

Fabiana Ramos Martin de Freitas

**Vigilância de Eventos Adversos Associados à Vacina DPT e
Preditores de Gravidade. Estado de São Paulo, 1984 – 2001.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Saúde Pública da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Saúde
Pública.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Eliseu Alves Waldman

São Paulo

2005

AGRADECIMENTOS

Os meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. ELISEU ALVES WALDMAN pela orientação prestada, incentivo, paciência e extremo envolvimento e dedicação que foram fundamentais na realização deste trabalho. Seu elevado grau de exigência foi dosado com muita compreensão e apoio, que possibilitaram um aprendizado de valor inestimável para minha vida profissional.

À Dr.^a HELENA KEICO SATO, co-orientadora informal, atual Diretora da Divisão de Imunização do CVE-SP e idealizadora do projeto, que com muito entusiasmo e confiança me apoiou desde o início e possibilitou a realização deste trabalho fornecendo todo o suporte necessário. Serei eternamente grata pela oportunidade concedida e pela contribuição com inúmeras sugestões e material bibliográfico que viabilizaram a concretização deste programa de mestrado.

À Dr.^a CLÉLIA MARIA SARMENTO DE SOUZA ARANDA, Diretora da Divisão de Imunização do CVE-SP no primeiro período do desenvolvimento desse trabalho, pelo apoio e confiança, sem os quais não teria sido possível realizar este estudo.

Ao Dr. CARLOS MAGNO FORTALEZA, Diretor do CVE-SP pela autorização concedida de realizar este trabalho junto à Divisão de Imunização.

À todos os profissionais da equipe da Divisão de Imunização do CVE-SP, que com muita paciência me ajudaram a entender o funcionamento do Sistema de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacina.

Às equipes estaduais e municipais que trabalham junto ao Programa Nacional de Imunização.

Ao Prof. Dr. EXPEDITO LUNA e Prof. Dr. GABRIEL OSELKA pelas sugestões e recomendações no período de qualificação.

Ao Prof. Dr. GABRIEL OSELKA e Prof. Dr. LUIS ANTÔNIO BASTOS CAMACHO pela revisão cuidadosa e sugestões no período de pré-banca.

À Dr.^a SANDRA ABRAHÃO, pelo incentivo e apoio constantes e por entender a importância da realização deste trabalho acadêmico na minha vida, viabilizando condições para que eu pudesse cursar as disciplinas e concluir este programa de mestrado.

A todos os meus colegas de trabalho, com os quais pude contar para dividir minhas tarefas nos momentos que precisei me ausentar para cursar as disciplinas e escrever a dissertação.

Dedico este trabalho

Ao meu filho Bruno, que é a alegria da minha vida e apesar da pouca idade compreendeu que os momentos de convívio e lazer que precisei sacrificar foram necessários para concluir este trabalho.

Ao meu marido Daniel que desde da época do colégio, quando nos conhecemos, tem sido a força que me apóia e me incentiva a concretizar meus sonhos e que pôde compreender e aceitar minha ausência durante o período do desenvolvimento deste trabalho de uma forma que vai muito além dos laços matrimoniais que nos unem.

À minha mãe Heloisa, que foi o meu primeiro e melhor exemplo de garra, coragem, perseverança e otimismo e sempre me ajudou a superar situações difíceis e vencer desafios.

Ao meu pai Salvador, que foi a pessoa que mais me incentivou a superar os meus limites e sempre me apoiou em todos os meus projetos.

Aos meus avós, Orcílio, Ernestina, Vergínia e Salvador, que sempre acreditaram em mim, incentivaram meus estudos e vibravam a cada conquista.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAEFISS	Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System
CDC	Centre for Disease Control and Prevention
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
DIR	Divisão Regional
DPT	Vacina tríplice bacteriana contra difteria, coqueluche e tétano
DPTa	Vacina tríplice bacteriana acelular contra difteria, coqueluche e tétano
EAPV	Eventos Adversos Pós-Vacinação
EAPV-DPT	Eventos Adversos Pós-Vacina DPT
EHH	Episódio Hipotônico-hiporresponsivo
EUVAX	The scientific and technical evaluation of vaccination programmes in the European Union
FDA	Food and Drug Administration
NCVIA	National Childhood Vaccine Injury Act
OMS	Organização Mundial da Saúde
PASNI	Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos
PNI	Programa Nacional de Imunização
SVEAPV	Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação
SI-EAPV	Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
VAERS	Vaccine Adverse Event Report System

Lista de Figuras

- Figura 1.** Taxas de casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT. **40**
Estado de São Paulo, 1984 a 2001
- Figura 2.** Distribuição da frequência de casos notificados de eventos adversos **41**
pós-vacina DPT segundo a gravidade e período de estudo Estado de
São Paulo, 1984-2001.
- Figura 3.** Incidência de casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT, **42**
segundo a gravidade e eventos mais frequentes. Estado de São Paulo,
1984-2001.
- Figura 4.** Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina **42**
DPT segundo hospitalização e período do estudo. Estado de São
Paulo, 1984-2001.
- Figura 5.** Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina **43**
DPT, segundo conduta. Estado de São Paulo 1984-2001.
- Figura 6.** Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina **44**
DPT, segundo evolução. Estado de São Paulo 1984-2001.
- Figura 7.** Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina **45**
DPT, por município. Estado de São Paulo, 1996-2001.
- Figura 8.** Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina **47**
DPT, mês a mês. Estado de São Paulo 1984-2001.
- Figura 9.** Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina **48**
DPT, por semana epidemiológica. Estado de São Paulo 1984-2001
- Figura 10.** Distribuição por semana epidemiológica dos casos de eventos **59**
adversos pós-vacina DPT relativos a seis lotes com mais de 50
notificações. Estado de São Paulo, 1984 a 2001.
- Figura 11.** Fluxograma do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós- **69**
Vacina DPT

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Distribuição do tipo de evento adverso pelo intervalo de tempo decorrido em horas entre o momento da aplicação da vacina DPT e a ocorrência do evento adverso. Estado de São Paulo. 1984-2001 **49**
- Tabela 2.** Eventos adversos associados à vacina DPT segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1984 - 1996. **51/52**
- Tabela 3.** Eventos adversos associados à vacina DPT segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1997 - 2001. **53**
- Tabela 4.** Características dos episódios hipotônico-hiporresponsivos e convulsões pós-vacina DPT nos períodos de vigência das duas definições de caso. Estado de São Paulo, 1984-2001. **54**
- Tabela 5.** Distribuição segundo sexo e idade em meses. Estado de São Paulo, 1984 -2001. **55**
- Tabela 6.** Distribuição segundo sexo e dose aplicada. Estado de São Paulo, 1984- 2001 **55**
- Tabela 7.** Distribuição dos 752 lotes de vacinas DPT associados a eventos adversos, segundo número de notificações, gravidade e definição de caso. Estado de São Paulo, 1984-2001. **57**
- Tabela 8.** Análise bivariada para preditores de gravidade de eventos adversos pós- vacina DPT no Estado de São Paulo, 1984-1996. **61**
- Tabela 9.** Modelo final da análise multivariada relativa a preditores de gravidade de eventos adversos pós-vacina DPT no Estado de São Paulo, 1984 -1996. **62**
- Tabela 10.** Análise bivariada para preditores de gravidade de eventos adversos pós -vacina DPT no Estado de São Paulo, 1997-2001. **63**
- Tabela 11.** Modelo final da análise multivariada relativa a preditores de gravidade de eventos adversos pós-vacina DPT no Estado de São Paulo, 1997 -2001. **64**

Sumário

Lista de Abreviaturas	05
Lista de Figuras	06
Lista de Tabelas	07
Resumo	09
Abstract	10
1 Introdução	11
2 Objetivos	34
2.1 Objetivo Geral	35
2.1.2 Objetivos Específicos	35
3 Material e Métodos	36
4 Resultados	43
5 Discussão	79
6 Conclusões	97
7 Referências	100
Anexos	111
Anexo 1 – Modelo atual da Ficha de Notificação de Eventos Adversos Pós-Vacinação	A-1
Anexo 2 – Primeiro modelo da Ficha de Notificação de Eventos Adversos Pós-Vacinação	A-2
Anexo 3 – Documento histórico da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica “ Prof. Alexandre Vranjac” - 1984	A-3
Anexo 4 – Documento histórico da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica “ Prof. Alexandre Vranjac” - 1984-1990	A-4
Anexo 5 – Segundo relatório preliminar sobre os eventos adversos pós –vacina DPT – lote 143470101/Berna no Estado de São Paulo. Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica “Professor Alexandre Vranjac” - 1996	A-5

Resumo**Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina DPT e preditores de gravidade. Estado de São Paulo 1984-2001.**

Objetivo: Descrever os eventos adversos pós-vacina DPT (EAPV-DPT) notificados no Estado de São Paulo entre 1984 a 2001; identificar preditores de gravidade desses eventos; avaliar o Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina DPT (SVEAPV-DPT).

Métodos: Estudo descritivo e exploratório de preditores de gravidade. A definição de caso adotada é do SVEAPV, sendo este também a fonte dos dados. A avaliação do SVEAPV-DPT foi efetuada segundo metodologia proposta pelo Center for Disease Control and Prevention.

Para identificação dos preditores usou-se a regressão logística não-condicional. **Resultados:** Foram identificados 6266 casos, dos quais 53% eram graves, 29,5% foram hospitalizados; os eventos mais frequentes foram: febre < 39,5°C, episódio hipotônico-hiporresponsivo, reação local e convulsão. Em cerca de 75% dos casos o evento ocorreu nas primeiras seis horas após a vacinação. Mostraram-se independentemente associadas à gravidade: o intervalo de tempo inferior a uma hora entre a aplicação da vacina e o evento (OR=2,1), primeira dose aplicada (OR=5,8), antecedentes neurológicos pessoais (OR=2,2) e familiares (OR=5,3). O sistema passivo de EAPV é simples, flexível, de baixa sensibilidade, porém útil, descrevendo diferentes tipos de EAPV, identificando lotes mais reatogênicos e oferecendo subsídios para a elaboração de normas técnicas. **Conclusões:** Apesar das limitações, os sistemas passivos de VEAPV constituem o principal instrumento para estudar a segurança de vacinas no período pós-licença, sendo porém recomendável a incorporação de novas metodologias, entre elas a de municípios e unidades sentinelas. Além disso, é recomendável a inclusão na pauta de discussão das revisões periódicas do calendário de imunizações, a introdução da vacina DPT acelular.

Palavras Chave: Vigilância, vacinas; vacina DPT, eventos adversos

Abstract

DPT Post Vaccine Adverse Events Surveillance and Seriousness Predictors. State of São Paulo 1984-2001. São Paulo, 2005.

Objective: Describe the DPT post vaccine adverse events (DPT- PVAE) notified in the state of São Paulo between 1984 and 2001; identify seriousness predictors of these events; evaluate the DPT Post Vaccine Adverse Events Vigilance System (DPT- PVAEVS). **Methods:** Descriptive and exploratory study of seriousness predictors. The case definition adopted was that of the PVAEVS, being it the data source as well. The evaluation of the DPT- PVAEVS was conducted according to the methodology proposed by the Centers for Disease Control and Prevention. To identify the predictors, non-conditional logistical regression was used. **Results:** 6266 cases were identified, of which 53% were serious, 29,5% were hospitalized; the most frequent events were: fever <39,5°C, hypotonic-hyporesponsive episode, local reaction and convulsion. In around 75% of the cases, the event occurred during the first six hours after vaccination. They were show to be independently associated to the gravity: the time interval inferior to one hour between the application of the vaccine and the event (OR=2,1), first dose administered (OR=5,8), personal (OR=2,2) and family (OR=5,3) neurological history. The PVAE passive system is simple, flexible, of low sensitivity, yet useful describing different types of PVAE, identifying reatogenic lots and offering subsidies to the elaboration of technical norms. **Conclusions:** Despite the limitations, the PVAE passive systems constitute the main instrument to study the safety of vaccines during the post license period. Nevertheless, the incorporation of new technologies is advisable, among which are municipalities and sentinel units. Besides this, it is advisable to include the introduction of the acellular DPT vaccine as a discussion point of the periodic reviews of the immunization calendar.

Key Words: Vigilance, vaccines; DPT vaccine, adverse events

1 INTRODUÇÃO

Introdução

O uso de produtos biológicos com a finalidade de prevenir doenças é antigo, um dos primeiros registros data do século VII da Era Cristã, segundo o qual na Índia praticava-se a ingestão de veneno de cobra com o objetivo de conferir proteção contra acidentes ofídicos. Nesse mesmo país, no século XVI, utilizava-se a inoculação do líquido extraído de lesões de pele de pessoas com varíola para proteger as pessoas contra essa doença (PLOTKIN SL e PLOTKIN SA 1994).

Na Inglaterra, em 1796, Edward Jenner demonstrou que a inoculação de líquido de lesões pustulares causadas pelo vírus da varíola bovina em humanos, quando inoculadas na pele de outro indivíduo, produzia uma lesão similar e induzia imunidade contra a varíola humana. Pasteur, no final do século XIX, de certa forma inspirado nas experiências de Jenner, consagrou o termo vacinação para designar a inoculação de agentes infecciosos ou seus derivados com finalidade preventiva (HENDERSON e FENNER 1994).

Durante os quase 90 anos decorridos entre o trabalho de Jenner e a primeira vacinação humana contra raiva, por Pasteur, foram desenvolvidas teorias sobre atenuação da virulência e a necessidade de revacinação. Data desse período a preocupação com a segurança dos procedimentos de vacinação em face da identificação de casos de sífilis transmitida no processo de inoculação da *vaccinia*. Até essa experiência de Pasteur, a aceitação da vacinação restringia-se ao seu uso em animais, pois a aplicação em humanos ainda era vista com cautela (PLOTKIN SL e PLOTKIN SA 1994).

No final do século XIX existiam poucas vacinas de uso em humanos, entre elas as vacinas contra a varíola, a raiva, o tifo, a peste e a cólera. Nessa época, já havia sido desenvolvida grande parte dos conceitos e métodos empregados na produção e aplicação de vacinas (LEVINE 1990).

No correr do século XX surgiram importantes inovações tecnológicas aplicadas ao desenvolvimento e produção de novas vacinas. Na década de 1930, temos a introdução da utilização do embrião de galinha para o isolamento de vírus, em substituição ao uso, com essa finalidade, de animais como furões e camundongos. Nos anos 40, Enders, Weller e Robbins introduzem a cultura celular com o mesmo objetivo (PLOTKIN SL e PLOTKIN SA 1994). No entanto, é no final do século que temos o desenvolvimento da biologia molecular e a incorporação das técnicas de engenharia genética para a produção de vacinas, constituindo indiscutível avanço na direção da padronização desses produtos, além de torná-los mais efetivos e seguros (BASCH 1994-b).

O Controle da Eficácia/Efetividade e da Segurança

O rápido e expressivo desenvolvimento das tecnologias médicas, abrangendo, além das vacinas, os medicamentos, as técnicas cirúrgicas e os procedimentos de diagnose, propiciou indiscutível avanço na prevenção, diagnóstico, controle e na terapêutica de doenças, criando condições para a diminuição de incapacidades, melhorando a qualidade e ampliando a expectativa de vida. Entretanto, o amplo uso dessas tecnologias torna necessária a aplicação de metodologias adequadas de avaliação da eficácia/efetividade e da segurança desses novos recursos (THACKER 1986; WALDMAN 1991).

Atualmente, em termos conceituais, as vacinas são definidas como produtos farmacêuticos que contém um ou mais agentes imunizantes em diversas formas biológicas. O produto final pode conter, além do agente imunizante, componentes originados dos meios de cultura ou da cultura de células utilizados no processo de produção, bem como conservantes, estabilizantes e antibióticos (WHO 2000-a). Apesar dos processos de produção e purificação terem atingido nos últimos anos elevado grau de qualidade, existe a possibilidade de efeitos indesejáveis, em virtude das vacinas serem constituídas por vários componentes biológicos e químicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998; WHO 2000-a).

À medida que a vacinação atua induzindo no indivíduo uma resposta imune, é plausível que determine também alguns efeitos colaterais indesejáveis. A incidência e a intensidade desses efeitos variam conforme as características do produto, da pessoa submetida à vacinação e do modo de administração. Grande parte desses efeitos é de caráter benigno e corresponde a distúrbios passageiros, como um leve desconforto que apresenta evolução autolimitada. Raramente, porém, podem ocorrer reações mais graves, levando ao comprometimento temporário ou determinando seqüelas e até mesmo o óbito. Nem sempre os mecanismos dessas reações são conhecidos (WHO 2000-a).

Com alguma freqüência, a medida que a necessidade de aumentar a segurança de uma vacina, implica numa diminuição de sua eficácia, portanto, nenhum produto biológico ou farmacêutico atinge níveis máximos de segurança e de eficácia (WHO 2000-a; CHEN e DESTEFANO 1998).

Em todo o mundo, à medida que o uso das vacinas foi sendo ampliado, cresceu a preocupação com sua segurança, custo-benefício e eficácia/efetividade, determinando a elaboração de normas e regulamentações para o desenvolvimento desses produtos, com critérios não somente para sua aprovação e registro, mas também com preceitos éticos na forma pela qual são levadas a efeito as pesquisas. Entre as exigências para o desenvolvimento de novos produtos, temos a necessidade de que as pesquisas cumpram duas etapas, uma de ensaios pré-clínicos e a segunda de ensaios clínicos (LEVINE 1990; WHO 2000-a).

Os ensaios pré-clínicos têm como objetivo avaliar a imunogenicidade e tolerância da vacina por meio de estudos *in vitro* e em animais de experimento. Caso os resultados sejam favoráveis, o novo produto passa a ser estudado em voluntários humanos por meio de ensaios clínicos, em três outras etapas conhecidas como Fase I, Fase II e Fase III (BEGG e MILLER 1990; HERRINGTON 1990; CLEMENS e STANTON 1990).

A Fase I dos estudos clínicos de vacinas inclui um pequeno número de voluntários sadios e permite a obtenção de informações preliminares de imunogenicidade da vacina por meio de testes laboratoriais que mensuram a imunidade humoral e/ou celular, assim como a avaliação do efeito dose-resposta e da excreção do agente, caso a vacina seja produzida a partir de agente vivo.

Na Fase II, os participantes continuam sendo voluntários sadios que não ultrapassam dezenas são analisados a imunogenicidade, os efeitos dose-resposta, a segurança, a excreção do agente e os efeitos adversos. Inclui também desafios com a inoculação do agente para se estimar o efeito protetor da vacinação.

Na Fase III, são desenvolvidos estudos de campo na população alvo, abrangendo de centenas a milhares de indivíduos. Nessa fase é analisada a segurança da vacina, a proteção contra a doença e marcadores de proteção (soroconversão). Estima-se também a eficácia/efetividade do produto, a duração da proteção conferida e observam-se eventos adversos mais freqüentes.

Apesar do rigor, os ensaios clínicos têm suas limitações em virtude do pequeno número de pessoas que são vacinadas, criando obstáculos para a identificação de reações adversas raras. Além disso, por questões éticas, os ensaios clínicos da fase pré-comercialização não incluem gestantes, idosos, crianças e indivíduos com alguma doença de base. Por esses motivos, somente a partir da comercialização e do uso mais amplo da nova vacina é possível identificar eventos adversos menos freqüentes e grupos de indivíduos mais vulneráveis a esses eventos (CLEMENS e STANTON 1990).

Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação

Uma vez aprovada a nova vacina, inicia-se a fase pós-comercialização e a partir desse momento a população é exposta à utilização do novo produto em condições que podem não ser as ideais. Pelas limitações citadas relativas aos ensaios clínicos das Fases I, II e III

desenvolvidos previamente ao seu registro, resulta a necessidade de identificação e investigação dos efeitos adversos associados à utilização da nova vacina e ainda não conhecidos.

Esta etapa, também chamada de fase IV, visa à investigação da proteção conferida pela vacina e a identificação de efeitos adversos associados ao seu uso em condições de rotina. O instrumento utilizado na Fase IV é a vigilância, que incorpora a metodologia originalmente desenvolvida com finalidade semelhante, porém voltada aos medicamentos e cuja denominação é farmacovigilância (ELLENBERG e BRAUN 2002; SMEETH et al 2002).

A farmacovigilância é definida como o instrumento de saúde pública aplicado à identificação, análise e compreensão de eventos adversos associados ao uso de medicamentos com a finalidade de identificar grupo e fatores de risco e propor as bases técnicas para a sua prevenção. De acordo com esse conceito, seus objetivos são os seguintes (WHO 2002-b):

- Aprimorar o atendimento ao paciente e a sua segurança em relação ao uso de medicamentos e toda intervenção médica e paramédica;
- Aprimorar o desempenho das atividades de Saúde Pública, com o objetivo de garantir a segurança em relação ao uso de medicamentos;
- Contribuir para a avaliação do benefício, dano, custo-efetividade e risco de medicamentos, encorajando o uso seguro e racional;
- Promover o entendimento, educação e treinamento clínico em farmacovigilância e sua comunicação efetiva ao público.

A farmacovigilância surge na década de 60 pelo impacto da epidemia de focomelia, uma má-formação congênita extremamente rara, que atingiu várias regiões do mundo e resultou da utilização da talidomida durante a gestação (LAPORTE e TOGNONI 1993; LENZ

1962). A partir desse evento, houve a introdução de sistemas de notificação de reações adversas associadas ao uso de medicamentos em vários países (WHO 2002-b).

Em 1955, portanto, antes da epidemia de focomelia, já havia sido descrita uma grande epidemia de poliomielite ocorrida nos EUA, associada ao uso de vacina produzida com poliovírus inativado. Tal evento ficou conhecido como o “Acidente de Cutter”, em função da denominação do laboratório produtor “Cutter Laboratories”. A investigação dessa epidemia concluiu que alguns lotes da vacina produzida pelo referido laboratório continham vírus parcialmente inativados, ou seja, com sua capacidade de infectar as pessoas (NATHANSON e LANGMUIR 1963). O interessante é que o “Acidente de Cutter” ocorreu após essa vacina ter sido testada com sucesso em um dos maiores ensaios clínicos da história, que envolveu cerca de 1.800.000 crianças (BRANDT 1978).

A vigilância de eventos adversos pós-vacinação é de especial importância, dado que as vacinas são aplicadas em população saudável ou assintomática com o objetivo de prevenir doenças. Portanto, a expectativa das pessoas com relação à sua segurança é bem mais alta do que em relação a agentes terapêuticos utilizados em pessoas doentes (THACKER 1986; ELLEMBERG e BRAUN 2002; CHEN 2004).

Por isso, enquanto que para medicamentos a incidência aceitável de reações adversas aceitável pode situar-se em 1:100, para vacinas muitas vezes é exigido que a incidência desses eventos seja igual ou inferior a 1:100.000 doses aplicadas (LANKINEN et al 2004).

Um aspecto que deve ser levado em conta na análise de eventos pós-vacinação diz respeito ao fato de que muitas anormalidades no desenvolvimento de uma criança são notadas pela primeira vez em momento que, muitas vezes, coincide com a idade em que as crianças são vacinadas, podendo levar a uma falsa associação entre os dois eventos (WARD 2000; SMEETH et al 2002). Por exemplo, a vacina MMR (tríplice viral) é aplicada logo após o

primeiro aniversário justamente quando os primeiros sinais de autismo são notados (SMEETH et al 2002).

A impressão de insegurança da população com relação às vacinas pode resultar em diminuição da adesão aos programas de controle de doenças, permitindo o ressurgimento de doenças que praticamente haviam perdido sua relevância em saúde pública (CHEN et al 1997; ELLENBERG e CHEN 1997; CHEN e DESTEFANO 1998; GANGAROSA et al 1998; SMEETH et al 2002).

Um exemplo foi o ressurgimento de coqueluche em vários países desenvolvidos devido à preocupação sobre a segurança da vacina DPT (tríplice bacteriana) associada ao componente *pertussis* (CHEN et al 1997; ELLENBERG e CHEN 1997; CHEN e DESTEFANO 1998; GANGAROSA et al 1998; SMEETH et al 2002).

