FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA
NÚCLEO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE MESTRADO EM DESENVOLVIMENTO REGIONAL E MEIO AMBIENTE

MÔNICA PEREIRA LIMA CUNHA

EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS A VACINAS OCORRIDOS EM CRIANÇAS NO ESTADO DE RONDÔNIA, DE 1999 A 2008.

PORTO VELHO / RO
2010

MÔNICA PEREIRA LIMA CUNHA

EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS A VACINAS OCORRIDOS EM CRIANÇAS NO ESTADO DE RONDÔNIA DE 1999 A 2008.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente, Universidade Federal de Rondônia para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Garrofe Dórea

PORTO VELHO / RO
2010

FICHA CATALOGRÁFICA

BIBLIOTECA PROF. ROBERTO DUARTE PIRES

Cunha, Mônica Pereira Lima.

C972e

Eventos Adversos Associados a Vacinas Ocorridos em Crianças do Estado de Rondônia de 1999 a 2008. / Mônica Pereira Lima Cunha. Porto Velho, Rondônia, 2010.

78f.

Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento Regional) – Núcleo de Ciências e Tecnologia (NCT), Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Regional (PGDR), Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, Rondônia, 2010.

Bibliotecária Responsável: Eliane Gemaque / CRB 11-549

MÔNICA PEREIRA LIMA CUNHA

EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS A VACINAS OCORRIDOS EM CRIANÇAS NO ESTADO DE RONDÔNIA, DE 1999 A 2008.

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Rondônia para Obtenção do título de Mestre em Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente. Área de concentração Desenvolvimento Sustentável e Diagnóstico Ambiental, inserido na linha de pesquisa: Ambiente Saúde e Sustentabilidade

Aprovado em 21 de julho de 2010

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Garrofe Dórea - Orientador
Universidade de Brasília - UNB

Profa. Dra. Rejane Correa Marques
Universidade Federal de Rondônia - UNIR

Prof.Dr.Ari Miguel Teixeira Ott
Universidade Federal de Rondônia - UNIR

À minha mãe Jecilda, que me ensinou a caminhar com base nos princípios e propósitos de Deus.
Ao meu maridoVinícius, que me mostrou que uma vida vitoriosa é um conjunto de ações, não somente de teorias.
Aos meus amados avós, Lídio (in memorian) e Anita (in memorian), que fizeram da palavra amor uma verdade em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ninguém realiza um trabalho científico sozinho. Apesar das etapas de leitura e escrita parecerem solitárias, muitas vezes, as pessoas, através de pequenos atos, nos proporcionam mudanças de pensamentos e idéias que contribuem para o nosso sucesso. Por isso, vejo que o resultado desta dissertação só foi possível pela cooperação e pelo esforço de outros antes de mim.

Hoje e sempre Agradeço:

À minha mãe, pelo seu grande amor e amparo nos momentos difíceis, lembrando-me sempre que devo recorrer a Deus nas horas incertas. Exemplo de caráter e bondade, alguém que não se deixa abater pelas circunstâncias, mas acredita que sempre é possível dar um passo a mais e seguir em frente.

Ao Vinicius, minha alma-gêmea, que sacrificou muitos momentos que poderíamos ter desfrutado juntos. Obrigada por sempre me incentivar, apoiar e, melhor de tudo, ser o meu maior crítico. Ser amada por você, sem dúvida, torna meus dias melhores.

Ao meu pai e aos meus irmãos, pelas orações e por saber o quanto se orgulham de mim.

À minha linda sobrinha, pela fiel torcida e por mesmo sem saber, me motivar a tentar ser a cada dia um bom exemplo.

Ao Prof. Dórea, pelo incentivo e tranquilidade com que me conduziu. Seu profissionalismo, inteligência e trajetória como pesquisador tornaram-se meus referenciais.

À Profa. Rejane Marques, co-orientadora informal, pela oportunidade de desenvolvimento profissional e pelas valiosas sugestões e críticas durante a construção deste trabalho.

Ao Prof. Ari Ott, que de um modo descontraído, ensinou-me um novo olhar sobre a Ciência e pelas contribuições no exame de qualificação, as quais permitiram espaço para discussão de algumas questões relevantes e importantes aqui desenvolvidas.

À Renata, pela gentileza de ceder-me alguns dias do seu doutoramento e com disposição de permanecer fatídicas horas a frente do computador, em pleno verão na cidade maravilhosa, para organização do banco de dados.

À Katiane, que mesmo com tempo restrito, sempre esteve pronta a ajudar e pela agradável companhia durante os congressos.

À Lucinda Dutra e Vivian Canizares, pela amizade e apoio para que eu pudesse cursar as disciplinas e desenvolver esta pesquisa.

À querida amiga Daniela, pelas conversas e conselhos abençoados em momentos oportunos.

Aos colegas de Mestrado, especialmente Priscilla, pela amizade e por compartilhar das minhas expectativas e angústias durante a construção da dissertação.

Ao Prof.º Vicente, pela contribuição com as análises estatísticas.

À Agência Estadual de Vigilância em Saúde (AGEVISA), pela autorização concedida para realizar este trabalho junto a Divisão de Imunização Estadual.

Enfim, para evitar injustiças, pois o meu maior receio no agradecimento seletivo não era decidir quem incluir, mas decidir quem não mencionar. Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos àqueles que contribuíram com sua presença, amizade, solidariedade, preocupação e aos que torceram pelo êxito desta dissertação.

Feliz o homem que acha sabedoria e o homem que adquire conhecimento; porque melhor é o lucro que ela dá do que o da prata, e melhor a sua renda do que o ouro mais fino. Mais preciosa é do que as pérolas, e tudo o que podes desejar não é comparável a ela. O alongar-se da vida está na sua mão direita, na sua esquerda, riquezas e honra. Os seus caminhos são caminhos deliciosos e todas as suas veredas paz. É árvore da vida para os que a alcançam e felizes são todos os que a retêm. (PROVÉRBIOS, 3.13-18)

RESUMO

CUNHA, M.P.L. **Eventos adversos associados a vacinas ocorridos em crianças no Estado de Rondônia de 1999 a 2008**. Porto Velho, 2010. 78p. Dissertação (Mestrado) – Núcleo de Ciências e Tecnologia, Universidade Federal de Rondônia.

Objetivo: Descrever os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) ocorridos em crianças de zero a seis anos e onze meses no período de 1999 a 2008 notificados em Rondônia e os riscos à saúde representada pelas substâncias contidas nas vacinas infantis. **Métodos**: Estudo descritivo prospectivo com análise dos EAPV, utilizando dados do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação. Foram analisadas variáveis demográficas (sexo e idade), relativas ao tempo (datas de aplicação da vacina, ocorrência do evento e data de notificação) e as características dos EAPV, através do *software* estatístico SPSS 12.0 e do *Statistica* 7.0 para os testes de significância de Friedman e Kendall. **Resultados**: identificou-se uma incidência média de 57,3 EAPV por ano. Diferenças significativas foram encontradas em relação à taxa de casos notificados de EAPV por tipo de vacina (p=0,00001; W=0,71838), bem como entre as doses das vacinas que foram administradas (p=0,00005; W=1,0000). A maioria dos EAPV ocorreu após a administração da 1ª dose. A DTP/Hib foi associada a 57,8% dos casos, e a DTP a 22,3% em relação às demais vacinas. Eventos sistêmicos foram observados em 86,6% das notificações. O Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo (EHH) foi o evento mais frequente, seguido de febre ≥ 39,5ºC, convulsão e exantema generalizado. Em 54,2% dos casos, o intervalo de tempo decorrido entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento em crianças ≤ 1ano de idade se deu em um período ≤ 6 horas **Conclusão**: Baseados nos dados apresentados, concluiu-se, que as vacinas DTP/Hib e DTP foram as mais reatogênicas e que os EAPV de natureza sistêmica em crianças ≤ 1ano de idade necessitam ser estudados, em decorrência do conhecimento insuficiente sobre como os componentes vacinais interferem na fisiologia do sistema nervoso, tornando difícil o estabelecimento de uma relação de causalidade entre o componente e o evento. Apesar da constatação dos eventos nas primeiras horas, presume-se que os EAPV tardios possam estar subestimados, pois os métodos disponíveis para identificar possíveis alterações neurocomportamentais a longo prazo, não são disponíveis nos serviços de saúde no Brasil. Com a implementação de um protocolo de notificações mais abrangentes e mediante uma melhor qualidade na coleta de dados referentes às exposições vacinais, é possível que o perfil epidemiológico observado em nosso País seja modificado, bem como haja o surgimento de notificação de novas complicações ainda sequer incluídas na atual lista de eventos adversos.

PALAVRAS-CHAVE: Vacinas. Crianças. Eventos adversos pós–vacinais. Componentes vacinais.

ABSTRACT

CUNHA, M.P.L. **Adverse events related to vaccination occurred in children in the State of Rondonia from 1999 to 2008**. Porto Velho, 2010. 78p. Dissertação (Mestrado) – Núcleo de Ciências e Tecnologia, Universidade Federal de Rondônia.

Objective: Describe adverse events following immunization (AEFI) reported in Rondôna, in children from ages zero to six years and eleven months old, in the years 1999 through 2008, and the health risks of substances contained in children´s vaccines. **Methods:** It is a prospective and descriptive study that analyzes the post-vaccination adverse events, using data from the Surveillance System of Adverse Events Following Immunization. We analyzed demographic variables (gender and age) and time-related variables (vaccination date, date of event occurrence and the notification date) and the characteristics of adverse events following immunization (AEFI) using the statistical software SPSS 12.0 and Statistica 7.0 for significance tests of Friedman and Kendall. **Results:** An average incidence rate of 57.3 AEFI per year was identified. Important differences were found regarding the rate of reported AEFI by type of vaccine (p=0.00001; W=0.71838) and the doses of vaccines administered (p=0.00005; W=1.0000). Most AEFI occurred after administration of the 1st dose. DTP/Hib vaccine was associated with 57.8% of the cases, and DTP to 22.3% when compared to other vaccines. Systemic events were observed in 86.6% of the notifications. The most frequent AEFI reported was Hipothonic Hiporresponsiveness Episodes (HHE), followed by fevers ≥39.5°C (103.1 F), convulsion, and generalized cutaneous rash. In 54.2% of cases, the elapsed time between the vaccination and the adverse event in children 1 year old or less, was 6 hours or less. **Conclusion:** In light of the presented data, it was concluded that the vaccines DTP/Hib and DTP generate the most reactions and that the AEFI of systemic effects in children less than 1year old need to be further studied, due to insufficient knowledge about how the vaccine components interfere with the nervous system physiology, becoming difficult to establish a cause and effect relationship between the components of the vaccine and the event. Despite the observation of events in the early hours, it is assumed that the late AEFI effects may be underestimated because the methods available to identify possible long term neurobehavioral changes, are not a available in Brazilian health services. With the introduction of a broader notifications protocol and with improved quality of data collection, it is possible that the epidemiological Brazilian profile be modified, as well as the emergence of notifications of new complications not yet included in the current list of adverse events can happen.

Key - words: Vaccines, Children, Adverse events following immunization, vaccine components

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Inoculação nasal em uma criança com o pó retirado das feridas dos doentes 19
FIGURA 2. A Revolta da Vacina 22
FIGURA 3. Fluxograma realizado através da Ficha de Notificação e Investigação de Eventos Adversos/SI- EAPV. Adaptado do manual de EAPV-2008. 35
FIGURA 4. Taxa de casos de EAPV por 100.000 doses aplicadas. Rondônia 1999-2008. 42
FIGURA 5. Taxa de casos notificados de EAPV por vacina no estado de Rondônia 2000 -2008 43
FIGURA 6. Distribuição dos casos notificados dos EAPV por vacina no Estado de Rondônia 1999-2008. 43
FIGURA 7. Distribuição dos EAPV em sistêmicos e locais por tipo de vacina. Rondônia 1999-2008 44
FIGURA 8. Distribuição das vacinas DTP/Hib, DTP e Hepatite B quanto à incidência de cada evento. Rondônia 1999 – 2008 45
FIGURA 9. Distribuição do intervalo de tempo decorrido entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento por faixa etária. Rondônia 1999 – 2008. 47
FIGURA 10. Distribuição dos eventos sistêmicos e locais por sexo. Rondônia 1999-2008. 49
FIGURA 11. Distribuição do EAPV de acordo com a vacina e dose administrada. Rondônia 1999-2008. 51
FIGURA 12. Distribuição da evolução dos casos notificados de EAPV. Rondônia 1999 -2008 51
FIGURA 13. Taxas de casos notificados de eventos adversos pós-vacina Tetravalente, por 100.000 doses aplicadas, segundo Unidades da Federação. Brasil, 2002-2005. 55

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 Processo de desenvolvimento de novas vacinas..... 30
QUADRO 2 Lista de eventos para notificação 34

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Distribuição dos eventos mais frequentes para cada tipo de vacina. Rondônia 1999-2008. 46
TABELA 2. Distribuição dos EAPV pelo intervalo de tempo decorrido em horas. Rondônia 1999-2008. 48
TABELA 3. Distribuição segundo idade e dose aplicada. Rondônia 1999-2008. 49
TABELA 4. Distribuição dos EAPV de acordo com a dose da vacina administrada. Rondônia 1999 – 2008..... 50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAP – AMERICAN ASSOCIATION OF PEDIATRICS

Al - ALUMÍNIO

CDC –CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

CEP – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

DTP – VACINA TRÍPLICE BACTERIANA (DIFTERIA, TÉTANO E COQUELUCHE)

DTP + HIB – VACINA QUÁDRUPLA BACTERIANA, ASSOCIANDO DTP À Hib

EAPV- EVENTOS ADVERSOS PÓS – VACINAÇÃO

EtHg – ETILMERCÚRIO

EU-UNIÃO EUROPÉIA/COMUNIDADE EUROPÉIA

EUA – ESTADOS UNIDOS DA AMERICA

FDA – FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION

HB – VACINA CONTRA HEPATITE B

Hib – HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

IDH- ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO

MACD- DESIDROGENASE DE ACILAS DE CADEIA MÉDIA

MeHg – METILMERCÚRIO

MMF-MIOFASCITE MACROFÁGICA

MS – MINISTÉRIO DA SAÚDE

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

PBF– PROGRAMA BOLSA FAMÍLIA

PNI – PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO BRASILEIRO

SRC– VACINA TRÍPLICE VIRAL (SARAMPO, RUBÉOLA E CAXUMBA)

SI-EAPV – SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

VEAPV-SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

VOP - VACINA ORAL CONTRA PÓLIO

VORH - ORAL CONTRA ROTAVÍRUS HUMANO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 15
1.1 SAÚDE DA CRIANÇA: UMA PREOCUPAÇÃO COLETIVA 16
1.2 VACINAS: GLÓRIA E POLÊMICAS 19
1.3 POR QUE VACINAR? BASES IMUNOLÓGICAS DA IMUNIZAÇÃO 24
1.4 COMPOSIÇÃO DAS VACINAS: UM MUNDO (DES)CONHECIDO 25
1.5 O USO DE CONSERVANTES E ADJUVANTES EM VACINAS 26
1.5.1TIMEROSAL 27
1.5.2 ALUMÍNIO 28
1.6 SEGURANÇA DAS VACINAS 29
1.7 EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS 30
1.7.1VIGILÂNCIA DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS 33
1.7.2 DEFINIÇÕES DE CASO PARA INVESTIGAÇÃO/NOTIFICAÇÃO 34
1.7.3 SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DOS EAPV 35
2 OBJETIVOS 37
2.1 GERAL 37
2.2 ESPECÍFICOS 37
3 MATERIAIS E MÉTODOS 38
3.1 ÁREA DE ESTUDO 38
3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO 38
3.3 FONTE DE DADOS 38
3.4 DEFINIÇÃO DE CASO 39
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 39
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 39
3.7 ANÁLISE DOS DADOS 40
3.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO 40
3.9 VIABILIDADE DE EXECUÇÃO DO PROJETO 41
4 RESULTADOS 42
5 DISCUSSÃO 53
CONSIDERAÇÕES FINAIS 63
REFERÊNCIAS 65
ANEXO 1 CALENDÁRIO BÁSICO DE VACINAÇÃO DA CRIANÇA – 2008 76
ANEXO 2 MODELO DE FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO 77
ANEXO 3 – TABELA DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO 78

1 INTRODUÇÃO

Durante muitos séculos, as doenças infecto-contagiosas levaram à morte milhões de pessoas, gerando um custo social elevado e grande impacto na expectativa média de vida da população. Tal cenário proporcionou mudanças significativas relativas às questões relacionadas à saúde pública, com resultados claramente benéficos em ações voltadas à prevenção da transmissão destas doenças. Dentre os maiores avanços observados, a vacinação ocupou um lugar de destaque na medicina preventiva, mudando o panorama epidemiológico atual (MARTINS, 1997; IDB, 1998).

Apesar dos benefícios da vacinação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente sete milhões de lactentes menores de um ano de idade, morram anualmente por infecções decorrentes em sua maioria de doenças do trato respiratório e diarréia infecciosa, causadas tanto por patógenos virais quanto bacterianos. Visando a mudança deste quadro, a OMS promoveu um acordo para o alcance das "Metas do Desenvolvimento do Milênio" que devem ser atingidas até 2015, neste contexto, a imunização representa uma das medidas-chave em saúde, uma vez que, aproximadamente um quarto das mortes de crianças menores de cinco anos de idade em 2002 foi atribuído a doenças imunopreveníveis (ZORZETO, 2008; WHO, 2008).

