximas visitas.

As amostras de sangue foram coletadas aos seis e aos sete meses de idade e os resultados encaminhados aos pais por carta. A criança que não obtinha títulos protetores para hepatite B recebia uma quarta dose da vacina e repetia-se a dosagem de anti-HB após um mês. As visitadoras retornavam às casas a fim de cumprir a atividade prevista quantas vezes fossem necessárias. Realizaram-se 1.800 visitas a famílias de todas as regiões do município e em cidades da região, perfazendo um total de cerca de 45.000km.

Assim, nesse estudo, foram selecionados 552 neonatos, dos quais 498 cumpriram o protocolo. Desses, 245 (116 meninos e 129 meninas) receberam a BCG e a VrHB-IB

combinadas e 253 (146 meninos e 107 meninas) as vacinas separadas, mostrando uma distribuição balanceada entre os sujeitos dos dois grupos (Figura 1). Foram excluídos do estudo um lactente do Grupo I, por ter tomado a VrHB-IB no CS, e um do Grupo II, que foi a óbito aos dois meses de idade (Figura 1).

A Tabela 1 mostra o intervalo entre a administração da primeira e segunda doses, entre a primeira e a terceira doses e entre a terceira dose e a segunda coleta de sangue. As vacinas foram realizadas nas datas preconizadas pelo PNI e as coletas de acordo com o cronograma do estudo. Verificou-se que 15 crianças do Grupo I e 21 do Grupo II abandonaram o estudo por mudança de cidade, enquanto três famílias do Grupo I

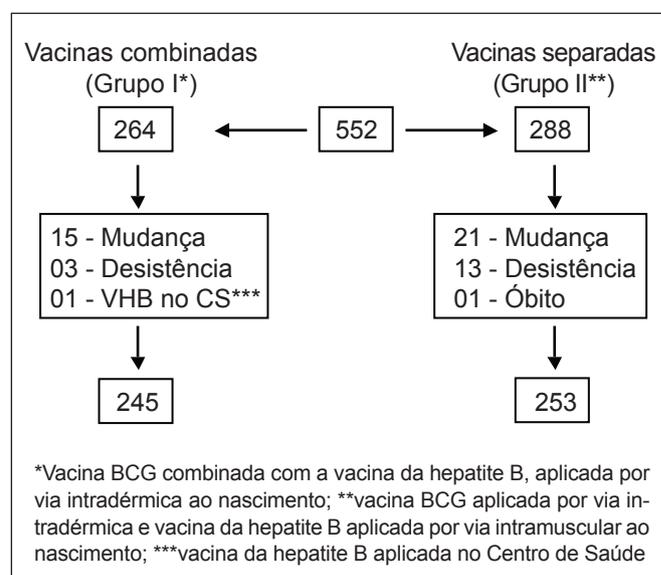


Figura 1 - Número de crianças selecionadas, crianças que concluíram o estudo e motivos de abandono para a vacina BCG e de hepatite B

Tabela 1 - Distribuição do tempo decorrido entre a administração da primeira e segunda e entre a primeira e a terceira doses da vacina da hepatite B e entre a terceira dose e a segunda coleta de amostra de sangue - Campinas, 2005

| | n | Média | DP | Mínimo | Mediana | Máximo |
|--|-----|-------|------|--------|---------|--------|
| Tempo decorrido (dias) entre a primeira e segunda doses | | | | | | |
| Grupo I* | 245 | 32,4 | 4,4 | 23 | 32 | 61 |
| Grupo II** | 253 | 31,6 | 3,9 | 23 | 31 | 48 |
| Tempo decorrido (dias) entre a primeira e a terceira doses | | | | | | |
| Grupo I | 245 | 187,5 | 7,0 | 177 | 186 | 243 |
| Grupo II | 253 | 186,8 | 6,9 | 173 | 186 | 228 |
| Tempo entre dose 3 e 2ª coleta | | | | | | |
| Grupo I | 245 | 38,0 | 10,0 | 30 | 34 | 88 |
| Grupo II | 253 | 38,0 | 11,0 | 27 | 34 | 107 |

n: Número absoluto de crianças; DP: desvio padrão; *vacina BCG combinada com a vacina da hepatite B, aplicada por via intradérmica ao nascimento; **vacina BCG aplicada por via intradérmica e vacina da hepatite B aplicada por via intramuscular ao nascimento

e 13 do Grupo II desistiram de continuar na pesquisa. A adesão ao protocolo foi de 90,2% (Figura 1).