Na década de 70, no Japão, Inglaterra e Suécia, a população sofreu influência da ampla publicidade das reações adversas associadas à vacinação contra a coqueluche. Como consequência, grande parte da população destes países deixou de ser vacinada e assistimos ao ressurgimento da doença, resultando em grandes epidemias (MORTIMER 1994-b, ANDRÉ 2003).

Tais exemplos ilustram a necessidade da existência de sistemas de vigilância de eventos adversos associados à vacinação que permitam identificar prontamente lotes de vacinas reatogênicos, eventos adversos não conhecidos, assim como preditores e grupos de risco para tais eventos, com a finalidade evitar a queda da adesão aos programas de vacinação em segmentos da população e de profissionais de saúde, com prejuízos previsíveis para a saúde pública (BEGG e MILLER 1990; CHEN et al 1997; WARD 2000; WHO 2002-a ; CDC 2003).

A Experiência em Diferentes Países

Em 1986, foi publicado nos Estados Unidos o “National Childhood Vaccine Injury Act” (NCVIA) que determinou que profissionais de saúde e fabricantes de vacinas deveriam notificar os eventos adversos que ocorressem após a administração de vacinas (ELLENBERG e CHEN 1997; SINGLETON 1999; CDC 2003). Inicialmente existiram dois sistemas de vigilância para esses eventos, um sob a responsabilidade do CDC (Center for Disease Control and Prevention) e o outro do FDA (Food and Drug Administration) (ELLENBERG e CHEN 1997; SINGLETON 1999).

Em 1990, deu-se a junção dos sistemas, dando origem ao VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), que é um sistema nacional de vigilância passiva que permite a rápida detecção de reações adversas que, sempre que necessário, são investigadas. Este sistema de vigilância ficou sob a responsabilidade do CDC (CDC 2003).

Os principais objetivos do VAERS são: detectar eventos adversos novos e/ou raros; monitorar o aumento na incidência de eventos conhecidos com a finalidade de identificar excesso em relação ao esperado; determinar os fatores de risco para tipos particulares de eventos adversos; identificar lotes de vacinas com aumento do número ou tipos de eventos adversos relatados e avaliar a segurança de novas vacinas (SINGLETON 1999; CDC 2003). Os dados gerados por esse sistema são utilizados para responder questões sobre segurança de vacinas e para documentar possíveis efeitos colaterais e reações adversas relacionadas à vacinação além de desenvolver recomendações para precauções e contra-indicações à vacinação (SINGLETON 1999; FDA 2002; CDC 2003).

O FDA, por sua vez, tem a atribuição de monitorar os lotes de vacinas associados a casos fatais e a eventos adversos graves. Se necessário, são conduzidas investigações para determinar se o lote continua a ser seguro ou se serão necessárias medidas adicionais, como por exemplo, seu recolhimento (FDA 2002).

No Canadá também existe um sistema de vigilância passivo de eventos adversos associados a vacinas. Este sistema, até recentemente denominado de VAAESS (Vaccine Associated Adverse Event Surveillance System), recebeu em maio de 2005 o nome de CAEFISS (Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System). Até 1987, a farmacovigilância e o sistema de vigilância de eventos adversos associados à vacinação formavam um único sistema, mas desde então houve a separação, ficando o último ligado à Divisão de Imunização (HEALTH CANADA 2005). Existe também um sistema ativo de vigilância para eventos adversos graves, para falhas de vacinação e algumas doenças infecciosas chamado IMPACT (Immunization Monitoring Program Active). Este sistema funciona por meio de um contrato entre a Sociedade Canadense de Pediatria e envolve uma rede de doze centros pediátricos localizados em vários pontos do país (HEALTH CANADA 2005).

Nos países da Europa ocidental os sistemas de vigilância de eventos adversos associados à vacinação ou sistemas de vacinovigilância são ainda muito heterogêneos, porém todos são passivos. Nenhum país possui definições de caso para reações adversas específicas associadas à vacinação. Há uma variação grande com relação à lista de eventos notificáveis e nem todos os países têm definição para eventos ou reações. A autoridade responsável pela vigilância de eventos adversos pós-vacinação é, na maioria dos países europeus, a agência regulatória de medicamentos, com exceção de Áustria, Suíça e Luxemburgo. Todos os países da União Européia encaminham as notificações à agência regulatória européia – European Medicines Evaluation Agency (EMEA) (LANKINEN et al 2004).

Uma equipe do projeto EUVAX (The Scientific and Technical Evaluation of Vaccination Programmes in the European Union), que é conduzido pela Comissão Européia (European Commission), realizou uma pesquisa entre 1999 e 2000 por meio de questionários enviados às autoridades responsáveis pelo programa de imunização e farmacovigilância em

todos os países da União Européia, da Suíça e da Noruega, somando 17 países ao todo. O resultado desta pesquisa mostrou que na maioria deles há uma legislação própria que regulamenta a notificação de eventos adversos associados à vacinação (LANKINEN et al 2004).

Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil

No Brasil, a produção de imunobiológicos para fins terapêuticos e profiláticos tem início já no final do século XIX, com a criação em nosso país dos primeiros Laboratórios de Saúde Pública. No entanto, até o início do Programa Nacional de Imunizações (PNI), a quantidade produzida era pouco expressiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998; FUNASA 2003).

A trajetória do PNI foi, sem dúvida, bem sucedida. No início dos anos 70 as coberturas de vacinação de rotina situavam-se em torno de 40%, porém, já na segunda metade da década de 1980 atingiam-se coberturas em patamares elevados, permitindo o controle ou mesmo a eliminação de doenças como é o caso da poliomielite (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998; FUNASA 2003).

Com a expansão do PNI, houve um considerável aumento na necessidade de imunobiológicos, e como a produção nacional não era suficiente para atender a demanda, o Ministério da Saúde criou em 1985 o Programa de Auto-Suficiência Nacional em Imunobiológicos (PASNI). Vários laboratórios do setor público fazem parte deste programa, entre eles: Instituto Butantã em São Paulo, Biomanguinhos/Fiocruz, Instituto Vital Brasil, Fundação Atauilho de Paiva no Rio de Janeiro e Instituto de Tecnologia no Paraná (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998).

Entre 1995 e 2000 foram aplicadas no Brasil 1,6 bilhões de doses de vacinas, das quais 75% eram produzidas no próprio país. As vacinas de rotina, entre menores de um ano, vêm alcançando no país coberturas muito elevadas, todas acima dos 90% (FUNASA 2003).

O Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Estado de São Paulo

Fundamentando-se em experiências de países desenvolvidos, em abril de 1984 foi implantado o Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Estado de São Paulo, através da Orientação Técnica inserida na Norma de Vacinação para o Estado de São Paulo. Este foi o primeiro sistema de vigilância de eventos adversos associados à vacinação do país e ficou sob a responsabilidade da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Inicialmente, seu objetivo era o de evitar a suspensão isolada e arbitrária da utilização de vacinas pelas unidades de saúde. Com o seu progressivo aprimoramento, os objetivos foram ampliados e passaram a ser os seguintes: conhecer, quantificar e analisar os eventos adversos às vacinas e orientar a investigação de casos suspeitos; detectar os lotes que apresentem elevada reatogenicidade; avaliar sob o aspecto clínico e epidemiológico o espectro reatogênico das vacinas em uso na população; detectar erros em procedimentos de vacinação; quantificar e analisar os eventos adversos associados à aplicação de uma nova vacina e manter a confiabilidade do Programa Estadual de imunização (Anexo 4).

O Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação

Em 1998, iniciou-se a implantação do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação, vinculado ao PNI e ao Centro Nacional de Epidemiologia. No mesmo ano, houve a publicação do Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação e do módulo para Capacitação em Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação; neste mesmo ano, esse sistema foi informatizado em todos os estados do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998).

Um dos eventos adversos associados à vacinação identificados e investigados por deste sistema e que por sua gravidade teve impacto internacional, foi referente à vacina contra

a febre amarela. O risco da reintrodução da febre amarela urbana no Brasil, em virtude do aumento de casos de transmissão silvestre da doença decorrente da maior atividade epizootica da doença, determinou em 1998 e 1999 a uma intensificação das atividades de vacinação em áreas de risco localizadas em vários pontos do país aumentando o risco da ocorrência de eventos adversos associados à vacina contra a febre amarela (GALLER et al 2001).

Em 1999 e 2000, ocorreram dois óbitos após a administração da vacina 17-DD contra a febre amarela, respectivamente, em Goiânia (GO) e em Americana (SP) (VASCONCELOS et al 2001). Nos dois casos fatais o quadro clínico era similar ao da febre amarela, incluindo hepatite e falência múltipla de órgãos. As duas vítimas haviam recebido vacinas de lotes diferentes e que foram administrados em milhares de pessoas sem nenhum relato de evento adverso grave (GALLER et al 2001). Os dois casos foram exaustivamente estudados com a participação de especialistas brasileiros e estrangeiros que associaram o vírus vacinal ao quadro apresentado pelas duas pessoas acometidas (VASCONCELOS et al 2001).

As investigações não detectaram mutações significativas no genoma viral, dos vírus isolados de ambos os óbitos. Estudos realizados em macacos rhesus, para avaliação de neurotropismo e viscerotropismo, utilizando-se as cepas recuperadas dos óbitos, os animais sobreviveram e não foram observadas alterações hematológicas ou bioquímicas significativas e nem a ocorrência do viscerotropismo. Por essas razões, as autoridades brasileiras admitiram que os dois casos de doença viscerotrópica parecida com a febre amarela causada pelo vírus selvagem estão relacionados a uma suscetibilidade individual que acarreta uma resposta idiossincrática ao vírus vacinal (CDC 2002).

Por meio de um sistema ativo de vigilância de eventos adversos pós-vacina, em 2001 mais dois casos fatais associados à vacina de febre amarela foram identificados em Minas Gerais e Rio Grande do Sul (STUCHINER et al 2004).

A vacina 17-DD contra a febre amarela foi considerada até recentemente uma das vacinas de vírus atenuado mais seguras, com poucos eventos adversos relatados (GALLER et al 2001; VASCONCELOS et al 2001; RABELLO et al 2002). Entretanto, a comunidade científica está re-avaliando a segurança desta vacina e revendo as estratégias de vacinação contra a febre amarela, pois desde 1996 estão ocorrendo casos de doença viscerotrópica e neotrópica associados a esta vacina em vários países como: Estados Unidos, Brasil e Austrália, (STUCHINER et al 2004, KHROMAVA et al 2005).

A Vacina contra a difteria, coqueluche e tétano (DPT)

Os toxóides diftérico e tetânico, obtidos através da inativação química de suas toxinas, assim como a vacina contra coqueluche, obtida a partir suspensão da bactéria *Bordetella Pertussis* inativada, são usados desde o início do século XX, de forma isolada. Em meados dos anos 40, esses antígenos adsorvidos em hidróxido ou fosfato de alumínio passam a ser aplicados de forma combinada, compondo a primeira vacina contra difteria, coqueluche e tétano – a tríplice bacteriana ou DPT de célula inteira (MORTIMER 1994-a; MORTIMER 1994-b; WASSILAK et al 1994).

Entre as décadas de 40 e 50 a vacina passa a ser disponível na maioria dos países desenvolvidos (HEWLETT e CHERRY 1990). A partir da década de 80, alguns países começaram a utilizar a vacina tríplice acelular (DPTa), que é produzida através de componentes da *Bordetella Pertussis* purificados e apresenta menor risco de ocorrência de eventos adversos (HEWLETT e CHERRY 1990; MORTIMER 1994-b; LOPEZ e BLUMBERG 1997; WHO 2003-c).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a vacinação com a DPT na sexta, décima e décima quarta semanas de vida e uma dose de reforço entre os 18 meses e os seis anos de idade. Entretanto, esses esquemas podem variar em diferentes países. Recomenda

ainda a referida organização internacional que sempre que houver recursos deve ser indicado um segundo reforço da vacina DPT (WHO 2003-c).

No Brasil, o esquema básico desta vacina inclui três doses, sendo a primeira recomendada a partir dos dois meses de vida. O intervalo entre as doses deve ser de pelo menos trinta dias, sendo que o intervalo ideal é de dois meses. Recomenda-se aplicar as três doses no primeiro ano de vida. O primeiro reforço deve ser aplicado no prazo de seis a doze meses após a terceira dose (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2001; CVE 2002-b). No calendário de vacinação do Estado de São Paulo, é recomendado um segundo reforço aos cinco ou seis anos de idade (CVE 2002-b).

A vacina DTP pode ser aplicada com segurança em crianças com até seis anos e onze meses; acima dos sete anos deve-se utilizar a vacina tipo dupla adulto (dT). Como existe uma diminuição da imunidade conferida pela vacina, é recomendada uma dose de reforço a cada 10 anos (CVE 2002-b; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002-a).

As contra-indicações principais da vacina DPT são: episódio hipotônico-hiporresponsivo, convulsão, reações de hipersensibilidade até duas após a aplicação da vacina e encefalopatia. Febre (temperatura axilar) mesmo acima de 39,5°C e choro persistente são eventos que não contra-indicam doses subseqüentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998).

A partir de 2002 foi introduzida pelo Ministério da Saúde, a vacina combinada contra difteria, coqueluche, tétano e *Hemophilus influenzae* tipo b, também conhecida como DPT + Hib ou vacina tetravalente, no esquema de imunização de rotina. Essa vacina deve ser utilizada apenas em crianças menores de um ano de idade no esquema básico de vacinação (CVE 2002-a; Ministério da Saúde 2002-a).

Eventos adversos associados à vacina DPT de célula inteira e à vacina DPT acelular (DPTa)

O uso da vacina DPT convencional ou de célula inteira teve e ainda tem um papel muito importante no controle do tétano, difteria e coqueluche (MORTIMER 1994-b, GANGAROSA et al 1998; WHO 2003-c). Segundo a OMS, atualmente 80% das crianças em todo o mundo estão vacinadas contra essas três doenças, sendo que a maioria delas recebeu a vacina DPT de célula inteira (WHO 2003-c).

Os toxóides diftérico e tetânico podem estar associados a eventos adversos, porém frequentemente são leves, manifestando-se como reações locais, febre e mal-estar. Muito raramente podem ocorrer reações mais graves, como urticária generalizada e reações anafiláticas (MORTIMER 1994-b; WHO 2000-b). Por isso, a incidência de eventos adversos com o uso da vacina dupla contra difteria e tétano (DT) é menor do que a verificada na aplicação da vacina DPT de célula inteira, cuja única diferença é a presença do componente pertussis constituída pela *B. Pertussis* inativada, a quem são frequentemente atribuídos os eventos adversos associados à vacina DPT de célula inteira (CODY et al 1981; HEWLETT e CHERRY 1990; WHO 2000-b).

Os principais eventos adversos que podem estar associados à vacina DPT ocorrem geralmente nas primeiras 48 horas após a sua aplicação (CODY et al 1981; CDC 1996; WHO 2000-b). As reações locais são as mais comumente associadas à vacina DPT de célula inteira, destacando-se entre elas, a dor, edema e eritema no local da aplicação, que ocorrem em aproximadamente 40% das doses aplicadas (CODY et al 1981; BARAFF et al 1984, 1989; CDC 1996). Em alguns casos pode ocorrer a formação de um nódulo no local da aplicação que permanece por algumas semanas. Muito raramente (seis a dez casos por milhão de doses administradas) pode ocorrer abscesso estéril (CDC 1996; WHO 2000-b).

As reações sistêmicas mais comuns são: febre maior ou igual a 38°C e irritabilidade que ocorrem em aproximadamente 50% das doses aplicadas. Outras reações sistêmicas mais leves incluem: sonolência, perda do apetite e vômito, cujas frequências aproximadas são, respectivamente, 33% 20% e 7 % das doses aplicadas. O choro persistente inconsolável, com duração maior ou igual a três horas, ocorre mais raramente, em 1% das doses aplicadas e normalmente está associado à dor. Temperatura maior ou igual a 40,5°C ocorre em 0,3% das crianças vacinadas (CODY et al 1981; BARAFF et al 1989; CDC 1996). É importante considerar que a diferença nos métodos de medida de temperatura (retal versus axilar) podem afetar a comparabilidade dos dados nos diferentes trabalhos.

Dentre as manifestações sistêmicas mais graves estão a síndrome ou episódio hipotônico-hiporresponsivo, a convulsão, a encefalopatia e as reações anafiláticas. Felizmente estas reações são muito raras (CODY et al 1981; BARAFF et al 1988; MORTIMER 1994-b; CDC 1996).

Segundo Cody e colaboradores (1981), a convulsão associada ou não à febre e o episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) ocorrem na frequência 1/1750 doses aplicadas, ou 57/100.000 doses aplicadas.

O episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) tem sido muito estudado ao longo dos anos e alguns trabalhos mostram que sua incidência pós-vacina DPT de célula inteira varia de 36 a 250 a cada 100.000 doses aplicadas. Existem relatos de EHH após administração de vacinas contra hepatite B, *Haemophilus influenzae* tipo B, difteria e tétano. Entretanto, a grande maioria dos casos ocorre quando o componente *pertussis* está presente (BONHOEFFER et al 2004). Esse evento caracteriza-se por instalação súbita de quadro clínico constituído por palidez ou cianose, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência de resposta a estímulos, manifestando-se em até 48 horas após a aplicação da vacina (BONHOEFFER et al 2004). A duração do evento pode ser curta, mas

geralmente dura mais que 30 minutos. A criança recupera-se espontânea e completamente sem seqüelas, contudo pode permanecer sonolenta por 24 a 48 horas (MORTIMER 1994-b; GOODWIN et al 1999).

As reações anafiláticas são ainda mais raras (2/100.000 doses aplicadas). As convulsões geralmente aparecem nas primeiras 72 horas após aplicação da vacina e são mais freqüentes em crianças que tenham antecedentes pessoais ou familiares de convulsão (STETLER et al 1985; LIVENGOOD et al 1989).

Existem também relatos de eventos neurológicos graves associados à vacina, como convulsão de duração prolongada e encefalopatia. Entretanto, não existem provas convincentes da existência de uma relação causal (GALE et al 1994; CDC 1996; WHO 2003-c). O termo “encefalopatia aguda” é utilizado para caracterizar quadro de disfunção cerebral difusa com duração superior a 24 horas. Considera-se que a encefalopatia aguda seja associada à DPT quando ocorre em até sete dias após a aplicação da vacina e caracteriza-se pela presença de, ao menos, duas das seguintes manifestações:

- Convulsões.;
- Alteração profunda no nível de consciência, com duração de um dia ou mais; e
- Nítida alteração do comportamento, que persiste por um dia ou mais (GALE et al 1994).

Este quadro, assim caracterizado, é muito raro. A freqüência estimada desse evento varia de zero a 10,5 casos por um milhão de doses aplicadas (GALE et al 1994; CDC 1996). Embora alguns trabalhos indiquem um pequeno risco do desenvolvimento de encefalopatia aguda após a imunização com a vacina DPT (WENTZ et al 1991, CDC 1996, WHO 2003-c), estudos conduzidos por várias associações pediátricas de países como Canadá, Estados Unidos, Austrália e Reino Unido não demonstraram relação causal entre a vacina DPT e lesão cerebral permanente (MORTIMER 1994-b; CDC 1996; WHO 2000-b; WHO 2003-c).

Não há evidências de que a DPT possa causar anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica, Síndrome de Reye, autismo ou morte súbita do recém-nascido (MORTIMER 1994-b; CDC 1996; WHO 2000-b). Entretanto, a percepção da reatogenicidade da vacina DPT de célula inteira limitou seu uso em alguns países, deixando inclusive de ser recomendada nos esquemas básicos de imunização da infância em alguns deles (HEWLETT e CHERRY 1990; MORTIMER 1994-b; GANGAROSA et al 1998; SATO e SATO 1999; WHO 2003-c).

O primeiro estudo associando a vacina de coqueluche a eventos adversos com manifestação neurológica foi publicado em 1933 (MADSEN 1933). Apesar desse inconveniente, durante décadas a vacina contra a coqueluche foi amplamente usada em virtude da elevada incidência e gravidade dessa doença, especialmente entre lactentes. À medida que a coqueluche foi controlada, tornando-se rara, a atenção foi voltada aos eventos adversos, ainda que muitas vezes não estivessem associados à vacina (HEWLETT e CHERRY 1990; MORTIMER 1994-b; GANGAROSA et al 1998; WHO 2003-c).

Como consequência, os anos 70 foram marcados por movimentos contra a utilização dessa vacina em vários países desenvolvidos, como Japão, Suécia, Reino Unido, Alemanha, Austrália e Itália (GANGAROSA et al 1998, ANDRÉ 2003). Os efeitos desses movimentos nestes países determinaram uma menor adesão aos programas de vacinação, com repercussões sentidas algum tempo depois, com a ocorrência de surtos de coqueluche e vários casos de morte associados à doença (GANGAROSA et al 1998, WHO 2003-c).

No Japão, a vacina DPT de célula inteira foi introduzida oficialmente no calendário de vacinação em 1968. Entre 1971 e 1973, a incidência da coqueluche já havia declinado significativamente, no entanto, em 1974, houve dois casos fatais associados à vacina DPT. Tal fato levou às autoridades japonesas a suspenderem temporariamente a sua aplicação em 1975.

Além disso, a idade preconizada para a aplicação da primeira dose passou de três meses da para os dois anos de idade.

A partir desse episódio, a aceitação da vacina pelos pediatras e pelos pais caiu muito, sendo que, em 1976, apenas 10% das crianças foram vacinadas. Como consequência, a incidência da coqueluche aumentou consideravelmente. Em 1979, a taxa de incidência foi 11,3/100.000 habitantes, com o registro de 13.000 casos e 41 mortes associadas à doença (GANGAROSA et al 1998, SATO e SATO 1999).

Esses fatos contribuíram para que o Japão iniciasse o desenvolvimento de uma vacina menos reatogênica contra a coqueluche, a vacina DPT acelular (DPTa), a fim de aumentar a sua aceitação pelo público (HEWLETT e CHERRY 1990; GANGAROSA et al 1998; MORTIMER 1994-b; SATO e SATO 1999).

A vacina DPT de célula inteira contém vários componentes, sendo que alguns deles não são responsáveis pela imunogenicidade, mas são reatogênicos. A vacina acelular deveria conter componentes conhecidos da *B. pertussis*, em quantidades equivalentes, a fim de promover uma eficácia comparável com a DPT de célula inteira, porém com menor índice de eventos adversos (HEWLETT e CHERRY 1990, MORTIMER 1994-b, LOPEZ e BLUMBERG 1997).

Em 1981, a vacina DPT acelular substituiu a vacina DPT de célula inteira no calendário de vacinação japonês, elevando o índice de aceitabilidade para mais de 80% em 1982 (SATO e SATO 1999). Seis fabricantes obtiveram licença para comercializar a vacina, e a sua composição conforme o fabricante variava tanto nos tipos quanto na quantidade de antígenos empregados. Todas elas continham toxina *pertussis* inativada (principal componente antigênico) e hemaglutinina filamentosa. Algumas continham ainda outros componentes adicionais da *B. pertusis* (MORTIMER 1994-b).

Estudos epidemiológicos mostraram que essas vacinas acelulares de primeira geração foram eficazes na proteção contra a coqueluche entre crianças acima de dois anos de idade, época preconizada para a aplicação da primeira dose, e a reatogenicidade observada foi menor quando comparada à vacina DPT de célula inteira (HEWLETT e CHERRY 1990; MORTIMER 1994-b).

Em 1989, a DPT acelular passou a ser recomendada no Japão para crianças a partir dos três meses de idade (SATO e SATO 1999; WHO 2003-c). Os resultados animadores da experiência japonesa estimularam vários países a avaliar e desenvolver outras vacinas acelulares (MORTIMER 1994-b). Ainda não existe consenso a respeito da composição de uma vacina acelular ideal, mas aquelas com múltiplos antígenos teoricamente têm vantagens sobre as outras porque induzem uma resposta imune contra vários fatores de virulência, aumentando, dessa forma, sua eficácia. Por outro lado, uma quantidade menor de antígenos reduz o potencial reatogênico (LOPEZ e BLUMBERG 1997; GANAGAROSA et al 1998).

Atualmente, todas as vacinas DPT acelulares contêm a toxina *pertussis* inativada, que quase sempre está combinada com a hemaglutinina filamentosa. Algumas contêm ainda pertactina e antígenos fimbriais. A duração da proteção da vacina DPT acelular ainda não foi estabelecida; não se sabe se é a mesma da DPT de célula inteira (LOPEZ e BLUMBERG 1997, WHO 2003-c).