No decorrer de sua história, a prática de imunizações passou por muitos momentos de glória, como a erradicação de doenças fatais de alta contagiosidade. Por outro lado, também teve momentos polêmicos, devido a controvérsias científicas relacionadas ao seu risco/benefício, provocando reações de rejeição e revolta na sociedade. Mais recentemente, disputas por mercado e desenvolvimento tecnológico com fins lucrativos foram algumas das novas divergências sobre ela (LIMA *et al.*, 2003).

Ainda que reconhecidamente eficazes, as vacinas não estão livres de apresentarem riscos e, como qualquer outro medicamento, é difícil prever a sua reação em cada indivíduo. As reações em seres humanos podem ser variáveis e muitas vezes indesejáveis, pois a composição das vacinais inclui desde antígenos (responsáveis pelo desenvolvimento de anticorpos específicos contra o agente infeccioso), conservante (mercúrio), adjuvante (alumínio), derivados de formaldeído, antibióticos e vários outros produtos oriundos do processo de infecção de animais para obtenção de vírus vivos (JILLANI, 2005).

No Brasil, as vacinas são administradas de acordo com o calendário básico de

vacinação, proposto pelo Programa Nacional de Imunizações, e iniciam-se preferencialmente nas primeiras horas de vida (BRASIL, 2005). Apesar do avanço tecnológico dispensado à sua produção, a discussão sobre a ocorrência de "eventos adversos pós-vacinais" (EAPV), principalmente na infância, tem aumentado e tornado-se cada vez mais evidente nos dias atuais.

Diversos eventos adversos foram descritos na literatura e embora a maioria seja conhecida, e tenha regressão espontânea, é importante estarmos atentos aos seus relatos, pois a insuficiência de conhecimento científico sobre a toxicocinética e toxicodinâmica dessas substâncias em crianças nas diferentes fases de desenvolvimento, pode por em dúvida a segurança das vacinas (DÓREA e MARQUES, 2008).

Os EAPV apresentam grande relevância às políticas de saúde pública devido o programa de imunização ser estratégia importante para a promoção da saúde em âmbito mundial e com ampla abrangência das faixas etárias em estudo. No Brasil, a despeito do processo de informatização, o registro dos dados sobre vacinas e dos EAPV são considerados um grande desafio resultante de inúmeros fatores, culminando com a subestimação dos dados epidemiológicos reais. Portanto, devido à deficiência de pesquisas sobre esta temática na região Norte, este estudo pretende descrever os eventos adversos pós-vacinação ocorridos no Estado de Rondônia entre os anos de 1999 a 2008.

1.1 SAÚDE DA CRIANÇA: UMA PREOCUPAÇÃO COLETIVA

Os problemas de saúde pública relativos à criança ocorrem devido à sua vulnerabilidade, resultante do processo de crescimento e desenvolvimento. Por esta razão, a promoção da assistência à saúde da criança propõe ações que propiciem qualidade de vida e reduzam a mortalidade infantil (BRASIL, 2005). Os riscos biológicos, sociais e aqueles relacionados à assistência médica são alguns fatores que contribuem para a mortalidade infantil. O coeficiente de mortalidade infantil (CMI) é um importante indicador das condições de saúde e qualidade de vida da população, estando diretamente relacionados ao nível de desenvolvimento socioeconômico do país (CAMPOS *et al.*, 2000).

O Brasil apresentou, entre os anos de 1990 e 2010, índices promissores em relação ao CMI, obtendo um decréscimo de 61,7%. Em 1990, o CMI foi de 52,04 mortes por mil nascimentos, reduzindo para 19,88/mil em 2010, em crianças na faixa etária entre zero e cinco

anos de idade. A taxa anual de redução entre 1970 e 2010 foi de 4,8%. Ainda assim, o Brasil apresenta índices de mortalidade superiores aos países desenvolvidos ocupando na classificação internacional a 90ª posição (RAJARATNAM *et al.*, 2010).

Os piores indicadores brasileiros foram reportados no Nordeste e Amazônia Legal, razão pela qual os governos federal, estaduais e municipais firmaram um pacto visando diminuir as desigualdades nestas localidades. No Estado de Rondônia, no período de 2000 a 2007, foram registrados 4.443 óbitos de crianças menores de um ano, sendo que o maior número de mortes ocorreu nos municípios de Porto Velho, Ji-Paraná, Ariquemes, Cacoal e Jaru (BRASIL, 2010).

A redução da taxa de mortalidade no país iniciou-se com a migração rural-urbana, o que representou uma pressão aditiva para a implantação de políticas compensatórias realizadas através de investimentos públicos em alimentação, saneamento básico, vacinação e atenção primária à saúde (IBGE, 1999). Até a década de 70, as altas taxas de mortalidade infantil eram associadas ao subdesenvolvimento socioeconômico. No entanto, dados de 2009 demonstram que o Brasil ocupa a 75ª colocação mundial em Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), porém mantém alta taxa de mortalidade para o padrão latino-americano, ocorrendo ainda variações segundo as regiões e as camadas populacionais (LISE e COUTINHO, 2008; PNUD, 2009; FIGUEIREDO, 2007).

A análise do quadro da mortalidade infantil e suas perspectivas futuras é um passo importante para determinar os problemas e priorizar as intervenções de saúde. Por isso, entendendo que a mortalidade infantil, em especial a neonatal, está relacionada com a assistência dada à gestante e ao recém-nascido, o sistema de saúde pública do Brasil propôs a descentralização das ações e serviços de saúde, com estratégias voltadas para qualidade da assistência às crianças e mulheres. As atividades propostas pelo Ministério da Saúde, para prevenção dos óbitos, têm como prioridade ações voltadas para a promoção de assistência ao parto, acompanhamento do recém-nascido, crescimento e desenvolvimento, imunização e abordagem das doenças respiratórias e infecciosas (SOARES e MENEZES, 2010; COSTA *et al.*,2003; BRASIL, 2005).

A vacinação tem sido uma das práticas mais usadas para promoção à saúde da criança nos serviços de atenção primária. O sucesso obtido na redução da morbimortalidade por doenças imunopreveníveis ressalta a importância das vacinas para população. No que se refere à vacinação, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) estabeleceu metas, tendo como público alvo as crianças, no intuito de garantir a proteção coletiva, dando continuidade à imunidade adquirida pelas mesmas nos primeiros meses de vida através do leite materno, rico

em anticorpos (GUIMARÃES *et al.*,2009; GATTI e OLIVEIRA, 2005).

A partir dessa premissa, vários calendários de vacinação foram propostos desde a criação do PNI em função de obrigações legais, dados epidemiológicos ou para inclusão de novas vacinas, além da análise de algumas questões que são indispensáveis quando se trata de vacinação, como fatores relacionados às características locais, socioeconômicas e identificação e monitoramento do perfil epidemiológico das doenças regionais. Nos países em desenvolvimento, o peso da variável renda, questões sanitárias, caráter endêmico das doenças e insuficiência de infra-estrutura geralmente direciona suas ações para campanhas de vacinação em massa com associações de vacinas. (BRASIL, 2003; FEIJÓ *et al.*, 2006).

De acordo com o CDC (Centers for Disease Control and Prevention), a cobertura vacinal é necessária para impedir o ressurgimento de doenças. Com a queda significativa nos casos de doenças infecto-contagiosas no âmbito mundial e passada a preocupação premente de epidemias avassaladoras, os cientistas agora levantam a hipótese de que algumas doenças auto-imunes e síndromes neurológicas poderiam ter associação com múltiplas vacinas administradas em larga escala atingindo indiscriminadamente todo espectro biológico de crianças. Assim, começaram a admitir que muitos desconhecem os efeitos adversos dos constituintes utilizados nas fórmulas vacinais em seres humanos (FDA 2010; MARQUES, 2007).

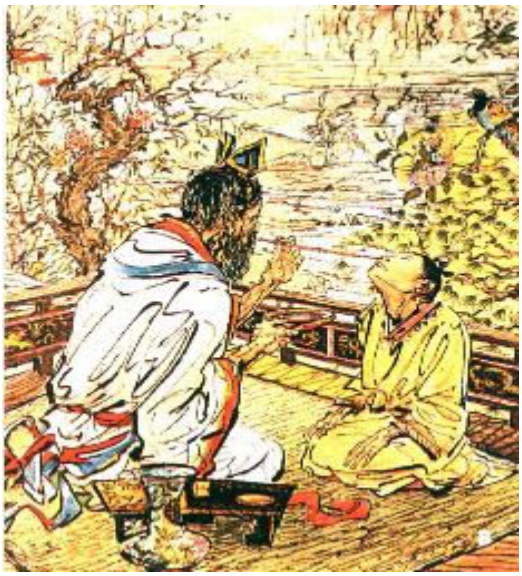
Tal preocupação tem revelado um interesse na observação do mecanismo de ação dos componentes das vacinas empregados em crianças na atualidade, pois o tecido cerebral, para se tornar completamente desenvolvido, passa por várias etapas, que têm início no período embrionário e alcança completa diferenciação na vida extra-uterina e infância. Qualquer alteração sofrida nesta fase pelo sistema nervoso o expõe mais facilmente às situações de risco (DÓREA e MARQUES, 2009; RODIER, 1995).

Por esta razão, o conhecimento amplo acerca da vacinação, que envolve desde os cuidados com os imunobiológicos, técnica correta de administração das vacinas, orientações nos casos em que houver contra-indicações até o reconhecimento dos eventos adversos pós-vacinação constitui uma medida fundamental em saúde (PEREIRA e BARBOSA, 2007).

1.2 VACINAS: GLÓRIA E POLÊMICAS

A história retrata que as primeiras práticas imunizantes visando à proteção contra as doenças infecto - contagiosas iniciaram-se por volta do século VI d.C., com a técnica da "variolação". A técnica foi descrita pelos chineses, por volta de 590 d.C e consistia na introdução de crostas de vesículas de varíola, obtidas de pacientes com formas leves da doença, que eram misturadas a ervas e depois introduzidas por via nasal, através de compressas de algodão ou por aspiração. Outra forma de conferir a proteção era o uso de fraldas de crianças doentes, naquelas que não estavam infectadas (PLOTKIN e PLOTKIN, 1988; GATTÁS, 1996).

Figura 1: Inoculação nasal em uma criança com o pó retirado das feridas dos doentes.



Fonte: MARTINS *et al.*,1997

No final do século XVIII, o médico e cientista inglês Edward Jenner, a partir das suas observações sobre a varíola bovina, percebeu que era possível proteger as pessoas contra a varíola humana. Ele constatou que um número expressivo de pessoas que trabalhavam com gado mostrava-se imune à varíola ou apresentava uma forma branda da doença. Para confirmar sua hipótese, Jenner retirou material de uma pústula das mãos de uma ordenhadora infectada e inoculou no braço de um menino de oito anos de idade. Passados dois meses a criança foi inoculada com pústulas de um doente em estado grave e não adquiriu a varíola. Em

1798 foi divulgada a descoberta da vacina, mas, somente após quase um século ela foi adotada rotineiramente no mundo (SCHATZMAYR, 2001; ROUQUAYROL, 1994).

O método de Jenner foi chamado de vacina, aludindo a sua origem, ou seja, inoculação da varíola das vacas. Seguindo a etimologia latina, a palavra "vacina", isoladamente, trata-se de um adjetivo "da vaca". Os relatos históricos atestam que muitos foram contrários ao procedimento de Jenner. A classe médica foi cética e a Igreja preocupava-se com uma possível degeneração da raça humana. Outros acreditavam que seres humanos pudessem adquirir características físicas de vaca, fato que possivelmente deu origem a expressão avacalhar (MARTINS *et al.*,1997, PEREIRA, 2007).

A oposição jamais cessou. A população francesa recusava-se a vacinar suas crianças por medo de uma deficiência física que impedisse o serviço militar. Então, para manter o vírus vacinal ativo, os recrutados, constituídos em sua maioria por jovens com doenças venéreas, eram remunerados o que contribuía ainda mais para a repulsa da população (FERNANDES, 1999; TEIXEIRA, 2000).

A resistência à vacinação com base em convicções religiosas e filosóficas e, sobretudo, a existência de efeitos colaterais como febre, disseminação das lesões e casos raros de encefalite vacinal, colocou a antivaríola como a pior das vacinas. Apesar disso, a prática da vacinação obrigatória, levou a erradicação da varíola (SCHATZMAYR, 2001; MARTINS e MAIA, 2003). O grande pavor causado pelas epidemias das doenças infecciosas fez com que os primeiros experimentos com vacinas fossem baseados em ensaios que não tinham comprovação científica, por esta razão, os critérios estabelecidos eram pouco rigorosos, exigindo-se apenas que a vacina conferisse proteção contra a doença e mantivesse as reações oriundas da administração em um nível considerado baixo (ADA, 1990).

Em 1807, uma das primeiras políticas de vacinação obrigatória foi adotada na Alemanha. No ano de 1818, um estado membro da Confederação da Alemanha, por meio de um decreto, requeria que toda criança deveria ser vacinada antes de completar três anos. Outra exigência instituía que nenhuma pessoa poderia ser recebida em qualquer escola, faculdade ou instituição de caridade caso não fosse vacinada. Adotando o exemplo europeu, em 1827, uma escola americana proibiu os alunos não vacinados de realizarem suas avaliações escolares (LANTOS *et al.*, 2010)

Posteriormente, foram criados outros métodos, que procuravam associar a presença de microrganismos patogênicos e as doenças causadas por eles. Esta relação de causa e efeito foi demonstrada pela primeira vez para a vacina contra raiva, quando o cientista francês Louis Pasteur, por volta de 1885, injetou a primeira vacina anti-rábica em um menino de nove anos

que havia sido mordido por um cão raivoso. Mesmo com estudos ainda incompletos, Pasteur assumiu o risco do fracasso e das críticas para evitar a morte da criança, tendo em vista a gravidade dos ferimentos (MARTINS e MAIA, 2003).

Após Jenner e Pasteur, outras vacinas importantes foram criadas, mas muitas só obtiveram condições de uso somente durante as décadas de 50 e 60 do século XX (ROUQUAYROL, 1994). No início do século XX, doenças como febre amarela, tuberculose e varíola ainda causavam grande impacto na América. Neste período, o Brasil apresentava um quadro de manifestações de várias moléstias com proporções epidêmicas, entre elas a varíola. Esta situação demonstrava a carência de medidas preventivas, originando as primeiras campanhas sanitárias (SEVCENKO, 1993).

A incorporação das vacinas como prática de assistência à saúde começou a ser disseminada mundialmente, mas sua divulgação no Brasil foi bastante falha, desencadeando, em novembro de 1904, a chamada "Revolta da Vacina". O governo brasileiro, orientado pelo médico Oswaldo Cruz, obrigava a população a se vacinar contra a varíola sem uma explicação dos seus benefícios. Outro motivo para a revolta foi a crença da população nas religiões afro-brasileiras, que diante das doenças buscava a cura em terreiros dominados por religiosos, sem acreditar em cura por meio de remédios e vacinas (BRASIL,2003; PEREIRA,2002; MOULIN, 2003; ARAÚJO, 2007).

Polêmicas envolvendo as vacinas continuaram a ocorrer em todo o mundo. Não apenas por causa da obrigatoriedade, mas principalmente pela sua relação com as complicações. As discussões se tornaram mais evidentes quando nos EUA foram registrados 192 casos de paralisia infantil, provocados pela vacina da poliomielite inativada inadequadamente. Tal fato culminou com a recomendação do "*Report of the Committee on the Control of Infectious Diseases*", na edição de 1957, que apenas crianças saudáveis fossem vacinadas contra a poliomielite (BRASIL, 2006; MARTINS e MAIA, 2003).

O temor da vacinação assolou também o Brasil, que passou a exigir consulta com um pediatra para obtenção de um diagnóstico diferencial da poliomielite e da gripe (ambas de sintomatologia semelhante). Por esta razão, o exame físico das crianças com sintoma de febre, envolvia a pesquisa dos reflexos patelares. Este momento era de grande apreensão para as mães (MARTINS e MAIA, 2003).

Em 1975, foi promulgada a lei 6.259 que obrigava a vacinação de crianças menores de um ano de idade e penalizava os pais com suspensão de benefícios sociais caso não fosse cumprida. Neste período, ocorreu uma ampla divulgação das campanhas de vacinação, utilizando medidas coercitivas, como "(...) se seu filho não for vacinado até completar um

ano, você perderá o direito ao salário família". A pressão explícita não permitia que os pais esquecessem a sua obrigatoriedade (BENCHIMOL, 2001, p. 321).

Figura 2. A Revolta da Vacina.[1]

Fonte : Porto e Ponte, 2003.

Na década de 80, houve uma mobilização da opinião pública temendo que a vacina *pertussis* de célula inteira induzisse a dano cerebral. O que resultou na queda nos níveis de vacinação em aproximadamente trinta por cento. No Reino Unido, dois surtos de coqueluche causaram mais de 30 mortes e muitas das crianças infectadas sofreram danos cerebrais, contudo revisões posteriores não demonstraram nenhuma associação entre a vacina e dano cerebral (BEGG e CUTTS, 1995).

Apesar da ausência de evidências, não foi formulada outra hipótese e as crianças afetadas não foram investigadas com relação a determinadas características genéticas raras. No auge da polêmica sobre a vacina de células inteiras, ainda não eram conhecidos os testes de triagem para deficiência da desidrogenase de acilas de cadeia média (MCAD), que é o mais frequente erro inato da oxidação de ácidos graxos. Este problema leva à incapacidade das crianças em controlar a reação inflamatória criada por uma vacina no processo de desenvolvimento de imunidade, expondo-as a um risco maior de uma reação adversa. (WILSON *et al.*,2010).

