



Incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes associated to the combined DTP/Hib vaccine used in Brazilian National Immunizations Program

Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos associados à vacina combinada DTP/Hib usada no Programa Nacional de Imunizações

Reinaldo M. Martins¹, Luiz A. B. Camacho², Maria Cristina F. Lemos³,
Tatiana G. de Noronha⁴, Maria Helena C. de Carvalho⁵, Nadja Greffe⁵, Marli M. da Silva⁶,
André R. Périssé⁷, Maria de Lourdes S. Maia⁸, Akira Homma⁹

Resumo

Objetivo: Avaliar a segurança da vacina combinada de difteria-tétano-coqueluche de células inteiras e *Haemophilus influenzae* tipo b usada no Programa Nacional de Imunizações, e em especial a incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos.

Método: Acompanhamento de uma coorte de 21.064 lactentes (20.925 ou 99,7% aderiram ao protocolo de estudo), nas 48 horas após a aplicação da vacina de difteria, tétano, coqueluche de células inteiras e *Haemophilus influenzae* tipo b em centros de saúde na cidade do Rio de Janeiro, para determinar e investigar eventos adversos graves, espontâneos e solicitados. Cada criança foi monitorada durante somente uma dose.

Resultados: A incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos foi de 1:1.744 doses (casos confirmados) e de 1:1.495 doses (casos confirmados mais casos suspeitos). A taxa de incidência de convulsões foi de 1:5.231 doses. Não foram detectados casos de apnéia. Esses resultados são comparáveis àqueles relatados na literatura para a vacina contra difteria-tétano-coqueluche de células inteiras.

Conclusão: A vacina contra difteria, tétano, coqueluche de células inteiras e *Haemophilus influenzae* tipo b em estudo pode ser usada com segurança no Programa Nacional de Imunizações, de acordo com as precauções e contra-indicações correntes.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):523-528: Vigilância ativa, episódios hipotônicos-hiporresponsivos, vacina DTP/Hib, segurança.

Abstract

Objective: To evaluate the safety of a combined diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-*Haemophilus influenzae* type b vaccine used on the Brazilian National Immunizations Program, chiefly the incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes.

Method: Follow-up of a cohort of 21,064 infants (20,925 or 99.7% adhered to the study protocol), within 48 hours of vaccination with diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-*Haemophilus influenzae* type b vaccine in health care units in the City of Rio de Janeiro, to ascertain and investigate spontaneous and solicited severe adverse events. Each child was followed-up for one dose only.

Results: The rate of hypotonic-hyporesponsive episodes was 1/1,744 doses (confirmed cases) and 1/1,495 doses (confirmed plus suspect cases). The rate of convulsions was 1/5,231 doses. No cases of apnea were detected. These results are comparable to those found in the literature with diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine.

Conclusion: The diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-*Haemophilus influenzae* type b vaccine under study can be safely used in the National Immunizations Program, according to the current precautions and contraindications.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):523-528: Active surveillance, hypotonic-hyporesponsive episodes, DTWP/Hib vaccine, safety.

1. MD. Membro, Academia Brasileira de Pediatria. Chefe, Assessoria Clínica, Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ.

2. Doutor. Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

3. Mestre. Gerente de Imunizações, Secretaria Municipal de Saúde, Rio de Janeiro, RJ.

4. Mestre. Pediatra, infectologista, Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ. Assessoria Clínica, Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

5. Enfermeira, Secretaria Municipal de Saúde, Rio de Janeiro, RJ.

6. Mestre. Assessoria Clínica, Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

7. Doutor. Infectologista, Assessoria Clínica, Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

8. MD. Supervisora geral, Assessoria Clínica, Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

9. Doutor. Diretor, Bio-Manguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

Reinaldo M. Martins, Tatiana G. de Noronha, Marli M. da Silva, André R. Périssé, Maria de Lourdes S. Maia e Akira Homma são empregados da Bio-Manguinhos/Fiocruz, uma empresa governamental de tecnologia que produz as vacinas.

O estudo recebeu financiamento do Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Imunizações.

O presente estudo foi apresentado nos seguintes eventos científicos: 11th World Congress on Public Health (pôster), 8º Congresso Brasileiro em Saúde Coletiva (pôster), 33º Congresso Brasileiro de Pediatria (tema-livre), 6º EXPOEPI - Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças (mesa-redonda, apresentação a convite).