Apesar disso, a vacina DPT acelular faz parte agora dos calendários de programas nacionais de imunização de vários países que tiveram a utilização da vacina contra coqueluche suspensa devido à preocupação com os eventos adversos. Neste sentido, a vacina DPT acelular contribuiu significativamente para aumentar a aceitação pública da vacina contra coqueluche nos países afetados pelos movimentos antivacina da década de 70 (GUSTAFSSON et al 1996; LOPEZ e BLUMBERG 1997; GANGAROSA et al 1998; SATO e SATO 1999; WHO 2003-c)

Estudos realizados em vários países indicam que as vacinas DPT acelulares apresentaram menor incidência de reações adversas, especialmente: febre alta, convulsão e episódio hipotônico-hiporresponsivo, quando comparadas às vacinas DPT de célula inteira (DECKER et al 1995; GRECO et al 1996; GUSTAFSSON et al 1996; ROSENTHAL et al 1996; GANGAROSA et al 1998; SATO e SATO 1999). Segundo a OMS, as vacinas que contêm o componente pertussis acelular causam os mesmos efeitos adversos que as vacinas que contêm componente pertussis de célula inteira, porém são menos frequentes (WHO 2000-b).

Com o sucesso do PNI houve no Brasil expressivo declínio da morbi-mortalidade por doenças passíveis de prevenção por vacinas (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998). A exemplo do que aconteceu com países desenvolvidos, ao atingir o controle ou a eliminação dessas doenças, a população tende a diminuir a percepção de seus riscos e a atenção passa a ser voltada aos eventos adversos pós-imunização (GANGAROSA et al 1998; CHEN e DESTEFANO 1998; ELLENBERG e CHEN 1997). Desta forma, o sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação é de extrema importância para garantir o contínuo sucesso do Programa Nacional de Imunização (PNI) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998).

Consideramos relevante o desenvolvimento de um estudo a respeito de eventos adversos associados à vacina DPT, no Estado de São Paulo, assim como a análise do desempenho do sistema de vigilância desses eventos, primeiro porque o Estado de São Paulo possui o mais antigo sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação do país, e segundo porque a vacina DPT está associada a grande parte das notificações recebidas durante mais de 20 anos de existência deste sistema de vigilância.

O período de estudo escolhido foi o de 1984, ano da criação do sistema de vigilância no Estado de São Paulo, até 2001 porque a partir de 2002, passou a ser utilizada na rede

pública a vacina combinada contra difteria, coqueluche, tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b (DPT + Hib), também chamada de vacina Tetravalente (CVE 2002-a). A análise das informações obtidas por meio de sistemas de vigilância de eventos adversos pós-vacinação torna possível a divulgação de informações consistentes para profissionais de saúde e para o público em geral e também contribui para o aperfeiçoamento das estratégias de vacinações e do próprio sistema de vigilância (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998).

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Descrever as principais características dos eventos adversos pós-vacina tríplice bacteriana (DPT) notificados no Estado de São Paulo entre 1984 a 2001, identificar preditores de formas graves desses eventos e analisar alguns indicadores do desempenho do sistema de vigilância para eventos adversos desenvolvidos pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Analisar os dados relativos aos principais eventos adversos pós-vacina DPT identificados no Estado de São Paulo pelo sistema de vigilância, no período de 1984 a 2001.
- 2- Identificar preditores de eventos adversos pós-vacina DPT de maior gravidade, identificados no Estado de São Paulo pelo sistema de vigilância, no período de 1984 a 2001.
- 3- Descrever os componentes e analisar alguns indicadores do desempenho do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT do Estado de São Paulo.

3 METODOLOGIA

Materiais e Métodos

Características da área e população de estudo

Área de Estudo

O Estado de São Paulo, localizado na Região Sudeste do Brasil possui um território de 248.600 km², com população estimada para 2003 em 38.718.301 habitantes, dos quais cerca de 3.300.000 são menores de cinco anos (BRASIL 2000). Até o início dos anos 70 o Estado de São Paulo apresentava taxas muito elevadas de morbi-mortalidade por doenças passíveis de prevenção por vacinas, o sarampo situava-se entre as principais causas de mortalidade na infância, enquanto que o tétano neonatal e acidental, a difteria e a coqueluche ainda apresentavam relevância em saúde pública. Com a implementação do Programa Nacional de imunizações, especialmente a partir da segunda metade da década de 1980, esse grupo de doenças praticamente desaparece do rol de causas de adoecimento e morte entre crianças desse estado (CIS-SP 1979; BRASIL 1992).

População de Estudo

A população de estudo é composta por crianças de dois meses até seis anos e onze meses de idade que receberam, tanto na rede pública como particular, pelo menos uma dose da vacina DPT (difteria, coqueluche e tétano) no Estado da São Paulo entre 1984 e 2001.

Definição de caso

Foram consideradas duas definições de caso, uma para o período de 1984 a 1996 e outra de 1997 a 2001. No primeiro período, definimos como casos de eventos adversos pós-vacina DPT (EAPV-DPT), crianças menores de 7 anos de idade que após receber qualquer dose da vacina DPT no Estado de São Paulo, tenha apresentado algum evento adverso nas primeiras 72 horas após a aplicação da vacina ou quadro de encefalopatia, púrpura ou manifestações no local da aplicação até sete dias após a vacinação. Para o segundo período, foram excluídos da definição de caso os eventos adversos pós-vacina DPT mais leves como reações locais. Considerando que o episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) pode ser confundido com vários eventos, entre eles, a síncope e a convulsão (BLUMBERG et al 1993),

sempre que um caso de EAPV-DPT notificado assinalasse EHH e convulsão num mesmo paciente, apenas a convulsão foi registrada como evento adverso.

Critérios de inclusão

Casos EAPV-DPT notificados por profissional de saúde ou pela unidade de assistência (posto de saúde, hospital, clínica ou consultório particular e ambulatório) mediante o preenchimento, de forma legível e consistente, da Ficha de Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinais e cujo paciente tenha recebido a vacina em qualquer um dos municípios do Estado de São Paulo.

Critério de exclusão

Foram excluídos do estudo os casos cujas Fichas de Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinais não continham informações mínimas para análise, tais como: nome da vacina, tipo de evento adverso apresentado, identificação da fonte de notificação e da unidade de notificação, bem como data de aplicação da vacina sob suspeita. Também foram excluídos casos que não apresentavam consistência temporal entre a aplicação da vacina e o início das primeiras manifestações, tomando-se como base o Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998).

Delineamento do estudo

Desenvolvemos um estudo descritivo complementado por análise multivariada para a identificação de preditores de formas graves de eventos adversos associados à vacinação com DPT em que a unidade da análise foi o indivíduo.

Fonte de dados

Todos os dados relativos às notificações de EAPV-DPT, assim como o número total de doses aplicadas de vacina DPT utilizados como denominador para os cálculos de taxas de reações adversas foram obtidos junto ao sistema de vigilância passiva da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Variáveis de estudo

Foram analisadas as variáveis demográficas (sexo, idade), relativas ao tempo (data da aplicação da vacina, semana epidemiológica, mês e ano de ocorrência do evento adverso e intervalo entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento adverso), ao espaço (distribuição dos casos segundo município em que ocorreu a vacinação), às características dos eventos adversos e suas conseqüências (tipos de eventos adversos notificados, gravidade do evento, conduta e evolução), antecedentes neurológicos pessoais e familiares, e relativos à vacina (especificação do lote de vacina).

Organização e manejo do banco de dados

Os dados referentes ao período de 1984 a 1997, obtidos junto a Divisão de Imunizações do CVE, estavam armazenados eletronicamente utilizando o *software* Epi-Info. De 1998 até o final do período de estudo, os dados estavam armazenados eletronicamente num *software* especialmente desenvolvido com a finalidade de implantar um novo sistema de informações para casos notificados de eventos adversos pós-vacina, que seguia uma padronização implantada em todo o país pelo Ministério da Saúde cuja denominação é Sistema de Informações dos Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). Este sistema, a partir de 1998, passa a ser utilizado por todos os Centros Estaduais de Vigilância. A revisão das fichas de notificação recebidas das diferentes unidades e a digitação dos casos confirmados no banco de dados do referido sistema é de responsabilidade dos Centros Estaduais de Vigilância.

Os dados referentes ao período de 1984 a 1991 e de 1993 a 1995 estavam armazenados em um único banco para cada um desses períodos, enquanto que os dados referentes a 1997 e 1998 estavam armazenados em bancos separados, todos porém no programa Epi-Info.

Os dados referentes aos anos de 1992 e 1996 não estavam disponíveis no formato eletrônico, tendo sido necessária a sua digitação a partir de fichas de notificação micro filmadas. Como as fichas do ano de 1992 não foram, em grande parte, encontradas, optou-se pela exclusão desse ano do período de estudo para evitarmos possíveis inconsistências na análise dos dados.

Os dados referentes ao período de 1999 a 2001 estavam num único banco armazenados no formato SI-EAPV, porém como somente parcialmente digitados, a responsável por esta pesquisa completou o registro tomando como fonte as fichas originais de notificação. As informações desse banco foram convertidas para o Epi-Info a fim de tornar possível a padronização dos bancos e análise das informações.

Procedeu-se então a conversão de todos os bancos originais, já então em Epi-Info, para o *software* estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) pela sua simplicidade de sua aplicação no processo de padronização de variáveis.

Uma vez que as variáveis existentes nos bancos originais não obedeciam aos mesmos critérios quanto ao nome, tipo e categorização das variáveis, procedemos a padronização de todas as variáveis que entrariam na análise final, para em seguida, promovermos a fusão de todos os dados em um único banco. Antes dessa última etapa, realizou-se rigorosa análise da consistência de todas as variáveis, com eliminação das duplicidades de casos, bem como a eliminação dos pacientes que não preenchiam os critérios das definições de caso utilizadas nesta pesquisa.

Concluída a análise de consistência e o processo de padronização das variáveis de todos os bancos originais, segundo o tipo e categorização, criamos um único banco para o período de interesse, ou seja, de 1984 a 2001.

Análise dos dados

Os dados analisados constituem o componente relativo aos eventos adversos pós-vacina DPT do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação do Estado de São Paulo. A análise descritiva dos dados foi feita segundo os caracteres epidemiológicos referentes à pessoa, tempo e espaço. Foram construídas séries históricas das taxas de notificação de eventos adversos pós-vacina DPT, onde o numerador foi constituído pelo número de casos de eventos adversos e o denominador o número de doses aplicadas. Essas séries históricas foram construídas para o estado como um todo.

Tomando como fundamento critérios aceitos por vários pesquisadores (CDC 2003; WHO 2004; HEALTH CANADA 2005), foi criada uma variável que registrasse os eventos classificados como graves e não-graves. De acordo com os critérios adotados, foram classificados como eventos graves aqueles que resultaram em óbito ou hospitalização por mais de 12 horas, independente do tipo de evento apresentado e mais os seguintes eventos: Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo (EHH), convulsão, encefalopatia, assim como púrpura e/ou reação de hipersensibilidade apresentadas até duas horas após a aplicação da vacina.

Para a análise visando a identificação de preditores da evolução do evento adverso, tomamos com variável dependente aquela que expressa o desfecho por meio da classificação de gravidade adotada e como variáveis independentes: o sexo, idade, tempo entre a aplicação da vacina e o início da reação adversa, a dose aplicada, a reatogenicidade do lote expresso pelo número de casos notificados e antecedentes neurológicos pessoais e familiares. A existência de associação entre formas graves de EAPV-DPT e as exposições de interesse foi investigada pelas estimativas não ajustadas e ajustadas da *odds ratio*, com os respectivos intervalos de 95% de confiança, usando regressão logística não condicional. A significância estatística das variáveis nos modelos foi avaliada pelo teste de razão de verossimilhança (CLAYTON e HILLS, 1996).

Análise do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina DPT (SVEAPV-DT)

A análise do sistema foi efetuada segundo metodologia proposta pelo CDC (2001), que prevê inicialmente a avaliação da magnitude do problema em saúde pública e a descrição dos componentes do sistema: objetivos, definição de caso, população alvo, fontes de informação, tipo de vigilância (ativa ou passiva), análise e disseminação das informações.

Em seguida foram analisados os seguintes indicadores qualitativos de desempenho: utilidade, simplicidade, flexibilidade, aceitabilidade e sensibilidade; e um indicador quantitativo de desempenho, a oportunidade (CDC 2001).

Considerações Sobre Questões Éticas da Pesquisa

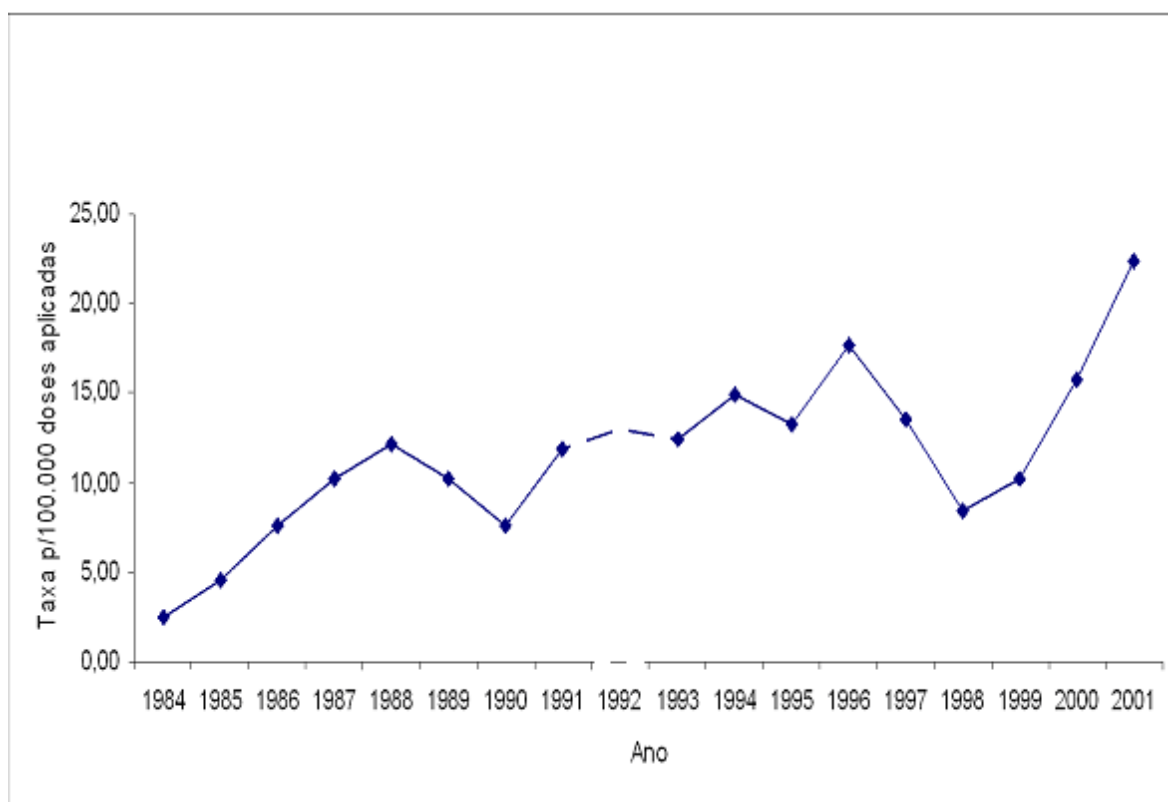
A pesquisa observa as recomendações da Resolução nº 196 de 10/10/96 - Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. O estudo foi realizado com fundamento em análise de dados secundários referentes às informações de rotina da vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT do Centro de Vigilância Epidemiológica Alexandre Vranjac, SP. Nenhuma informação que permita identificar as pessoas incluídas no estudo será divulgada, de forma a garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos da pesquisa, utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa. Previamente ao seu desenvolvimento, esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

4 RESULTADOS

Características relativas aos eventos adversos pós-vacina DPT

No período de 1984 a 2001, excluído o ano de 1992 cujos dados não estão disponíveis, houve 7213 notificações de pacientes apresentando eventos adversos pós-vacina DPT (EAPV-DPT) no Estado de São Paulo, sendo que desse total, 6266 preencheram as condições da definição de caso. Desses, 44,4% eram do sexo feminino e 55,6% do masculino, a mediana e a média das idades foram de, respectivamente, cinco e 11,9 meses. De acordo com informações administrativas, nesse mesmo período foram aplicadas 54.204.325 doses de vacina DPT.

O número médio de casos notificados por ano no período foi de 369, sendo que nos últimos cinco anos do período de interesse, a média atingiu 476 EAPV-DPT por ano. As taxas de casos notificados para o período de interesse são apresentadas na Figura 1.



Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Figura 1: Taxas de casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT. Estado de São Paulo, 1984 a 2001.

Observação: Os dados referentes ao ano de 1992 não eram disponíveis.

De acordo com o critério de classificação dos casos em graves e não-graves estabelecidos para esta pesquisa, observamos que 53% eram graves (3340/6266) e 47% não-graves (2926/6266). No entanto, analisando essas características para os períodos de 1984 a 1996 e de 1997 a 2001, quando foram aplicadas definições de casos distintas, a proporção de casos graves foi de, respectivamente, 32,0% (1246/3887) 88,0% (2094/2379), conforme mostra a Figura 2:

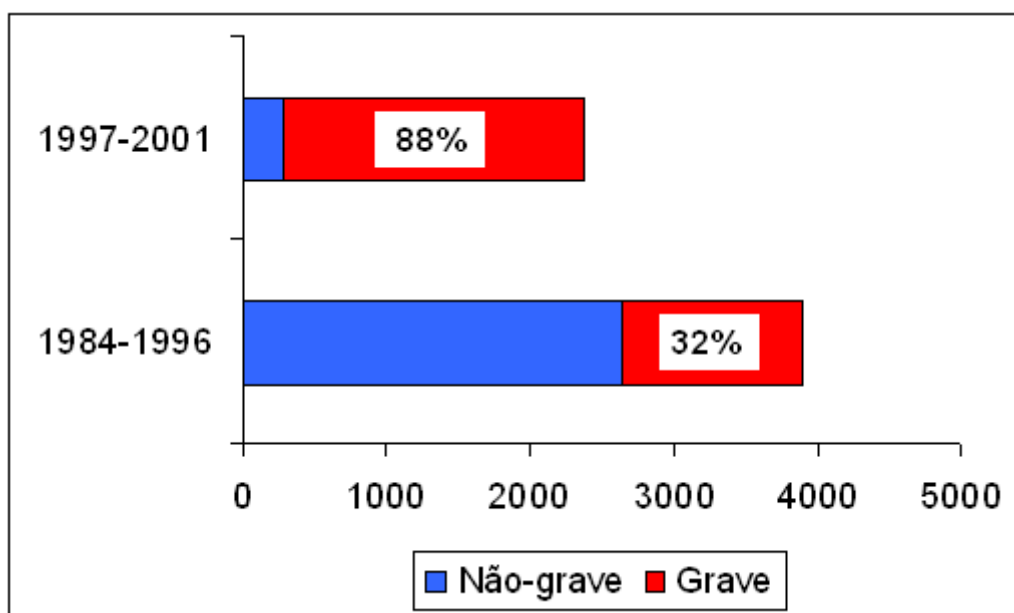
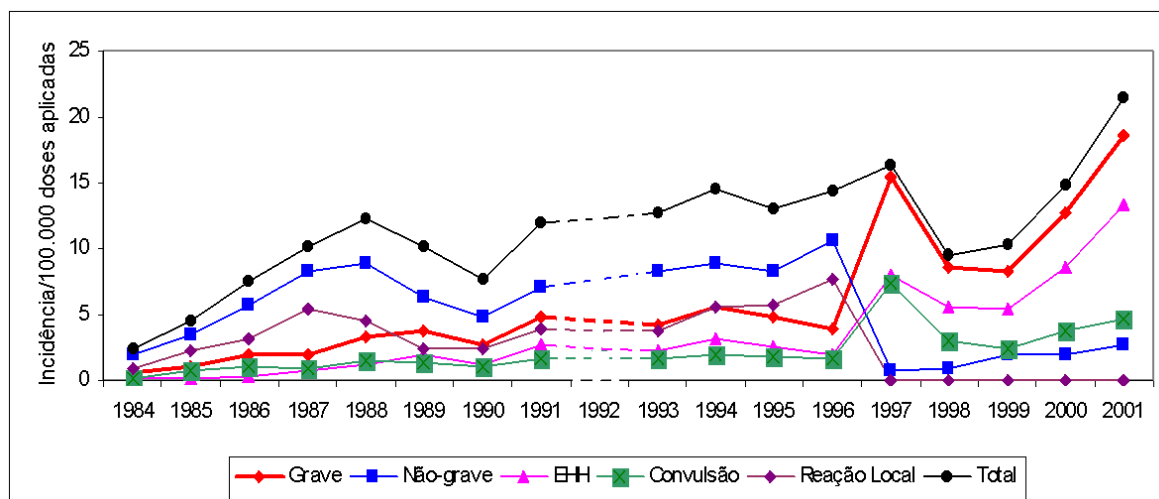


Figura 2: Distribuição da frequência de casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT, segundo a gravidade e período de estudo. Estado de São Paulo, 1984-2001.

As taxas de casos notificados de EAPV-DPT por 100.000 doses aplicadas, segundo a classificação em graves e não-graves, assim como dos eventos mais frequentes, são apresentadas na Figura 3, onde pode ser notada mudança do perfil de gravidade dos casos a partir de 1997, quando houve a mudança da definição de caso.

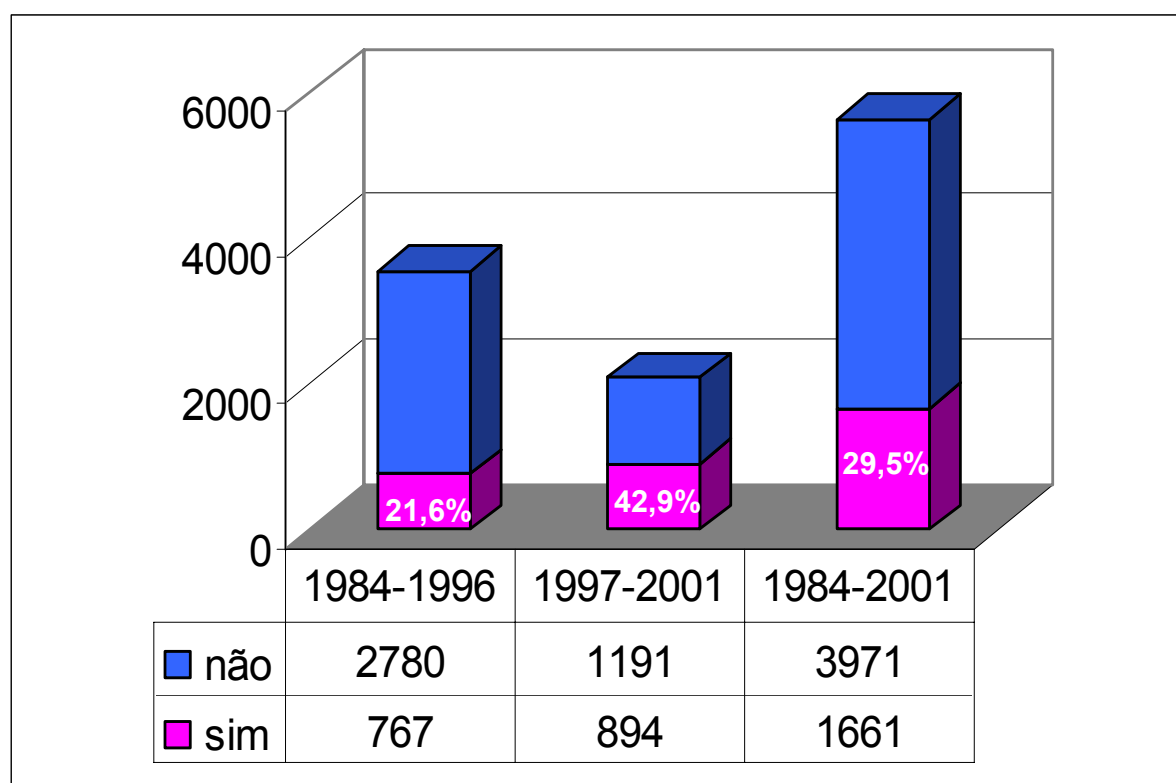
Os dados apresentados a seguir apresentam variações no denominador em função da ausência de informação para cada uma das variáveis. A diferença entre o valor apresentado e o total de fichas que preencheram a definição de caso (6266) é justamente o número de casos onde a informação não estava disponível. Verificamos que 1661/5632 (29,5%) dos casos notificados foram hospitalizados, sendo que essa proporção foi de 21,6% no período de 1984 a 1996 e de 42,9% de 1997 a 2001 (Figura 4).



Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Figura 3: Taxa de casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT, segundo a gravidade e eventos mais frequentes. Estado de São Paulo, 1984-2001.

Observação: Os dados referentes ao ano de 1992 não eram disponíveis.

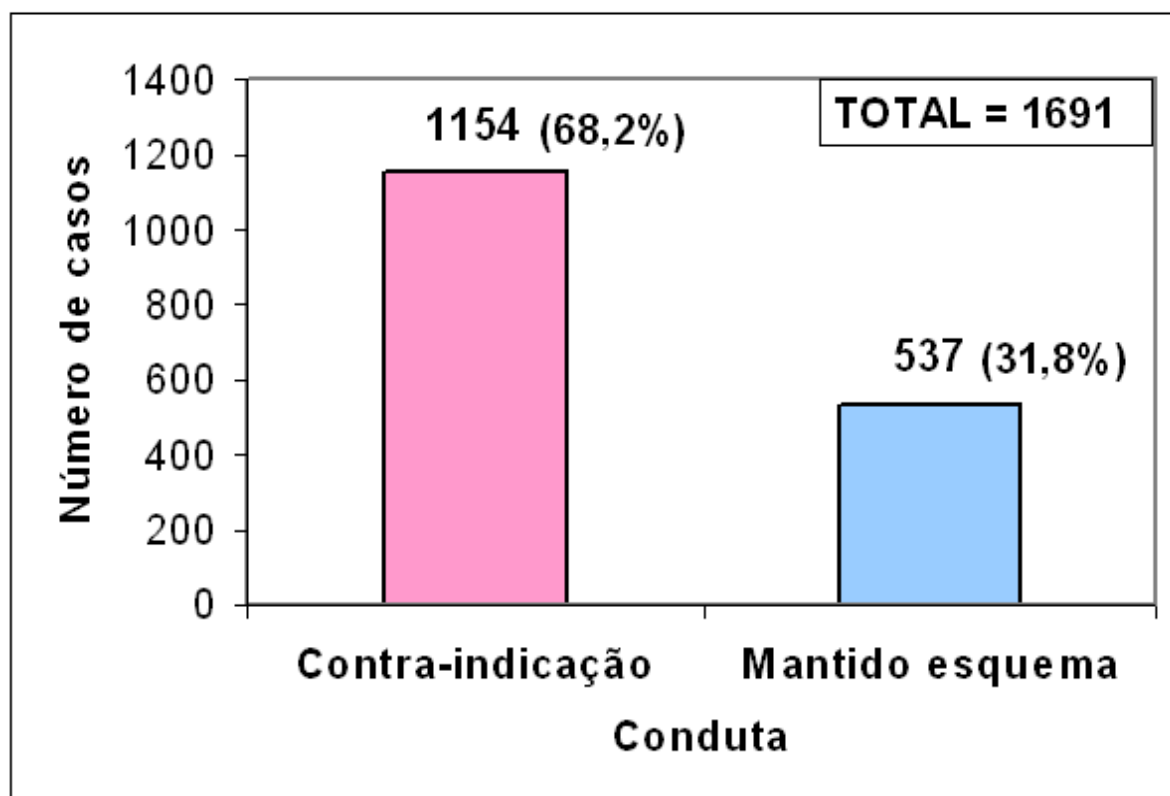


Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Figura 4: Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT segundo hospitalização e período de estudo. Estado de São Paulo, 1984-2001.

Observação: Para 634 casos notificados a informação relativa à hospitalização não era disponível.

A Figura 5 apresenta a distribuição de casos notificados segundo a conduta em relação à continuidade do esquema vacinal após a ocorrência de um evento adverso. Apenas 27% dos casos notificados (1691/6266) continham informação referente a esta variável, sendo que esta informação estava disponível para o primeiro período (1984-1996). Do total dessas 1691 notificações com esta informação disponível, observa-se que em 68,2% dos casos (1154/1691) houve contra-indicação das doses subseqüentes.



Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

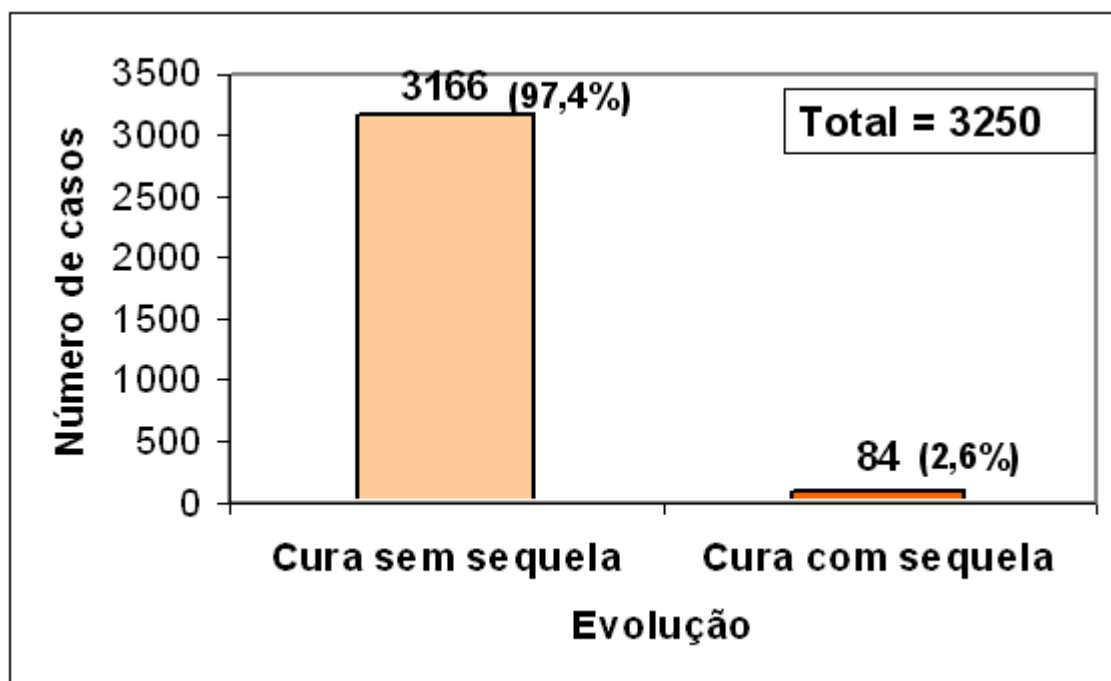
Figura 5: Distribuição dos de casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT segundo conduta. Estado de São Paulo, 1984-1996.

Observação: Para 4575 casos notificados a informação relativa a conduta não era disponível.

Verificamos também, que 51,9% dos casos notificados (3250/6266) continham informação a respeito da evolução, ou seja, cura com ou sem seqüela. Não houve no período estudado nenhum caso cuja evolução tenha sido óbito. A ausência da informação sobre a evolução do caso foi devida ou à falta do preenchimento do campo específico na ficha de notificação, ou à

falta desta informação no momento da notificação, quando ainda não se conhecia o desfecho do caso.

Dentre aqueles para os quais havia essa informação, 97,4% (3166/3250) evoluíram para cura sem seqüelas (Figura 6).

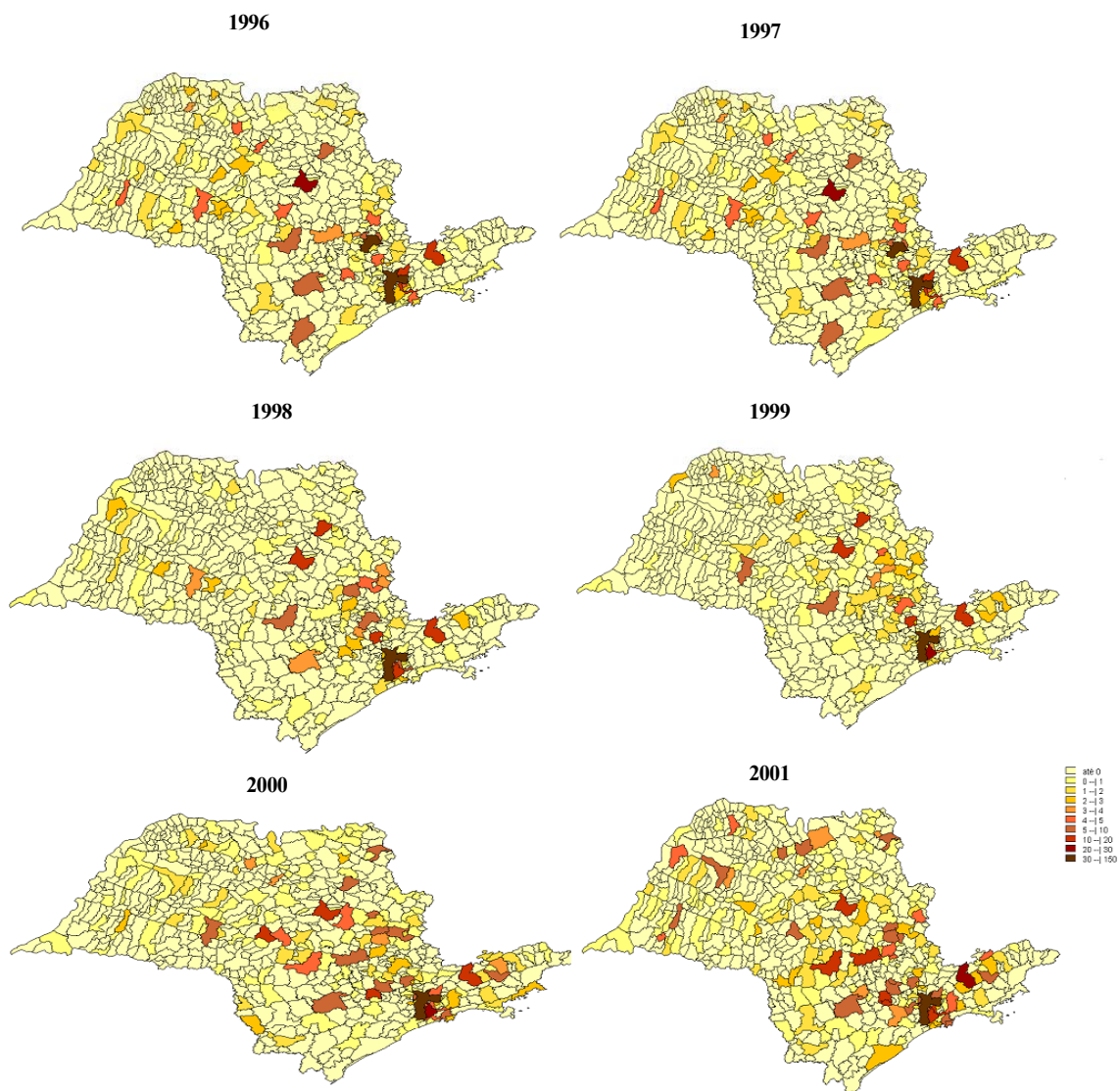


Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Figura 6: Distribuição dos casos de eventos adversos pós-vacina DPT segundo a evolução. Estado de São Paulo, 1984-2001.

Observação: Para 3016 casos notificados a informação relativa à evolução não era disponível.

A distribuição espacial, por municípios, dos casos notificados de EAPV-DPT para o período de 1996 a 2001 é apresentada na Figura 7. Somente a partir de 1996 é disponível informação sobre o município de ocorrência nos bancos de dados utilizados neste estudo.



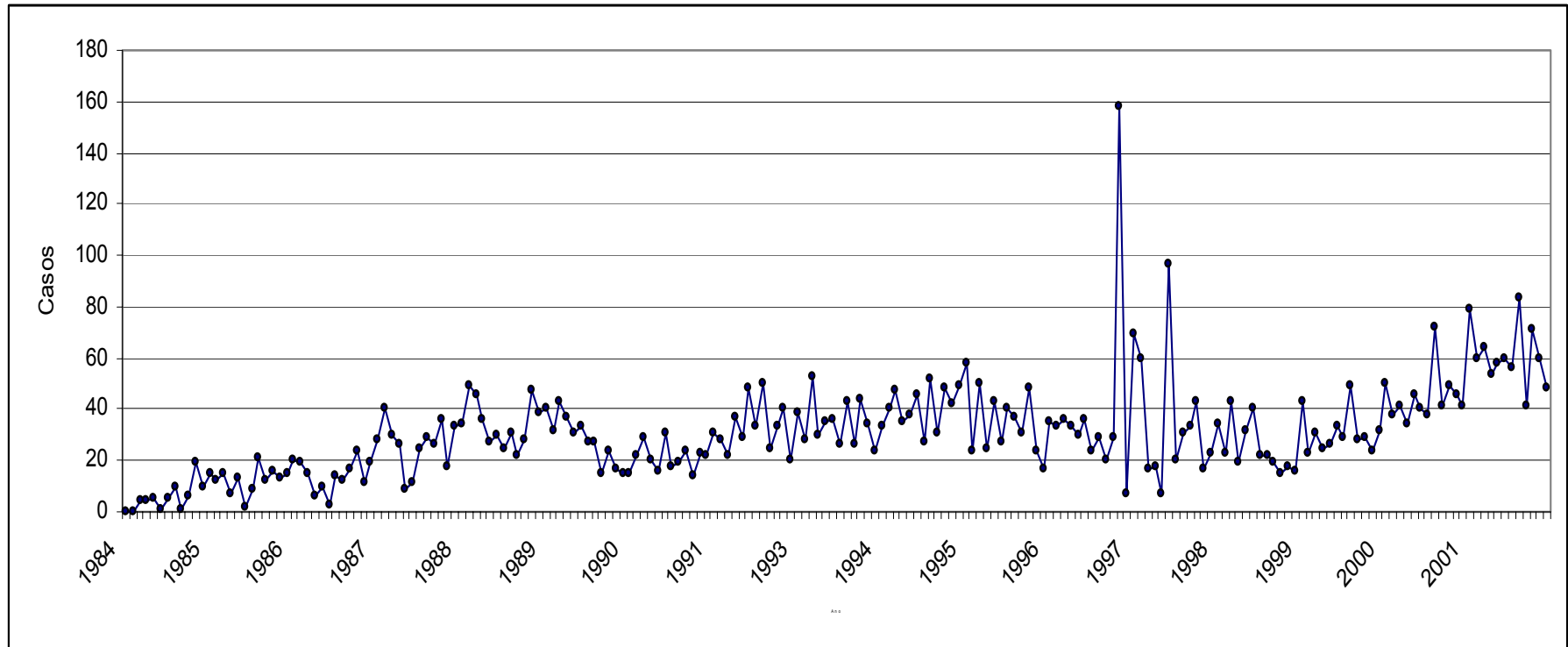
Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo).

Figura 7: Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT, por município. Estado de São Paulo, 1996-2001.

Com a finalidade de verificar as variações no tempo dos casos notificados de EAPV-DPT, são apresentadas as distribuições dos mesmos segundo a semana epidemiológica (Figura 9) e mês a mês (Figura 8), onde é possível identificar picos que expressam claros excessos de eventos notificados.

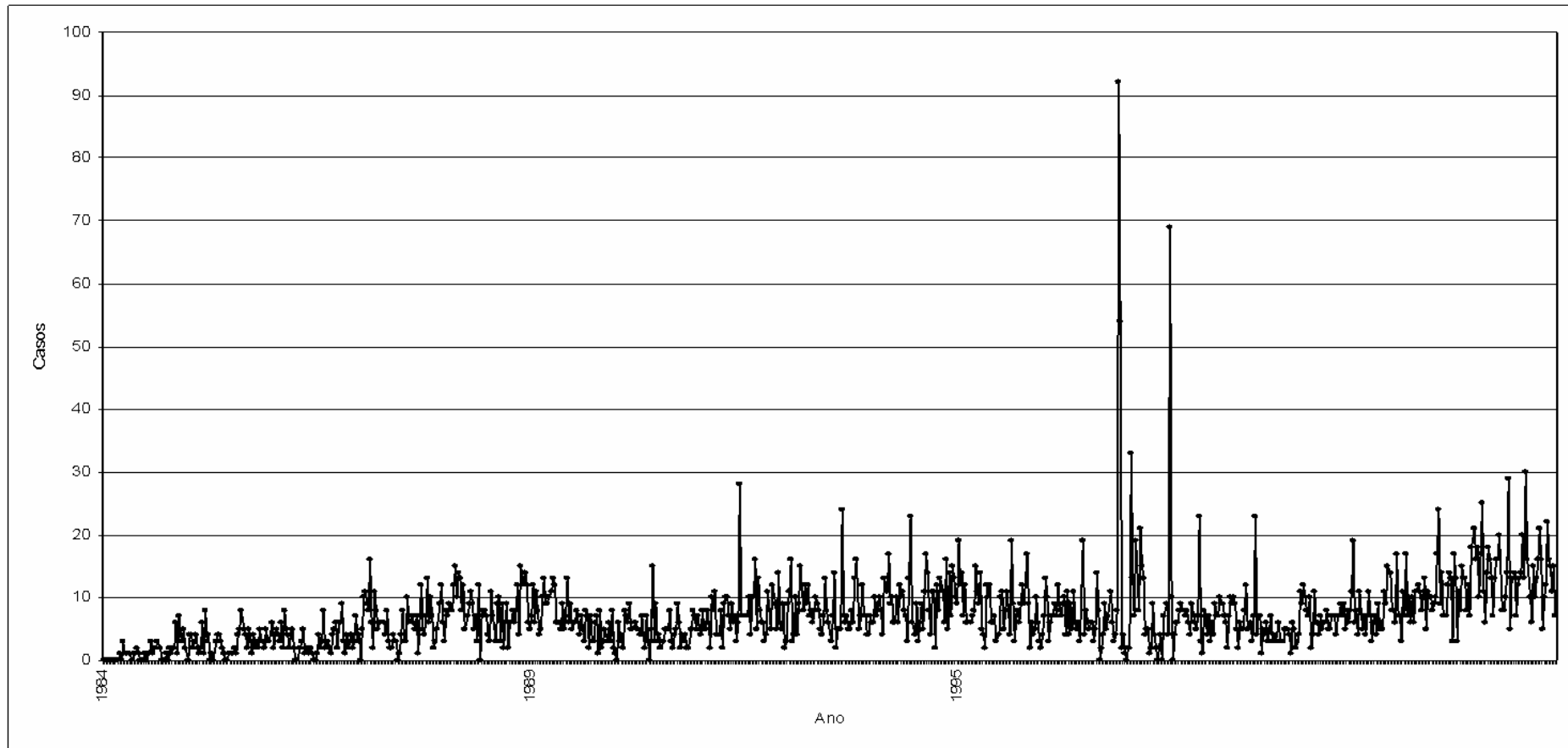
Conforme mostra a Figura 8, o mês de novembro de 1996 apresentou o maior pico de notificações de EAPV-DPT de todo o período deste estudo (161 casos). Destes, mais de 90 casos estavam concentrados na 46^a semana epidemiológica (Figura 9).

A tabela 1 mostra a distribuição dos eventos de interesse de acordo com o intervalo de tempo entre a aplicação da vacina DPT e a ocorrência do evento adverso. Observa-se que 75,7% deles eventos ocorrem nas primeiras 6 horas após a aplicação da vacina. Cabe assinalar que o total apresentado (10.051 eventos) é superior ao total de casos de notificados (6266), porque algumas crianças apresentaram mais de um tipo de EADV-DPT.



Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Figura 8: Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT, mês a mês. Estado de São Paulo, 1984-2001.



Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Figura 9: Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT, por semana epidemiológica. Estado de São Paulo, 1984-2001.

Tabela 1: Distribuição do tipo de evento adverso pelo intervalo de tempo decorrido em horas entre o momento da aplicação da vacina DPT e a ocorrência do evento adverso. Estado de São Paulo. 1984-2001

Tipo de Evento	Intervalo (em horas)														Total	
	< 1		1 - 6		7 - 12		13 - 24		25 - 48		49 - 72		> 72		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
EHH*	645	35,0	1076	58,3	71	3,8	41	2,2	12	0,7	0	0,0	0	0,0	1845	100,0
Convulsão	262	23,6	538	48,4	185	16,6	100	9,0	24	2,2	3	0,3	0	0,0	1112	100,0
Encefalopatia	3	33,3	5	55,6	1	11,1	0	0,0	0	10,0	0	0,0	0	0,0	9	100,0
Hipersensibilida de < 2 horas	102	85,0	18	15,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	120	100,0
Hipersensibilida de > 2 horas	0	0,0	97	47,1	42	20,4	54	26,2	13	6,3	0	0,0	0	0,0	206	100,0
Púrpura	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	33,3	0	0,0	2	66,7	3	100,0
Febre > 39,5	273	25,6	501	47,0	128	12,0	126	11,8	38	3,6	0	0,0	0	0,0	1066	100,0
Febre < 39,5	560	23,3	1235	51,5	308	12,8	244	10,2	53	2,2	0	0,0	0	0,0	2400	100,0
Choro persistente	139	34,2	233	57,2	21	5,2	13	3,2	1	0,2	0	0,0	0	0,0	407	100,0
Reação local	227	16,4	632	45,7	186	13,4	232	16,8	71	5,1	11	0,8	24	1,7	1383	100,0
Abscesso no local de aplicação	25	9,2	68	25,1	32	11,8	66	24,4	33	12,2	13	4,8	34	12,5	271	100,0
Cefaléia	11	36,7	14	46,7	2	6,7	3	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	30	100,0
Vômito	101	26,4	209	54,6	34	8,9	39	10,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	383	100,0
Sonolência	71	32,7	115	53,0	16	7,4	15	6,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	217	100,0
Irritabilidade	110	25,6	240	55,8	41	9,5	39	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	430	100,0
Diarréia	10	15,6	35	54,7	4	6,3	14	21,8	2	3,1	0	0,0	0	0,0	64	100,0
Exantema	16	23,2	24	34,8	13	18,8	13	18,8	2	2,9	1	1,4	0	0,0	69	100,0
Mialgia	7	24,1	17	58,6	2	6,9	2	6,9	1	3,4	0	0,0	0	0,0	29	100,0
Total	2565	25,5	5058	50,2	1088	10,8	1006	10,0	251	2,5	28	0,3	61	0,7	10053**	100,0

Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

* EHH: Episódio Hipotônico- Hiporresponsivo; ** Esse total corresponde ao número de eventos que pode ser maior do que um por paciente.

Os eventos de maior importância, segundo a faixa etária referentes aos períodos, de 1984 a 1996 e de 1997 a 2001, estão descritos, respectivamente, nas Tabela 2 e 3. No primeiro período 32% de casos foram classificados como graves e no segundo, que coincide com a mudança da definição de caso, essa proporção elevou-se para 88%. Em ambos os períodos o grupo etário de menores de 7 meses foi o mais atingido.

No período de 1984 a 1996 os eventos mais frequentes foram: febre abaixo de 39,5°C (1951 casos), reação local (1506 casos), EHH (605 casos) e convulsão (502 casos). As taxas de notificação para estes eventos durante este período foram respectivamente: 4,7, 2,8, 1,6 e 1,3 por 100.000 doses aplicadas. Já no período de 1997 a 2001 não houve notificação de casos de cefaléia, vômito, sonolência, irritabilidade, mialgia, pois deixaram de ser incluídos na definição de caso e os eventos mais frequentes neste período foram: EHH (1356 casos), convulsão (680 casos) e febre abaixo de 39,5°C (618 casos) cujas respectivas taxas de notificação foram: 7,9, 4,0 e 3,8 por 100.000 doses aplicadas.

Dentre os eventos menos frequentes para o primeiro período, tivemos: encefalopatia (10 casos), cefaléia (30 casos), diarreia (65 casos) e exantema (61 casos). Enquanto que no segundo período tivemos: encefalopatia (três casos), púrpura (três casos) e exantema (12 casos).