[1] Desenho de Leônidas, publicado na revista *O Malho,* de 29 de outubro de 1904, antecipando a Revolta da Vacina, que viria a ocorrer dias depois, entre 12 e 15 de novembro, quando a população enfrentou Oswaldo Cruz e sua guarda: Espetáculo para breve nas ruas desta cidade. Oswaldo Cruz, o Napoleão da seringa e lanceta, à frente das suas forças obrigatórias, será recebido e manifestado com denodo pela população. O interessante dos combates deixará a perder de vista o das batalhas de flores e o da guerra russo japonesa. E veremos no fim da festa quem será o vacinador à força!...

A reação inflamatória de leve intensidade, produzida pela vacina em uma criança, pode causar um curto período de anorexia e estresse. Na presença de estresse fisiológico, crianças com deficiência de MCAD não são capazes de responder adequadamente às exigências crescentes de glicose e ATP, porque a oxidação de ácidos graxos é prejudicada. Caso esta hipótese fosse considerada, as crianças estariam em risco de crises de descompensação metabólica aguda, caracterizada por hipoglicemia hipocetótica grave, letargia, vômitos e encefalopatia metabólica aguda, podendo progredir para coma e morte (WILSON *et al.*, 2010).

Estudos demonstram ainda que problemas neurológicos, como síndromes nervosas têm sido relacionados a reações da vacina contra a Hepatite B (HB), principalmente em adultos. O sistema de vigilância pós-comercialização para eventos neurológicos após vacinação da HB em 1982-1985 incluiu relatos de paralisia de Bell, síndrome de Guillain-Barré, radiculopatia lombar e plexopatia braquial. Metade dos casos ocorreu após a 1ª dose de vacina. Apesar da análise epidemiológica retrospectiva, não foi possível obter uma associação conclusiva entre a vacina da HB e eventos neurológicos. Entretanto, mesmo não sendo possível identificar indivíduos mais propensos a desenvolver complicações após imunização, é concebível que a vacina contra HB tenha potencial para ocasionalmente levar ao surgimento de doenças auto-imunes em indivíduos com suscetibilidade genética ou imunológica (STÜBGEN, 2010).

Atualmente, referências a complicações relacionadas às vacinas ainda permanecem. Para evitar o declínio nos índices de cobertura vacinal, o governo brasileiro, por meio da Lei nº 10.836 de 9 de janeiro de 2004, firmou o compromisso dos pais com a vacinação através do Programa Bolsa Família (PBF), um programa de transferência de renda que beneficia as famílias em situação de pobreza. As famílias que entram no PBF assumem alguns compromissos com a saúde, educação e a assistência social de todos os seus integrantes, principalmente de crianças, adolescentes e gestantes. Esses compromissos, ou condicionalidades, fazem parte das regras para permanência no programa. Na área de saúde, a condicionalidade diz respeito ao acompanhamento do calendário vacinal e do crescimento e desenvolvimento para crianças menores de sete anos de idade (BRASIL, 2009a).

Polêmicas envolvendo as vacinas não são algo realmente novo. Contudo, os ensaios de tentativa e erro com vacinas validaram o que parecia absurdo, ou seja, administrar vírus em um indivíduo sadio no intuito de imunizá-lo. Este fato transformou a saúde no mundo, destacando as vacinas como o principal meio de prevenção das epidemias, mesmo com as cizânias sobre sua segurança (WYETH, 2007; MOULIN, 2003).

1.3 POR QUE VACINAR? BASES IMUNOLÓGICAS DA IMUNIZAÇÃO.

Para compreender como atuam as imunizações, é fundamental entender a relação entre o agente agressor e o hospedeiro. Os agentes infecciosos diferem quanto às formas de invadir o organismo, causar doenças e resistir às defesas do hospedeiro. Por outro lado, a resistência do hospedeiro depende da imunidade inata e adquirida, que podem estar lesadas devido à desnutrição (pré ou pós-natal); presença de outras doenças de etiologia infecciosa ou não; fatores ambientais; genéticos e iatrogênicos e ainda o uso de terapias imunossupressoras (MARCONDES *et al.*, 2003).

O termo "vacina" aplica-se à inoculação de microorganismos vivos de baixa virulência, microorganismos mortos ou substâncias de origem microbiana, com fim preventivo, paliativo e/ou curativo. O termo "imunização" significa proteger, tornar imune, livre de contrair doença (BRASIL, 2008). Deste modo, vacinar significa expor um indivíduo a um produto não-tóxico, induzindo o organismo a produzir anticorpos contra determinado patógeno, para que, caso ele seja exposto novamente, haja uma resposta secundária, protegendo-o contra o desenvolvimento da doença (LUZ *et al.*,2007)

A natureza das vacinas depende do seu tipo de antígeno, que pode ser inativado ou atenuado. O entendimento desta diferença é importante, porque contribui para uma maior segurança quanto ao seu emprego. Partindo de tal premissa, as vacinas são classificadas em dois tipos: 1) de agentes vivos, quando a patogenicidade do agente agressor está atenuada, conferindo proteção duradoura e podendo, por vezes, provocar reações adversas ou até mesmo gerar infecção ativa pelo agente patogênico; 2) de agentes inativados, cuja principal característica é a não replicação do agente no organismo hospedeiro, ou seja, de caráter não infeccioso, levando a reações adversas menos frequentes e necessidade de doses adicionais (MIGOWSKI, 2007; GATTÁS, 1996).

Segundo BRASIL (2006), no Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (pag.17-18),

> (...) as vacinas vivas são constituídas de microrganismos atenuados, obtidas através da seleção de cepas naturais (selvagens) e atenuadas através de passagens em meios de cultura. As vacinas não-vivas são obtidas de diversos modos: **1.** microrganismos inteiros inativados por meios físicos ou químicos, geralmente o formaldeído, de tal forma que perdem sua capacidade infecciosa, mas mantêm suas propriedades protetoras. **2.** produtos tóxicos dos microrganismos, também inativados. **3.** vacinas de subunidades ou de fragmentos de microrganismos. **4.** vacinas obtidas através da identificação dos componentes dos microrganismo responsáveis tanto pela agressão

> infecciosa quanto pela proteção. Os componentes que sejam tóxicos são inativados. **5.** vacinas obtidas por engenharia genética, em que um gene do microrganismo que codifica uma proteína importante para a imunidade é inserido no genoma de um vetor vivo que, ao se multiplicar, produzirá grandes quantidades do antígeno protetor. **6.** vacinas constituídas por polissacarídeos extraídos da cápsula de microrganismos invasivos como o pneumococo e o meningococo. 7. vacinas glico-conjugadas, em que os componentes polissacarídicos são conjugados a proteína criando-se um complexo antigênico capaz de provocar respostas imunológicas timo-dependentes e, portanto, mais adequadas.

Com relação à estimulação do sistema imunológico, os antígenos inativados são geralmente menos eficazes contra o agente etiológico que buscam evitar, pois as vacinas "vivas", além de se replicarem dentro do hospedeiro, promovem um quadro de infecção ativa de baixa morbidade com boa produção de anticorpos. Em contraposição, para a obtenção da resposta imunológica adequada, nas vacinas inativadas utiliza-se a aplicação de um número maior de doses é o exemplo da vacinação contra a Hepatite B, Tetravalente e Tríplice Bacteriana, além de um adjuvante, em geral, o alumínio, sendo este considerado seguro para os seres humanos (MIGOWSKI, 2007).

A competência das vacinas está baseada na ativação dos linfócitos T auxiliares que por sua vez ativam linfócitos B a produzir anticorpos específicos e células citotóxicas. Os linfócitos T coordenam a função de defesa imunológica, produzindo células de memória que respondem rapidamente quando o corpo é invadido por microorganismos patogênicos. O desencadeamento da resposta imune por toxinas é considerado por muitos uma forma de agressão à genética, podendo causar danos à saúde ainda desconhecidos. De certa forma, as vacinas impendem que o sistema imunológico possa defender-se naturalmente contra as doenças infecciosas (KALIL *et al.*, 2008; MILLER, 1993 ; JILLANI, 2005).

1.4 COMPOSIÇÃO DAS VACINAS: UM MUNDO (DES)CONHECIDO

As vacinas, por não serem produtos genéricos e fabricadas por diferentes empresas, têm características distintas, podendo originar maior ou menor eficácia e reatogenicidade. O que determina que isso ocorra não são apenas as suas diferentes composições, mesmo que seja contra agentes infecciosos iguais, mas também todo o processo de produção a que são submetidas (MIGOWSKI, 2007). As vacinas podem conter antibióticos (neomicina, estreptomicina e polimixina), hidróxido de alumínio (adjuvante), timerosal (conservante), gelatina bovina, fenol, células humanas e animais, microrganismos (vírus e bactérias vivos ou

mortos), formaldeído, dentre outros componentes cuja segurança é controversa para o uso em seres humanos (JILLANI, 2005).

1.5 O USO DE CONSERVANTES E ADJUVANTES EM VACINAS INFANTIS

Os conservantes são compostos bactericidas e bacteriostáticos usados em vacinas para prevenção do crescimento microbiano em frascos multidoses. O Tiomersal, também conhecido como Timerosal, é um composto organomercurial usado como conservante em vacinas desde 1930. O seu uso foi padronizado devido a ocorrência de acidentes trágicos de contaminação de frascos sem conservantes. É afetado pela luz, muito solúvel em água, solúvel em metanol e insolúvel em éter e em benzeno e metabolizado ou degradado para etilmercúrio (EtHg). Dependendo do laboratório fabricante, as vacinas podem apresentar uma concentração de 0,01% de timerosal e conter 50 microgramas de mercúrio (Hg) por dose de 1 ml ou 25 mg de Hg por dose de 0,5 ml.(PRADO *et al.*, 2004; US FDA, 2010).

O EtHg, pode se acumular em seres humanos e cruzar a barreira hematoencefálica e placentária, apresentando uma meia-vida curta no sangue. A ingestão diária tolerável para o EtHg não é conhecida.Devido a limitada base de informação sobre a sua toxicidade, atualmente a única maneira de para estimar os limites de exposição do EtHg das vacinas que contêm timerosal é através dos valores descritos para MeHg (outro organomercurial de conhecida neurotoxicidade) em adultos. Entretanto, os limites de toxicidade do MeHg se referem a uma exposição crônica, por via oral e não para uma administração parenteral(subcutânea e intramuscular) em crianças (MARQUES,2007).

Outro componente largamente utilizado em vacinas é o alumínio na forma de hidróxido de alumínio, que vem sendo utilizado em vacinas como adjuvante há mais de 70 anos para promover o aumento na antigenicidade. Os adjuvantes são substâncias imunopotencializadoras naturais ou sintéticas que aumentam a resposta imune a um antígeno e das atividades de células dendríticas, linfócitos e macrófagos, simulando uma infecção natural. O seu uso em vacinas é particularmente importante quando o antígeno possui baixa imunogenicidade. Isto se aplica para antígenos constituídos por subunidades de peptídeos e peptídeos recombinantes, cuja estrutura e conformação são menos complexas que vírus e bactérias intactos inativados. (CHIN e GIL, 1998; MAJDE, 1987; BAYLOR *et al.*, 2002; CDC, 2010b).

1.5.1 Timerosal

A segurança acerca da utilização do timerosal em vacinas é algo que vem sendo discutido devido à existência de uma provável relação com o autismo. A hipótese desta possível relação de causa e efeito fez com que a EMEA (Agência Européia para a Avaliação de Produtos Médicos) e o FDA (agência americana que controla a venda de drogas e alimentos; da sigla em inglês *Food and Drugs Administration*), sugerissem a redução ou a eliminação do timerosal nas vacinas. Em julho de 1999, o CDC e a AAP (Academia Americana de Pediatria) solicitaram aos fabricantes de vacina a remoção do timerosal como uma medida de precaução (FONSECA *et al*., 2007).

Recentemente o governo americano firmou acordo com a família de uma menina de nove anos de idade, portadora de uma doença mitocondrial. Os pais alegaram que após a criança haver recebido cinco doses simultâneas de vacina esta teria provocado sintomas semelhantes ao autismo. Embora os sintomas pudessem ter tido outro nexo causal como uma febre ou infecção, o CDC concordou em pagar à família pelos danos causados pelas vacinas. O diretor do Centro Nacional do CDC, Edwin Trevathan, neurologista pediátrico, disse que o caso é raro, e que a maioria das crianças com autismo não parece ter um problema mitocondrial. O fato é que a polêmica de vacinas versus autismo reacendeu (HONEY, 2008).

No Brasil, as incertezas em relação ao uso do timerosal começaram em 2001, quando por determinação da ANVISA, a venda de produtos como o mertiolate e o mercurocromo foram proibidos no país. A retirada do composto de circulação causou dúvidas, pois desde os anos 80 já existia uma portaria que proibia a fabricação de medicamentos contendo substâncias à base de mercúrio e ainda estipulava um prazo para a adequação das empresas, caso contrário, seus registros seriam cancelados. Essa medida contribuiu para a melhoria da qualidade dos antissépticos de uso tópico (PRADO *et al.*, 2004).

Na realidade, a utilização de compostos mercuriais está obsoleta. O mercúrio orgânico, após absorção, se transforma em mercúrio inorgânico, que é seletivamente acumulado no tecido renal sob a forma inorgânica. Taxas menores de mercúrio são acumuladas no fígado, pulmão, coração, baço, intestino e sistema nervoso central. Por representar um risco à saúde da população, a retirada desse composto a base de Hg mostra um avanço na qualidade dos medicamentos de uso tópico. Infelizmente, por motivos ainda desconhecidos, permaneceu tempo demasiado no mercado farmacêutico brasileiro (VALLE *et al.*, 1991; LARINI, 1997; PRADO *et al.*,2004).

A ausência de evidências experimentais que comprovem que a vacinação afeta o desenvolvimento neurológico ou outros mecanismos fisiológicos e moleculares relacionados com o autismo infere que as hipóteses geradas até o momento são apenas teóricas, porém, o CDC e AAP afirmam que, apesar da falta de evidência, a remoção deste conservante foi recomendada para aumentar a confiabilidade do público na segurança das vacinas (STRATTON *et al*., 2004; OFFIT, 2007)

1.5.2 Alumínio

O uso de adjuvantes na fabricação de vacinas é eficaz porque reduz custos, tem a capacidade de estimular a imunidade utilizando uma quantidade reduzida e menos competitiva de antígenos, além disso, é considerado seguro (GUPTA e SIBER, 1995).

O Alumínio é um adjuvante que tem a capacidade de induzir inflamação local, aumentando o contato do antígeno até formar um depósito destes, liberando-o lentamente para prolongar sua interação com o macrófago. Como o Alumínio induz o aumento na migração macrofágica e neutrófilica para o sítio de inoculação, isto explica os seus efeitos colaterais como: eritema, reação de hipersensibilidade, nódulos subcutâneos, inflamação granulomatosa e pouco ou nenhum sintoma sistêmico imediato (REZENDE *et al*., 2004).

O problema do uso de adjuvantes está associado às suas reações e toxicidade, pois parte que é induzida por eles não é benéfica para os tecidos, porém a OMS permite o uso de hidróxido de Alumínio em até 1,25mg/dose em produtos biológicos para humanos, considerando esta quantidade segura a fim de evitar danos (BAYLOR *et al.*, 2002). Contudo, a literatura sobre o assunto ressalta que o uso de doses superiores ao estabelecido pode causar complicações. BISHOP *et al.,* (1997) relataram perturbações do desenvolvimento neurológico em recém-nascidos prematuros que receberam, por um período prolongado através da via endovenosa, hidratação com soluções que contêm alumínio.

O hidróxido de alumínio utilizado em vacinas é reconhecido pela OMS como desencadeador da Miofascite Macrofágica (MMF), uma doença inflamatória rara, descrita inicialmente em adultos franceses em 1993, que se manifesta com dor, fadiga, dentre outras condições, incluindo as de natureza autoimune (GHERARDI *et al.*, 2001).

Com o surgimento repentino e o rápido aumento do número de casos da doença, foi levantada, inicialmente, a hipótese de que a sua origem poderia ser infecciosa ou ambiental.

No entanto, estudos comprovam a presença de Hidróxido de Alumínio no local da imunização de algumas vacinas administradas por via intramuscular (RIVAS *et al*., 2005).

A MMF tem sido descrita principalmente em adultos, porém muitas crianças são imunizadas com vacinas contendo hidróxido de alumínio e, devido o fato ocorrer nos primeiros anos de vida, as características clínicas podem ser confundidas com doenças do sistema nervoso central ou doenças neuromusculares hereditárias (MUZIO *et al*., 2003).

Na França, os casos de MMF têm recebido uma maior atenção, devido o registro de mais de 130 casos notificados durante os últimos anos. Apesar do uso mundial de vacinas contendo Hidróxido de Alumínio, apenas alguns casos isolados têm sido descritos em outros países. Talvez pela dificuldade de estabelecer o diagnóstico em função da manifestação dos sintomas ocorrerem alguns meses após a vacinação e o diagnóstico ser baseado em achados histológicos (GHERARDI *et al*., 2001; LACSON, 2002, MUZIO *et al*., 2003 e RIVAS, 2005).

Mesmo que os adjuvantes de alumínio nos seres humanos sejam geralmente considerados seguros, eles têm demonstrado efeitos graves em animais. Em gatos, a vacinação tem sido associada a sarcomas em uma taxa entre 1 a 10 casos por 10.000 injeções. Em ratos tem causado morte do neurônio motor (KIRPENSTEIJN, 2006; PETRIK *et al.*, 2007).