Não foi informado nenhum evento adverso relacionado à VrHB-IB. Dois participantes (um de cada grupo) desenvolveram úlcera maior que um centímetro no local da BCG, que evoluiu naturalmente para cicatrização. A cicatriz, no local de aplicação da vacina, encontrada em cerca de 95% dos vacinados com BCG⁽²¹⁾, ocorreu em todas as crianças do estudo, com exceção de uma que, após os seis meses de idade, foi encaminhada ao CS para revacinação, conforme as normas do PNI⁽¹⁾.

Vacina tetravalente bacteriana modificada pela extração do lipopolissacarídeo do componente pertussis

Ensaio clínico de equivalência de fase I, randomizado, com dois grupos paralelos, duplo-cego, que comparou a imunogenicidade e a reatogenicidade da vacina tetravalente bacteriana com componente pertussis total (DTPw/Hib), com a com o pertussis modificado (DTPm/Hib).

Foram selecionadas crianças a partir de dois meses de idade, alocadas em dois grupos que receberam a DTPw/Hib (Grupo I) ou a DTPm/Hib (Grupo II). O trabalho de campo desenvolveu-se de março de 2006 a maio de 2007.

O projeto apresentado aos gestores da SMS obteve aprovação para ser desenvolvido em CS do município, garantindo a administração das vacinas do estudo, concomitante às do PNI, facilitando a participação das famílias. As vacinas foram guardadas no almoxarifado da SMS, que é o local de armazenamento, conservação e distribuição dos imunobiológicos utilizados na rede pública do município. Assim, utilizando-se serviços já estruturados da SMS, evitaram-se gastos desnecessários com equipamentos e profissionais indispensáveis ao estudo e garantiu-se a conservação adequada das vacinas.

O trabalho de campo foi desenvolvido em CS que realizavam o maior número de doses de vacinas e cujos coordenadores concordaram em colaborar com o estudo. As auxiliares foram selecionadas pela coordenadora de campo entre os profissionais de enfermagem desses CS que tinham experiência em sala de vacina e interesse em participar do trabalho. O treinamento das auxiliares, realizado pela coordenadora, envolveu discussão dos objetivos e da rotina do estudo, apresentação dos formulários e capacitação para o preenchimento (TCLE, ficha de identificação da criança e de monitorização de eventos adversos).

A seleção dos participantes foi realizada na primeira visita da criança ao CS. Após a verificação da adequação aos critérios de inclusão, apresentavam-se aos pais a

justificativa, os objetivos e os procedimentos do estudo. Caso aceitassem participar, solicitava-se a assinatura do TCLE, identificava-se o cartão de vacina da criança e agendava-se a primeira dose para dois meses de idade. A ficha de identificação era preenchida com informações detalhadas da criança, nome dos pais, endereços e telefones residenciais e de trabalho de ambos, de cuidadores, parentes próximos e vizinhos.

Essas crianças receberam três doses da vacina DTPw/Hib ou DTPm/Hib, conforme o grupo de alocação, aos dois, quatro e seis meses, juntamente com as outras vacinas do PNI. Em todas as visitas, antes da administração das vacinas, questionava-se sobre intercorrências de saúde com a criança nos últimos 60 dias, uso de medicamentos e reações adversas a doses anteriores. Para a monitorizar reações às vacinas, os pais preenchiam formulário específico no dia da vacinação e nos três dias posteriores. As auxiliares faziam contato telefônico com a família, no segundo e no quarto dia pós-vacinação, verificando ocorrências com a criança e esclarecendo dúvidas no preenchimento da ficha de monitorização de eventos adversos.