As faixas etárias utilizadas na construção das Tabelas 2 e 3 apresentam a limitação de não permitirem a comparação dos dados obtidos nesta pesquisa com o total da população de vacinados, já que para este último não há informação disponível nestas faixas etárias.

A Tabela 4 mostra as características dos casos de convulsão e EHH na vigência da das duas definições de caso. Para o período 1997-2001 as informações de antecedentes neurológicos familiares e conduta não estavam disponíveis. Não se observam diferenças estatisticamente significativas quando comparamos cada característica nos dois períodos. A única exceção são os antecedentes neurológicos pessoais para o evento EHH, que no segundo período apresenta um aumento proporcional de quase dez vezes.

Tabela 2: Eventos adversos associados à vacina DPT segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1984 - 1996.

Características	Faixa Etária			Total ** (n=3814)	Valor de p
	< 7 meses (n=2153)	7 – 12 meses (n=374)	> 12 meses (n=1287)		
EHH*					<0,0001
Não	1732 (53,6%)	323 (10,0%)	1170 (36,3%)	3225 (100,0%)	
Sim	421 (71,5%)	51 (8,7%)	117 (19,9%)	589 (100,0%)	
Total	2153 (56,4%)	374 (9,8%)	1287 (33,7%)	3814 (100,0%)	
Convulsão					>0,05
Não	1863 (56,0%)	319 (9,6%)	1141 (34,3%)	3323 (100,0%)	
Sim	289 (59,3%)	54 (11,1%)	144 (29,6%)	487 (100,0%)	
Total	2152 (56,4%)	373 (9,8%)	1285 (33,7%)	3810 (100,0%)	
Hipersensibilidade					<0,05
Não	2028 (56,9%)	348 (9,8%)	1187 (33,3%)	3563 (100,0%)	
Sim < 2 horas	33 (39,3%)	9 (10,7%)	42 (50,0%)	84 (100,0%)	
Sim > 2 horas	85 (55,9%)	16 (10,5%)	51 (33,6%)	152 (100,0%)	
Sim intervalo Ign	6 (42,9%)	1 (7,1%)	7 (50,0%)	14 (100,0%)	
Total	2152 (56,4%)	374 (9,8%)	1287 (33,8%)	3813 (100,0%)	
Febre					>0,05
Não	526 (53,3%)	101 (10,2%)	358 (36,6%)	985 (100,0%)	
Sim <39,5	1101 (57,3%)	197 (10,3%)	620 (32,3%)	1918 (100,0%)	
Sim >39,5	413 (55,4%)	63 (8,5%)	269 (36,1%)	745 (100,0%)	
Total	2040 (55,9%)	361 (9,9%)	1247 (34,2%)	3652 (100,0%)	
Choro persistente					<0,0001
Não	1545(51,9%)	310 (10,4%)	1120 (37,6%)	2975 (100,0%)	
Sim	301 (86,5%)	15 (4,3%)	32 (9,2%)	348 (100,0%)	
Total	1846(55,5%)	325 (9,8%)	1152 (34,7%)	3323 (100,0%)	
Reação local					<0,0001
Não	1431 (62,1%)	238 (10,3%)	634 (27,5%)	2303 (100,0%)	
Sim	720 (47,7%)	135 (8,9%)	651 (43,2%)	1506 (100,0%)	
Total	2151 (56,4%)	373 (9,8%)	1285 (33,7%)	3809 (100,0%)	

*EHH: Episódio Hipotônico- Hiporresponsivo

**A informação da idade da criança não estava disponível em 84 fichas de notificação de EAPV-DPT

Tabela 2: Eventos adversos associados à vacina DPT segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1984 – 1996 (continuação).

Características	Faixa Etária			Total ** (n=3814)	Valor de p
	< 7 meses (n=2153)	7 – 12 meses (n=374)	> 12 meses (n=1287)		
Abscesso no local da aplicação					<0,005
Não	2055 (57,1%)	345 (9,6%)	1196 (33,3%)	3596 (100,0%)	
Sim	98 (45,0%)	29 (13,3%)	91 (41,7%)	218 (100,0%)	
Total	2153 (56,4%)	374 (9,8%)	1287 (33,7%)	3814 (100,0%)	
Vômito					<0,0001
Não	1679 (57,2%)	269 (9,2%)	983 (33,5%)	2931 (100%)	
Sim	168 (42,7%)	56 (14,2%)	168 (42,9%)	392 (100%)	
Total	1847 (55,5%)	325 (9,8%)	1151 (34,6%)	3323 (100%)	
Sonolência					>0,05
Não	1709 (55,1%)	306 (9,9%)	1083 (35,0%)	3098 (100%)	
Sim	137 (61,2%)	18 (8,0%)	68 (30,5%)	223 (100%)	
Total	1846 (55,5%)	324 (9,7%)	1151 (34,7%)	3323 (100%)	
Irritabilidade					<0,0001
Não	1531 (53,2%)	272 (9,4%)	1072 (37,3%)	2875 (100%)	
Sim	314 (70,9%)	51 (11,5%)	78 (17,6%)	443 (100%)	
Total	1845 (55,5%)	323 (9,7%)	1150 (34,7%)	3318 (100%)	

**A informação da idade da criança não estava disponível em 84 fichas de notificação de EAPV-DPT

Tabela 3: Eventos adversos associados à vacina DPT segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1997- 2001.

Características	Faixa Etária			Total** (n=2363)	Valor de p
	< 7 meses (n=1618)	7 – 12 meses (n=259)	> 12 meses (n=486)		
EHH*					<0,0001
Não	580 (57,1%)	137 (13,5%)	299 (29,4%)	1016 (100,0%)	
Sim	1038 (77,1%)	122 (9,1%)	187 (13,9%)	1347 (100,0%)	
Total	1618 (68,5%)	259 (11,0%)	486 (20,6%)	2363 (100,0%)	
Convulsão					<0,0001
Não	1221 (72,3%)	159 (9,4%)	309 (18,3%)	1689 (100,0%)	
Sim	397 (58,9%)	100 (14,8%)	177 (26,3%)	674 (100,0%)	
Total	1618 (68,5%)	259 (11,0%)	486 (20,6%)	2363 (100,0%)	
Hipersensibilidade					<0,0001
Não	1158 (74,3%)	134 (8,6%)	266 (17,1%)	1558 (100,0%)	
Sim < 2 horas	15 (41,7%)	3 (8,3%)	18 (50,0%)	36 (100,0%)	
Sim > 2 horas	28 (53,8%)	7 (13,5%)	17 (32,7%)	52 (100,0%)	
Sim intervalo Ign	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (100,0%)	
Total	1201(73,0%)	144 (8,7%)	301(18,3%)	1646 (100,0%)	
Febre					<0,0001
Não	75 (91,5%)	2 (2,4%)	5 (6,1%)	82 (100,0%)	
Sim <39,5	378 (61,2%)	87 (14,1%)	153 (24,8%)	618 (100,0%)	
Sim >39,5	200 (54,6%)	49 (13,4%)	117 (32,0%)	366 (100,0%)	
Total	653 (61,3%)	138 (12,9%)	275 (25,8%)	1066 (100,0%)	
Choro persistente					<0,05
Não	366 (56,7%)	109 (16,9%)	171 (26,5%)	646 (100,0%)	
Sim	51 (71,8%)	6 (8,5%)	14 (19,7%)	71 (100,0%)	
Total	417 (58,2%)	115 (16,0%)	185 (25,8%)	717 (100,0%)	
Abscesso no local da aplicação					<0,005
Não	1566 (69,1%)	246 (10,9%)	454 (20,0%)	2266 (100,0%)	
Sim	52 (54,2%)	12 (12,5%)	32 (33,3%)	96 (100,0%)	
Total	1618 (68,5%)	258 (10,9%)	486 (20,6%)	2362 (100,0%)	

* EHH: Episódio Hipotônico- Hiporresponsivo

**A informação da idade da criança não estava disponível em 17 fichas de notificação de EAPV-DPT

Tabela 4 : Características dos Episódios hipotônico-hiporresponsivo e convulsões pós-vacina DPT nos períodos de vigência das duas definições de caso. Estado de São Paulo – 1984-2001.

Característica	1984 - 1996	1997-2001	Valor de p	1984 - 1996	1997-2001	Valor de p
	EHH	EHH		Convulsão	Convulsão	
	(n= 605)	(n= 1356)		(n= 502)	(n= 680)	
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
Sexo			>0,05			>0,05
Feminino	287 (47,4%)	621 (45,8%)		224 (44,6%)	322 (47,4%)	
Masculino	318 (52,6%)	733 (54,1%)		278 (55,4%)	357 (52,5%)	
Total	605 (100%)	1356 (100,0%)		502 (100,0%)	679 (100,0%)	
Idade						
Média	11 meses	6,8 meses	<0,05	11,9 meses	8,9 meses	<0,05
Mediana	4 meses	4 meses	>0,05	6 meses	6 meses	>0,05
Intervalo entre aplicação e evento			p>0,5			>0,05
< 1 hora	191 (31,6%)	454 (35,7%)		106 (22,0%)	156 (24,7%)	
1 – 6 horas	326 (53,9%)	750 (58,9%)		245 (50,9%)	293 (46,4%)	
> 6 horas	55 (9,1%)	69 (5,4%)		130 (27,0%)	182 (28,8%)	
Total	605 (100%)	1273 (100,0%)		481 (100,0%)	631 (100,0%)	
Hospitalizado			p>0,5			<0,05
Sim	218 (37,7%)	438 (32,3%)		248 (52,2%)	376 (64,2%)	
Não	360 (62,3%)	747 (63,0%)		227 (47,8%)	210 (35,8%)	
Total	578 (100,0%)	1185 (100,0%)		475 (100,0%)	586 (100,0%)	
Dose aplicada			>0,05			>0,05
1ª Dose	275 (45,5%)	709 (52,6%)		175 (35,0%)	218 (32,2%)	
2ª Dose	125 (20,7%)	282 (20,9%)		95 (19,1%)	153 (22,6%)	
3ª Dose	93 (15,4%)	173 (12,8%)		84 (16,9%)	131 (19,4%)	
1º Reforço	80 (13,2%)	148 (11,0%)		131 (26,4%)	159 (23,5%)	
2º Reforço	31 (5,1%)	36 (2,7%)		12 (2,4%)	15 (2,2%)	
Total	604 (100,0%)	1348 (100,0%)		497 (100,0%)	676 (100,0%)	
Notificações por lote			P<0,05			P<0,05
1 a 2	24 (4,3%)	192 (15,5%)		20 (4,3%)	84 (14,0%)	
3 a 5	11 (2,0%)	161 (13,0%)		11 (2,4%)	69 (11,5%)	
6 a 10	21 (3,8%)	377 (30,5%)		28 (6,0%)	135 (22,5%)	
11 a 20	115 (20,5%)	244 (19,7%)		86 (18,6%)	128 (21,3%)	
21 a 34	153 (27,3%)	122 (9,9%)		136 (29,4%)	90 (15,0%)	
35 ou +	236 (42,1%)	140 (11,3%)		182 (39,3%)	95 (15,8%)	
Total	560 (100,0%)	1236 (100,0%)		463 (100,0%)	601 (100,0%)	
Antecedentes neurológicos pessoais			P<0,05			>0,05
Não	326 (97,3%)	130 (76,0%)		305 (93,3%)	85 (91,4%)	
Sim	9 (2,7%)	41 (24,0%)		22 (6,7%)	8 (8,6%)	
Total	335 (100,0%)	171 (100,0%)		327 (100,0%)	93 (100,0%)	
Antec. Neur. fam. **						
Não	300 (95,2%)	(...)		261 (83,9%)	(...)	
Sim	15 (2,7%)	(...)		50 (16,1%)	(...)	
Total	315 (100%)	(...)		311 (100,0%)	(...)	
Conduta						
Mantido o esquema	16 (4,5%)	(...)		9 (3,8%)	(...)	
Suspensão do esquema	341 (95,5%)	(...)		228 (96,2%)	(...)	
Total	357 (100,0%)	(...)		237 (100,0%)	(...)	

* EHH: Episódio Hipotônico- Hiporresponsivo; **Antecedentes Neurológicos familiares

A distribuição dos eventos conforme sexo e idade é apresentada na Tabela 5, enquanto que, a dos eventos segundo doses aplicadas por sexo é encontrada na Tabela 6.

Tabela 5: Distribuição segundo sexo e idade em meses. Estado de São Paulo, 1984 -2001.

Idade	Sexo		Total
	Fem	Masc	
< 3 meses	811 (46,2%)	944 (53,8%)	1755 (100,0%)
3 - 4 meses	517 (44,1%)	655 (55,9%)	1172 (100,0%)
5 - 6 meses	371 (44,1%)	470 (55,9%)	841 (100,0%)
7 - 11 meses	265 (43,3%)	347 (56,7%)	612 (100,0%)
12 – 14 meses	36 (51,4%)	34 (48,6%)	70 (100,0%)
15 – 16 meses	249 (45,9%)	293 (54,1%)	542 (100,0%)
17 – 23 meses	192 (42,3%)	262 (57,7%)	454 (100,0%)
24 – 59 meses	140 (38,1%)	227 (61,9%)	367 (100,0%)
60 – 71 meses	148 (45,5%)	177 (54,5%)	325 (100,0%)
72 - 83 meses	21 (60,0%)	14 (40,0%)	35 (100,0%)
Total	2750 (44,5%)	3423 (55,5%)	6173 (100,0%)

P<0,05

Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Tabela 6: Distribuição segundo sexo e dose aplicada. Estado de São Paulo, 1984 -2001.

Dose aplicada	Sexo		Total
	Fem	Masc	
1a dose	1038 (46,0%)	1217 (54,0%)	2255 (100,0%)
2a dose	576 (44,4%)	720 (55,6%)	1296 (100,0%)
3a dose	416 (42,8%)	556 (57,2%)	972 (100,0%)
1o reforço	502 (44,2%)	633 (55,8%)	1135 (100,0%)
2o reforço	226 (41,9%)	313 (58,1%)	539 (100,0%)
Total	2758 (44,5%)	3439 (55,5%)	6197 (100,0%)

Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Dos 6266 casos de EAPV-DPT confirmados durante o período de interesse, dispomos de informação referente 752 lotes associados a 5789 eventos adversos notificados, com um número médio de 10,1 e uma mediana de 21 notificações por lote. Somente 11,8% dos lotes tiveram mais de 50 notificações.

A Tabela 7 mostra a distribuição de casos graves e não-graves quando analisadas segundo o número de notificações por lote e o período de vigência das duas definições de caso. Podemos observar que esta distribuição mostra apenas o impacto da definição de caso nos dois períodos de estudo, sendo possível observar claramente que existe consistência nos dados, já que a proporção de casos graves/não-graves se mantém nos dois períodos.

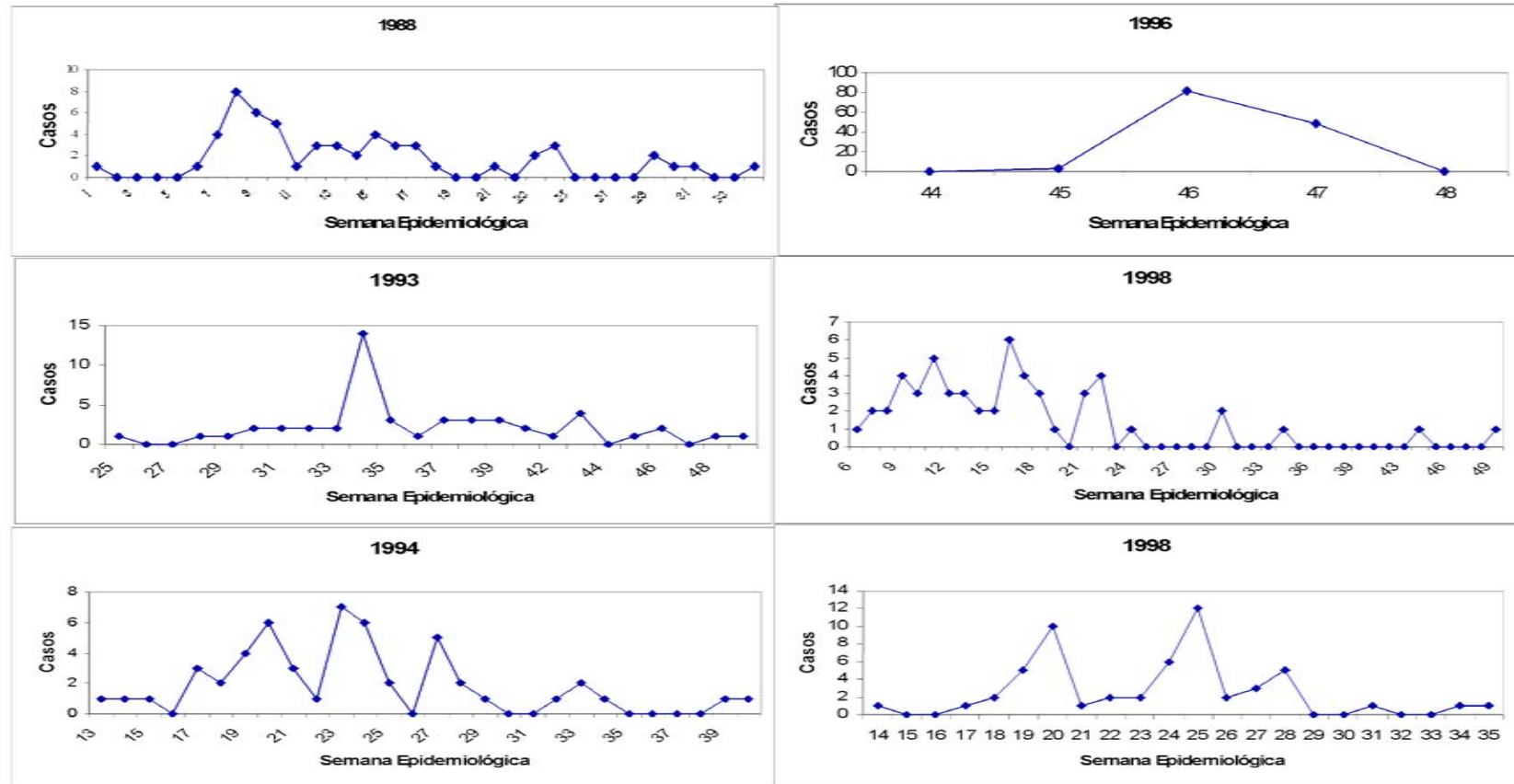
Por sua vez, na análise por semana epidemiológica dos casos notificados associados aos lotes que apresentaram mais do que 50 notificações, frequentemente verificamos que a distribuição no tempo se fazia por um longo período, mostrando a dificuldade de identificação de lotes mais reatogênicos a partir da identificação de excesso de casos por semana epidemiológica (Figura 10).

Se verificarmos a distribuição de casos notificados desses mesmos lotes, por município, verificaremos que os mesmos distribuíam-se entre 23 a 50 municípios, nem sempre pertencentes à mesma Divisão Regional, constituindo também um fator a dificultar a rápida identificação de lotes reatogênicos. Vale salientar, que a análise de dados segundo o número de casos notificados por lote, apresenta como limitação o fato dos lotes apresentarem ampla variação quanto ao número de doses.

Tabela 7: Distribuição dos 752 lotes de vacinas DPT associados a eventos adversos, segundo número de notificações, gravidade e definição de caso. Estado de São Paulo, 1984-2001.

Eventos	1984 – 1996*			1997 – 2001**		
Notificados por lote	Gravidade do Evento		Total	Gravidade do Evento		Total
	Não-grave	Grave		Não-grave	Grave	
	1 - 2	72 (64,3%)	40 (35,7%)	112 (100,0%)	32 (11,8%)	240 (88,2%)
3 - 5	18 (62,1%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)	5 (6,8%)	69 (93,2%)	74 (100,0%)
6 - 10	19 (63,3%)	11 (36,7%)	30 (100,0%)	3 (4,0%)	72 (96,0%)	75 (100,0%)
11 - 20	29 (63,0%)	17 (37,0%)	46 (100,0%)	3 (10,0%)	27 (90,0%)	30 (100,0%)
21 -34	26 (65,0%)	14 (35,0%)	40 (100,0%)	1 (10,0%)	9 (90,0%)	10 (100,0%)
> 35	18 (62,1%)	11 (37,9%)	29 (100,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)	5 (100,0%)
Total	182 (63,6%)	104 (36,4%)	286 (100,0%)	44 (9,4%)	422 (90,6%)	466 (100,0%)

*p >0,05 ** p >0,05



Fonte: Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Figura 10: Distribuição por semana epidemiológica dos casos de eventos adversos pós-vacina DPT relativos a seis lotes com mais de 50 notificações. Estado de São Paulo, 1984-2001.

Análise de preditores de gravidade

A análise dos preditores de gravidade dos EAPV-DPT foi feita separadamente para os períodos de 1984 a 1996 e de 1997 a 2001, respeitando a vigência das duas definições de caso adotadas.

As análises bivariadas referentes aos dois períodos estão apresentadas nas tabelas 8 e 10. No segundo período, não foi possível analisar as variáveis relativas aos antecedentes neurológicos pessoais e familiares, uma vez que essas informações não eram disponíveis.

Os modelos finais das análises utilizando a regressão logística multivariada, para cada um dos períodos, estão apresentados respectivamente, nas tabelas 9 e 11. Para o primeiro período, mostraram-se como exposições mais fortemente associadas à gravidade do evento independentemente das demais: intervalo menor do que uma hora entre a aplicação da vacina e o início do evento OR=2,1 (IC 95%: 1,6 – 2,9; $p<0,0001$), primeira dose aplicada com OR=5,8 (IC 95%: 1,6 – 20,8; $p<0,0001$), antecedentes neurológicos pessoais com OR=2,2 (IC 95%: 1,1 – 4,8; $p<0,0001$) e antecedentes neurológicos familiares com OR=5,3 (IC 95%: 2,9 – 9,7; $p<0,0001$). Para o segundo período, mostraram-se como exposições mais fortemente associadas à gravidade do evento independentemente das demais: intervalo menor do que uma hora entre a aplicação da vacina e o início do evento OR=4,6 (IC 95%: 3,2 – 6,7; $p<0,0001$), primeira dose aplicada com OR=8,2 (IC 95%: 4,0 – 13,6; $p<0,0001$).

Tabela 8: Análise bivariada para preditores de gravidade de eventos adversos pós-vacina

DPT no Estado de São Paulo, 1984-1996.

Característica	Manifestação clínica (n=3899)			OR (IC-95%)	Valor de p*
	Não-grave	Grave	Total		
Sexo					<0,05
Feminino	1111	576	1687	1,0 (Ref)	
Masculino	1541	671	2212	0,84 (0,73 – 0,96)	
Total	2652	1247	3899		
Faixa etária					<0,001
> 12 meses	970	321	1291	1,0 (Ref)	
Até 6 meses	1381	772	2153	1,7 (1,4 – 2,0)	
7 a 12 meses	255	119	374	1,4 (1,1 – 1,8)	
Total	2606	1212	3818		
Intervalo entre aplicação e evento					<0,001
> 6 horas	783	204	987	1,0 (Ref)	
< 1 hora	447	378	825	3,2 (2,6 – 4,0)	
1 – 6 horas	1206	608	1814	2,9 (2,6 – 3,3)	
Total	2436	1190	3626		
Dose aplicada					<0,001
2º Reforço	378	62	440	1,0 (Ref)	
1ª Dose	749	497	1246	4,0 (3,0 – 5,4)	
2ª Dose	545	243	788	2,7 (2,0 – 3,7)	
3ª Dose	416	193	609	2,8 (2,1 – 3,9)	
1º Reforço	517	241	758	2,8 (2,1 – 3,9)	
Total	2605	1236	3841		
Notificações por lote					>0,05
1 a 2	90	49	139	1,0 (Ref)	
3 a 5	72	29	101	0,7 (0,4 – 1,3)	
6 a 10	164	58	222	0,6 (0,4 – 1,0)	
11 a 20	485	229	714	0,9 (0,6 – 1,3)	
21 a 34	700	333	1033	0,9 (0,6 – 1,3)	
35 ou +	972	454	1426	0,9 (0,6 – 1,2)	
Total	2483	1152	3635		
Antecedentes neurológicos pessoais					<0,001
Não	915	680	1595	1,0 (Ref)	
Sim	13	33	46	3,4 (1,8 – 6,5)	
Total	928	713	1641		
Antecedentes neurológicos familiares					<0,001
Não	878	603	1481	1,0 (Ref)	
Sim	19	67	86	5,1 (3,0 – 8,6)	
Total	897	670	1567		

* Teste da razão de verossimilhança

Tabela 9: Modelo final da análise multivariada relativa a preditores de gravidade de eventos adversos pós vacina DPT no Estado de São Paulo, 1984 -1996.