Segundo EDELMAN (1980), alguns critérios para a segurança de vacinas com adjuvantes é ter ausência de toxicidade e ser seguro no que se referem às reações locais, sistêmicas, doenças auto-imunes, reações de hipersensibilidade, carcinogênicidade e teratogênese.

A procura por um adjuvante ideal contribuiu para que o MF59, baseado na formação de uma emulsão aquosa em óleo fosse licenciado recentemente para a vacina contra influenza. Outros novos adjuvantes têm sido pesquisados, apresentando resultados variáveis, sendo possível que novos produtos sejam introduzidos no futuro (SCHATZMAYR, 2003).

1.6 SEGURANÇA DAS VACINAS

O desenvolvimento de pesquisas sobre vacinas depende da participação de companhias farmacêuticas e principalmente da biotecnologia de países desenvolvidos.

Invariavelmente, quando a necessidade das companhias de servir seus mercados torna-se prioridade, várias enfermidades importantes que afetam a população dos países em desenvolvimento tendem a ser negligenciadas (QUADROS, 2008)

O processo de produção das vacinas não é uma tarefa simples, até a obtenção de sua formulação final, são necessários alguns testes para garantir sua maior segurança, imunogenicidade, eficácia e a menor reatogenicidade possível. Para isso, as pesquisas cumprem várias etapas, que vão desde os ensaios pré-clínicos, que incluem testes iniciais realizados em animais, ensaios clínicos e estudos pós-comercialização. Estes são alguns métodos adotados a fim de garantir o controle e a segurança das vacinas antes do seu licenciamento (Quadro 01) (MOYLETT e HANSON, 2004; FARHAT *et al.,* 2002; BRASIL, 2008).

Quadro 01. Processo de desenvolvimento de novas vacinas

Etapa	Ensaios Clínicos		Fase I	Fase II		Fase III		
Anos	1	2	3	4	5	6	7	8
População	Animais de laboratório		10 a 100 voluntários	100 a 300 voluntários		1.000 ou mais voluntários		
Objetivo	Ensaios de segurança e atividade biológica		Determinação de segurança e dosificação	Avaliação de efetividade e efeitos secundários		Verificação de efetividade e monitoração das reações adversas		

Fonte: Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, BRASIL/2008.

A última fase é a de número quatro, chamado monitoramento pós-licenciamento que compreende o período em que a vacina já foi distribuída, havendo um monitoramento das pessoas que foram vacinadas para busca de eventos raros ou ainda que não foram detectados nas fases anteriores (TOZZI, 2004).

1.7 EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS

O Evento Adverso (EA) define-se como uma ocorrência médica indesejável, ou seja, uma complicação não intencional decorrente do cuidado prestado, que ocasione uma

incapacidade temporária ou permanente e/ou prolongamento do tempo de permanência ou morte, que pode se apresentar durante um tratamento com um produto farmacêutico que não tem necessariamente uma relação causal com o tratamento (MARODIN e GOLDIM, 2009).

No âmbito da saúde, as questões sobre a qualidade do cuidado estão cada vez mais voltadas para temas sobre os EA. Apesar de a problemática ser bastante discutida mundialmente, no Brasil, os estudos realizados geralmente enfoca causas específicas, como EA provocados por medicamentos ou advindos de complicações de tratamento (WHO, 2003; GALOTTI, 2003; MURFF *et al.*, 2003; MENDES, 2005).

Mesmo sendo consideradas seguras, as vacinas podem ter associação com alguns eventos adversos. Apesar de a história retratar que a imunização sempre trouxe muita insegurança à população, as vacinas ganham vantagem sobre os eventos adversos, em virtude do medo causado pelas epidemias. Hoje, após o controle das doenças imunopreveníveis, é consenso que nenhuma vacina é totalmente isenta de risco (MARTINS e MAIA, 2003; CHEN *et al.*,1997).

No campo da imunização, as discussões sobre os EA são diretamente proporcionais ao controle de doenças imunopreveníveis. Diante desta nova realidade, a vacinação deixa de ser uma área de risco/beneficio, como era considerada anteriormente, e passa a requerer uma análise permanente e mais criteriosa sobre os eventuais riscos do seu uso (BRASIL, 2008).

Quando o assunto sobre a segurança das vacinas é colocado em pauta, os eventos adversos são pouco tolerados se comparados aos medicamentos, porque a lógica das vacinas é prevenir o surgimento de doenças no público sadio. Além disso, o fato do universo que compõe os vacinados em sua maioria ser crianças, o nível de exigência torna-se ainda mais rigoroso (DUCLOS, 2003; FARHAT *et al.*, 2000 e ABARCA, 2007).

Segundo LANKINEN *et al.,*(2004) a incidência considerada aceitável de reações adversas para medicamentos é de 1:100, enquanto que para as vacinas exige-se uma incidência igual ou superior a 1:100.000 doses aplicadas.

A reação adversa pós - vacinação apesar de estar temporalmente associada ao uso da vacina, nem sempre tem relação causal com ela. Para afirmar que houve uma associação causal entre a vacinação e um EAPV, a fim de evitar erros, é primordial avaliar inúmeros fatores, como por exemplo: o isolamento do vírus vacinal, uma rara síndrome clínica ou quando os casos de vacinados comparados aos não vacinados são maiores. Deve ainda incluir sinais clínicos, algumas vezes exames laboratoriais e critérios que definam o intervalo de tempo entre a vacinação e o evento (BRASIL, 2008; CHEN *et al,*. 2004; TOZZI, 2004).

Esta associação causal é uma tarefa difícil, porque a administração das vacinas

ocorre em um período da vida das crianças, onde manifestações clínicas similares aos EAPVs acontecem com frequência, independentemente da vacinação como, por exemplo, convulsões (BRASIL, 2008; AAP, 2006). Mesmo passando por processos criteriosos de produção e purificação as vacinas, ainda podem causar eventos adversos. Apesar de nem todos os mecanismos fisiopatológicos serem conhecidos da literatura, alguns efeitos benignos são esperados, com leve desconforto para o cliente e de evolução autolimitada, raramente ocorrendo alguns eventos graves, que podem causar comprometimento local, neurológico ou sistêmico, resultando em sequelas (BRASIL, 2008).

Os EAPV´s associados com as vacinas infantis são algumas vezes divididos em: reações precoces, que são aquelas que advêm dentro das primeiras 24 horas e incluem eritema e edema no local da injeção, febre, choro prolongado, síncope, convulsões e, raramente, episódios hipotônico hiporresponsivos ou anafilaxia. As reações tardias ocorrem dentro de poucas semanas após a vacinação, o que pode causar encefalite e encefalopatia e algumas vezes danos cerebrais clinicamente significativos. As reações decorrentes de hipersensibilidade aos componentes vacinais podem estar relacionadas ao antimicrobiano, proteína do ovo, mercúrio e ainda a outros componentes como gelatina, proteína da levedura ou ao próprio agente infeccioso (ADA, 2001; AAP, 2006).

A investigação dos EAPV, conforme as orientações propostas pelo Ministério da Saúde contemplam três enfoques básicos para investigação (BRASIL, 2008, p.21-22):

1. **Relacionados à vacina**: de agentes vivos ou inativados, cepa, meio de cultura de microorganismos, processo de atenuação ou inativação, presença de adjuvantes, estabilizadores ou conservantes e lote da vacina;
2. **Relacionados aos vacinados**: idade, sexo, exposição prévia, número de doses e datas das doses anteriores da vacina, antecedentes de EAPV, doenças concomitantes, doenças alérgicas, doenças auto-imunes e deficiência imunológica;
3. **Relacionados à administração**: seringa, agulha, local e via de inoculação.

Outras classificações, além desta estabelecida pelo Ministério da Saúde, podem ser consideradas, permitindo que os EAPV´s possam ser estudados de acordo com a frequência (comuns ou raros), extensão (locais ou sistêmicos) ou gravidade (hospitalização, dano/incapacidade permanente e óbito), podendo incluir também aqueles induzidos pela vacina, erros técnicos (erros na técnica de preparação, manipulação e aplicação) e por fim, a associação temporal à vacinação (CHEN, 1999).

1.7.1 Vigilância de eventos adversos pós-vacinação

O Programa Nacional de Imunização (PNI) é um programa do Ministério da saúde do Brasil, criado em setembro de 1973 e institucionalizado pelo decreto nº 78.231 de 12 de agosto de 1976, com o objetivo de promover o controle das doenças preveníveis por imunização, instituindo normas e parâmetros técnicos para a utilização de imunobiológicos para estados e municípios. O PNI também tem as funções de coordenação e supervisão da utilização dos imunobiológicos, e ainda participação na produção destes imunobiológicos produzidos no país (RIBEIRO, 2008).

No período em que as doenças imunopreveníveis ainda não haviam sido controladas, pouco se discutia sobre a importância da segurança das vacinas e sobre os eventos adversos por elas provocados. As ações de vigilância de eventos adversos pós-vacinação começaram a surgir somente a partir da década de 80, quando houve um declínio das doenças devido ao impacto feito pelo PNI através das campanhas de imunização (MARTINS E MAIA, 2003; ARAÚJO *et al.*, 2007).

Os problemas relacionados à segurança das vacinas são vários, entre eles destacam-se: o controle de qualidade, erros na administração, deficiências no transporte e armazenamento, reutilização de material resultando em transmissão de doenças e infecções locais. Nos países em desenvolvimento esses problemas são mais críticos. Avaliando tais dificuldades, a OMS recomendou em 1991, através do Programa Ampliado de Imunizações (PAI), que todas as nações desenvolvam sistemas de vigilância (BRASIL, 2003).

Em 1992, o PNI iniciou a implantação do Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-vacinação (VEAPV) com o objetivo de notificar, investigar, acompanhar e padronizar condutas adequadas. O VEAPV deve detectar precocemente a ocorrência de EAPV considerados graves e raros, buscar associação dos fatores de risco ou condições preexistentes dos vacinados, identificar lotes mais reatogênicos e também relatar a ocorrência de novos eventos. É esperado que este sistema de vigilância seja rotineiramente inspecionado, e que disponha de avaliações clínicas e laboratoriais, e que essas análises, depois de descritas, possam ser disponibilizadas aos que trabalham no sistema. No Brasil, o VEAPV passou a ter uma atividade mais sistemática em 1998 (MOYLETT e HANSON, 2004; LEMOS, 2007).

No intuito de detectar de maneira efetiva e organizada, atuando prontamente com os eventos adversos pós-vacinação em todos os estados, no ano de 2000, foi implantado o Sistema de Informação da Vigilância dos Eventos Adversos Pós-vacinação (SI-EAPV). Para

reforçar a vigilância das ocorrências dos EAPV´s, em 15 de julho de 2005 foi publicada a Portaria nº 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, introduzindo os eventos adversos pós-vacinação como agravo de notificação compulsória (BRASIL, 2005,2008). Entretanto, avaliações estruturadas do desempenho da VEAPV e a apresentação dos resultados de análises dos dados gerados pelo SI-EAPV, não são disponibilizados ao público.

1.7.2 Definições de caso para investigação/notificação

Todos os eventos adversos conhecidos e definidos como importantes para a Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação do MS, listados no Quadro 02 (abaixo), devem ser notificados (BRASIL, 2008).

Quadro 2. Lista de eventos para notificação

Abscesso local frio	Lesões localizadas resultantes de disseminação do BCG
Abscesso local quente	Linfadenite não supurada >3cm
Angioedema	Linfadenite supurada
Apnéia	Meningite
Artralgia/Artrite	Mielite
Broncoespasmo/Laringoespasmo	Neurite braquial
Choque Anafilático/Anafilactóide	Óbito*
Choro persistente	Orquite
Convulsão afebril	Osteíte/Osteomielite
Convulsão febril	Outros eventos graves e/ou inusitados **
Doença do soro	Outros eventos neurológicos graves
Doença viscerotrópica aguda após vacina contra FA	Pólio pós-vacinal
Encefalite	Polirradiculoneurite (SGB)
Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)	Púrpura sem contagem
Encefalopatia aguda	Púrpura não trombocitopênica
Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo	Púrpura trombocitopênica
Exantema generalizado	Reação de Arthus
Febre – temperatura axilar ≥39,0ºC	Reações locais intensas
Invaginação intestinal	Úlcera >1cm após BCG
Lesões generalizadas resultantes de disseminação do BCG (mais de um órgão)	Urticária generalizada

Fonte: Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós – Vacinação, BRASIL/2008.

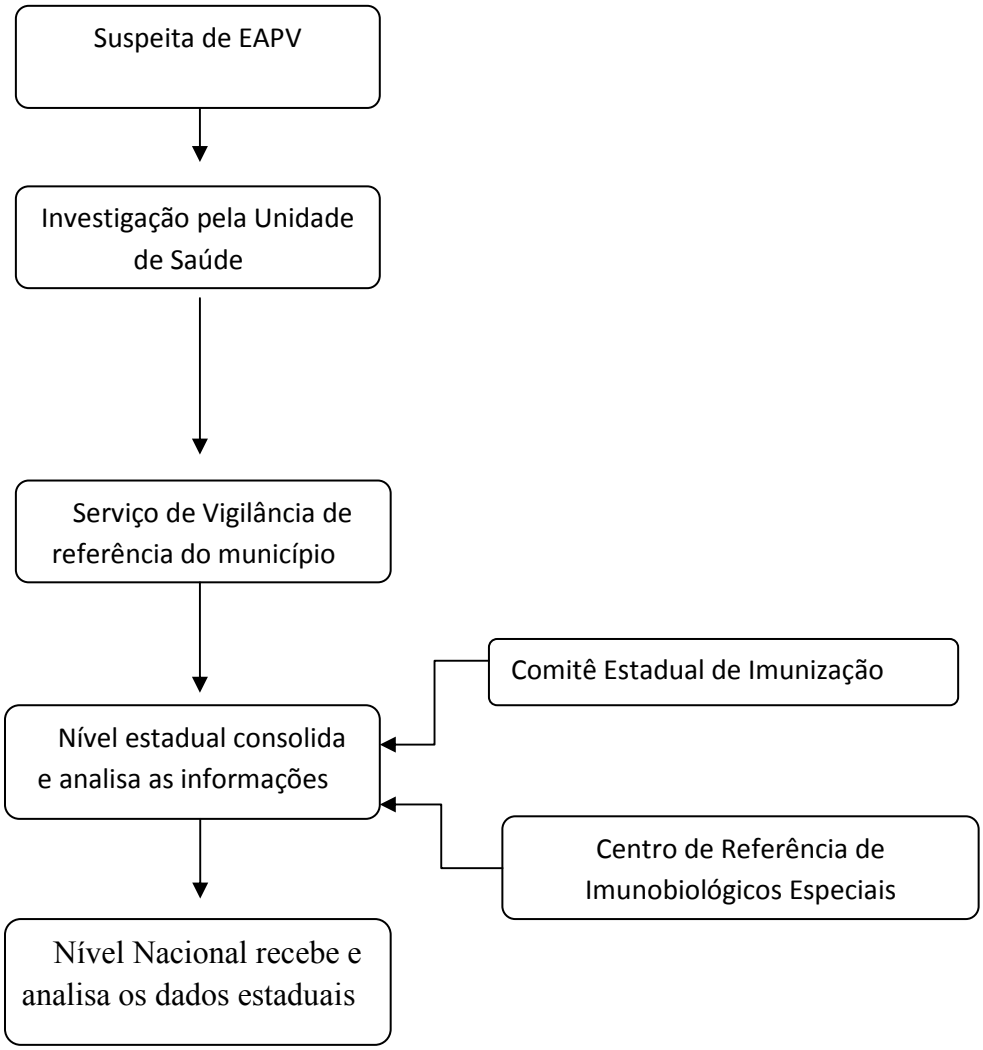
*Todo óbito de causa definida ou não, cujos primeiros sintomas do quadro que levou ao óbito iniciaram até 15 dias depois da aplicação de uma vacina. (Exceto BCG, cujo tempo pode ser mais longo). Os procedimentos relacionados à investigação devem obedecer às recomendações gerais de acordo com a suspeita clínica e existe uma sugestão de roteiro em documento complementar.

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

1.7.3 Sistema de notificação e investigação dos EAPV

A notificação de um evento adverso pós-vacinal pode ser realizada por unidades de saúde públicas ou privada. Logo que identificado o EAPV, uma ficha de investigação deve ser preenchida e enviada à Vigilância Epidemiológica local ou municipal. Caso existam as regionais de saúde, elas deverão receber, analisar e consolidar as notificações dos municípios de sua abrangência e depois comunicar ao nível estadual, ao qual este irá fornecer orientações às regionais ou municípios sobre as condutas a serem adotadas. Os dados estaduais deverão ser repassados para o nível nacional. É importante ressaltar que os dados deverão sempre estar atualizados através do sistema de informação à medida que surgirem novas informações (BRASIL, 2008).

Figura 3. Fluxograma realizado através da Ficha de Notificação e Investigação de Eventos Adversos/SI-EAPV. Adaptado do manual de EAPV-2008.