Como citar este artigo: Martins RM, Camacho LA, Lemos MC, de Noronha TG, de Carvalho MH, Greffe N, et al. Incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes associated to the combined DTP/Hib vaccine used in Brazilian National Immunizations Program. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):523-528.

Artigo submetido em 02.05.07, aceito em 08.08.07.

doi 10.2223/JPED.1721

Introdução

A vacina DTP (vacina com toxóides de difteria e tétano, e coqueluche de células inteiras) produzida pelo Instituto Butantan é distribuída no Brasil desde 1992 e em grande escala desde 1996. Em 1999, a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) começou a ser usada em lactentes, simultaneamente com a DTP, mas em um local diferente. Em 2002, as vacinas DTP e Hib começaram a ser aplicadas por injeção única, misturadas no momento da aplicação e, no final deste ano, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) recebeu de alguns estados brasileiros relatórios sobre o aumento de frequência de eventos adversos relacionados temporalmente com a vacina DTP/Hib, principalmente episódios hipotônicos-hiporresponsivos (EHH).

A patogênese e os fatores predisponentes aos EHH são desconhecidos e são denominados por vários termos, tais como "choque", "colapso" e descrições diversas. A maioria dos casos ocorre nas primeiras 12 horas após a imunização, e praticamente todos ocorrem dentro de 48 horas¹⁻³. O diagnóstico se baseia na descrição clínica e não há investigações (laboratoriais ou outras) posteriores para estabelecer o diagnóstico. O EHH já foi relatado após imunização com vacinas contra difteria, tétano, Hib e hepatite B, mas a maioria dos casos estava associada a vacinas com o componente coqueluche, mais frequentemente após a série primária, e mais frequentemente ainda com vacinas contra coqueluche de células inteiras do que com a vacina DTP acelular^{1,4}. Na verdade, o uso de vacinas com o componente coqueluche acelular tem demonstrado um decréscimo na incidência de EHH e outros eventos adversos⁵. No entanto, e embora controverso⁶, existem fortes evidências indicando que a DTP/Hib oferece uma proteção mais duradoura do que a DTP acelular/Hib contra infecções clínicas provocadas por Hib⁷. Deve-se destacar que a vacina DTP/Hib controla todas as doenças cobertas pelo seu uso no Brasil.

Desde 1998, o Ministério da Saúde tem um Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos, um sistema passivo de notificação baseado em informações recebidas dos 22.000 centros de saúde pública distribuídos pelo Brasil.

Como os dados disponíveis gerados por esse sistema foram inconcludentes e contraditórios, foi realizado um estudo patrocinado pelo Ministério da Saúde para avaliar com maior precisão a incidência de EHH e outros eventos adversos graves, tais como convulsões, apnéia, febre alta e outros. O estudo foi concebido como uma abordagem melhor e mais capaz de responder às preocupações dos profissionais da saúde quanto à segurança da vacina.

Métodos

Fizemos o acompanhamento de uma coorte de lactentes imunizados com a vacina DTP/Hib para determinar e investigar eventos adversos graves, espontâneos e solicitados, ocorridos nas primeiras 48 horas após a vacinação. Essa janela de

tempo foi considerada adequada para detectar os EHH. O estudo foi realizado em 16 centros de saúde na cidade do Rio de Janeiro e abrangeu todas as áreas do programa no município. Essas áreas foram consideradas como representativas de uma parcela razoável da população objeto desse estudo, devido a grande cobertura de vacinação no Rio de Janeiro. Os pais e responsáveis pelas crianças qualificadas para receber a vacina DTP/Hib, e que concordaram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, foram entrevistados no centro de saúde no dia da vacinação. Pediu-se aos pais que retornassem ao centro de saúde para uma entrevista de acompanhamento 2-3 dias após a vacinação. Aqueles que não retornaram, foram entrevistados por telefone ou em casa.

Todos os bebês com até 1 ano de vida, que receberam uma dose da DTP/Hib em um dos centros de saúde do estudo, foram selecionados para participar. Os critérios de exclusão foram: vacina DTP/Hib aplicada fora da rede de centros de saúde, pais ou responsáveis não disponíveis para entrevista após a vacinação ou falta de termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

A unidade de análise foi a criança, independentemente da dose de vacina. Foi feita apenas uma entrevista por criança. Os responsáveis pela criança assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado (juntamente com o protocolo de estudo) pelo Comitê de Ética da Fundação Oswaldo Cruz. O estudo foi realizado em colaboração com a Secretaria de Saúde da cidade do Rio de Janeiro.