Característica	OR ajustado	(IC-95%)	Valor de P*
Sexo			
Feminino	1.0 (Ref)		> 0,05
Masculino	1,0	0,8 – 1,2	
Faixa etária			> 0,05
> 12 meses	1.0 (Ref)		
Até 6 meses	0,6	0,2 – 1,9	
7 a 12 meses	0,6	0,2 – 2,1	
Intervalo entre aplicação e evento			<0,0001
> 6 horas	1.0 (Ref)		
< 1 hora	2,1	1,6 – 2,9	
1 – 6 horas	1,6	1,2 – 2,1	
Dose aplicada			<0,0001
2º Reforço	1.0 (Ref)		
1ª Dose	5,8	1,6 – 20,8	
2ª Dose	4,2	1,2 – 15,1	
3ª Dose	4,8	1,3 – 17,4	
1º Reforço	3,5	2,1 – 5,8	
Antecedentes neurológicos pessoais			<0,0001
Não	1.0 (Ref)		
Sim	2,2	1,1 – 4,8	
Antecedentes neurológicos familiares			<0,0001
Não	1.0 (Ref)		
Sim	5,3	2,9 – 9,7	

* Teste da razão de verossimilhança

Tabela 10: Análise bivariada para preditores de gravidade de eventos adversos pós-vacina

DPT no Estado de São Paulo, 1997-2001.

Característica	Manifestação clínica (n=2377)			OR (IC-95%)	Valor de p*
	Não-grave	Grave	Total		
Sexo					>0,05
Feminino	128	972	1100	1,0 (Ref)	
Masculino	158	1119	1277	0,9 (0,7 – 1,2)	
Total	286	2091	2377		
Faixa etária					<0,0001
> 12 meses	94	392	486	1,0 (Ref)	
Até 6 meses	158	1460	1618	2,2 (1,7 – 2,9)	
7 a 12 meses	32	227	259	1,7 (1,1 – 2,6)	
Total	284	2079	2363		
Intervalo entre aplicação e evento					<0,0001
> 6 horas	109	261	370	1,0 (Ref)	
< 1 hora	52	635	687	5,1 (3,5 – 7,3)	
1 – 6 horas	93	1062	1155	4,8 (3,5 – 6,5)	
Total	254	1958	2212		
Dose aplicada					<0,0001
2º Reforço	47	56	103	1,0 (Ref)	
1ª Dose	72	942	1014	11,0 (7,0 – 17,3)	
2ª Dose	62	446	508	6,0 (3,8 – 9,6)	
3ª Dose	55	308	363	4,7 (2,9)	
1º Reforço	48	330	378	5,8 (3,5 – 9,4)	
Total	284	2082	2366		
Notificações por lote					>0,05
1 a 2	37	286	323	1,0 (Ref)	
3 a 5	51	238	289	0,6 (0,4 – 0,9)	
6 a 10	72	538	610	1,0 (0,6 – 1,5)	
11 a 20	57	379	436	0,9 (0,5- 1,3)	
21 a 34	24	215	239	1,2 (0,7 – 2,0)	
35 ou +	18	235	253	1,7 (0,9 – 3,0)	
Total	259	1891	2150		

* Teste da razão de verossimilhança

Tabela 11: Modelo final da análise multivariada relativa a preditores de gravidade de eventos adversos pós vacina DPT no Estado de São Paulo, 1997 -2001.

Característica	OR ajustado	(IC-95%)	Valor de P*
Sexo			
Feminino	1.0 (Ref)		> 0,05
Masculino	0,9	(0,7 – 1,1)	
Intervalo entre aplicação e evento			
> 6 horas	1.0 (Ref)		<0,0001
< 1 hora	4,6	(3,2 – 6,7)	
1 – 6 horas	4,2	(3,1 – 6,7)	
Dose aplicada			
2º Reforço	1.0 (Ref)		<0,0001
1ª Dose	8,2	(4,0 – 13,6)	
2ª Dose	5,3	(3,1 – 8,8)	
3ª Dose	4,7	(2,7 – 8,1)	
1º Reforço	6,2	(3,5 – 10,6)	

* Teste da razão de verossimilhança

Avaliação do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Associados Pós-Vacina DPT no Estado de São Paulo

O sistema de vigilância para eventos adversos pós-vacinação do Estado de São Paulo foi implantado em 1984, sob responsabilidade da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE) da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Antes de sua incorporação ao Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Pós-Vacinação ele era denominado de “Sistema de Investigação dos Casos de Complicação Vacinal”. Foi o primeiro sistema de vigilância para eventos adversos associados a tecnologias médicas implantado no país.

A avaliação que nos propomos efetuar, teve por finalidade determinar se os objetivos do sistema de vigilância de EAPV-DPT foram atingidos, se ele foi útil aos programas de saúde e também identificar a existência de necessidade de modificações do sistema. Esse processo incluiu a fundamentação da sua importância em saúde pública; a

descrição dos componentes do sistema; sua utilidade; a simplicidade; a flexibilidade e a aceitabilidade.

Descrição do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina DPT do Estado de São Paulo

A - Importância em saúde pública dos eventos adversos associados à vacina DPT

Considerando que a difteria, coqueluche e tétano estão controlados no Estado de São Paulo apresentando baixas taxas de morbi-mortalidade, os eventos adversos pós-vacina DPT assumem inegável relevância em saúde pública, especialmente a partir do momento em que incidência desses eventos passa a ser mais elevada do que a das doenças por ela prevenidas (Figura 1 e 3). Essa observação torna-se mais consistente se levarmos em consideração a proporção de casos graves, o número de hospitalizações e a proporção de casos que evoluíram com seqüelas (Figuras 4 e 6).

Não são disponíveis informações referentes aos custos das internações e os dias perdidos de trabalho pelos pais, decorrentes da ida aos serviços de assistência médica, no entanto, cerca de 30% dos eventos adversos determinaram a internação das crianças (Figura 4), sendo que destes, aproximadamente 9,0%, por mais de 12 horas.

Com referência aos eventos de interesse a esse sistema, não existem medidas específicas e efetivas de controle, no entanto, a identificação de grupos e fatores de risco para eventos de maior gravidade e a caracterização de reações adversas desconhecidas, assim como, a pronta identificação de lotes de vacinas mais reatogênicos podem permitir a diminuição da sua ocorrência.

B – Descrição do sistema

- Objetivos

Inicialmente os objetivos do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação, do Estado de São Paulo eram:

- Conhecer, quantificar e analisar os eventos adversos pós-vacinação e orientar na investigação dos casos suspeitos;
- Fornecer suporte técnico aos profissionais de saúde quanto às indicações e contra-indicações às vacinas, evitando assim as contra-indicações indevidas às vacinas recomendadas pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

A partir de 1998, com a publicação pelo Ministério da Saúde do Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação, os objetivos do sistema passam a ser:

- Normatizar o reconhecimento e a conduta frente aos casos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), bem como promover supervisões e atualizações científicas;
- Promover a consolidação dos dados de EAPV ocorridos nas regiões do país num sistema único, informatizado, através de relatórios das Coordenações Estaduais;
- Identificar os lotes mais reatogênicos e decidir quanto à utilização ou suspensão;
- Assessorar os processos de capacitação ligados à área de imunização visando o aspecto dos eventos adversos pós-vacinação, técnica de aplicação, etc;
- Manter a confiabilidade dos imunobiológicos utilizados no PNI junto à população e aos profissionais de saúde.

Antes da implementação do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação, os casos notificados a Divisão de Imunização do CVE eram analisadas e periodicamente divulgadas em reuniões com profissionais de saúde da rede, em cursos de atualizações e em revistas especializadas.

Quando o fluxo do sistema nacional de vigilância foi estabelecido, a atribuição do nível estadual em termos da utilização das informações passou a ser a análise e consolidação dos dados que deveria ser enviado mensalmente ao Ministério da Saúde. Este, por sua vez, ficou responsável por elaborar o Consolidado Nacional mensalmente e divulgá-lo junto aos coordenadores estaduais e também divulgá-lo trimestralmente no Boletim Epidemiológico do SUS.

Definição de caso

Quando da implantação do sistema em São Paulo, em 1984, a definição de caso adotada incluía todos os casos de manifestação sistêmica com repercussão clínica considerada grave: choque, convulsão, choro persistente, irritabilidade incontrolável, reação anafilática, episódio hipotônico-hiporresponsivo, manifestações purpúricas e outras manifestações incluídas na síndrome clínica de encefalopatia. Também deveriam ser notificados os casos de complicações no local de aplicação, como abscessos, reações de hipersensibilidade local, incapacidade funcional e outras manifestações que excederiam os fenômenos inflamatórios comuns (Anexo 4).

A partir de 1997, houve uma mudança na definição de caso que passou a ser específica para cada vacina. Para a DPT foram definidos como casos confirmados, crianças que após receberem quaisquer doses da vacina DPT, tenham apresentado qualquer evento adverso nas primeiras 72 horas após a aplicação da vacina, quadro de encefalopatia até 7 dias após a vacinação ou qualquer reação imuno-alérgica no período de 2 horas até dias após a aplicação da vacina. Ficam excluídas da definição de caso: sonolência, irritabilidade, vômito e anorexia (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998).

Tipo de sistema

O sistema ora analisado é passivo.

Fontes de Informação

A rede básica de serviços de saúde e a rede hospitalar.

Componentes do sistema

A população alvo do sistema de interesse são as crianças menores de sete anos, residentes e/ou vacinadas no Estado de São Paulo. A periodicidade de envio das informações é mensal, no entanto, quando da ocorrência de casos graves, eles deverão ser informados imediatamente, pela forma mais rápida.

Inicialmente a Divisão de Imunização recebia as informações por meio das fichas de notificação que eram digitadas e armazenadas eletronicamente em bancos de dados utilizando o *software* Epi-Info. Periodicamente os dados eram avaliados e consolidados pela Divisão de Imunização do CVE-SP e divulgados para os profissionais de saúde da rede.

A partir de 1998, com a incorporação do Sistema de Investigação dos Casos de Complicação Vacinal ao Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação, os fluxos ganharam mais uma etapa, que era o envio das informações dos casos de eventos adversos pós-imunização do nível estadual ao nível nacional (Ministério da Saúde).

Atualmente existem cinco níveis que estão ligados ao fluxo de informação (Figura 11). O nível local no qual a Unidade Básica de Saúde é responsável por receber, investigar, consolidar e analisar os casos de evento adversos pós-vacinação na sua área de abrangência e posteriormente enviar a notificação à Coordenação de Imunizações e/ou o Serviço de Vigilância do Município. A notificação é feita por meio do preenchimento da Ficha de Investigação dos Eventos Adversos Pós-Vacinais (Anexo 1).

O nível municipal avalia e consolida todas as informações recebidas pelas Unidades Básicas de Saúde e notifica os casos considerados graves pelo fluxo imediato (telefone, fax,

ou correio eletrônico). Todas as cópias das fichas recebidas e o consolidado mensal são repassados até o quinto dia útil de cada mês às Regionais de Saúde ou Secretaria Estadual de Saúde.

O nível regional analisa e consolida os dados dos municípios sob sua jurisdição, notifica os casos considerados graves através do fluxo imediato e encaminha ao nível estadual até o décimo dia útil de cada mês as cópias de todas as fichas recebidas e o consolidado mensal.

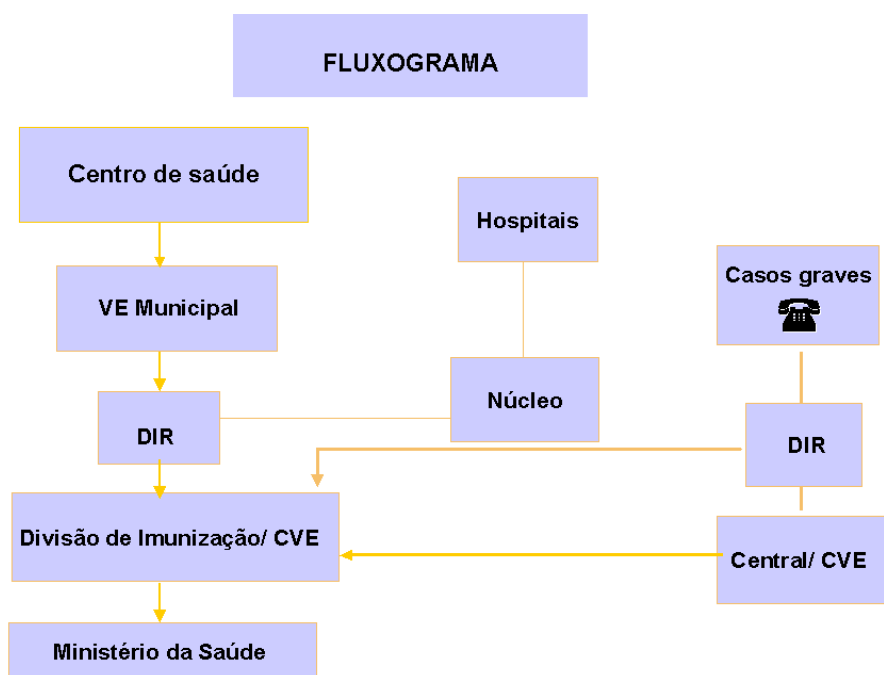


Figura 11: Fluxograma do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina DPT

O nível estadual analisa as notificações recebidas e comunica imediatamente ao nível nacional os casos considerados graves. As informações contidas nas fichas originais passam por um processo de revisão por uma equipe de técnicos treinados e, em seguida, são digitadas em banco de dados, utilizando o *software* do Sistema de Informações dos Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). Esses dados são enviados a coordenação do PNI, subordinada a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Esta análise é feita levando-se em consideração a consistência temporal entre a aplicação da vacina e o início dos primeiros sintomas, plausibilidade biológica e informações suficientes para efetuar a análise do caso.

Descrição dos indicadores de desempenho

Utilidade

Ao longo do período de 17 anos, ora analisado, o sistema mostrou-se útil, pois alcançou os objetivos propostos, foi capaz de detectar e investigar surtos de eventos adversos pós-vacinação, assim como lotes de vacinas reatogênicos. Além disso, disseminou informações analisadas estabelecendo condutas de interesse em saúde pública e para a conduta clínica. Veremos a seguir alguns exemplos que demonstram a utilidade do sistema.

Em 1987, houve um aumento na incidência de manifestações locais do tipo abscesso após a administração da vacina DPT produzida por um laboratório multinacional. Em decorrência disto, dois lotes da vacina, associados a este evento foram suspensos.

Das notificações recebidas entre 1984 e 1989 pelo Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Estado de São Paulo, observou-se que grande parte delas era de eventos adversos associados à vacina DPT. Observou-se também que houve um crescimento proporcional de notificações de eventos adversos que justificavam a contra-indicação da vacina nas doses subseqüentes nas crianças atingidas, entre os quais destacaram-se convulsão e Episódio Hipotônico-hiporresponsivo (EEH) .

No período de 11 a 18 de novembro de 1996, foram distribuídas no Estado de São Paulo 380.000 doses da vacina DPT, pertencentes ao mesmo lote, produzida por um laboratório estrangeiro. Nos quatro dias que sucederam o início de sua utilização, observou-se em diversos municípios do estado, um grande aumento das notificações de eventos adversos, caracterizando um surto. Após a aplicação de apenas 30.473 doses, haviam sido notificados cinco casos de convulsão (1/6.095 doses aplicadas), 10 de EHH

(1/3.047 doses aplicadas) e 28 de choro persistente (1/1.088 doses aplicadas). O total de casos notificados no mês de novembro daquele ano foi o maior número observado durante todo o período desse estudo – 161 casos (figura 8), sendo que em apenas uma semana houve mais de 90 casos notificados (figura 9). Desta forma, optou-se pela suspensão do lote.

Os dados obtidos pelo sistema permitem a construção de séries históricas, assim como a estimativa do risco de formas graves, além de descrever os principais tipos de eventos adversos e as características das crianças que os apresentam. Os bancos de dados criados com as informações geradas pelo sistema de vigilância podem ser utilizados em pesquisas de interesse a prevenção dessas reações, como por exemplo, a identificação de preditores de formas graves (tabelas 8, 9, 10 e 11).

Simplicidade

O sistema de vigilância é simples como pode ser avaliado pelo seu fluxograma (Figura 11), utiliza como principal fonte de informação a rede básica de saúde, formada fundamentalmente pelas unidades responsáveis tanto pela aplicação da imensa maioria das doses de vacina DPT no Estado de São Paulo, como pelo primeiro atendimento médico da maior parte dos casos de reações adversas associadas a vacinas. A não incorporação de exames laboratoriais e de visitas domiciliares na investigação rotineira dos casos, assim como, a pequena complexidade da análise dos dados, constitui também indicadores da simplicidade do sistema.

A ficha de notificação e de investigação dos casos é de fácil preenchimento não incluindo muitas questões além da identificação do paciente e da unidade de atendimento e daquelas indispensáveis à confirmação de caso de acordo com a definição estabelecida pelo sistema de vigilância (Anexo 1).

Uma questão que deve ser mais bem analisada, diz respeito ao fato de cerca de 35% das variáveis contidas na ficha de notificação do Estado de São Paulo, não serem digitadas no banco de dados do sistema e, portanto, não são analisadas. Algumas delas, porém, são utilizadas para análise de consistência do caso efetuada previamente à sua confirmação.

Flexibilidade

O sistema foi capaz de se adaptar às mudanças de definição de casos sofridas ao longo do tempo. A ficha de notificação passou por modificações importantes. Inicialmente a lista de eventos era restrita e estava associada ao tipo de vacina. No modelo mais recente da ficha, foram acrescentadas informações sobre a conduta frente aos casos, data da saída do hospital, em caso de hospitalização, exames complementares e doenças pré-existentes.

Aceitabilidade

Analisando os últimos cinco anos do período (1977-2001) verificamos que do total de 645 municípios do Estado de São Paulo, 367 (57%) encaminharam, pelo menos, uma notificação no período, sendo que destes, apenas 33 (9%) municípios fizeram ao menos uma notificação por ano. No entanto, deve-se registrar que somente 39 municípios do estado têm população de menores de cinco anos maior do que 15000 habitantes, diminuindo a probabilidade de ocorrência de eventos raros.

Os dez municípios que mais notificaram no período de 1996 a 2001 e o respectivo número de notificações são: São Paulo (560), São Bernardo do Campo (102), São José dos Campos (100), Araraquara (91), Campinas (81), Ribeirão Preto (64), Santo André (61), Botucatu (53), Jundiaí (50) e Sorocaba (44).

É difícil avaliar o preenchimento das fichas de notificação porque o estudo foi baseado nas informações disponíveis nos bancos de dados. Algumas informações importantes como: laboratório fabricante, número do lote, antecedentes familiares, antecedentes pessoais, conduta, evolução e hospitalização estavam em branco. Conforme mostra a Figura 6, do total das 6266 fichas estudadas, apenas 3017 (48%) contém

informação sobre evolução. Informações sobre conduta estão presentes em 1699 fichas (27%) (Figura 7), enquanto a informação sobre hospitalização consta em 4101 fichas (65%). Apesar da informação sobre laboratório fabricante estar presente em apenas 2620 fichas (42%), a relativa ao número do lote está presente em 92% das fichas de notificação. Não há informação sobre antecedentes neurológicos familiares a partir de 1997, e sobre antecedentes neurológicos pessoais não há informação em 1996 e a partir de 1999.

Oportunidade

Podemos considerar que a data de aplicação da vacina é praticamente a data da ocorrência do evento adverso, já que conforme mostra a Tabela 1, 75% dos eventos ocorrem nas primeiras seis horas após a aplicação da vacina. Sendo assim, foi possível estimar a oportunidade para 4586 fichas (73% do total), calculando o intervalo em dias entre a data de aplicação da vacina e a data de notificação do evento adverso. Apesar de haver intervalos superiores a 60 dias entre a ocorrência do evento adverso e a notificação, 1097 (24%) casos foram notificados ao nível local no mesmo dia. Mais de 74% dos casos foram notificados em até 10 dias após a aplicação da vacina. Tais dados sugerem que a oportunidade do sistema é elevada. Entretanto, devemos atentar para o fato de que a data da notificação que é considerada é a data que o nível local é notificado, geralmente pelo vacinado ou responsável. No sistema informatizado não há registro da data de recebimento da ficha de notificação pelo nível estadual.

Sensibilidade

A sensibilidade refere-se à capacidade do sistema de identificar a totalidade dos casos e também a totalidade de surtos (CDC 2001). A sensibilidade é influenciada pela probabilidade de que se suspeite do evento adverso como sendo associado à vacina e que o mesmo seja notificado (Singleton et al 1999; Rosenthal & Chen 1995). As baixas taxas de casos notificados de EAPV-DPT apontam a baixa sensibilidade do sistema.

A distribuição dos casos de EAPV-DPT segundo a semana epidemiológica é apresentado na Figura 9 e mostra picos que expressam claros excessos de eventos notificados. A distribuição dos EAPV-DPT por semana epidemiológica, dos lotes com mais de 50 notificações, freqüentemente dispersou-se por várias semanas, tornando difícil a identificação daqueles mais reatogênicos a partir da verificação de excessos de casos por semana epidemiológica (Figura 10).

5 DISCUSSÃO

Discussão

O Programa Ampliado de Imunizações (PAI), instituído em 1974 pela Organização Mundial da Saúde abrangendo seis doenças - poliomielite, sarampo, tétano, difteria, coqueluche e tuberculose, obteve no Brasil excelentes resultados a partir de sua incorporação às metas do Ministério e das Secretarias Estaduais de Saúde no início da década de 80 (WALDMAN et al., 2000).

Focalizando doenças de interesse para o presente trabalho, verificamos que a difteria, a coqueluche e o tétano, a partir de 1980, apresentaram no Brasil expressivo declínio da morbi-mortalidade, algo em torno de 99%, se compararmos com dados mais recentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2002-b). O comportamento dessas doenças mostrou-se semelhante no estado de São Paulo, onde as taxas de incidência da difteria e coqueluche, em 2003 foram de, respectivamente, 0,03/100.000 e 0,22/100.000 habitantes (CVE 2005-c; CVE 2005-d). Por sua vez, desde 1988, a incidência do tétano acidental nesse estado tem permanecido abaixo de 0,2/100.000 habitantes (CVE 2005-a), enquanto que não temos tido registro de casos de tétano neonatal desde 2000 (CVE 2005-b).

O sucesso do programa de controle das doenças imunopreveníveis em nosso país pode ser atribuído, em boa parte, ao rol de medidas tomadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) desde sua criação em 1973, voltadas ao fortalecimento das atividades de vacinação, destacando-se entre elas:

- 1) Criação de equipes especializadas nos níveis municipal, estadual e federal, devidamente preparadas para garantirem o cumprimento efetivo de todos os procedimentos necessários para que sejam atingidas as metas de cobertura vacinal previstas pelo PNI, incluindo logística para armazenamento e distribuição de vacinas, instalação adequada de salas de vacinação, assim como para a observação das técnicas preconizadas para a vacinação.

2) Elaboração de legislação tornando obrigatória a vacinação da população infantil contra as doenças incluídas no PAI e instituição da Caderneta de Vacinação;

3) Criação de Comissões Técnicas Assessoras para atividades previstas pelo PNI cuja principal função é a de elaborar e atualizar periodicamente as normas de vacinação, assim como recomendar a inclusão de novas vacinas ao Calendário Nacional de Vacinação;

4) Aperfeiçoamento de procedimentos voltados à aquisição de vacinas no mercado internacional, assim como criação e fortalecimento de laboratórios de referência para o controle de qualidade e segurança de imunobiológicos adquiridos no mercado interno e externo.