Conforme orientação da vigilância epidemiológica, o tempo máximo para se considerar a investigação iniciada em tempo oportuno é de 48 horas após a notificação. Na ocorrência de eventos graves e/ou inusitados estes deverão ser informados por telefone para o nível hierárquico superior.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Descrever os eventos adversos pós-vacinação, ocorridos em crianças de zero a seis anos e onze meses, no período de 1999 a 2008 notificados em Rondônia, bem como os riscos das substâncias contidas nas vacinas infantis.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever por meio dos dados obtidos quais as vacinas mais implicadas em eventos adversos e os tipos de eventos notificados.
- Analisar os dados relativos aos eventos adversos das vacinas (faixa etária, sexo, dose, tempo da ocorrência dos EAPV)
- Descrever os riscos de algumas substâncias tóxicas contidas nas vacinas que causaram eventos adversos

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ÁREA DE ESTUDO

O Estado de Rondônia (RO) apresenta a maior densidade demográfica e é o terceiro estado mais populoso da Região Norte, com 1.493.566 habitantes (IBGE, 2008), 52 municípios e uma área de 237.576,167quilômetros quadrados. Sua capital é a cidade de Porto Velho. Nos últimos anos, houve uma redução da taxa de mortalidade infantil no Estado. Dados de 2007 revelaram 19,9 óbitos por mil nascidos vivos, inferior a taxa da Região Norte (22,1) e semelhante à do Brasil (20,0).

O programa de imunizações do Estado de Rondônia funciona com 186 salas de vacinação, sendo 172 (92,5%) cadastradas como estabelecimentos públicos municipais (BRASIL, 2009b). As unidades básicas, hospitais, serviços de pronto atendimento, centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE) e vacinas aplicadas fora da rede pública constituem a porta de entrada no sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo é de caráter descritivo / prospectivo, de abordagem quantitativa, para descrever o perfil dos eventos adversos pós-vacinação em crianças. Inicialmente pretendia-se utilizar dados referentes a uma década (1998 a 2008), no entanto, havia ausência de dados referentes ao ano de 1998 e apenas uma (1) notificação alusiva ao ano de 1999.

3.3 FONTE DE DADOS

Os dados foram obtidos apenas pelo Sistema informatizado SI-EAPV (Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação) através da Gerência Estadual do Programa de Imunizações da Agência de Vigilância em Saúde (AGEVISA) de Rondônia, no período de 1998 a 2008. A informação relativa ao número de doses aplicadas por ano foi obtida pelo Sistema de Informação e Avaliação do Programa de Imunizações (SI-API) no portal do

Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde (DATASUS) em agosto de 2009. É importante ressaltar que os dados do SIEAPV e do SIAPI são sujeitos a alterações devido a possibilidades diárias de inserção e/ou retificação de informações a estes sistemas.

3.4 DEFINIÇÃO DE CASO

Foram definidos como caso as crianças de zero a seis anos e onze meses de idade que apresentaram EAPV referente a qualquer dose de vacina e que tenha sido inserido no SIEAPV no período de 1999 a 2008

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os EAPV ocorridos em crianças de zero a seis anos e onze meses, atribuídos a qualquer dose de vacinas administradas nesta faixa etária aos quais os dados estivessem disponíveis no SIEAPV, no período entre 1999 e 2008.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foi excluído devido à ausência de dados o ano de 1998 e também os casos que apresentavam duplicidade de notificação. Além daqueles que não continham informações mínimas para análise, tais como: data da administração da vacina, início da sintomatologia e tipo de EAPV. Foram considerados casos de duplicidade aqueles que foram notificados mais de uma vez, e que apresentaram um mesmo EAPV com descrição das variáveis, tais como datas, lote e doses iguais.

3.7 ANÁLISE DOS DADOS

Foram analisadas variáveis demográficas (sexo e idade), relativas ao tempo (datas de aplicação da vacina, ocorrência do evento e da notificação ou do preenchimento da ficha) e as características dos EAPV´s. Foram construídas séries históricas com as taxas de notificação de eventos. A taxa foi calculada através da razão do número total de eventos e o número de doses aplicadas no período multiplicado por 100.000. Os dados estavam armazenados em bancos de dados separados por ano segundo a data de aplicação da vacina suspeita de ter ocasionado o evento e, após a definição das variáveis de interesse, foram consolidados em um único banco.

Optou-se por trabalhar com os eventos relacionados às seguintes vacinas BCG, HB, DTP+HIB, DTP, SCR e FA, devido estas representarem o maior número de notificações (516 dos 530 casos), o que possibilitou uma melhor análise estatística. Entretanto, devido à ausência de algumas informações na análise de algumas variáveis, há diferenças no número de casos.

Para viabilidade da classificação dos eventos foram seguidos os critérios de extensão (sistêmico e local) conforme (CHEN, 1999). Os eventos locais que evoluíram para complicações, levando à internação por um período superior a 24 horas (ocorrência de 05 casos) estes foram considerados sistêmicos. Foram criados intervalos de classe para idade, bem como para o tempo decorrido entre a aplicação da vacina e a ocorrência do EAPV. A análise dos dados foi realizada através do *software* estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 12.0 e expressa através de tabelas, gráficos e comparadas com a literatura. Os testes de significância de Friedman e Kendall foram realizados com o auxílio do software *Statistica* 7.0.

3.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO

O estudo foi fundamentado na análise de dados secundários de vigilância de EAPV da Gerência do Programa de Imunizações da Secretaria Estadual de Saúde de Rondônia. Os dados foram coletados e utilizados somente para o que se refere o presente estudo. As informações estão apresentadas de forma coletiva, sem qualquer prejuízo para as pessoas envolvidas, não havendo possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral,

intelectual, social, cultural ou espiritual dos participantes, em qualquer fase da pesquisa e dela decorrente, ou mesmo dano associado ou decorrente deste estudo científico. Os dados foram coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo, sendo garantido seu sigilo e confidencialidade. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Rondônia/UNIR (Parecer nº43/09).

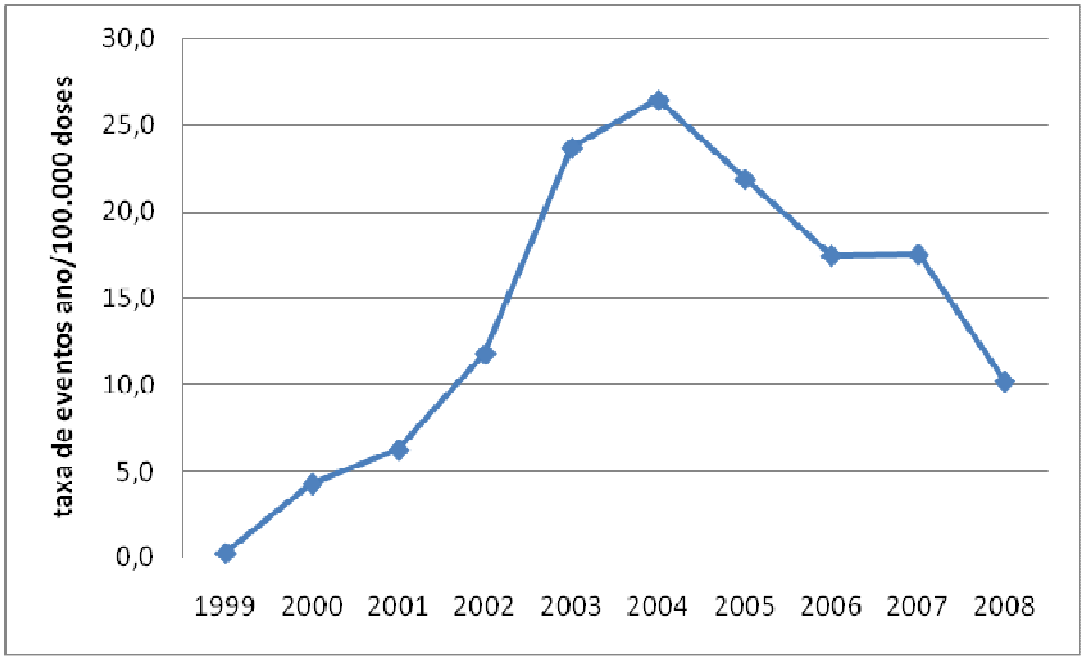
3.9 VIABILIDADE DE EXECUÇÃO DO PROJETO

Este estudo foi parte integrante da investigação de saúde que o Centro de Toxicologia Saúde Ambiental (CETSA) da Fundação Universidade Federal de Rondônia, o Departamento de Nutrição da Universidade de Brasília (DN/UnB) desenvolvem sobre transtornos neurodesenvolvimentais em crianças relacionados a vacinas. A pesquisa contou com o financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq.

4 RESULTADOS

Durante o período de 1999 a 2008 foram realizadas 530 notificações de casos de eventos adversos pós-vacinação no Estado de Rondônia. Destes, 516 estavam relacionados às vacinas DTP, DTP+HIB, HB, SCR, BCG e FA. O número de doses aplicadas referentes a estas vacinas neste período foi de 3.580.499, obtendo uma incidência de 14,4 para 100.000 doses aplicadas e uma média aproximada de 57,3 EAPV por ano. As taxas de casos para o período de interesse estão dispostas na Figura 4 e 5.

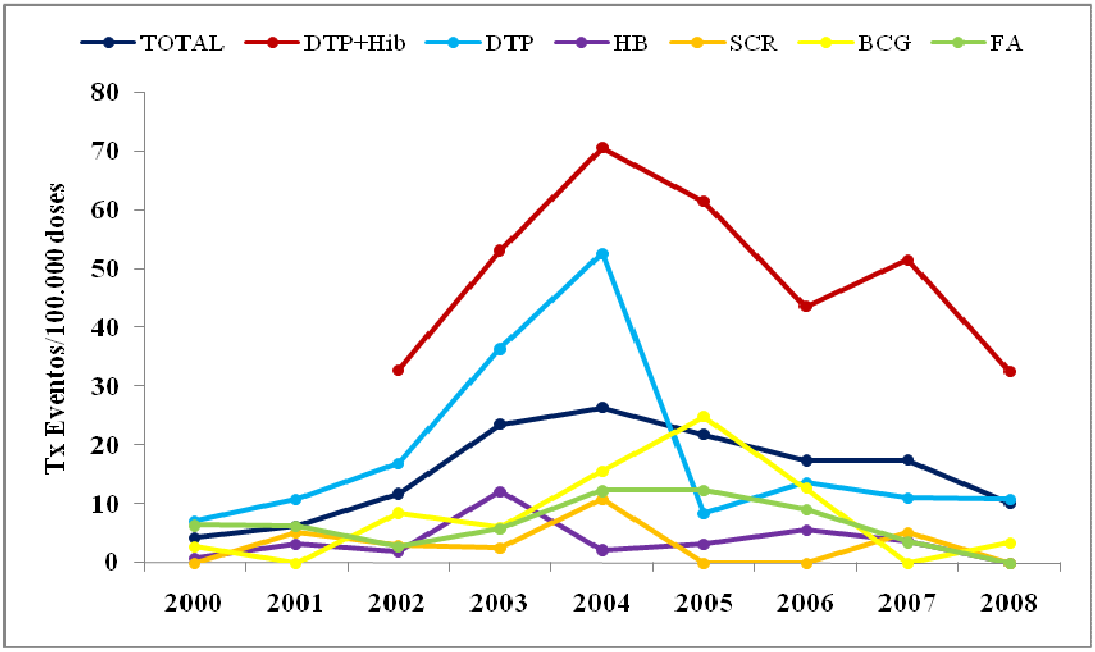
FIGURA 4. Taxa de casos de EAPV por 100.000 doses aplicadas. Rondônia 1999-2008.



Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia.

A série histórica revela que a partir de 2002, ano em que foi introduzido a DTP/Hib, as taxas referentes a esta vacina são elevadas (Figura 2). Observa-se que, para o número de doses aplicadas, o ano de 2004 foi o que obteve o maior número de crianças vacinadas, consequentemente o mesmo ano apresentou o maior número de casos de eventos adversos (Figura 2). As vacinas DTP e DTP/Hib tiveram neste mesmo ano as maiores taxas 52,7 e 70,6/100 mil respectivamente, sendo que a tetravalente manteve taxas elevadas de 2002 a 2008, mesmo que o número de doses aplicadas sejam superiores apenas à da vacina BCG.

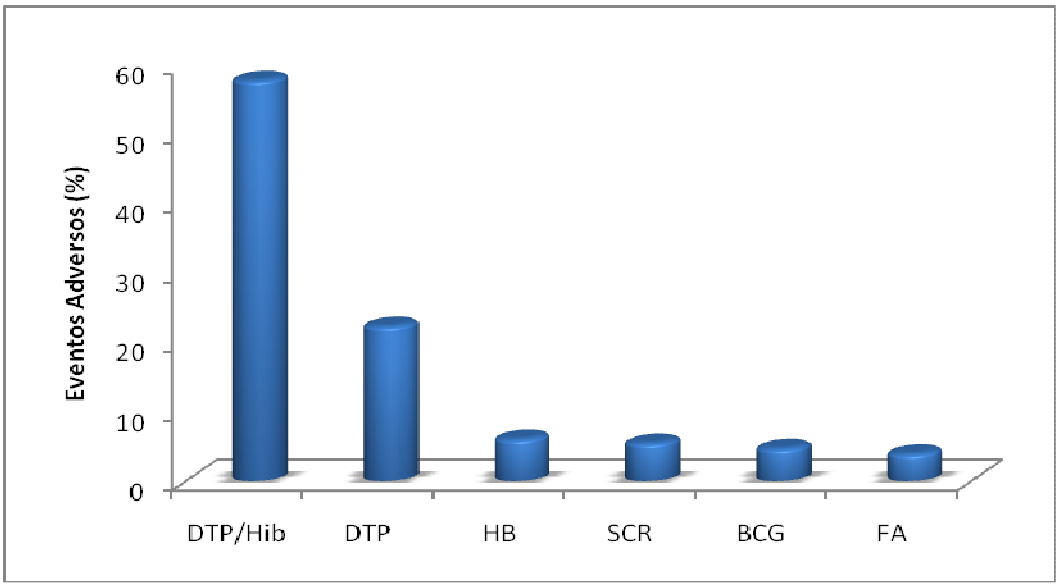
FIGURA 5 - Taxa de casos notificados de EAPV por vacina. Rondônia 2000 -2008



Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia
Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance (ano_taxa_vacinas) ANOVA Chi Sqr. (N = 8, df = 6) = 34,48227 p = 0,00001 Coeff. of Concordance = ,71838. Houve diferença significativa (p = ,00001) entre a taxa e as vacinas e a concordância foi de 72%.

Dos 516 EAPV´s notificados, a DTP/Hib foi responsável por 298 (57,8%), DTP 115 (22,3%), HB 31 (6%), SCR 28 (5,4%), BCG 24 (4,7%), FA 20 (3,9%) (Figura 6).

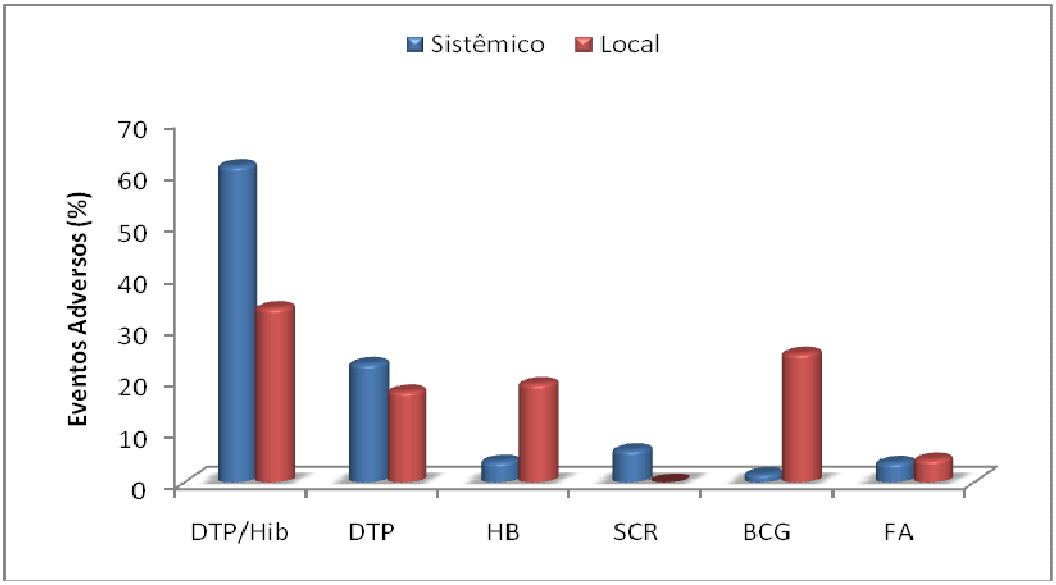
FIGURA 6. Distribuição dos casos notificados dos EAPV por vacina. Rondônia1999-2008



Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

Os eventos foram classificados como locais e sistêmicos conforme o critério estabelecido para análise. Os eventos sistêmicos foram responsáveis por 86,8% dos casos. É importante evidenciar que a vacina DTP/Hib apresentou o maior número de eventos sistêmicos (61,4%) e também eventos locais (33,8%).