A vacina DTP/Hib foi produzida em parceria entre a Bio-Manguinhos (componente Hib) e o Instituto Butantan (componente DTP). Ela é usada rotineiramente aos 2, 4 e 6 meses de vida, numa dose de 0,5 mL aplicada intramuscularmente. Cada dose contém o antígeno de difteria e tétano (suficiente para a indução de 2 UI de antitoxina em cobaias), antígeno de coqueluche (equivalente a 4 UI da dose individual para humanos), PRP conjugado com o toxóide de tétano (10 µg), hidróxido de alumínio (1,25 mg de alumínio) e timerosal (0,01 %).

Com base em uma incidência de 1 para cada 1.400 lactentes (considerando somente uma das primeiras três doses da série primária) de episódios hipotônicos-hiporresponsivos obtidos com vigilância ativa segundo Cody et al.⁸, esperava-se que uma amostra de 21.000 lactentes gerasse 15 episódios (intervalo de confiança de 95%: 8-25). O trabalho de campo visou a uma distribuição equilibrada dos sujeitos do estudo de acordo com a dose: 7.000 lactentes na primeira, segunda e terceira doses da vacina. A estimativa de incidência para cada dose no primeiro ano de vida foi fundamentada em razões biológicas e na falta de evidências conclusivas em pesquisas anteriores sobre o assunto.

O pessoal dos centros de saúde foi treinado para aplicar um questionário para coletar dados demográficos e clínicos e a detectar sinais ou sintomas das síndromes de interesse do

estudo. O número do lote da vacina também foi registrado. As perguntas do questionário foram elaboradas com palavras facilmente compreensíveis e indagavam sobre sinais de episódios hipotônicos-hiporresponsivos e outros eventos relevantes de saúde, independentemente da percepção de sua conexão com a vacina. Os médicos ou enfermeiras dos centros de saúde fizeram um relatório minucioso do evento, efetuaram uma investigação clínica adequada para obter um diagnóstico preciso e reentrevistaram as pessoas que relataram qualquer um dos eventos. Os registros foram revisados por um pediatra do centro de coordenação do estudo. Também foram investigados todos os óbitos, internações hospitalares e outros relatos de afecções graves. Posteriormente, uma comissão avaliadora, incluindo os coordenadores do estudo (médicos e enfermeiras com experiência em programas de vacinação e experiência clínica com eventos adversos posteriores à vacinação) analisou os casos. O comitê discutiu todos os dados coletados via registros e entrevistas, classificando os casos segundo elementos de dados adaptados de Braun et al.⁹, a saber, início súbito de hipotonia e/ou resposta reduzida a estímulos verbais ou outros estímulos sensoriais, e/ou palidez ou cianose. Na análise dos casos em potencial, outras afecções que pudessem estar relacionadas com os sinais e sintomas também foram levadas em consideração, tais como, estados pós-ictais, manifestações de hipersensibilidade imediata, vômito/refluxo gastroesofágico, ou simplesmente sonolência. Os casos apresentando os três componentes mencionados anteriormente e nenhuma das afecções alternativas foram considerados "confirmados". Os casos com dados clínicos incompletos que geraram dúvida sobre afecções alternativas foram considerados "suspeitos". Os casos foram considerados "indeterminados" quando os dados disponíveis sugeriam estados hipotônicos-hiporresponsivos, mas onde faltaram elementos que permitissem chegar a uma conclusão sobre sua natureza.

Por último, os casos que não puderam ser descartados com base nos dados clínicos disponíveis foram discutidos abertamente por um comitê externo de monitoramento composto de três médicos seniores, com experiência em eventos adversos posteriores à vacinação, sem vínculo profissional com o fabricante da vacina. Esse comitê deu o parecer final sobre a classificação dos casos.

Todos os dados coletados foram obtidos por meio de questionário, sem nenhuma medição direta pelo pessoal do estudo, inclusive da febre.