5) Implementação do Programa Nacional de Auto-suficiência de Produtos Imunobiológicos;

6) Apoio a inquéritos de cobertura vacinal que passam a ser feitos com certa regularidade a partir dos anos 80 e, mais recentemente, o incentivo a pesquisas focalizando a eficácia/efetividade e segurança de vacinas (MORAES et al 1992; MORAES et al 2000; VASCONCELOS et al 2001; CAMACHO et al 2005).

7) Implantação de sistema de vigilância para eventos adversos pós-vacinação com o intuito de garantir a segurança das vacinas utilizadas pelo PNI.

Criado no Estado de São Paulo em 1984, o sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação do Estado de São Paulo foi a primeira experiência brasileira de vigilância para eventos adversos associados a tecnologias médicas. Os resultados apresentados mostram sua relevância como instrumento para a garantia da segurança das vacinas e de sua confiabilidade perante a opinião pública.

Diferentemente do que ocorreu em outros países (CDC 2003; LAWRENCE et al 2003; LANKINEN et al 2004), o sistema de vigilância de eventos adversos pós-

vacinação surgiu no Brasil anteriormente ao sistema de farmacovigilância e não como um dos seus ramos. Seu vínculo é exclusivo com o Programa Nacional de Imunizações (PNI), sem articulação explícita com a área regulatória do setor saúde, aspecto no qual também difere da experiência verificada no âmbito da Comunidade Européia e dos países da América do Norte (LANKINEN et al 2004).

O escopo da presente dissertação é a análise dos dados relativos a eventos adversos pós-vacina DPT obtidos por este sistema, no período de 1984 a 2001, ou seja, a partir da implantação do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacina até a introdução da vacina Tetravalente em 2002. Portanto, focalizando um dos componentes do referido sistema, destaque que se justifica por ser a vacina DPT aquela mais freqüentemente associada a eventos adversos, sendo que esses em boa parte, são atribuídos ao seu componente *pertussis* (LAWRENCE et al 2003).

Eventos Adversos Pós-Vacina DPT e Preditores de Gravidade

As baixas incidências de difteria, coqueluche e tétano verificadas no Estado de São Paulo nos últimos 20 anos (CVE 2005-a; CVE 2005-b; CVE 2005-c), assim como os resultados ora apresentados indicam o impacto favorável da elevada cobertura alcançada pela vacina DPT, a sua segurança e a relevância do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT ao apresentar de forma consistente dados indicativos das principais características e da magnitude dos eventos adversos pós-vacina DPT.

Um aspecto importante para a melhor avaliação da magnitude do problema é a identificação da proporção de casos graves. Para analisarmos esse aspecto, possivelmente os dados mais consistentes sejam os referentes a 1984 a 1996, quando foi utilizada uma definição de casos mais sensível, incluindo reações adversas leves. Nesse período a proporção de casos graves foi de 32,0%, superior aos 15,0% e 10,0% verificados, respectivamente, pelos sistemas de vigilância de eventos adversos pós-vacina dos EUA e

Austrália (BRAUN et al. 1997; LAWRENCE et al. 2003), o que sugere que os dados do Estado de São Paulo possam estar superestimados em virtude do viés de notificação preferencial de casos de maior gravidade, uma vez que reações locais tendem a ser menos valorizadas, seja já pelos pais, seja pelos profissionais de saúde (HEININGER 2004).

A proporção de casos hospitalizados (29,5%) de crianças que evoluíram para cura com seqüela (2,6%) e de casos que tiveram contra-indicado as doses subseqüentes do esquema de vacinação (68,2%) permite-nos avaliar o impacto potencial desses eventos na percepção de risco por parte da população e do seu custo para a assistência médica, tornando clara a importância da vigilância à medida que oferece subsídios para a identificação de lotes mais reatogênicos, assim como de grupos e fatores de risco a serem considerados no estabelecimento de estratégias visando à diminuição da frequência desses eventos.

Cerca de 75,0% dos eventos notificados foram identificados nas primeiras seis horas após a aplicação da vacina e menos de 1,0% após 72 horas. Tais dados mostram a importância do acompanhamento nas primeiras horas após a vacinação, especialmente quando é possível identificarmos grupos de risco, mas indica também a possibilidade de subestimarmos a frequência de eventos adversos pós-vacinação tardios (SINGLETON et al 1999).

No primeiro período (1984-1996), dentre as manifestações não-graves mais frequentes, destacou-se a reação no local da aplicação, cuja taxa de notificação foi de 2,8/100.000 doses aplicadas. Estudos clássicos (CODY et al 1981; BARAFF et al 1984) mostram que reações como esta ocorrem em aproximadamente 40% das doses aplicadas, valor muito maior do que o observado nesse estudo. Vale lembrar que essas manifestações podem estar associadas a outros fatores que não o inóculo, como por exemplo, procedimentos incorretos na aplicação (TOZZI 2004). A subestimação de reações locais em nosso estudo deve-se provavelmente ao fato de as manifestações locais serem comuns após

a aplicação de qualquer medicamento ou vacina na forma injetável e em virtude da do viés já apontado, de notificação de casos mais graves (HEININGER 2004).

O episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH), depois de febre menor que 39,5°C, foi o evento mais freqüente durante todo o período deste estudo, entre os eventos adversos pós-vacinação DPT com manifestações sistêmicas. Apesar de haver relatos na literatura de EHH após a aplicação de outras vacinas, ele é um evento tipicamente associado à vacina DPT (GOODWIN et al 1999; BONHOEFFER et al 2004; TOZZI 2004).

Embora os pacientes acometidos recuperem-se totalmente após o evento e não haja estudos que comprovem que o EHH cause seqüelas, em virtude das características de gravidade de seu quadro clínico, tem havido queda na adesão à vacinação com a DPT em vários países e, inclusive, a suspensão do uso da vacina DPT de célula inteira (GOODWIN et al 1999; BONHOEFFER et al 2004). No entanto, é importante salientar que o EHH pode ser confundido com uma série de outros eventos como a síncope e a convulsão (BLUMBERG et al 1993).

A importância relativa do EHH entre os eventos adversos pós-vacina DPT pode estar superestimada, pois a ficha de notificação utilizada atualmente pelo Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina do Estado de São Paulo contém uma lista de eventos adversos pré-definida para ser assinalada pelo notificador e não uma de sinais e sintomas como seria desejável, portanto quem confirma o caso é o notificador e não uma equipe treinada em nível regional ou estadual. Essa característica da ficha dificulta não só a confirmação de casos de EHH, mas por decorrência, a própria padronização da definição de caso.

No Brasil e em vários outros países o EHH é considerado grave e sua ocorrência contra-indica doses subsequentes da vacina DPT de célula inteira (GOODWIN et al 1999, CDC 1996, MINISTÉRIO DA SAÚDE 1998). Apesar do EHH também ter sido observado após aplicação de vacina DPT acelular (DPTa) e dupla infantil (DT), a frequência desse evento com essas vacinas tem sido bem menor (CODY et al 1981; ROSENTHAL et al 1996; GOODWIN et al 1999; BONHOEFER 2004).

A taxa de casos notificados de EHH no estado de São Paulo, no período estudado, pode ser considerada baixa quando comparada com dados de literatura que variam de 36 a 250/100.000 doses aplicadas (BONHOEFFER et al 2004). A subestimativa nesse caso tem justificativa semelhante às demais taxas de eventos adversos pós-vacina DPT obtidas neste estudo.

É importante observar que houve uma elevação da taxa de casos notificados de EHH no Estado de São Paulo nos anos de 2000 e 2001; tal verificação pode ser explicada pela disponibilização, a partir do ano 2000, da vacina DPT acelular (DPTa), menos reatogênica mas de custo mais elevado, para crianças que apresentaram EHH ou convulsão em doses anteriores. Para o acesso a essa vacina, há a exigência da notificação do caso.

Na vigência de ambas as definições de caso a convulsão foi, entre os eventos adversos mais graves, o segundo mais notificado. Porém a taxa de casos notificados de convulsão pós-vacinação DPT foi bem menor do que as observadas por CODY et al (1981), FARRINGTON et al (1995) e BARLOW et al (2001), as quais situaram-se em, respectivamente, 57, 6, 6-9/100.000 doses aplicadas. Também nesse caso os nossos dados apresentam-se possivelmente subestimados pelos motivos já assinalados.

Por inexistência da informação ou por informação inconsistente, não foi possível analisar separadamente as convulsões acompanhadas ou não de febre, o que nos impediu de confirmar, na população de estudo, dados da literatura que apontam a febre como principal preditor da convulsão pós-vacina DPT (BLUMBERG et al 1993; BARLOW et al 2001).

Essa associação entre febre e convulsão fundamenta a recomendação de administração profilática de paracetamol no momento da vacinação e a cada quatro horas por 24 horas (IPP et al 1987; MAYTAL e SHINNAR 1990).

Os resultados das análises exploratórias de preditores de eventos adversos pós-vacina DPT classificados como graves referentes a cada uma das duas definições de caso durante o período do estudo, mostraram-se consistentes entre si. No entanto, chama atenção o fato de a força da associação para todas as exposições ser maior no segundo período (1997-2001). Esse fato provavelmente decorre do viés da definição de caso utilizada, com o nítido predomínio de casos classificados como graves, em muito superior ao esperado se dispuséssemos do universo de casos de eventos adversos pós-vacina DPT ocorridos na comunidade.

Aplicando o mesmo raciocínio, é provável também que a força da associação entre as exposições e o desfecho de interesse esteja superestimada no primeiro período (1984-1996), pois, como vimos anteriormente, a proporção de casos graves nesse período foi superior à esperada, tomando como referência a literatura (BRAUN et al. 1997; LAWRENCE et al. 2003).

Na análise bivariada do primeiro período do estudo (tabela 7) não se verificou associação entre gravidade do evento e o número de casos notificados por lote de vacina. Esse resultado é consistente com resultados obtidos por BARAFF et al (1989) quando assinala que um único lote não está consistentemente associado a taxas mais ou menos elevadas para a maioria dos eventos adversos. Os mesmos autores salientam ser mais relevante investigar as taxas de eventos adversos pós-vacina por lote do que por laboratório fabricante.

Vale assinalar que, por ausência de informação, nossos resultados não levaram em conta o número de doses por lote, que pode ser muito variável. Entretanto, se considerarmos que não analisamos risco e também o grande número de lotes e de

eventos adversos estudados e aceitando-se que os mesmos se distribuem ao acaso segundo o número de doses, é aceitável que essa variável não esteja influenciando de forma expressiva a medida da associação.

Na análise multivariada para os dois períodos do estudo (tabelas 9 e 11) temos como variável associada à gravidade independente das demais, o intervalo de tempo entre a vacinação e o início das manifestações do evento adverso inferior a uma hora, apontando a necessidade de cuidados especiais às crianças imediatamente após a vacinação, principalmente se pudermos identificar grupos de maior risco.

De todos os preditores identificados durante o período do estudo, o mais fortemente associado foi a primeira dose aplicada, resultado consistente com o verificado por CODY et al (1981). Foi possível também estudar os antecedentes neurológicos pessoais e familiares para os casos notificados no período de 1984 a 1996, e ambos mostraram-se associados a eventos de maior gravidade. A plausibilidade biológica desse resultado em relação ao EHH é difícil de ser discutida, pois a sua fisiopatogenia não está perfeitamente estabelecida (GOODWIN et al 1999; BONHOEFFER et al 2004). No entanto, a associação entre antecedentes neurológicos pessoais e familiares e convulsão pós-vacina DPT já é descrita na literatura (STETLER et al 1985; LIVENGOOD et al 1989).

Dos resultados apresentados, em termos práticos, um dos que mais interessa a vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT é a ausência de associação entre número de casos notificados por lote e gravidade apontada na análise multivariada (tabelas 9 e 11). O outro é a distribuição no tempo dos casos notificados de lotes aparentemente mais reatogênicos (Figura 10), onde verificamos que, freqüentemente, esses lotes não são identificáveis pelo aparecimento de picos quando analisados a distribuição dos casos por semana epidemiológica.

Esse resultado reforça a importância da investigação sistemática de casos classificados como graves com vistas à identificação dos denominados *hot lots*, ou seja,

lotes de vacinas mais reatogênicos e associados à ocorrência de eventos mais graves, como é o caso de EHH e convulsões. No entanto, o acompanhamento semanal dos casos notificados é também desejável, pois permite a identificação de situações suspeitas em relação a possíveis lotes mais reatogênicos.

Entre as aplicações de interesse ao Programa Nacional de Imunizações oferecidas pelo Sistema de Eventos Adversos Pós-Vacina DPT, podemos apontar hipóteses a serem testadas por pesquisas complementares voltadas à melhor caracterização de preditores de formas graves de eventos adversos pós-vacina DPT e a recomendação de incluímos na pauta de discussões das revisões periódicas do calendário básico de imunizações a adoção da vacina DPT de célula inteira pela acelular, em virtude da menor reatogenicidade.

Avaliação do SVEAPV-DPT

O Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação apresenta alguns objetivos em comum com sistemas de outros países como o VAERS (Vaccine Adverse Event Report System), nos Estados Unidos (SINGLETON et al 1999), e o CAEFISS (Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System), no Canadá (HEALTH CANADA 2005), mas são ainda menos ambiciosos do que sistemas de vigilância similares existentes em países desenvolvidos (SINGLETON et al 1999; CDC 2003). O CAEFISS, por exemplo, inclui entre seus objetivos monitorar efeitos adversos que podem estar associados à vacinação, divulgar informação oportuna para que profissionais de saúde possam avaliar o risco/benefício da vacinação, identificar áreas que necessitam de investigação epidemiológica e identificar de problemas que requeiram investigação imediata (HEALTH CANADA 2005).

Contando com experiência de duas décadas e equipes de boa formação e bem treinadas, o sistema de eventos adversos pós-vacina DPT do Estado de São Paulo tem condições para rever seus objetivos, incluindo formalmente algumas atividades já

incorporadas à sua rotina e implementando novas, tornando sua abrangência semelhante à de sistemas existentes em países industrializados, como por exemplo: i) a detecção de eventos adversos novos e/ou raros; ii) a determinação os fatores de risco para tipos particulares de eventos adversos; iii) a identificação lotes de vacinas com aumento do número ou tipos de eventos adversos relatados e avaliar a segurança de novas vacinas (VARRICCHIO et al 2004).

Seria oportuna uma rediscussão da atual definição de caso utilizada pelo sistema de eventos adversos pós-vacinação no Brasil, que focaliza principalmente os eventos adversos graves. A atual definição apresenta vantagens como a de diminuir a quantidade de informação a ser analisada, tornando-o mais simples e diminuindo seus custos, além de dar ênfase aos eventos com maior potencial de atingir a confiabilidade da vacina. No entanto, apresenta também desvantagens, como a de diminuir a representatividade dos dados, em virtude da superestimação de casos graves.

A padronização das definições de casos de eventos adversos associados a vacinas tem sido muito discutida ultimamente. A variabilidade na definição de caso pode fazer com que os dados publicados não sejam comparáveis e acaba afetando a sensibilidade e a especificidade, tanto em estudos, quanto na avaliação de dados de sistemas passivos de vigilância (BONHOEFFER et al 2002).

Em 2000 foi criado um grupo internacional chamado *The Brighton Collaboration*, cujo objetivo é facilitar a disseminação e avaliação de informações sobre a segurança de vacinas. O grupo é apoiado pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC), Organização Mundial da Saúde (OMS), European Research Program for Improved Vaccine Safety Surveillance (EUSAFEVAC) e especialistas do mundo todo. O primeiro projeto desse grupo foi a padronização e harmonização de definições de caso de EHH (BONHOEFFER et al 2002; KOHL et al 2003), mas, além disso, esse grupo apresentou diretrizes para a coleta e análise desses casos (BONHOEFFER et al 2004).

Alguns sistemas de vigilância para eventos adversos pós-vacina, como o VAERS nos Estados Unidos e o ADRAC na Austrália, em virtude da dificuldade de padronizar definições de caso, têm adotado, a exemplo da farmacovigilância, classificações fundamentadas em critérios de gravidade. Desta forma são considerados graves todos os eventos adversos que resultem em: morte, risco de vida, incapacidade permanente ou significativa ou hospitalização (SINGLETON et al 1999; LAWRENCE et al 2003, VARRICCHIO et al 2004).

Uma alternativa interessante seria desenvolver, paralelamente ao sistema passivo, a vigilância ativa com base em hospitais pediátricos sentinelas (SALISBURY et al 2002). O Canadá já possui um sistema ativo de vigilância de eventos adversos pós-vacinação desde 1990, que conta com 12 centros pediátricos espalhados no país, responsáveis pela admissão de 90% dos atendimentos terciários e conta com uma equipe especializada e treinada para fazer a busca ativa dos casos (HEALTH CANADA 2005). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) conta com o Projeto Hospitais Sentinela, criado pela Gerência de Vigilância de Serviços de Saúde (GVISS), cujo objetivo é construir uma rede de hospitais em todo o país preparados para fazer uma busca ativa de casos de eventos adversos a medicamentos e queixas técnicas para produtos de saúde, insumos, saneantes, equipamentos médico-hospitalares, entre outros (BRASIL 2005).

No entanto, a alternativa que se apresenta como mais promissora é a utilização de bancos de dados com prontuários eletrônicos onde são registradas informações sobre vacinação, intercorrências clínicas e outras informações de interesse, relativas a coortes de crianças residentes em áreas delimitadas (CHEN et al 1997). Tal alternativa reduz substancialmente os vieses inerentes aos sistemas passivos de vigilância. Todavia, é pouco provável a sua viabilidade em nosso meio mesmo no médio prazo.

Outra sugestão que poderia melhorar a sensibilidade do sistema passivo seria a inclusão da ficha de notificação de eventos adversos pós-vacina para preenchimento eletrônico na *homepage* do CVE. Poderia haver um modelo mais completo a ser preenchido por profissionais de saúde e laboratórios fabricantes de vacinas e outro mais simples para ser preenchido pela pessoa vacinada ou seu responsável.

Alguns países como Estados Unidos, Canadá, Espanha e Inglaterra já recebem notificações de eventos adversos pós-vacina eletronicamente (CDC 2003, LANKINEN et al 2004, HEALTH CANADA 2005). A ANVISA e, recentemente, o Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo disponibilizaram nos seus *sites* a ficha de notificação eletrônica de reações adversas a medicamentos, contribuindo para o aumento da sensibilidade de seus sistemas passivos de vigilância (BRASIL 2004, CVS 2005). Além de melhorar a sensibilidade do sistema, o preenchimento eletrônico da ficha de notificação poderia melhorar a aceitabilidade, já que facilitaria a inclusão de dados e também reduziria o número de informações ilegíveis quando a ficha é preenchida à mão.

A necessidade de diferentes estratégias de análise torna recomendável que o armazenamento dos dados do sistema de eventos adversos pós-vacina se faça em *software* que permita análise estatística tornando oportuna a discussão da utilização do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), ainda que seja recomendável que as fichas de notificações sejam enviadas ao nível estadual da vigilância, onde seriam reavaliadas por uma equipe de especialistas.

Seria interessante adotar algum critério de classificação dos eventos adversos que seria utilizado pelo nível estadual. A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe uma classificação específica para os eventos adversos pós-vacinação: i) reação à vacina, quando é por ela causado ou precipitado em virtude de uma propriedade que lhe é inerente,

mesmo quando aplicada corretamente; ii) erro do programa, quando causado por erro na preparação, no manejo ou na administração da vacina; iii) coincidente, quando ocorre após a vacinação, mas a associação é apenas temporal, devendo-se atribuí-la ao acaso; iv) reação à injeção, quando ocorre mais por ansiedade ou dor pela injeção do que pela vacina propriamente dita; v) causa desconhecida (WHO 1999).

A incorporação ao objetivo da vigilância da detecção de eventos não conhecidos e a investigação de casos graves e/ou inesperados torna fundamental a existência de uma rotina de acompanhamento desses casos até o desfecho, por meio do contato com o notificador para obtenção de informações complementares e o seu registro em bancos de dados, à semelhança do que é feito no Canadá, Estados Unidos, Austrália e em alguns países da Europa (LAWRENCE et al 2003, LANKINEN et al 2004, VARRICHIO et al 2004, HEALTH CANADA 2005).

No Canadá há ainda um grupo multidisciplinar de especialistas que se reúne periodicamente para discutir os casos graves e/ou inesperados, ou ainda alguma outras questões importantes relacionada à segurança de vacinas (HEALTH CANADA 2005).

O fato de o sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacina no Brasil ter sido desenvolvido antes do sistema de farmacovigilância apresenta vantagens importantes. A primeira é a utilização de um formulário específico para vacinas que contém campos para o preenchimento de informações importantes que normalmente não apareceriam em uma ficha de notificação de eventos adversos a medicamentos. A segunda é a existência de equipes treinadas e capacitadas em vigilância de eventos adversos pós-vacina, tanto no nível local, quanto no nível municipal, estadual e nacional.

Segundo LANKINEN et al (2004), em grande parte dos países europeus, o sistema de vigilância de eventos pós-vacina está atrelado à farmacovigilância e utiliza

os mesmos fluxos e a mesma ficha de notificação, o que dificulta a consolidação dos dados por não contemplar informações importantes como número do lote, nome do laboratório fabricante, dose aplicada, intervalo entre a aplicação da vacina e ocorrência do evento e vacinas concomitantes. Esses mesmos autores apontam também dificuldades na análise dos dados em muitos países europeus que não contam com especialistas em vacinas nas suas equipes.

A vantagem de o SVEAPV estar de alguma forma ligado ao sistema de farmacovigilância seria a possibilidade de fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde – “Uppsala Monitoring Centre”, do qual países como Estados Unidos, Austrália, Canadá e quase todos os integrantes da União Européia participam como centros colaboradores (LAWRENCE et al 2003; LANKINEN et al 2004, HEALTH CANADA 2005).

No Brasil, o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA desde 2001, representa o país nesse programa (BRASIL 2001). No entanto, como não existe articulação explícita entre o sistema de vigilância pós-vacina e a área regulatória, as informações brasileiras que alimentam este programa internacional são basicamente os de eventos adversos a medicamentos.

O contínuo aperfeiçoamento do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação, sua avaliação periódica, a incorporação de novas metodologias e uma interface melhor definida com a área regulatória e com os grandes produtores nacionais de vacinas, garantirão a manutenção de grau apreciável de segurança ao PNI.

A adequada interpretação dos resultados apresentados por este trabalho deve levar em consideração as limitações próprias dos sistemas de vigilância passivos, qual seja a baixa sensibilidade em virtude da subnotificação, determinando a subestimação das taxas de eventos adversos. Por outro lado, a subnotificação, quando não ocorre de forma homogênea,

pode determinar menor representatividade do sistema e, portanto, a ocorrência de vieses. Além disso, os sistemas passivos de vigilância podem apresentar como limitação adicional a maior dificuldade de padronização da definição de caso (CDC 1996; CDC 2001; LAWRENCE et al. 2003; CDC 2003, VARRICCHIO et al. 2004).

Considerando que um dos objetivos deste sistema de vigilância é o de rever e analisar os eventos adversos pós-vacinação com a finalidade de monitorar a segurança de vacinas, enfrentamos os problemas inerentes a qualquer investigação da associação causal, com a dificuldade adicional decorrente da impossibilidade, na maioria dos casos, de desenvolver estudos complementares que permitam analisar a plausibilidade da existência de associação causal entre os eventos adversos identificados pela vigilância e a vacina (CDC 2003).

Outras limitações a serem apontadas dizem respeito à dificuldade de obtermos informações relativas a re-exposição entre indivíduos que apresentaram reações pós-vacinais; a ocorrência freqüente de doenças comuns da infância em idades que coincidem com as indicadas para a aplicação de vacinas do esquema básico de imunização; e ainda, a possibilidade de que várias vacinas sejam administradas concomitantemente, dificultando a identificação daquela possivelmente associada à reação adversa (BEGG e MILLER 1990; CHEN et al 1997; WARD 2000; WHO 2002-a; CDC 2003).