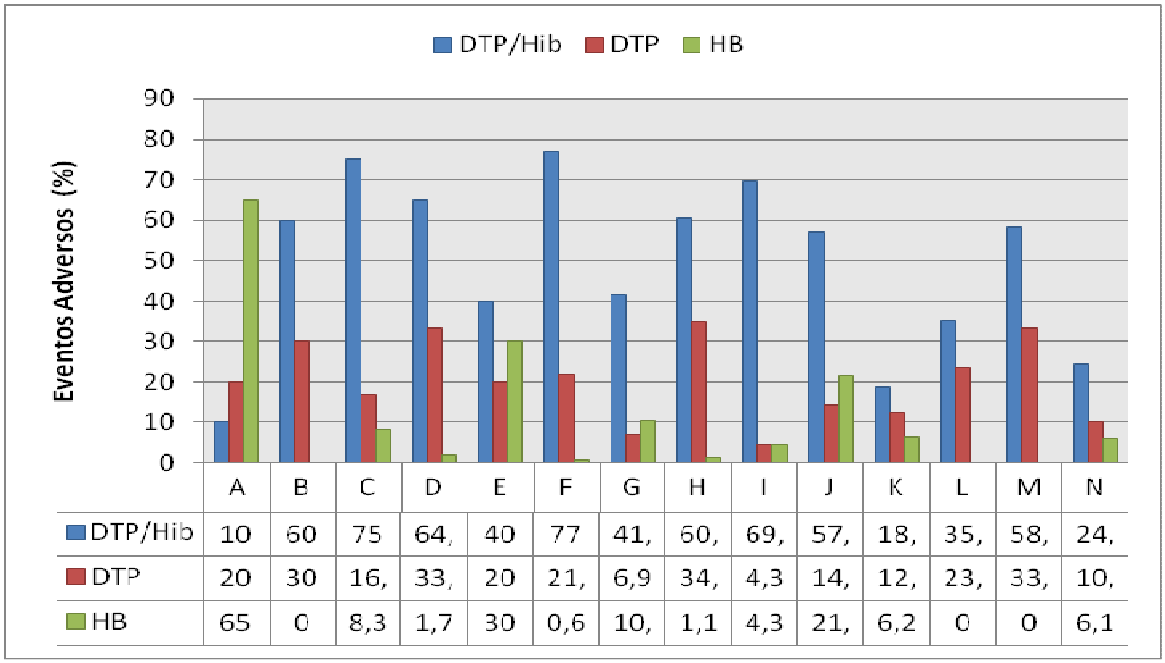
FIGURA 7 - Distribuição dos EAPV em sistêmicos e locais por tipo de vacina. Rondônia 1999-2008.



Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

As vacinas que apresentaram o maior número de notificações foram a DTP/Hib, DTP e Hepatite B (HB). A vacina DTP/Hib contribuiu com 77% dos EHH, 75% convulsão afebril, 69,5% febre ≤ 39º C. As vacinas DTP/Hib e DTP foram as que contribuíram com as reações locais de dor calor e rubor, enquanto que a HB apresentou, em sua maioria, abscesso local quente e enduração. A DTP/Hib em 57,1% dos casos e Hepatite B com 21,4% estiveram relacionadas aos eventos graves e/ou inusitados (Figura 7).

FIGURA 8 - Distribuição das vacinas DTP/Hib, DTP e HB quanto à incidência de cada evento. Rondônia 1999-2008.



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
DTP/Hib	10	60	75	64,	40	77	41,	60,	69,	57,	18,	35,	58,	24,
DTP	20	30	16,	33,	20	21,	6,9	34,	4,3	14,	12,	23,	33,	10,
HB	65	0	8,3	1,7	30	0,6	10,	1,1	4,3	21,	6,2	0	0	6,1

Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

Legenda

A	Abcesso Local quente	H	Febre maior ou igual a 39,5ºC
B	Cefaléia e Vômito	I	Febre menor que 39,5ºC
C	Convulsão afebril	J	Outros eventos graves e/ou inusitados
D	Convulsão febril	K	Reação de hipersensibilidade até 2h
E	Enduração	L	Reação de hipersensibilidade após 2h
F	EHH	M	Dor, rubor e calor
G	Exantema Generalizado	N	Outros

TABELA 1 - Distribuição dos eventos mais frequentes para cada tipo de vacina. Rondônia 1999-2008.

Tipo de Evento	Vacinas											
	DTP		DTP/Hib		HB		SCR		FA		BCG	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Abcesso Local quente	4	3,48	2	0,67	13	41,94	1	3,57	0	0	0	0,00
Cefaléia e Vômito	3	2,61	6	2,01	0	0,00	1	3,57	0	0	0	0,00
Convulsão afebril	2	1,74	9	3,02	1	3,23	0	0,00	0	0	0	0,00
Convulsão febril	19	16,52	37	12,42	1	3,23	0	0,00	0	0	0	0,00
Enduração	2	1,74	4	1,34	3	9,68	0	0,00	1	5	0	0,00
EHH	35	30,43	124	41,61	1	3,23	1	3,57	0	0	0	0,00
Exantema Generalizado	2	1,74	12	4,03	3	9,68	8	28,57	4	20	0	0,00
Febre ≥39,5ºC	30	26,09	52	17,45	1	3,23	2	7,14	0	0	1	4,17
Febre ≤39,5ºC	1	0,87	16	5,37	1	3,23	3	10,71	1	5	1	4,17
Outros eventos graves e/ou inusitados	2	1,74	8	2,68	3	9,68	1	3,57	0	0	0	0,00
Reação de hipersensibilidade até 2h	2	1,74	3	1,01	1	3,23	5	17,86	5	25	0	0,00
Reação de hipersensibilidade após 2h	4	3,48	6	2,01	0	0,00	2	7,14	5	25	0	0,00
Dor, rubor e calor	4	3,48	7	2,35	0	0,00	0	0,00	1	5	0	0,00
Outros	5	4,35	12	4,03	3	9,68	4	14,29	3	15	22	91,67
TOTAL	115	100%	298	100%	31	100%	28	100%	20	100%	24	100%

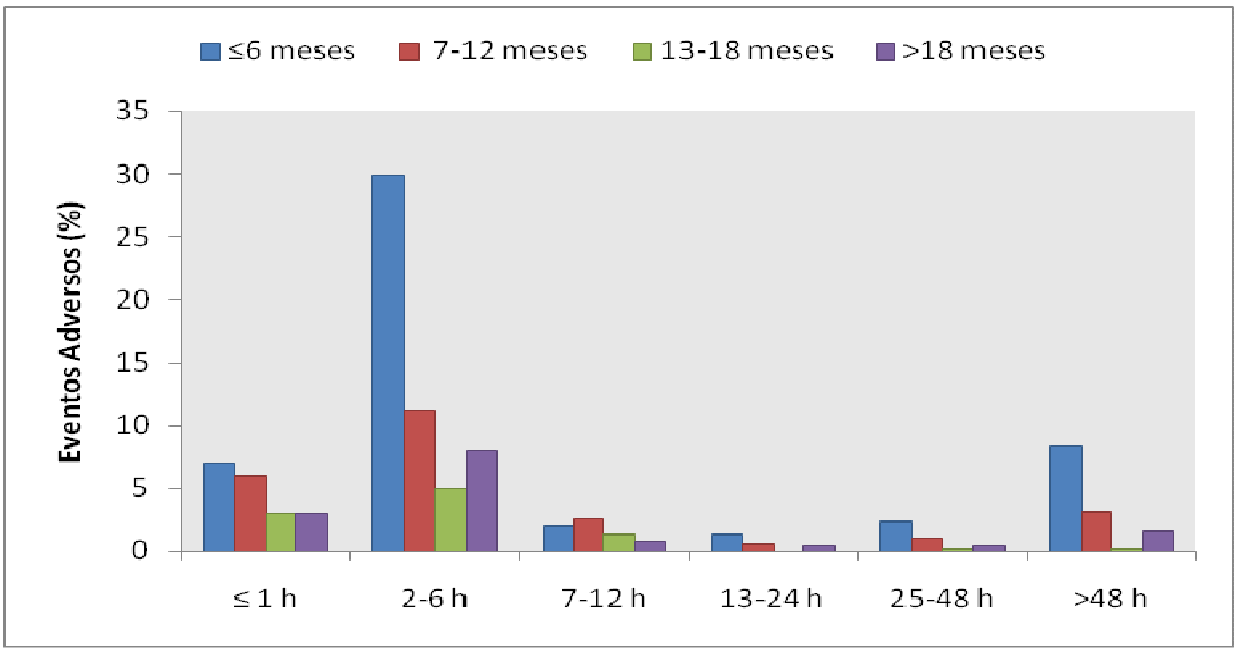
Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

Dos 86,6% casos de eventos sistêmicos os mais freqüentes foram: EHH, febre maior ou igual a 39,5ºC, convulsão febril e exantema generalizado. O EHH indiscutivelmente esteve relacionado às vacinas DTP (30,43%) e DTP + Hib (41,61%). Observa-se pela Tabela 1 que este evento não apresenta índices significativos para as outras vacinas descritas. Ainda outros

eventos sistêmicos como Febre ≥39,5ºC e convulsão febril estiveram mais relacionadas com a DTP e DTP/Hib se comparadas às demais vacinas.

Com relação ao intervalo de tempo decorrido entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento adverso, a maioria das crianças (54,2%) inclusas na faixa etária ≤ 1ano de idade, apresentaram algum tipo de EAPV em um intervalo ≤ 6 horas. No período > 48 horas apenas 12% das crianças estavam inclusas neste intervalo.

FIGURA 9. Distribuição do intervalo de tempo decorrido entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento por faixa etária. Rondônia 1999 – 2008



Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

A tabela 2 apresenta a distribuição dos eventos adversos ocorridos no período de 1999 a 2008 de acordo com o intervalo de tempo decorrido entre a aplicação da vacina e o surgimento do EAPV. Os dados mostram que os eventos, em sua maioria sistêmicos, ocorreram nas primeiras 6 horas.

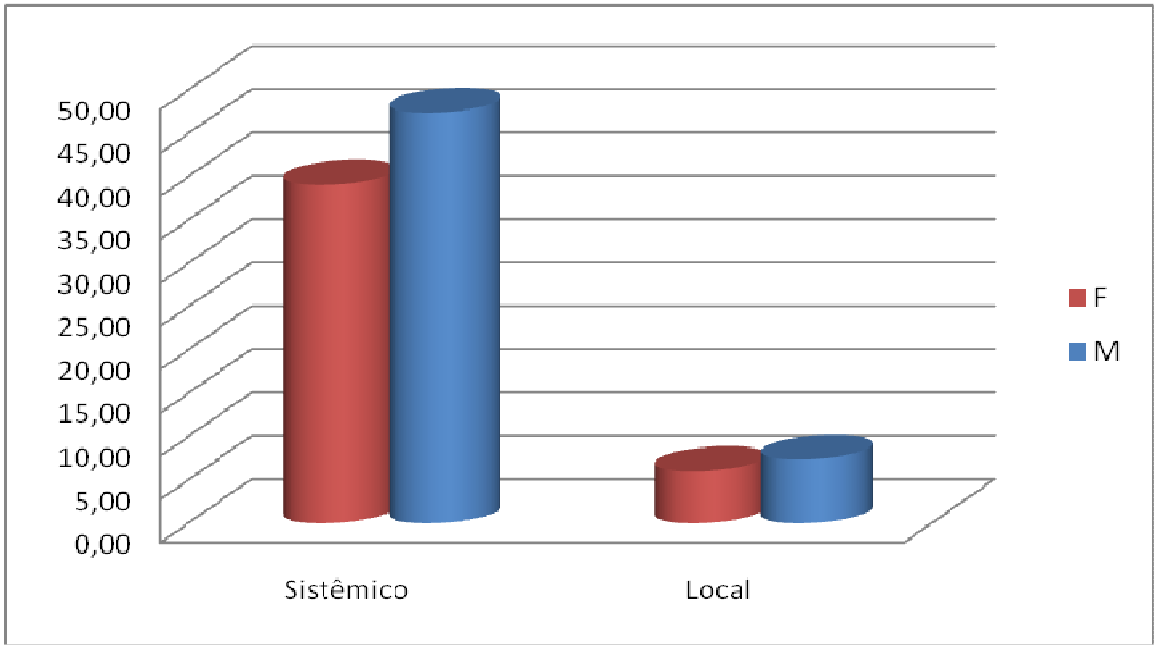
TABELA 2 - Distribuição dos EAPV pelo intervalo de tempo decorrido em horas. Rondônia 1999-2008.

	Intervalo em Horas													
	≤ 1		2-6		7-12		13-24		25-48		>48		Total	
Tipo de Evento	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Abscesso Local Frio	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,0	4	0,8	5	1,0
Abscesso Local Quente	0	0,0	0	0,0	1	0,2	2	0,4	2	0,4	15	3,0	20	4,0
Convulsão Afebril	4	0,8	4	0,8	4	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	12	2,4
Choque Anafilático	3	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,6
Cefaléia	0	0,0	1	0,2	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4
Cefaléia e Vômito	6	1,2	2	0,4	1	0,2	0	0,0	1	0,2	0	0,0	10	2,0
Convulsão febril	14	2,8	27	5,4	9	1,8	4	0,8	2	0,4	0	0,0	56	11,2
Dificuldade de deambular	0	0,0	2	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4
Dor,rubor e calor	3	0,6	7	1,4	1	0,2	1	0,2	0	0,0	0	0,0	12	2,4
Episódio Hipot.Hiporresp	53	10,6	94	18,7	2	0,4	5	1,0	1	0,2	1	0,2	156	31,1
Enduração	1	0,2	5	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,6	9	1,8
Exantema Generalizado	4	0,8	15	3,0	2	0,4	5	1,0	2	0,4	1	0,2	29	5,8
Febre ≥39ºC	24	4,8	36	7,2	8	1,6	10	2,0	3	0,6	2	0,4	83	16,5
Febre ≤ 39ºC	10	2,0	8	1,6	2	0,4	1	0,2	0	0,0	2	0,4	23	4,6
Linfadenomegalia n sup>3cm	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,2
Linfadenomegalia não sup	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	1,4	7	1,4
Linfadenomegalia Sup>3cm	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	2	0,4	3	0,6
Linfadenite Supurada	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	4	0,8	5	0,8
Linfadenite não sup>3cm	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,2
Mialgia	0	0,0	2	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4
Nódulo	1	0,2	2	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,6	6	1,2
Outros eventos graves	5	1,0	5	1,0	0	0,0	2	0,4	1	0,2	0	0,0	13	2,6
Outras reações locais	0	0,0	3	0,6	1	0,2	1	0,2	0	0,0	1	0,2	6	1,2
Paresia	0	0,0	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Parestesia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,2
Parotidite	0	0,0	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Reação de Arthus	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,2
Reação de hipersensibilidade após 2h	5	1,0	10	2,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4	0	0,0	17	3,4
Reação de hipersensibilidade até 2h	7	1,4	4	0,8	2	0,4	2	0,4	0	0,0	0	0,0	15	3,0
úlcera > 01 cm após BCG	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,2
Total	140	27,9	229	45,6	34	6,8	34	6,8	16	3,2	49	9,8	503	100

Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

A figura 10 demonstra a análise da distribuição dos eventos sistêmicos e locais conforme o sexo. Do total de casos notificados, não houve diferença significativa entre os sexos. No entanto, houve predominância do sexo masculino (54,9%) dos eventos sistêmicos e locais quando comparados ao feminino (45,1%).

FIGURA 10. Distribuição dos eventos sistêmicos e locais por sexo. Rondônia 1999-2008.



Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

TABELA 3. Distribuição segundo idade e dose aplicada. Rondônia 1999-2008.

	Idade em Meses									
	≤ 6		7 - 12		13 – 18		> 18		Total	
Dose	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1ª Dose	169	33,0	39	7,6	12	2,3	23	4,5	243	47,5
2ª Dose	73	14,3	37	7,2	8	1,6	6	1,2	124	24,2
3ª Dose	13	2,5	43	8,4	6	1,2	13	2,5	75	14,6
1ºReforço	2	0,4	9	1,8	21	4,1	17	3,3	49	9,6
2ºReforço	0	0,0	0	0,0	2	0,4	15	2,9	17	3,3
Total	261	51,0	128	25,0	49	9,6	74	14,5	512	100

Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

Conforme tabela 3, as crianças menores de um ano manifestaram algum tipo de EAPV durante aplicação da 1ª e 2ª doses das vacinas. Observa-se ainda que existiu uma redução significativa desses eventos durante as doses de reforço.

TABELA 4 - Distribuição dos EAPV de acordo com a dose da vacina administrada. Rondônia, 1999-2008.