Um estudo complementar foi realizado com o intuito de verificar a precisão dos dados, com uma reentrevista independente feita com os pais ou responsáveis por cinco entrevistados selecionados e um supervisor, sendo os dados comparados com os dados coletados pelos procedimentos de rotina do estudo. Um subgrupo com 820 indivíduos foi novamente entrevistado, com base em um índice presumido de 5% de discrepância. Vinte registros foram selecionados aleatoriamente para cada um dos 41 entrevistados, para obter

uma representatividade dos indivíduos estudados. As reentrevistas foram feitas preferencialmente por telefone, em casa ou durante visitas hospitalares, dependendo da necessidade.

As taxas de incidência de eventos adversos por categoria (EHH, convulsão, apnéia, temperatura axilar $\geq 39^\circ\text{C}$ e outros eventos adversos graves) foram estimadas através de intervalos de confiança de 95% (IC95%). Aquelas crianças que foram incluídas por engano mais de uma vez tiveram apenas a primeira observação levada em consideração na análise dos dados. As taxas de incidência foram comparadas com aquelas relatadas na literatura. A análise descritiva dos eventos adversos incluiu características sociodemográficas, diagnóstico e tempo de início, gravidade, desfecho, histórico de vacinação e da patologia.

A gestão e a análise dos dados foram feitas com o software Epi-Info[®] versão 2000 (Centros de Controle de Doenças, Atlanta, Georgia, EUA) e SPSS[®], versão 13 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

Um total de 21.064 lactentes vacinados com a vacina DTP/Hib foram acompanhados entre março e dezembro de 2004 e 99,3% (20.925) tiveram os questionários completamente preenchidos. Os pais ou responsáveis foram reentrevistados em média 4,5 dias (desvio padrão: 4,2) após a vacinação. As entrevistas de acompanhamento foram realizadas no centro de saúde (70,5%), por telefone (26,1%) e na casa dos voluntários (2,6%). O monitoramento revelou 14 casos de EHH (1:1.495 ou 6,7 por 10.000, IC95% 3,7-11,2 por 10.000), 4 casos de convulsões (1:5.231 ou 1,9 por 10.000; IC95% 0,5-4,9 por 10.000), 436 casos de febre alta - temperatura axilar $\geq 39^\circ\text{C}$ - (2,1%; IC95% 1,9-2,3%) e nenhum caso de apnéia (0,0 por 10.000; IC95% 0-2,0 por 10.000). A incidência de febre de qualquer grau após a vacinação foi de 35,4% das crianças.

Sete casos de eventos adversos de gravidade moderada a alta ocorreram entre 20 minutos e 24 horas após a aplicação da DTP/Hib e levaram à hospitalização (5 casos) e ao óbito (2 casos). Um lactente de dois meses de idade, que faleceu 23 horas após a vacinação, sem internação hospitalar, recebeu diagnóstico *post-mortem* de broncopneumonia. Outro lactente de dois meses de idade foi hospitalizado com bronquiolite 24 horas após a vacinação e faleceu 5 dias depois. Os casos não fatais tiveram os seguintes diagnósticos: convulsão após hiperinsulinemia, pneumonia de aspiração (a criança apresentava broncodisplasia pulmonar), bronquiolite, meningite tuberculosa e convulsão febril. Esse último caso foi o único considerado como tendo relação causal com a vacina.

De 323 casos, pelo menos um dos itens do questionário indicou sinais ou sintomas com potencial para os eventos adversos de interesse do estudo, mais precisamente, EHH, convulsões, apnéia, febre alta ou outros eventos graves, tendo sido revisados pelos coordenadores do estudo local (médicos ou enfermeiras) na unidade de saúde. Quarenta e

seis dos casos apresentaram ao menos um dos sinais de EHH. Com base na avaliação, 25 casos de EHH foram identificados localmente. Uma nova revisão desses casos pelo supervisor médico, pelo comitê de coordenação e pelo comitê externo de monitoramento de dados levou a 14 casos confirmados ou suspeitos. (Tabela 1). Três casos foram classificados como indeterminados e desconsiderados nas análises posteriores.