As amostras de sangue foram coletadas nos domicílios aos sete meses de idade por uma auxiliar de enfermagem acompanhada pela auxiliar da pesquisa. Ao final, os pais eram comunicados sobre qual vacina a criança recebeu, os resultados das sorologias e eram orientados sobre a continuidade do esquema vacinal no CS.

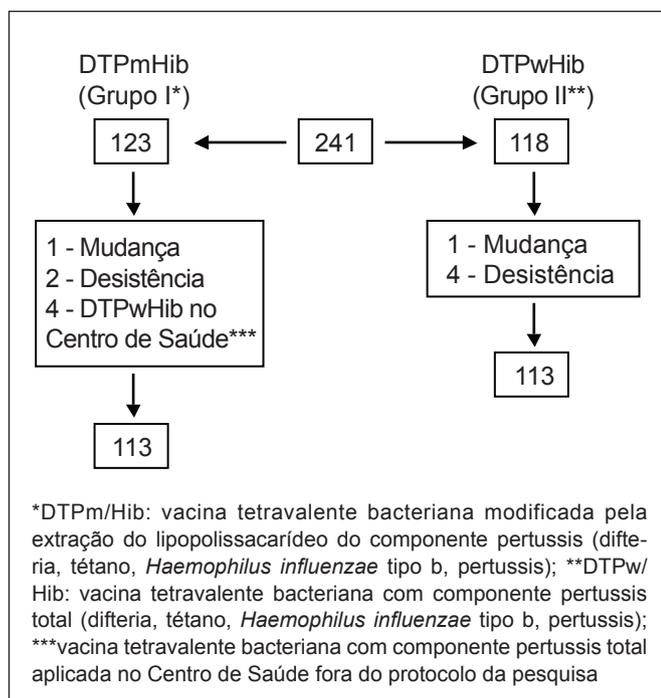
A coordenadora de campo acompanhou todas as etapas dos estudos, nos diversos locais onde se desenvolveu. Suas atribuições principais foram: contatar as instituições envolvidas nos ensaios; selecionar e capacitar os profissionais de campo; acompanhar as atividades desenvolvidas nos hospitais, CS e domicílios; identificar dificuldades e corrigir procedimentos em desacordo com o protocolo. Os prontuários dos participantes eram conferidos, buscando-se campos não preenchidos, inconsistências ou dados incompletos e, se necessário, contatava-se a família para complementação das informações.

Assim, nesse estudo, selecionaram-se 241 crianças, sendo que 226 (51,8% do sexo masculino e 48,2% do feminino) cumpriram o protocolo. Dessas, 113 receberam a DTPm/Hib e 113 a DTPw/Hib (Figura 2). A distribuição das idades das crianças nas primeira, segunda e terceira doses e na coleta de sangue está apresentada na Tabela 2. Não houve interferência no esquema vacinal, visto que a idade média da administração das doses respeitou o proposto pelo PNI.

Tabela 2 - Distribuição em relação à idade (dias) em que foram aplicadas as doses das vacinas tetravalente bacteriana modificada e tetravalente bacteriana com componente pertussis total e realizadas as coletas de sangue – Campinas, 2007