	Dose											
	1ª		2ª		3ª		1ºR		2ªR		Total	
Eventos Adversos	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Outras reações locais	3	0,6	3	0,6	0	0	0	0	0	0	6	1,2
Abscesso local quente	8	1,6	8	1,6	2	0,4	2	0,4	0	0	20	3,9
Abscesso local frio	3	0,6	1	0,2	1	0,2	0	0,0	0	0	5	1,0
Úlcera > 01cm após BCG	2	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	2	0,4
Linfadenomegalia > 03 cm supurada	2	0,4	0	0,0	1	0,2	0	0,0	0	0	3	0,6
Linfadenite não supurada > 03 cm	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	1	0,2
Linfadenomegalia não supurada	8	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	8	1,6
Linfadenite supurada	5	1,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	5	1,0
Enduração	3	0,6	3	0,6	1	0,2	1	0,2	1	0,2	9	1,8
Febre ≥ a 39,5°C	40	7,8	17	3,3	9	1,7	13	2,5	6	1,2	85	16,6
Convulsão febril	26	5,0	13	2,5	12	2,3	6	1,2	0	0,0	57	11,1
Convulsão afebril	7	1,4	1	0,2	2	0,4	2	0,4	0	0,0	12	2,3
Episódio Hipot Hipor	73	14,1	41	7,9	33	6,4	10	1,9	2	0,4	159	31,1
Nódulo	3	0,6	3	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	1,2
Parestesia	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Exantema generalizado	10	1,9	12	2,3	2	0,4	3	0,6	2	0,4	29	5,7
Reação de hipersensibilidade até 2 h	9	1,7	2	0,4	2	0,4	2	0,4	1	0,2	16	3,1
Parotidite	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Febre < 39,5°C	13	2,5	6	1,2	3	0,6	0	0,0	1	0,2	23	4,5
Choque anafilático / anafilactóide	2	0,4	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,0	3	0,6
Dor, rubor e calor	6	1,2	4	0,8	0	0,0	1	0,2	1	0,2	12	2,3
Reação de Arthus	0	0,0	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Outros eventos graves ou inusitados	7	1,4	4	0,8	1	0,2	2	0,4	0	0,0	14	2,7
Cefaléia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,2	2	0,4
Reação de hipersensibilidade após 2 h	8	1,6	3	0,6	3	0,6	3	0,6	0	0,0	17	3,3
Dificuldade de deambular	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	2	0,4
Mialgia	1	0,2	0	0,0	1	0,2	0	0,0	0	0,0	2	0,4
Cefaléia e vômito	4	0,8	2	0,4	2	0,4	1	0,2	1	0,2	10	2,0
Paresia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,2
Total	247	47,9	124	24,0	75	14,5	49	9,5	17	3,3	512	100

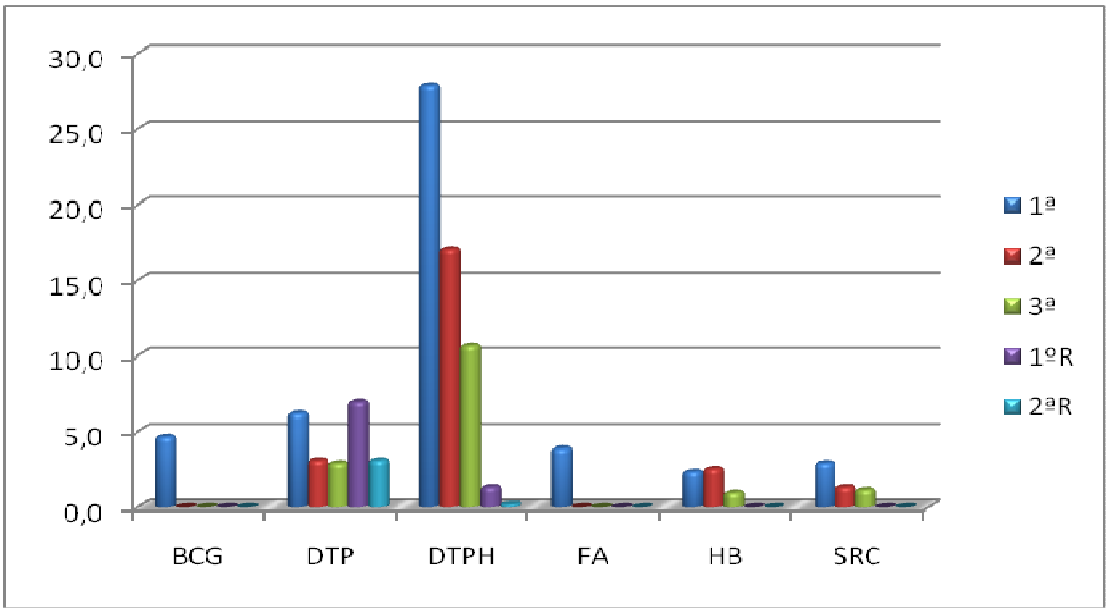
Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance .ANOVA Chi Sqr. (N = 10, df = 2) = 20,00000 p =,00005 Coeff. of Concordance = 1,0000.

Houve diferença significativa entre as doses das vacinas que foram administradas e os eventos adversos nos anos de 1999-2008. O índice de concordância foi de 100%. As manifestações dos EAPV ocorreram após a administração da 1ª e 2ª dose das vacinas, sendo menos frequentes durante as doses de reforço (tabela 3). Através da figura 11 observa-se que a ocorrência dos EAPV´s foi maior na administração da 1ª dose, havendo um decréscimo nas doses subsequentes para as vacinas BCG, DTP/Hib, Febre Amarela e SRC. Entretanto, a

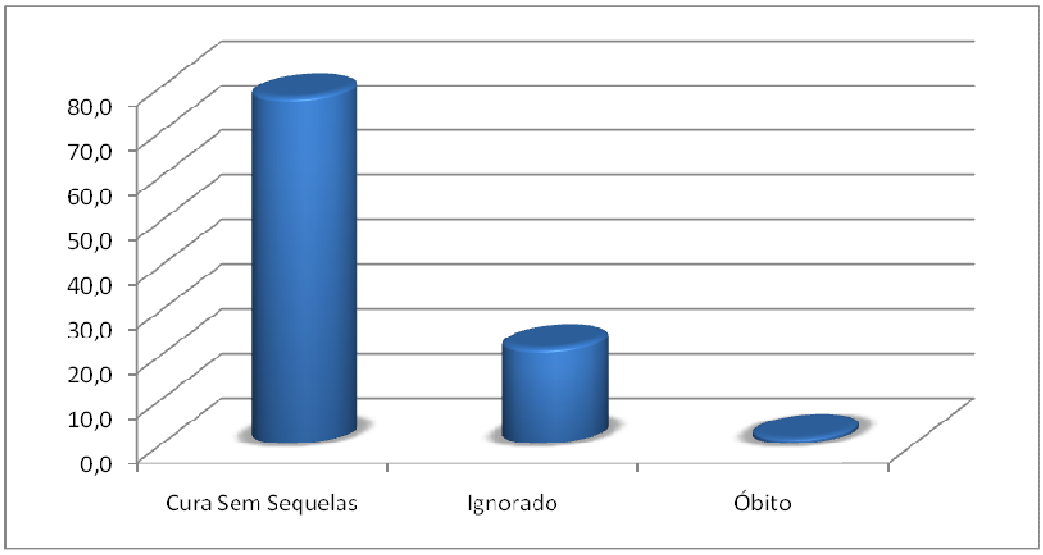
vacina Hepatite B, mesmo com uma diferença pouco significativa, apresentou índices maiores durante a 2ª dose. A exceção destas vacinas, a manifestação de eventos adversos relacionados à DTP foi mais elevado na aplicação da primeira dose de reforço (7%) em relação a 1ª dose (6,2%).

FIGURA 11. Distribuição do EAPV de acordo com a vacina e dose administrada. Rondônia 1999-2008.



Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

FIGURA12. Distribuição da evolução dos casos notificados de EAPV. Rondônia 1999 -2008.



Fonte: SI-EAPV do Programa de Imunizações do Estado de Rondônia

Conforme os dados do SIEAPV, 77,5% dos casos notificados durante o período de estudo evoluíram para cura sem sequelas. A conduta mais adotada para os casos de EAPV no estado de Rondônia foi a contra indicação, com mudança do esquema de vacinação (45,5%). Este procedimento era recomendado principalmente para a vacina tetravalente, que na ocorrência de algum evento causado por ela, solicitava-se a administração de DTP acelular e Hib separadamente.

Em alguns casos de eventos sistêmicos como o Episódio Hipotônico Hiporresponsivo, a recomendação fornecida era que a dose subsequente fosse realizada em ambiente hospitalar com assistência médica garantida como medida de precaução. A manutenção do esquema vacinal, com adoção de vacina acelular após ocorrência de um evento adverso, a realização de vacina com precaução utilizando antitérmico no momento da vacinação e em intervalos regulares e o uso de analgésico profilático também foram algumas condutas orientadas.

5 DISCUSSÃO

O início da era vacinal foi marcado como uma grande conquista no que se refere à profilaxia em massa de doenças infecto-contagiosas. Entretanto, inúmeros eventos adversos relacionados à terapêutica vacinal começaram a surgir e, junto a eles, os problemas de notificação, dificultando a aplicação de medidas adequadas por parte das autoridades sanitárias.

Por essa razão, no ano de 1998, com a estruturação do Sistema Nacional de VEAPV, houve a necessidade de sistematização das informações relacionadas aos EAPV, culminando, no ano de 2000, na criação do SI-EAPV e em 2005 na inserção dos eventos adversos pós-vacinação na lista de "agravos de notificação compulsória." O objetivo principal era que as informações geradas pelo "Sistema de Informações das Doenças de Notificação Compulsória" possibilitassem um adequado monitoramento a fim de permitir intervenções mais precisas.

Mesmo com a crescente divulgação do programa SI-EAPV no Brasil, o problema da subnotificação e investigação insuficiente permanecem nos dias atuais. Os fatores que levam à subnotificação são inúmeros e o mais preocupante relaciona-se aos próprios profissionais de saúde, pois muitos não reconhecem a importância das notificações, prejudicando, consequentemente, a análise de dados e posterior formulação de estratégias de atuação em Saúde Pública. No Estado de Rondônia, o número de notificações referente aos últimos dez anos (1998 a 2008) e a ausência de dados no ano de 1998 reflete essa realidade.

Tal dificuldade para coleta de informações foi relatada por (SANTOS *et al.*, 2005), em um estudo realizado no Estado do Ceará, com o intuito de conhecer a situação de cobertura e registro de reações adversas das vacinas. Os pesquisadores buscaram informações no setor de imunização da Secretaria de Saúde do Estado, onde, apesar da existência de um impresso para notificação de reações adversas das vacinas, essa não era preenchida e, quando realizada, era de maneira incorreta e pouco confiável. No Brasil, mesmo com a implantação do sistema de vigilância, os registros sobre EAPV ainda é considerado um desafio (FIGUEIREDO, 2007).

Apesar deste problema ser expresso em âmbito nacional, Rondônia, por meio da série histórica, apresentou altas taxas de EAPV relacionados principalmente à vacina Tetravalente e Tríplice Bacteriana, corroborando com diversos estudos realizados em outras

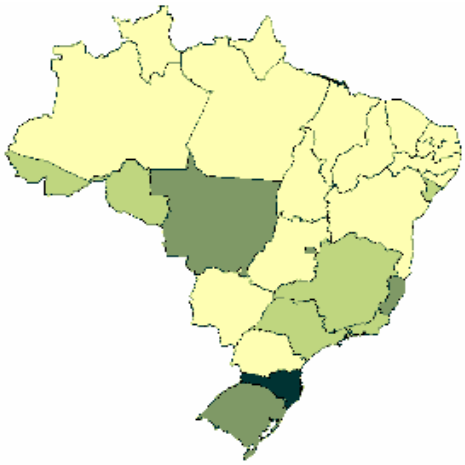
regiões do país. A vacina DTP/Hib, por exemplo, obteve uma taxa de 50,4/100 mil para 591.787 doses aplicadas.

Taxas elevadas (100,9/100.000) foram encontradas também por Lemos (2007), no Estado do Rio de Janeiro, no período entre 1998 e 2005, quando ocorreram 885 EAPV perante a aplicação de 876.751 doses, sendo que no ano de 2002 a DTP/Hib apresentou coeficientes até dez vezes superiores à DTP. No município de Porto Alegre, a DTP/Hib obteve uma alta prevalência de EAPV, com 56,19/100 mil (1655 EAPV) entre os anos de 2002 e 2007, apesar de não apresentar um grande número de doses aplicadas (294.512) (CAPPONI, 2008).

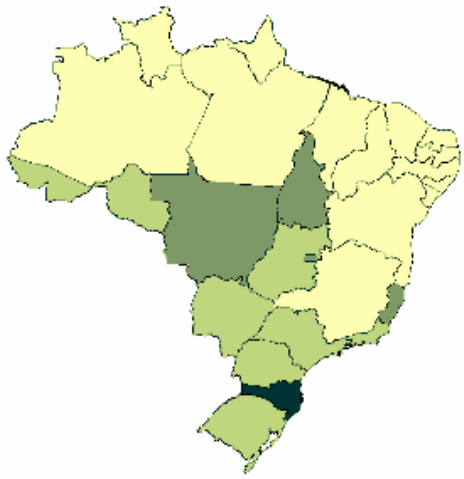
Entre as regiões brasileiras, a vacina tetravalente, no período de 2002 a 2005, mostrou uma taxa de casos notificados de 34/100.000 doses aplicadas, sendo sua distribuição variável entre as regiões. Entretanto, taxas elevadas foram registradas na Região Sul destacando-se, em primeiro lugar, o Estado de Santa Catarina (141/100.000) e na Região Norte, ocupando a terceira posição, o Estado do Acre com 75,5/100.000 (MONTEIRO, 2007).

Figura 13. Taxas de casos notificados de eventos adversos pós-vacina Tetravalente, por 100.000 doses aplicadas, segundo Unidades da Federação. Brasil, 2002-2005.

2002

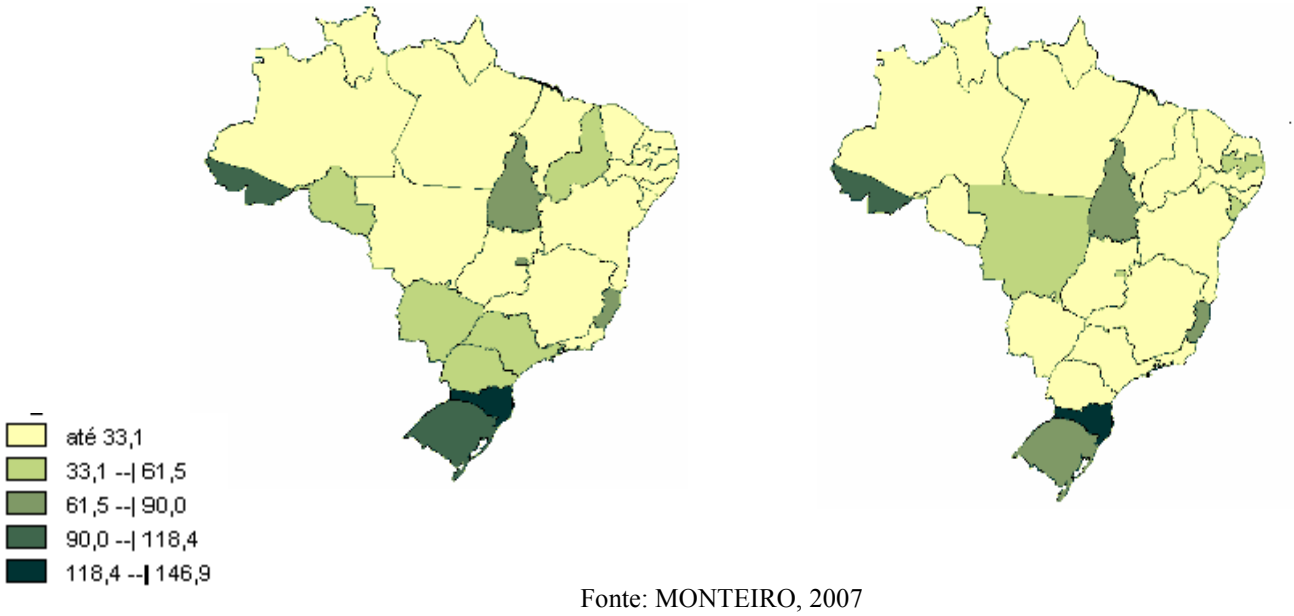


2003



(continua)

2004 2005



Fonte: MONTEIRO, 2007

Nos EUA, a vacina tetravalente, no período entre 1991 e 2001, obteve uma média de notificação de 21,1 casos/100.000 doses, sendo que a taxa em relação a crianças menores de sete anos de idade foi de 10,1/100.000. Naquele período, foram distribuídos mais de 1,9 bilhões de doses, de 27 tipos de vacinas, incluindo todos os grupos etários, nos 50 estados do país (CDC 2003).

Dentre as principais formulações disponíveis atualmente no esquema de vacinação brasileiro, a DTP/Hib é a responsável pelo maior número de EAPV. A primeira dose é administrada a partir dos dois meses de vida, sendo necessárias mais duas doses aos quatro e seis meses, e uma de reforço aos quinze meses com a DTP para conclusão do esquema. A vacina DTP utilizada pelo Ministério da Saúde possui como componentes os toxóides tetânico e diftérico e organismos mortos de *Bordetella pertussis* adsorvidos em alumínio e tendo como conservante o timerosal. Acrescenta-se para a tetravalente o polissacarídeo capsular de *Haemophilus influenzae* (BRASIL, 2008).

Específica da *B. pertussis*, a toxina *pertussis* é altamente imunogênica e, por esta razão, demanda um aumento na produção de insulina que pode ocasionar hipoglicemia, além de diversas alterações na resposta imune, tais como reações de hipersensibilidade e aumento da indução de doenças auto-imunes. Porém, é difícil estabelecer uma associação entre eventos adversos a vacinas combinadas como a DTP, pois seria necessário testar cada componente separadamente e aferir o grau de interferência entre estes diversos componentes. Entretanto,

no caso da vacina tetravalente, não se considera que a adição da vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b à DTP e estas vacinas reunidas aplicadas em uma mesma injeção aumente a frequência nem a gravidade dos eventos adversos pós-vacinação. (DIAS, 2003; MARTINS, 2006; BRASIL, 2008).

Desde 2002, período que a vacina tetravalente foi incluída no calendário brasileiro, o PNI recebeu relatórios sobre o aumento da frequência de eventos adversos relacionados temporalmente à vacina DTP/Hib, principalmente episódios hipotônicos hiporresponsivos. A DTP de células inteiras, embora controverso, indica uma proteção mais duradoura quando comparada a DTP acelular (MARTINS *et al*., 2007).

No entanto, a alta reatogenicidade das vacinas celulares convencionais fizeram com que países como Alemanha, Austrália e Canadá utilizassem em seus programas de imunização, vacinas acelulares, porém, devido ao seu alto custo, elas não são utilizadas pelos países em desenvolvimento (ZORZETO, 2008). No Brasil, a vacina acelular é indicada somente na ocorrência de eventos sistêmicos como, por exemplo, o Episódio Hipotônico Hiporresponsivo.