Entre os 14 casos confirmados ou suspeitos, o tempo de início dos sinais variou

de 30 minutos a 24 horas (média de 2 horas). Os episódios duraram entre 10 minutos e 4 horas (média de 45 minutos). A incidência de EHH relacionados à terceira dose da vacina foi de 2,2 e 2,6 vezes maior do que aquela registrada após a primeira e a segunda doses, respectivamente, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Da mesma forma, a incidência de EHH foi 2,6 maior entre lactentes do sexo feminino, sem significância estatística ($p = 0,134$). O baixo peso ao nascimento (< 2.500 g) pareceu estar associado a EHH (risco relativo = 1,8), mas os dados não foram conclusivos ($p = 0,332$).

Entre os 12 casos confirmados de EHH, 10 apresentaram febre, com febre alta em três deles (temperatura axilar observada: $39,5$ °C) nas primeiras 48 horas após a vacinação. Os EHH foram 9 vezes e 16 vezes mais frequentes em crianças cujos pais ou responsáveis informaram febre ou febre alta, respectivamente, em comparação com aqueles que não mediram a temperatura ou não relataram febre. Somente um caso apresentou febre alta, e outros dois apresentaram temperatura próxima de $38,5$ °C no momento do EHH ou logo depois. Em outros casos, a febre foi baixa, ausente ou não foi percebida durante o EHH, tendo aparecido ou aumentado posteriormente.

Não foi identificada nenhuma associação entre os EHH e o teste Apgar aos 5 minutos do nascimento, histórico pessoal ou familiar de distúrbios convulsivos, algum evento adverso grave em imunização anterior, uso de medicação no dia anterior ou no próprio dia da vacinação, vacinas diferentes daquelas do calendário básico de imunização e problemas técnicos

na vacinação. As convulsões também não foram consideradas relacionadas com esses fatores, exceto o uso de medicação, que mostrou uma associação pouco significativa ($p = 0,053$; teste exato de Fisher).

No estudo complementar, os questionários dos entrevistadores foram 90% coerentes com as reentrevistas e 41% de todas as entrevistas tiveram uma concordância de 100%. Não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre eles com relação aos eventos de interesse do estudo.

O acompanhamento continuado de casos confirmados ou suspeitos de EHH não revelou quaisquer sinais de deficiências neurológicas até o momento da submissão deste manuscrito.

Discussão

A reatogenicidade para eventos adversos comuns da vacina DTP/Hib atualmente usada pelo PNI no Brasil já foi considerada semelhante a uma vacina DTP/Hib de referência (Clemens)¹⁰.

A vigilância passiva, embora útil, apresenta sérias limitações (Chen)¹¹, e as preocupações de segurança que estas levantam muitas vezes requerem confirmação por estudos laboratoriais e epidemiológicos (Zhou)⁵, tais como este.

A estimativa de incidência de eventos adversos por estudos de acompanhamento não controlados pressupunha que a vacina explicava todos os eventos observados. Embora outras causas sejam plausíveis, a evidência científica, o elo temporal muito próximo à vacinação e os dados clínicos disponíveis dos casos estudados permitiram selecionar os eventos supostamente ligados causalmente à vacina DTP. No entanto, é possível, embora improvável, que as taxas estimadas de incidência sejam inflacionadas por casos coincidentes, não relacionados à vacinação. Além disso, outras vacinas aplicadas simultaneamente com a DTP/Hib, como recomendado pelo PNI, mais precisamente a vacina oral contra poliomielite e hepatite B (terceira dose), podem induzir eventos adversos. A avaliação de outras vacinas não foi possível neste

Tabela 1 - Frequência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos por dose de vacina DTP/Hib e nível de certeza

Dose da vacina	Sujeitos vacinados	Nº de EHH confirmados	Nº de EHH suspeitos	Nº de EHH confirmados + suspeitos	Nº de indeterminados	Nº Total	Incidência	
							Confirmados*	Confirmados + suspeitos [†]
Dose 1	9.259	4	1	5	1	6	1/2.315	1/1.852
Dose 2	6.582	3	0	3	0	3	1/2.194	1/2.194
Dose 3	5.084	5	1	6	2	8	1/1.017	1/847
Total	20.925	12	2	14	3	17	1/1.744	1/1.495

EHH = episódios hipotônicos-hiporresponsivos.

* $p = 0,37$.

[†] $p = 0,26$ (teste do qui quadrado da comparação entre as doses).

estudo, mas o perfil de reatogenicidade amplamente conhecido daquelas vacinas torna praticamente improvável que uma vacina seja apontada como culpada pelos eventos adversos causados por outra.