| | | n | Média | DP | Mínimo | Mediana | Máximo |
|------------------|----------|-----|-------|------|--------|---------|--------|
| 1ª dose | DTPm/Hib | 113 | 63,8 | 5,0 | 61,0 | 62,0 | 104,0 |
| | DTPw/Hib | 113 | 65,0 | 8,9 | 61,0 | 63,0 | 149,0 |
| 2ª dose | DTPm/Hib | 113 | 126,6 | 6,7 | 118,0 | 125,0 | 167,0 |
| | DTPw/Hib | 113 | 128,2 | 11,4 | 119,0 | 126,0 | 233,0 |
| 3ª dose | DTPm/Hib | 113 | 190,7 | 8,3 | 180,0 | 188,0 | 230,0 |
| | DTPw/Hib | 113 | 191,9 | 13,8 | 178,0 | 188,0 | 309,0 |
| Coleta de sangue | DTPm/Hib | 113 | 234,0 | 15,2 | 213,0 | 231,0 | 286,0 |
| | DTPw/Hib | 113 | 233,8 | 18,2 | 180,0 | 230,0 | 343,0 |

n: Número absoluto de crianças; DP: desvio padrão; DTPm/Hib: vacina tetravalente bacteriana modificada pela extração do lipopolissacarídeo do componente pertussis (difteria, tétano, *Haemophilus influenzae* tipo b, pertussis); DTPw/Hib: vacina tetravalente bacteriana com componente pertussis total (difteria, tétano, *Haemophilus influenzae* tipo b, pertussis)

**Figura 2** - Número de crianças selecionadas, crianças que concluíram o estudo e motivos de abandono para a vacina tetravalente bacteriana

Foram excluídas do estudo quatro crianças que receberam a vacina DTP/Hib do PNI. Onze crianças abandonaram a pesquisa: seis por desistência, duas por mudança e três do grupo DTPm/Hib que não tiveram o sangue coletado (Figura 2). A taxa de adesão foi de 93,8%.

Os eventos adversos relatados, por ordem de ocorrência foram febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, edema, dor e hiperemia no local da aplicação, em frequências semelhantes às relatadas por Clemens, Azevedo e Homma⁽⁶⁾.

Discussão

A adesão dos participantes 90,2% no primeiro ensaio e de 93,8% no segundo, foram determinantes para a condução dos estudos, para a redução de vieses e para a credibilidade dos resultados obtidos. A estratégia utilizada, que respeitou o vínculo das famílias com os CS, a rotina de vida dessas famílias, o calendário vacinal e o seguimento de saúde das crianças, foram fundamentais para esses resultados. Embora, em ambos os estudos, tenham sido aplicadas três doses de cada vacina e, no mínimo, feita uma coleta de sangue, essa alta adesão faz supor a existência de confiança dos usuários com o PNI e com os serviços de saúde em que as famílias estão cadastradas. Por outro lado, a parceria de apoio e divulgação dos projetos entre os pesquisadores e os gestores da SMS e dos hospitais certamente influenciou nessa adesão. Além disso, a estruturação da rede municipal de saúde, que investe nos programas de assistência, facilita o acesso aos serviços e busca garantir a integralidade do cuidado à saúde, contribuiu para a adesão das famílias às pesquisas.

Perdas de acompanhamento em estudos prospectivos, particularmente em ensaios clínicos, são inevitáveis, mesmo naqueles adequadamente planejados e bem desenvolvidos. Ainda não há um critério universal aceitável para perdas. Para estudos clínicos de intervenção terapêutica com novas drogas, existe a sugestão de que perdas menores que 5% não sejam preocupantes, enquanto as maiores que 20% podem incorrer em sérios problemas de validade interna do estudo⁽²²⁾.

As perdas ocorridas em alguns estudos clínicos com vacinas do PNI foram variáveis (0 a 54%), havendo como causas a ocorrência de doenças nos participantes, eventos adversos pós-vacinais, mudança de cidade, desistência de continuar no estudo, dificuldades de localização da família, recebimento

de vacinas fora do estudo, entre outras^(6-9,23-25). Em estudos desenvolvidos em CS, as falhas de seguimento foram nulas ou bastante reduzidas, mesmo naquele com mil participantes acompanhados por pelo menos sete meses. Provavelmente, a proximidade dos serviços de saúde com as famílias garantiram esse sucesso^(9,25).