Enfrentamos também limitações decorrentes da dificuldade de obtermos denominadores mais precisos para a estimativa das taxas de casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT, uma vez que os relativos a doses de vacinas aplicadas constituem informações administrativas, vulneráveis a inconsistências nem sempre sanáveis. Devemos também assinalar que a análise de dados segundo o número de casos notificados por lote apresenta como limitação o fato dos mesmos apresentarem ampla variação quanto ao número de doses que compõe cada lote.

Vale comentar que em virtude das limitações do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT, os preditores identificados nesta pesquisa merecem estudos complementares visando avaliar sua consistência.

A despeito das limitações apontadas, os sistemas passivos de vigilância têm constituído o principal instrumento para estudos sobre segurança de vacinas no período pós-licença, tendo sido útil na identificação de contra-indicações da vacina DPT e na avaliação da segurança de vacinações combinadas e simultâneas (BEGG e MILLER 1990; STETLER et al 1989). Os estudos epidemiológicos sobre segurança de vacinas, ainda que possam oferecer melhores estimativas de associação causal, são geralmente dispendiosos, demorados e freqüentemente limitados a avaliar um único evento (GALE et al 1994; CHEN et al 1997; Camacho et al 2005).

Em virtude de suas limitações, existem experiências buscando aprimorar o desempenho dos sistemas passivos de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. Uma delas consiste em aumentar sua sensibilidade por meio da distribuição de formulários após a vacinação com instruções para que sejam notificadas doenças que se manifestem nas quatro semanas seguintes, sempre que necessitem atendimento médico (STETLER et al 1987). Essa alternativa poderia ser considerada em nosso meio, mas ficando restrita a municípios sentinelas selecionados entre os que apresentam maior adesão ao sistema.

Existem também novos métodos de análise dos dados do sistema, um deles aplicando estatísticas adequadas que identifica o perfil de segurança e compara índices de similaridade, permitindo identificar os padrões de reatogenicidade de diferentes vacinas, utilizando somente dados relativos ao numerador e comparando a distribuição e os tipos de EAPV entre elas (CHEN & HABER 1995).

À medida que os Programas de Vacinação atingem seus objetivos de controlar ou mesmo eliminar doenças, verifica-se por parte da população uma diminuição da percepção de risco em relação a elas e, com alguma simetria, o aumento do temor em relação aos eventos adversos pós-vacinação. Essa tendência tem sido identificada em alguns países desenvolvidos (HEININGER 2004), resultando na diminuição da adesão à vacinação e das coberturas vacinais, permitindo o ressurgimento de doenças já controladas, fato assinalado nas décadas de 1970 e 80, com o ressurgimento da coqueluche (CHEN et al 1997; ELLENBERG e CHEN 1997; CHEN e DESTEFANO 1998; GANGAROSA et al 1998; SMEETH et al 2002, ANDRÉ 2003).

Os resultados desta dissertação mostram que, apesar da conhecida assimetria em termos de desenvolvimento científico e do domínio de tecnologias existente entre o Brasil e os países industrializados, o PNI não só destacou-se pela sua efetividade em obter elevadas coberturas e o controle de todas as doenças imunopreveníveis, mas também pela incorporação de instrumentos que garantissem a segurança das vacinas incluídas no Calendário Nacional de Vacinação. Neste ponto merece destaque a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo pela atuação pioneira, ao implantar em 1984 o primeiro sistema de vigilância para eventos adversos pós-vacinação no país, que durante essas duas décadas ofereceu subsídios ao aprimoramento das atividades de vacinação e, de certa forma, ofereceu as bases para a implantação deste mesmo sistema no restante do país.

6 CONCLUSÕES

Conclusões

- 1) Durante o período de interesse foram identificados 6266 casos de EAPV-DPT, dos quais 29,5% (1662/5643) foram internados, em 68,2% (1159/1699) houve contra-indicação das doses subseqüentes de vacina DPT e em 97,4% (3175/3261) a evolução foi para a cura sem seqüelas. Não foram confirmados óbitos associados à vacina DPT.
- 2) Na vigência da primeira definição de caso (1984-1996), 32,0% (1247/3898) dos EAPV-DPT foram classificados como graves, enquanto na vigência da segunda (1997-2001), 88,0% deles (2094/2380) tiveram essa classificação.
- 3) Na vigência da primeira definição de caso (1984-1996) as taxas de casos notificados de reação local, EHH e convulsão foram de, respectivamente, 2,8, 1,6 e 1,3 por 100.000 doses aplicadas. Por sua vez, na vigência da segunda definição de caso (1997-2001) as taxas de casos notificados de EHH e convulsão foram de 7,9 e 4,0 por 100.000 doses aplicadas.
- 4) Mostraram-se associadas à gravidade do evento independentemente das demais variáveis: o intervalo de tempo inferior a uma hora entre a aplicação da vacina e o evento (OR=2,1), primeira dose aplicada (OR=5,8), antecedentes neurológicos pessoais (OR=2,2) e familiares (OR=5,3).
- 5) O SVEAPV-DPT é um sistema passivo, tendo como principais objetivos identificar e confirmar eventos adversos pós-vacina (EAPV) conhecidos ou não, elaborar recomendações de condutas e identificar lotes mais reatogênicos.
- 6) O SVEAPV é simples, flexível, sua sensibilidade é baixa, porém é útil, permitindo a descrição de diferentes tipos de EAPV e sua evolução, oferecendo

dados indicativos de sua magnitude, como também subsídios para a decisão diante de lotes mais reatogênicos.

- 7) A integralidade das informações das fichas de notificação é elevada e a oportunidade das notificações é boa, cerca de 74% delas se dá até o décimo dia após a vacinação.
- 8) É recomendável a inclusão na pauta de discussões das revisões periódicas do calendário básico de imunizações, a adoção da vacina DPT de célula inteira pela acelular.
- 9) Os sistemas passivos de VEAPV, a despeito de suas limitações, constituem o principal instrumento para estudar a segurança de vacinas no período pós-licença, sendo porém recomendável a incorporação de novas metodologias, entre elas a de municípios e unidades sentinelas.
- 10) O contínuo aperfeiçoamento do SVEAPV, sua avaliação periódica, a incorporação de novas metodologias e uma interface melhor definida com a área regulatória e com os grandes produtores nacionais de vacinas, garantirão a manutenção de grau apreciável de segurança ao PNI.

7 REFERÊNCIAS

Referências Bibliográficas

- André FE. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine* 2003; 21: 593-5.
- Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD. DPT-associated reactions: an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions and dose. *Pediatrics* 1984; 73: 31-6.
- 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.
- Baraff LJ, Manclark CR, Cherry JD, Christenson P, Marcy MS. Analyses of adverse reactions to diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine by vaccine lot, endotoxin content, pertussis vaccine potency and percentage of mouse weight gain. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8 (8): 502-7.
- Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 656-61.
- Basch PF. *Vaccines and World Health - science, policy and practice*. New York: Oxford University Press; 1994-a. Epidemiology and ethics in transferring technology; p. 59-94.
- Basch PF. *Vaccines and World Health - science, policy and practice*. New York: Oxford University Press; 1994-b. An Introduction to the Vaccines; p. 219-28.
- Begg N, Miller E. Role of epidemiology in vaccine policy. *Vaccine* 1990; 8: 180-9.
- Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children

with seizures, hypotonic-hypo-responsive episodes, high fevers and persistent crying. *Pediatrics* 1993; 91(6) 1158-65.

-Bonhoeffer J, Gold MS, Heijbel H, Vermeer P, Blumberg D, Braun M et al. Hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2004; 22: 563-8.

-Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U et al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine* 2002; 21: 298-302.

-Brandt AM. Polio, politics, publicity and duplicity: ethical aspects in the development of the salk vaccine. *Int J Health Serv* 1978; 8(2): 257-70.

- Braun MM, Ellenberg SS. Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), 1991-1994. *J Pediatr* 1997; 131:529-35.

-Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI). Doenças imunopreveníveis. Taxas de incidência anual por Unidade Federada. Brasil, 1980-1991. Informe Epidemiológico do SUS. 1992; 3:81-94.

-Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria N.º 696, de 07/05/01. *Diário Oficial da União*, Brasília, 10 mai 2001.

-Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notificação de eventos adversos. 2004. Disponível em: <URL: <http://www.anvisa.gov.br/notifica/index.htm>> [2004 set 09].

-Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Serviços de Saúde – Hospitais Sentinela. 2005. Disponível em: <URL:

<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinela/apresentacao.htm#>

> [2005 set 22]

-Brasil. [IBGE]. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Recenseamento geral da população*: 2000. Disponível em: <URL:

<http://www.ibge.gov.br/censo/default.php>> [2002 ago 02].

- Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS, Leal MLF, Nascimento JP, Iguchi T, Lozada JÁ, Farias RHG and collaborative Group for study of yellow fever vaccine. Reatogenicidade de vacinas contra febre amarela em estudo randomizado, controlado com placebo. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(3):413-20.

-[CDC] Centers for Disease Control and Prevention –*Update: Vaccine Side Effects, Adverse Reactions, Contraindications and Precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*– United States. *MMWR* 1996; 45 (No.RR-12).

-[CDC] Centers for Disease Control and Prevention – *Updated Guidelines for Evaluating public Health Surveillance Systems. Recommendations from the Guidelines Working Group*– United States. *MMWR* 2001; 50 (No.RR-13).

-[CDC] Centers for Disease Control and Prevention – *Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*– United States. *MMWR* 2002; 51 (No.RR-17).

-[CDC] Centers for Disease Control and Prevention - *Surveillance for Safety after Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)* – United States, 1991-2001. *MMWR* 2003; 52 (No.SS-1).

- Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, Davis RL, Barlow EW, Thompson RS et al. Vaccine safety data link project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997; 99 (6): 765-73.
- Chen RT, Harber P. Safety profiles and similarity index: new tools for assessing vaccine safety? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1995; 4:S43.
- Chen RT, DeStefano F. Vaccine adverse event: causal or coincidental? *Lancet* 1998; 351: 611-2.
- Chen RT. Evaluation of vaccine safety after the events of 11 September 2001: role of cohort and case-control studies. *Vaccine* 2004; 22: 2047-53.
- [CIS-SP] Centro de Informações de Saúde do Estado de São Paulo – *Relatórios do Sistema de Vigilância Epidemiológica*. 1979. p. 1-15.
- Clayton D, Hills M. *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford: Oxford Science Publications; 1996.
- Clemens JD, Stanton BF. Longer term evaluation of vaccine efficacy. In: Woodrow GC, Levine MM. *New generation vaccines*. New York: Marcel Dekker Inc; 1990. p.51-65.
- Cody CL, Barraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DPT and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*. 1981; 68: 650-60.
- Conselho Nacional de Saúde. *Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996*. Disponível em: <URL:<http://conselho.saude.gov.br/docs/Resolucoes/Reso196de96.doc>> [2004 jan 20]

-[CVE-SP] Centro de Vigilância Epidemiológica Professor “Alexandre Vranjác” – *Manual Técnico: Difteria – Normas e Instruções*. 2001. Disponível em: <URL: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/manu_difteria.pdf> [2005 mai 26]

-[CVE-SP] Centro de Vigilância Epidemiológica Professor “Alexandre Vranjác” – Divisão de Imunização – *Informe Técnico: Vacina Combinada contra DPT e Hib*. 2002-a. Disponível em: <URL: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/imuni/tetra_valente.pdf> [2005 mai 25]

-[CVE-SP] Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. “Alexandre Vranjác” – Divisão de Imunização – *Norma Técnica do Programa de Imunização*. 2.ed. 2002-b. Disponível em: <URL: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/norma_imu1411.pdf> [2005 mai 25]

-[CVE-SP] Centro de Vigilância Epidemiológica Professor “Alexandre Vranjác” – *Casos, incidência, óbitos e letalidade de tétano acidental no período de 1979 – 2005 – Estado de São Paulo*. 2005-a. Disponível em: <URL: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/tetac_7905.htm> [2005 jun 04]

-[CVE-SP] Centro de Vigilância Epidemiológica Professor “Alexandre Vranjác” – *Casos, incidência, óbitos e letalidade de tétano neonatal no período de 1979 – 2005 – Estado de São Paulo*. 2005-b. Disponível em: <URL: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/tetneo_7905.htm> [2005 jun 04]

-[CVE-SP] Centro de Vigilância Epidemiológica Professor “Alexandre Vranjác” – *Coqueluche. Distribuição de nº de casos, nº de óbitos, coeficiente de incidência e letalidade, segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 2000 a 2005*. 2005-c Disponível em: <URL: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/coque_tab.htm> [2005 jun 04]

-[CVE-SP] Centro de Vigilância Epidemiológica Professor “Alexandre Vranjác” – *Difteria. Distribuição de nº de casos, nº de óbitos, coeficiente de incidência e*

letalidade, segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1970 a 2004. 2005-d Disponível em: <URL: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/coque_tab.htm > [2005 jun 04]

-[CVS-SP] Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo. *Notificações de eventos adversos*. Disponível em: <URL: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp > [2005 set 23]

-Decker MM, Edwards KM, Steinhoff MC et al. Comparison of 13 acellular peruses vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995; 96: 557-66.

-Ellenberg SS, Chen RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep* 1997; 112: 10-20.

-Ellenberg SS, Braun MM. Monitoring the safety of vaccines – assessing the risks. *Drug Safety* 2002; 25 (3): 145-52.

-Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Caner P et al. A new method for active surveillance of events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *The Lancet* 1995; 345: 567-9.

-[FDA] Food and Drug Administration. Vaccine Adverse Event Report System (VAERS). Available in <URL: <http://www.fda.gov/cber/vaers/what.htm> > [2002 cot 31].

-[FUNASA] Fundação Nacional de Saúde. Imunizações – Programa Nacional de Imunização. Disponível em: <URL: <http://www.funasa.gov.br/imu/imu01.htm> > [2003 mai 05]

-Fine PEM, Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *Am J Epidemiology* 1992; 136 (2): 121-35.

- Gale JL, Purushottam TB, Wassilak SGF, Bobo JK, Mendelman PM, Hjordis MF. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population-based case-control study. *JAMA* 1994; 271(1): 37-41.
- Galler R, Pugachev KV, Santos CLS, Ocran SW, Jabor AV, Rodrigues SG et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology* 2001; 290: 309-19.
- Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa ER, Miller E, Chen RT. Impact of anti-vaccine movements on Pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351: 356-61.
- Goodwin H, Nash M, Gold M, Heath TC, Burgess MA. Vaccination of children following a previous hypotonic-hyporesponsive episode. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 549-52.
- 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. *N Engl J Med* 1996; 334(6): 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(6): 349-55.
- Health Canada. Immunization and respiratory Infections Division – Vaccine safety. *Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System (CAEFISS)*. 2005. Available in: <URL: http://www.phac-aspc.gc.ca/dird-dimr/vs-sv/vaaess_ehc.html> [2005 set 21]
- Heininger U. The success of immunization – shoveling its own grave? *Vaccine* 2004; 22: 2071-2.

- Hewlett EL, Cherry JD. New and improved vaccines against pertussis. In: Woodrow GC, Levine MM. *New generation vaccines*. New York: Marcel Dekker INC; 1990. p. 231-50.
- Henderson DA, Fenner F. Smallpox and vaccinia. In: Plotkin SA, Mortimer EA. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994.; p. 13-40.
- Herrington DA. Initial clinical evaluation of new vaccines candidates – phase I and phase II trials of safety, immunogenicity, and preliminary efficacy. In: Woodrow GC, Levine MM. *New generation vaccines*. New York: Marcel Dekker Inc; 1990. p.43-9.
- Ipp MM, Gold R, Greenberg S. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 721-5.
- Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005; 23: 3256-63.
- Klaucke DN. Evaluating Public Health Surveillance Systems. In: Halperin W, Baker, EL. *Public Health Surveillance*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1992. p. 27-55.
- Klaucke DN. Evaluating Public Health Surveillance. In: Teutsch SM, Churchill RE. *Principles and practice of Public Health Surveillance*. New York: Oxford University Press; 1994. p.159-74.
- Kohl K, Bonhoeffer J, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U et al. The Brighton Collaboration: enhancing comparability of vaccine safety data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003; 12: 335-40.
- Langmuir AD. William Farr: founder of modern concepts of surveillance. *Intern J Epidemiol* 1976; 5(1): 13-18.

- Lankinen KS, Pastila S, Kilpi T, Nohynek H, Mäkelä PH, Olin P. Vaccinovigilance in Europe – need for timeliness, standardization and resources. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82 (110): 828-35.
- Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2^a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia; p.1-24.
- Lawrence G, Menzies R, Burgess M, McIntyre P, Word N, Boyd I et al. Surveillance of adverse events following immunization: Australia, 2000-2002. *Commun Dis Intell* 2003; 27(3):307-23.
- Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities [letter]. *Lancet* 1962; 1: 45.
- Levine MM. Vaccines and vaccination in the historical perspective. In: Woodrow GC, Levine MM. *New generation vaccines*. New York: Marcel Dekker INC; 1990. p. 3-17.
- Livengood JR, Mullen JR, White JW, Brink EW, Orenstein WA. Family history of convulsions and use of pertussis vaccine. *J Pediatr* 1989; 115: 527-531.
- Lopez AL, Blumberg DA. An overview of the status of acellular pertussis vaccines in practice. *Drus* 1997; 54 (2): 189-96.
- Macambira RP, Formiga LB, Formiga LCD. Difteria – o grave prognóstico brasileiro. *J Bras Med* 1994; 66 (3): 69-81.
- Madsen T. Vaccination against whooping cough. *JAMA* 1933; 101:187-8.
- Maytal J, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *Pediatrics* 1990; 86: 611-16
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação*. Brasília; 1998.

-Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Programa Nacional de Imunizações: Manual de Normas de Vacinação*. Brasília; 2001. p. 29-30.

-Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica – Coqueluche*. Vol.I. Brasília; 2002-a. p. 182-99.

-Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica – Tétano Acidental*. Vol.II. Brasília; 2002-b. p. 278-9.

-Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Situação das doenças transmissíveis no Brasil: doenças transmissíveis com tendência decrescente*. 2004.

Disponível em: <URL:
http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/situacao_doencas/situacao.htm#difteria> [2005 mai
25]

- Moraes JC, Perkins BA, Camargo MCC, Hidalgo NTR, Barbosa HA, Sacchi CT, Gral IML, Gattas VL, Vasconcelos HG, Plikaytis BD, Wenger JD, Broome CV. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in São Paulo. *Lancet* 1992; 340:1074-8.

- Moraes JC, Barata RB, Ribeiro MCSA, Castro PC. Cobertura vacinal no primeiro ano de vida em quatro cidades do estado de São Paulo, Brasil. *Rev Panam de Salud Publ.* 2000; 8 (5):332-41.

-Mortimer E A. Diphtheria toxoid. In: Plotkin S A, Mortimer E A. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1994-a. p. 41-55.

-Mortimer E A. Pertussis Vaccine. In: Plotkin S A, Mortimer E A. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1994-b. p. 91-135.

- Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident: poliomyelitis following formaldehyde-inactivated poliovirus vaccination in the United states during the Spring of 1955. *Am J Hyg.* 1963; 78: 16-28.
- Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Mortimer EA. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994.; p. 1-11.
- Rabello A, Orsini M, Disch J, Marcial T, Leal MLF, Silva M et al. Low frequency of side effects following an incidental 25 times concentrated dose of yellow fever vaccine. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(2): 177-80.
- Rabinovich NR, Orenstein WA. Overview. *Epidemiol Rev* 1999; 21(1): 1-6.
- Rappuoli R. New and improved vaccines against diphtheria and tetanus. In: Woodrow GC, Levine MM. *New generation vaccines*. New York: Marcel Dekker Inc; 1990. p.43-49.
- Rosenthal S, Chen R, Hadler S. The safety of acellular pertussis vaccine vs whole-cell pertussis vaccine: a postmarketing assessment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 457-60.
- Salisbury DM, Beverley PCL, Miller E. Vaccine programs and policies. *British Med Bull* 2002;62:201-11.
- Sato H, Sato Y. Experience with diphtheria tetanus toxoid acellular pertussis vaccine in Japan. *Clin Infect Dis* 1999; 28(Suppl 2): S124-30.
- Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, VAERS Working Group. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. *Vaccine* 1999;17: 2008-17.

- Smeeth L, Rodrigues LC, Hall AJ, Fombonne E, Smith PG. Evaluation of adverse effects of vaccines: the case-control approach. *Vaccine* 2002; 20: 2611-7.
- Stetler HC, Orenstein WA, Bart KJ, Brink EW, Brennan J-P, Hinman AT. History of convulsions and pertussis vaccine. *J Pediatr* 1985; 107:175-9.
- Stetler HC, Mullen JR, Brennan JP, Livengood JR, Orenstein WA, Hinman AR. Monitoring system for adverse events following immunization. *Vaccine* 1987; 5:169-74.
- Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I, Sato HK, Aguiar SG, Ribeiro JGL et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol. Infect.* 2004; 132: 939-46.
- Thacker SB, Berkelman RL. Surveillance of Medical Technologies. *J Public Health Policy* 1986; 7 (1): 363-76.
- Thibau JR E. A mortalidade por dez doenças transmissíveis, no Rio de Janeiro, em meio século. *Ver Brasil Méd* 1959; 16: 503-23.
- Tozzi AE. Field evaluation of vaccine safety. *Vaccine* 2004; 22: 2091-5.
- Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun M et al. Understanding vaccine safety information from the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 287-94.
- Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VLRS et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358: 91-7.
- Waldman EA. Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública. São Paulo; 1991. [Tese de doutorado - Faculdade de Saúde Pública da USP].

- Waldman EA, Rosa TEC. *Vigilância em Saúde Pública*. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 1998. A vigilância como instrumento em Saúde Pública. p. 91-129.
- Waldman EA, Silva LJ & Monteiro C.A. Evolução das doenças infecciosas no Brasil: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera IN: MONTEIRO CA. *Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças*. Hucitec, São Paulo, p. 195-246, 2000.
- Ward BJ. Vaccine adverse events in the new millenium: is there a reason for concern? *Bulletin of World Health Organization* 2000; 78 (2): 205-15.
- Wassilak SGF, Orenstein WA, Sutter RW. Tetanus toxoid. In: Plotkin S A, Mortimer E A. *Vaccines*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1994. p. 57-89.
- Wentz KR, Marcuse EK. Diphteria-tetanus-pertussis vaccine and serious neurologic illness: an updated review of epidemiologic evidence. *Pediatrics* 1991; 87(3): 287-97.
- [WHO] - World Health Organization. *Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization*. Geneva: World Health Organization; 2000-a. p. 7-13.
- [WHO] - World Health Organization. *Supplementary information on vaccine safety. Part 2- Background rates of adverse events following immunization*. Geneva: World Health Organization; 2000-b. p.23-36.
- [WHO] - World Health Organization. *Vaccines, Immunization and Biologicals – Immunization safety*. Geneva: World Health Organization; 2001. Available in: <URL: <http://www.who.int/vaccines-surveillance/ISPP/MainVaccInfo.shtml>> [2003 jan 30].

-[WHO] - World Health Organization. *The importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products. Pharmacovigilance in Drug Regulation*. Geneva: World Health Organization; 2002-a. p.15-23.

-[WHO] - World Health Organization. *The importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products. A Short History of involvement in Drug safety Monitoring by WHO*. Geneva: World Health Organization; 2002-b. p.5-8.

-[WHO] - World Health Organization. *Vaccines, Immunization and Biologicals - Diphtheria toxoid*. 2003-a. Available in: <URL: <http://www.who.int/vaccines/en/diphtheria.shtml> > [2003 mar 05].

-[WHO] - World Health Organization. *Vaccines, Immunization and Biologicals - Neonatal Tetanus*. 2003-b. Available in: <URL: <http://www.who.int/vaccines/en/neotetanus.shtml> > [2003 mar 05].

-[WHO] - World Health Organization. *Vaccines, Immunization and Biologicals - Pertussis Vaccine*. 2003-c. Available in: <URL: <http://www.who.int/vaccines/en/pertussis.shtml> > [2003 mar 05].

-[WHO] – World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. *Definitions: Serious Adverse Event or Reaction*. Uppsala Sweden: World Health Organization; 2004. Available in: <URL: <http://www.who-umc.org/index2.html> > [2005 mar 30].

-[WMA] World Medical Association. *Declaration of Helsinki - Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects*. 2003. Available in: <URL: <http://www.wma.net/e/history/helsinki.htm> > [2004 fev 02].