As incidências de EHH e convulsões observadas no presente estudo são coerentes com os resultados obtidos em outros estudos com métodos semelhantes^{2,4,8,12-16}, exceto que no presente estudo, a DTP foi combinada com o componente Hib e que o número de lactentes é igual ao número de doses. Até onde sabemos, não há estudos publicados com amostragem e metodologia de vigilância ativa adequadas para determinar a incidência de EHH após a vacinação com DTP/Hib (Tabela 2).

Uma grande variação na incidência de EHH entre diferentes estudos pode significar uma variação real na ocorrência de eventos adversos, em decorrência da composição da vacina ou dos processos de fabricação, mas também pode refletir outros fatores, tais como diferentes cronogramas de vacinação, intensidade e duração da vigilância, aumento de conscientização para com os eventos adversos devido à introdução de uma nova vacina¹¹ e diferentes definições de eventos adversos ou métodos de avaliação. A dificuldade no diagnóstico dos EHH pode ser uma fonte relevante de variação, uma vez que a caracterização dessa síndrome se baseia em alguns sinais relatados pelos pais, sem marcadores anatômicos ou laboratoriais. Além disso, no programa brasileiro, os EHH implicam em vacinação grátis com o componente coqueluche acelular nas doses subseqüentes¹⁷, o que poderia estimular o diagnóstico e a notificação de EHH.

Os itens do questionário relacionados com os EHH foram concebidos para maximizar a sensibilidade, com critérios de exclusão para aumentar a especificidade. A necessidade de treinamento e diretrizes para que os profissionais de saúde

relatem eventos adversos foi indicada por casos detectados em nível local, mas não confirmados em revisão posterior. O presente estudo mostrou que o diagnóstico final de EHH somente deveria ser dado após cuidadosa investigação clínica e diagnóstico diferencial daqueles indivíduos que apresentam um dos sinais.

Como no estudo de Cody et al., mas diferentemente de outros estudos¹, a associação dos EHH com a dose de vacina não pareceu significativa, nem relacionada com a administração simultânea de outras vacinas. A forte associação com a febre pode ser uma pista para a patogênese da síndrome.

Embora assustadora e muitas vezes exigindo um atendimento emergencial, a síndrome quase sempre é de curta duração, não deixando seqüelas¹⁸, com um risco de recidiva extremamente baixo¹⁹. A síndrome de EHH é de natureza benigna e todos nossos casos tiveram uma boa recuperação, de forma similar à relatada em outros estudos¹⁸⁻²⁰.

Os aspectos principais desse estudo foram (1) acompanhamento (ao invés de vigilância passiva) de uma amostra grande o suficiente para estimar os índices de eventos infrequentes, (2) observações realizadas nas condições médias dos serviços de imunização de acordo com o programa brasileiro de imunização, (3) triagem sistemática com perguntas objetivas e de fácil compreensão para maximizar a detecção de eventos de interesse para o estudo e (4) revisão minuciosa de casos selecionados por comitês *ad hoc*. Como limitações do estudo, por causa de seu desenho, reconhecemos que foram detectados somente eventos de curta duração posteriores a uma das três doses primárias da vacina. As estimativas de incidência de EHH não parecem ter sido afetadas, uma vez que a distribuição temporal do início dos EHH foi coerente com achados anteriores. O acompanhamento de curto prazo permitiu entrevistar duas vezes os 20.925 participantes, com

Tabela 2 - Frequência, por dose, de EHH e convulsões em grandes estudos de vigilância ativa dos eventos adversos posteriores à imunização com DTP

Autor, ano	Doses por criança	Nº de doses de DTP	EHH	Convulsões
Stehr, 1998 ¹²	4	16.424	1/16.667	1/5.556
Stehr, 1998 ¹²	3	11.962	1/11.962	1/5.981
Greco, 1996 ¹³	3	13.520	1/1.492	1/4.545
Gustafsson, 1996 ¹⁴	3	6.143	1/1.234	1/6.250
Olin, 1997 ¹⁵	3	60.792	1/1.786	1/4.762
Simondon, 1997 ¹⁶	3	6.595	0	1/2.564
Cody, 1981 ¹	5	15.752	1/1.750	1/1.750
Cody, 1981 ¹	3	12.685	1/1.409	1/2.114
Vigat, 2004*	1 [†]	20.925	1/1.495	1/5.231

Modificado a partir de Edwards & Decker².