Nos estudos aqui descritos, adotaram-se diversos procedimentos visando minimizar as perdas. Além de buscar garantir a compreensão dos familiares do objeto, dos produtos e dos procedimentos do estudo, procurou-se respeitar as particularidades da rotina de vida de cada família.

Com informações detalhadas sobre endereços e telefones próprios, de vizinhos, parentes e cuidadores, referências dos locais de moradia, do trabalho do pai e da mãe, instituição que a criança iria frequentar, além da persistência dos profissionais de campo para cumprir as atividades programadas, as perdas de seguimento do primeiro estudo foram de 9,8%.

O desenvolvimento do trabalho de campo da segunda pesquisa em CS que as famílias frequentavam, mantendo a rotina de vacinação das crianças, contribuiu para um aumento da taxa de acompanhamento, sendo as falhas de seguimento cerca de 6%.

Os contatos telefônicos frequentes com os familiares, as visitas, a administração das vacinas e as coletas de sangue nos domicílios podem ter ajudado na redução das perdas que, em

55% dos casos, ocorreram por mudanças das famílias para outros municípios.

A participação da coordenadora de campo, em todas as etapas, integrando os diversos grupos participantes (das famílias, da SMS, dos hospitais, de campo, de laboratório, de banco de dados, e estatística) foi fundamental para o cumprimento dos objetivos dos estudos.

A vacinação é, sem dúvida, uma das medidas mais eficazes na prevenção de doenças de relevância^(2,26) e o desenvolvimento autóctone de vacinas e o aperfeiçoamento dos produtos utilizados no país estão entre as medidas indispensáveis para a sustentabilidade das políticas do PNI.

A estratégia de campo utilizada nesses estudos teve início com a parceria de compromisso com as políticas públicas para a criança do IB, do Centro de Investigações em Pediatria-Ciped-Unicamp e da SMS de Campinas. Na sequência, elegemos e promovemos: esclarecimento dos familiares sobre o conteúdo do estudo; coleta de dados dos participantes com detalhamento, permitindo localizar até mesmo aqueles que mudaram de endereço; adequação à rotina das famílias; realização do trabalho de campo em serviços de saúde bem estruturados, com credibilidade da população e com profissionais dos próprios locais. Esses critérios foram relevantes para a elevada adesão dos participantes e conclusão dos projetos, conforme protocolo e orçamento estabelecidos inicialmente.

Referências bibliográficas

1. Temporão JG, Nascimento MV, Maia ML. Programa Nacional de Imunizações (PNI): história, avaliação e perspectivas. In: Buss PM, Temporão JG, Carneiro JR, editors. Vacinas, soros & imunizações no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005. p. 101-23.
2. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Coordenadoria Geral do Programa Nacional de Imunizações [cited 2010 Oct 18]. Available from: <http://www.saude.gov.br/svs>
3. Brasil. Ministério da Saúde; Fundação Nacional de Saúde. Manual de procedimentos para vacinação. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; Fundação Nacional de Saúde; 2001.
4. Ponte CF. Vaccination, quality control, and vaccine production in Brazil since 1960. *Hist Cienc Saude Manquinhos* 2003;10 (Suppl 2):S619-53.
5. Temporão JG. Brazil's national immunization program: origins and development. *Hist Cienc Saude Manquinhos* 2003;10 (Suppl 2):S601-17.
6. Clemens SC, Azevedo T, Homma A. Feasibility study of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) Brazilian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2, 4, and 6 months of age. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:321-30.
7. Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira ML, Miguel JC, Barbosa GG *et al*. Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:865-71.
8. Costa WA, Cunha RS, Bolzan VL, Silva AC, Caporale GM, Chaves LB *et al*. Immunogenicity and safety of a new Vero cell rabies vaccine produced using serum-free medium. *Vaccine* 2007;25:8140-5.
9. Martins RM, Camacho LA, Marcovistz R, Noronha TG, Maia ML, Santos EM *et al*. Immunogenicity, reactogenicity and consistency of production of a Brazilian combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008;103:711-8.
10. Barros FC, Victora CG, Horta BL, Gigante DP. Methodology of the Pelotas birth cohort study from 1982 to 2004-5, Southern Brazil. *Rev Saude Publica* 2008;42 (Suppl 2):7-15.
11. Victora CG, Barros FC, Tomasi E, Menezes AM, Horta BL, Weiderpass E *et al*. Trends and differentials in maternal and child health: design and methodology of the 1982 and 1993 birth cohort studies in Pelotas, Rio Grande do Sul. *Cad Saude Publica* 1996;12 (Suppl 1):S7-14.
12. Luna EJ, Moraes JC, Silveira L, Salinas HS. Efficacy and safety of the Brazilian vaccine against hepatitis B in newborns. *Rev Saude Publica* 2009;43:1014-20.
13. Moraes JC, Luna EJ, Grimaldi RA. Immunogenicity of the Brazilian hepatitis B vaccine in adults. *Rev Saude Publica* 2010;44:353-9.
14. Mazzola TN, Silva MT, Moreno YM, Lima SC, Carniel EF, Morcillo AM *et al*. Robust gammadelta+ T cell expansion in infants immunized at birth with BCG vaccine. *Vaccine* 2007;25:6313-20.
15. Carniel EF, Morcillo AM, Blotta MH, Silva MT, Mazzola TN, Antonio MA *et al*. Immunogenicity and safety of combined intradermal recombinant Hepatitis B with BCG vaccines at birth. *Vaccine* 2008;26:647-52.
16. Zorzeto TQ, Higashi HG, Silva MT, Carniel EF, Dias WO, Ramalho VD *et al*. Immunogenicity of a whole-cell pertussis vaccine with low lipopolysaccharide content in infants. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:544-50.

17. Brasil Prefeitura Municipal de Campinas [homepage on the Internet]. Campinas: Secretaria Municipal de Planejamento, Desenvolvimento Urbano e Meio Ambiente [cited 2010 Aug 20]. Available from: <http://www.campinas.sp.gov.br/governo/seplama/dados-do-municipio/cidade/>
18. Brasil. Prefeitura Municipal de Campinas [homepage on the Internet]. Campinas: Secretaria Municipal de Saúde [cited 2010 Aug 20]. Available from: <http://2009.campinas.sp.gov.br/saude>
19. Brasil - Governo do Estado de São Paulo [homepage on the Internet]. São Paulo: Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac - Manual de Procedimentos para Treinamentos: teste tuberculínico e vacina BCGid, 1992 [cited 2010 Oct 18]. Available from: <http://www.cve.saude.sp.gov.br>
20. Brasil. Ministério da Saúde; Fundação Nacional da Saúde. Manual de rede de frio. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
21. Brasil. Ministério da Saúde; Fundação Nacional da Saúde. Manual de eventos adversos pós-imunizações. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
22. Fewtrell MS, Kennedy K, Singhal A, Martin RM, Ness A, Hadders-Algra M *et al*. How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies? *Arch Dis Child* 2008;93:458-61.
23. Baldy JL, Lima GZ, Morimoto HK, Reiche EM, Matsuo T, de Mattos ED *et al*. Immunogenicity of three recombinant hepatitis B vaccines administered to students in three doses containing half the antigen amount routinely used for adult vaccination. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004;46:103-7.
24. Oliveira MD, Martins RM, Matos MA, Ferreira RC, Dias MA, Carneiro MA *et al*. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection and high rate of response to hepatitis B virus Butang[®] vaccine in adolescents from low income families in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101:251-6.
25. Isolani AP, Sversuti CS, Sell AM, Moliterno RA. Protection against hepatitis B by the Butang recombinant vaccine in newborn children in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101:551-3.
26. Ehreth J. The global value of vaccination. *Vaccine* 2003;21:596-600.