DTP = toxóides de difteria e tétano, e coqueluche de células inteiras; EHH = episódios hipotônicos-hiporresponsivos.

* Acrônimo para o presente estudo.

[†] Avaliação de três doses, onde cada criança contribui com a observação de uma dose.

perdas mínimas. As informações conflitantes em uma parcela de questionários parece não ter causado impacto nas estimativas, uma vez que não houve diferença significativa entre os diversos entrevistadores quanto aos eventos de interesse.

Em suma, com a aprovação do Comitê Independente de Monitoramento de Dados, concluímos que (1) a vacina DTP/Hib usada no PNI no Brasil apresenta um perfil de reatogenicidade semelhante ao de outras vacinas contra coqueluche de células inteiras anteriormente avaliadas, (2) os relatos de aumentos localizados na frequência de EHH podem ser parcialmente explicados pela caracterização incorreta da síndrome, como aconteceu em nosso estudo, na avaliação inicial de profissionais de saúde.

Agradecimentos

Ao Ministério da Saúde. À Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. A todos os 78 profissionais envolvidos diretamente nesse estudo. Ao Comitê de Monitoramento de Dados. Às mães, por sua cooperação e boa vontade.

Referências

- Buettcher M, Heininger U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, et al. [Hypotonic-hyporesponsive episode \(HHE\) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation](#). *Vaccine*. 2007;25:5875-81.
- Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 515.
- American Academy of Pediatrics. Pertussis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 511.
- Heijbel H, Ciofi degli Atti M, Harzer E, Liese J, Preziosi MP, Rasmussen F, et al. [Hypotonic hyporesponsive episodes in eight pertussis vaccine studies](#). *Dev Biol Stand*. 1997;89:101-3.
- Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. [Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System \(VAERS\) - United States, 1991-2001](#). *MMWR Surveil Summ*. 2003;52:1-24.
- Nascimento-Carvalho CM, de Andrade AL. [Haemophilus influenzae type b vaccination: long-term protection](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:S109-14.
- Johnson NG, Ruggeberg JU, Balfour GF, Lee YC, Liddy H, Irving D, et al. [Haemophilus influenzae type b reemergence after combination immunization](#). *Emerg Infect Dis*. 2006;12:937-41.
- Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. [Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children](#). *Pediatrics*. 1981;68:650-60.
- Braun MM, Terracciano G, Salive ME, Blumberg DA, Vermeer-de Bondt PE, Heijbel H, et al. [Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode \(HHE\) after pertussis immunization](#). *Pediatrics*. 1998;102:E52.
- 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.
- Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of Immunizations. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1557-81.
- Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohé S, Überall M, Laussucq S, et al. [A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP \(DTaP\) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine](#). *Pediatrics*. 1998;101(1 Pt 1):1-11.
- Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. [A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis](#). *Progetto Pertosse Working Group*. *N Engl J Med*. 1996;334:341-8.
- Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. [A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine](#). *N Engl J Med*. 1996;334:349-55.
- Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. [Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine](#). *Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines*. *Lancet*. 1997;350:1569-77.
- Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Itean I, et al. [A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal](#). *Vaccine*. 1997;15:1606-12.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual dos Centros de Referência para imunobiológicos especiais*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. p. 18.
- Baraff LJ, Shields WD, Beckwith L, Strome G, Marcy SM, Cherry JD, et al. [Infants and children with convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes following diphtheria-tetanus-pertussis immunization: follow-up evaluation](#). *Pediatrics*. 1988;81:789-94.
- Vermeer-de Bondt PE, Labadie J, Rümke HC. [Rate of recurrent collapse after vaccination with whole cell pertussis vaccine: follow-up study](#). *BMJ*. 1998;316:902-3.
- DuVernoy TS, Braun MM. [Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System \(VAERS\), 1996-1998](#). *Pediatrics*. 2000;106:E52.

Correspondência:

Reinaldo de Menezes Martins
 Av. Brasil, 4365, Bio-Manguinhos, Pavilhão Rocha Lima
 CEP 21040-900 – Rio de Janeiro, RJ
 Tel.: (21) 3882.9479
 Fax: (21) 2260.4727