Apesar da vacina acelular apresentar baixo índice de EAPV, GARRIDO *et al*., (2004) apontaram em uma pesquisa realizada na Espanha, com vacinas presumivelmente responsáveis pelo aparecimento de eventos adversos, uma taxa de 74,4/100.000 do total de 1115 doses aplicadas para a DTPa/Hib, sendo essa a principal responsável pelos eventos em crianças.

Por sua vez, BUETTCHER *et al*., (2007) destacam que a associação de eventos adversos com vacinas de células inteiras são mais comuns e que a frequência de EHH é maior após a primeira dose destas vacinas do que a acelular. Em Rondônia, verificou-se que a DTP/Hib, entre todas as vacinas analisadas, foi responsável por 27,9% dos casos de EAPV durante a administração da 1ª dose.

Os dados desta pesquisa referentes a DTP/Hib se assemelham ao estudo de CODY *et al*., (1981) realizado com vacina DTP, envolvendo 12.685 indivíduos, onde foram identificados nove casos de EHH nas três primeiras doses, ou seja, 1/1.409. Embora em Rondônia o número de casos seja inferior (516), ocorreram 161 casos de EHH, o que corresponde a 1/3 dos casos registrados. Entretanto, o manual de EAPV de 2008 considera rara a ocorrência de EHH e convulsões associadas à vacina DTP/Hib utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações (BRASIL, 2008).

Confrontando com tal afirmativa, em Rondônia as vacinas DTP/Hib e DTP contribuíram respectivamente com 41,61% e 30,43% dos casos para a ocorrência de Episódio

Hipotônico-Hiporresponsivo (EHH), que é um evento sistêmico caracterizado por início súbito de hipotonia, hiporresponsividade, cianose ou palidez (BRASIL, 2008). O EHH foi considerado, o evento com a maior frequência de notificação, ocorreu em 45,1% dos casos, por meio de um estudo abrangendo todo o território Nacional, no período de 2002 a 2005 (MONTEIRO, 2007).

Pesquisas demonstram ainda que o tempo médio para os sinais de EHH após a imunização é de 3 a 4 horas, podendo variar até 48 horas, contudo, no relato de 203 casos de crianças < de 24 meses, 17 (8,5%) se deu em 5 minutos. Observa-se que o surgimento do EHH encontrado em Rondônia ocorreu em um intervalo de tempo compreendido entre zero minutos até seis horas, acometendo crianças na faixa etária de ≤ 1 ano de idade e ainda, 73,5% do total de EAPV, 29,2% foram de EHH identificados nas primeiras 6 horas.

A duração média da tríade (hipotonia, hiporresponsividade, cianose ou palidez) é de 60 a 30 minutos, mas raramente os pais conseguem ter uma percepção real do tempo destes sinais. A fisiopatogenia do EHH ainda é desconhecida e pouco estudada, acredita-se que o EHH ocorra devido a uma reação sistêmica inflamatória exagerada aos componentes existentes nas vacinas, porém o seu diagnóstico não é tarefa fácil, pois é feito por meio dos sintomas referidos pelos responsáveis das crianças, não havendo marcadores anatômicos ou laboratoriais precisos. (BUETTCHER *et al*., 2007; BRASIL, 2008; MARTINS, 2007).

Presume-se que a constatação dos EAPV nas primeiras horas é uma conduta primordial, principalmente se neste período for possível identificar grupos de risco, mas apesar da importância da identificação precoce, a frequência encontrada neste estudo pode significar também uma subestimação de EAPV tardios (BUETTCHER *et al*., 2007; SINGLETON *et al*., 1999).

A vacina DTP, além de frequentemente estar associada ao EHH e este manifestar-se em poucas horas, apresenta uma maior proporção de outros eventos graves quando comparados aos não graves. Esta diferença foi demonstrada em estudo realizado por FREITAS *et al*., (2007), que descreveu sobre eventos adversos pós - vacina DTP, envolvendo crianças no Estado de São Paulo entre 1984 e 2001, onde foram identificados 6266 casos de EAPV, destes, 53% considerados graves. Comparando aos dados encontrados em Rondônia, nota-se que os eventos sistêmicos, inclusive o EHH que é considerado um evento grave, foram os mais frequentes dos eventos notificados.

Diferentemente dos dados nacionais, nos EUA os eventos adversos pós–vacinais notificados em um período de cinco anos, abrangendo todas as faixas etárias demonstrou, em relação à DTP, um percentual de 21,1% de eventos não graves contra 4,8% dos graves. O

predomínio de eventos não graves também foi observado em relação à vacina tetravalente e tríplice bacteriana acelular (CDC, 2003). Entretanto, na Espanha, de 946 crianças que apresentaram EAPV, somente 191 foram considerados não graves (CARRASCO, 2004).

A gravidade dos EAPV em crianças é motivo de grande preocupação, principalmente no que diz respeito a complicações futuras, contudo em estudo realizado em Vêneto (Itália), onde a frequência de EAPV foi de 1,7-3,4 casos/10.000 doses/ano, demonstrou-se que a maioria dos eventos graves notificados obteve recuperação integral mesmo na presença de manifestações neurológicas (51/86), sendo que a ocorrência de sequelas ocorreu em apenas 0,3% dos casos (ZANONI *et al*., 2003). De acordo com o CDC, o uso da vacina DTPa reduz o risco de danos graves ou morte, porém afirma que com esta vacina, além de sintomas locais, uma a cada dez crianças poderão apresentar anorexia e de quatro uma desenvolverá febre (CDC, 2010a).

A combinação entre febre e anorexia resulta em estresse metabólico. Durante este período, o organismo precisa manter os níveis sanguíneos de glicose e satisfazer as necessidades energéticas, aumentando a produção de glicose e diminuindo a utilização de glicose nos tecidos periféricos. A resposta severa a uma vacina sugere ao organismo armazenar energia, o que para crianças com problemas metabólicos torna-se uma difícil tarefa, principalmente para aquelas com deficiência de MCAD. Porém, atualmente a imunização é recomendada para este grupo devido à gravidade que acompanha doenças imunopreveníveis (WILSON *et al*., 2010).

A administração da DPT aos 2, 4 e 6 meses de idade aumenta a possibilidade de reações adversas em crianças com metabolismo mais vulnerável. Crianças em seus primeiros meses de vida têm maiores necessidades de energia e menor tolerância ao jejum. Além disso, o período de transição para alimentos sólidos aos seis meses é um tempo em que as crianças são particularmente suscetíveis à anorexia. A ocorrência de estresse metabólico neste momento, através de uma reação febril com vacinação de células inteiras, pode ser prejudicial (WILSON *et al*., 2010).

A febre pós–vacinação é um evento considerado benigno na maioria das vezes, no entanto, quando este sintoma se desenvolve em uma criança faz com que muitos pais e profissionais da saúde tenham receio sobre as aplicações de outras doses subsequentes. Os antitérmicos são recomendados rotineiramente com intuito de minimizar os eventos em crianças com histórico de convulsão e naquelas que tenham apresentado febre $\geq$ 39,5ºC. Todavia, muitos autores defendem o uso de antitérmico antes e ou no momento da vacinação como medida de precaução, todavia não é uma conduta que apresente evidências científicas.

Apesar do uso de antitérmicos como o paracetamol, auxiliar na redução dos sintomas febris, eles podem interferir na formação de anticorpos e, por esta razão, o seu uso profilático pode não representar benefícios (PRYMULA *et al*., 2009).

A ocorrência de febre ≥ 39,5ºC e outros eventos sistêmicos como convulsão febril e reações de hipersensibilidade observadas em RO, são coerentes com os resultados obtidos em diferentes pesquisas que trataram de EAPV. Os relatos de EAPV, principalmente os de natureza sistêmica, têm levado vários estudiosos a realizarem pesquisas que possam fornecer um conjunto maior de informações sobre a qualidade e segurança das vacinas. Contudo, alguns ensaios de toxicidade que são realizados para a vacina DTP, segundo a OMS, não são suficientes para avaliar a relação entre os efeitos tóxicos da vacina em animais e a ocorrência de reações adversas em humanos (MARTINS, 2006). A associação de eventos adversos decorrentes da DTP tem sido estudada principalmente devido à ação dos antígenos, porém, além destes, observa-se que as crianças estão sendo expostas também a outros componentes sabidamente tóxicos.

Recentemente, estudos sobre as reações adversas referentes às vacinas têm investigado sua relação não somente com a resposta imunológica, mas também aqueles associados ao mecanismo biológico e farmacológico. A composição das vacinas tem levantado dúvidas sobre sua segurança a respeito das reações ocasionadas principalmente em crianças. A quantidade de adjuvante e conservante a que muitas crianças vêm sendo exposta valida esta preocupação. O hidróxido de alumínio, por exemplo, contido na maioria das vacinas infantis corresponde a uma quantidade < 1,25 mg e ainda, dependendo do fabricante, uma única dose da vacina pode conter de 25 a 50 μg de mercúrio. Como a maioria das vacinas infantis necessita de mais de uma dose para conferir imunidade, seria coerente afirmar que a exposição será mais elevada do que os níveis considerados seguros (DÓREA, 2007; MARQUES, 2008).

As preocupações de segurança têm reforçado a necessidade de estudar os efeitos a longo prazo da exposição precoce a níveis baixos de alumínio e etilmercúrio, tradicionalmente consideradas inofensivas para o sistema nervoso central**.** Algumas substâncias como o hidróxido de alumínio têm sido alvo de discussão em países desenvolvidos. A ocorrência de casos de Miofasciíte Macrofágica identificados através da microscopia eletrônica, microanálise, procedimentos experimentais e por estudos epidemiológicos demonstrou que o problema é ocasionado devido à injeção do adjuvante alumínio utilizado em algumas vacinas contra o vírus da hepatite tipo B, tipo A, e toxóide tetânico (DÓREA e MARQUES, 2009; GHERARDI, 2001).

Os mais afetados, em sua maioria, são os adultos, e as manifestações mais comuns são: artralgia, mialgia difusa, fadiga, fraqueza muscular e, em alguns casos, comprometimento do sistema nervoso central. Desta maneira, a MMF pode assim ser descrita como uma reação local decorrente da inoculação do alumínio por meio das vacinas que levariam, por razões ainda indeterminadas, a sintomas sistêmicos em alguns pacientes. Ainda que a MMF seja considerado um evento raro em crianças, alguns casos têm sido relatados em outros países. No Brasil, três casos foram descritos, sendo que dois deles tiveram quadros clínicos de hipotonia e atraso no desenvolvimento (KALIL *et al*., 2007).

Os avanços na detecção de EAPV associados ao adjuvante contido nas vacinas não invalidou o uso do Hidróxido de Alumínio, que continua sendo a única opção para utilização em imunobiológicos, podendo permanecer em uso ainda por um longo prazo. Por esta razão, após mais de 75 anos do seu emprego em vacinas, seria conveniente que seus efeitos em seres humanos, principalmente em crianças, fossem elucidados.

Um dos obstáculos encontrados para observação desses efeitos diz respeito ao instrumento adotado para detecção de EAPV que, no Brasil, é feito através de uma ficha de notificação contendo uma lista de eventos pré-definidos, sendo preenchida por um notificador. A maior desvantagem deste tipo de instrumento é de restringir-se apenas ao que já está estabelecido, não permitindo a descrição detalhada de sinais e sintomas (FREITAS, 2005). À luz dos fatos, o modo como os EAPV são identificados e a ausência de uma equipe especializada poderia limitar a detecção de novos eventos adversos e até superestimar aqueles de natureza sistêmica, uma vez que as reações locais tendem a ser menos valorizadas.

A avaliação dos EAPV muito após a imunização é um grande desafio devido a inúmeros fatores que dificultam seu controle como, por exemplo, os fatores sociais, econômicos, educacionais, condições de saúde da população e, principalmente, a necessidade de profissionais treinados. Por esta razão, é possível que o controle por meio de estudos observacionais afete a qualidade dos dados referentes à exposição da vacina e outras complicações não incluídas na lista de eventos adversos.

A prevenção e vigilância dos eventos adversos pós-vacinação e ainda a realização da anamnese antes da vacinação, inquirindo acerca das condições fisiopatológicas próprias de cada indivíduo reduz este risco. Partindo desta lógica, os profissionais de saúde não devem ser somente meros aplicadores de vacinas, mas precisam estar conscientes de que a atenção à saúde da criança é um campo prioritário, dentro dos cuidados à saúde das populações. A capacidade para identificar as reações relacionadas à vacina é uma conduta primordial, por isso, seria necessária a existência de serviços de detecção local, com pessoal capacitado para a

avaliação das condições individuais dos vacinados, valorizando também o uso da notificação, visto que, quando as reações patológicas à vacinação não são catalogadas, pode-se ocasionar um aumento irreal de certas doenças, as quais seriam, na verdade, reações adversas.

Além disso, mitos e desinformação sobre a segurança das vacinas podem confundir os pais sobre os cuidados de saúde que devem ter com as crianças, interpretando a vacinação como um problema e não como um fator de proteção. A insuficiência de informações claras e objetivas, baseadas em estudos científicos, leva os pais a recorrerem a redes informais a fim de obter respostas aos seus questionamentos, induzindo-os a concepções errôneas sobre a vacinação. Esta insegurança gera um grave problema, pois para a existência de um programa de vacinação bem-sucedido, faz-se necessária a participação de todos os indivíduos.

A tendência a não confiar na vacinação é quase tão antiga quanto a sua prática. Os componentes vacinais se tornaram alvo de culpa de várias complicações de saúde e, devido aos seus mecanismos de ação ainda não terem sido plenamente compreendidos, a associação de vacinas com eventos adversos tem ocasionado a perda da confiança do público sobre o seu uso. Este crescente temor da vacinação conduz a um conflito no direito de escolha individual entre vacinar-se ou não, traduzindo-se em um confronto entre a necessidade de proteção à comunidade e o direito das pessoas à informação baseada no conhecimento especializado.

Não obstante, as amplas implicações do princípio de precaução dos eventos adversos pós-vacinação nem sempre são evidentes para os órgãos de regulamentação e muito menos para a população em geral. Desta maneira, os programas de vacinação, ainda hoje, são baseados na obrigatoriedade, favorecendo ainda mais a oposição de uma boa parte do público e até mesmo de pesquisadores. Este panorama não é algo positivo porque suscita um conflito que, de certo modo, acaba por delinear posições extremas, ou seja, de um lado a autonomia que ampara decisões pessoais e do outro a indispensável proteção da comunidade.

Contudo, a evidência epidemiológica que comprova a eficácia e segurança das vacinas é fato, porém, muitos questionamentos ainda permanecem, de tal modo que o medo e informação insuficiente levam muitos pais a se oporem a vacinar seus filhos após a ocorrência de um EAPV. A necessidade de estudos sobre o impacto dos eventos adversos pós-vacinação e a vigilância para identificação de grupos ou fatores de risco são alguns dos aspectos importantes para o estabelecimento de estratégias e redução da ocorrência dos EAPV.

Considera-se como um agravante o conhecimento insuficiente da comunidade científica sobre como os componentes contidos nas vacinas interferem na fisiologia do sistema nervoso, tornando difícil o estabelecimento de uma relação de causalidade entre o componente e o evento, já que os métodos disponíveis para identificar possíveis alterações

neurocomportamentais a longo prazo não são uma realidade nos serviços de saúde no Brasil. Isto reforça a necessidade de pesquisas que ofereçam subsídios e novas formas de atuação para propor a prevenção dos eventos adversos pós-vacinação em crianças.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Entre 1999 e 2008, no Estado de Rondônia, os eventos adversos pós-vacinação em crianças de 0 (zero) a 6 anos e 11 meses obtiveram uma média aproximada de 57,3 EAPV por ano.
- As taxas de EAPV foram mais elevadas para as vacinas de células inteiras, sendo que 57,8% dos casos estiveram relacionados à vacina Tetravalente.
- Os eventos sistêmicos ocorreram em 86,8% dos casos, destes, os mais frequentes foram: Episódio hipotônico-hiporresponsivo, febre maior ou igual a 39,5ºC, convulsão febril e exantema generalizado;
- O Episódio hipotônico-hiporresponsivo foi o evento sistêmico mais comum, estando este associado à vacina Tetravalente em 41,6% dos casos e 30,43% com a Tríplice Bacteriana;
- Do total de casos notificados, 54,9% dos EAPV sistêmico e local eram do sexo masculino e 45,1% feminino;
- A maior parte das manifestações dos EAPV ocorreu após a administração da 1ª e 2ª dose das vacinas em crianças menores de um ano de idade, sendo menos frequentes durante as doses de reforço;
- As crianças menores de um ano de idade apresentaram EAPV no período menor ou igual a 6 horas durante a aplicação das primeiras doses de vacinas;
- As condutas mais adotadas após a ocorrência de um EAPV foram:
  -manutenção do esquema vacinal, com adoção de vacina acelular após evento adverso com vacina de célula inteira;
  -Administração da vacina com precaução, utilizando antitérmico no momento da vacinação e a intervalos regulares;
  - dose subsequente da vacina realizada em ambiente hospitalar com assistência médica garantida como medida de precaução em alguns casos de eventos sistêmicos como o EHH.
- Devido a alta reatogenicidade da vacina de células inteiras, considera-se plausível a adoção da DTP acelular e, ainda, a monitoração dos eventos adversos preconizando as condições individuais dos vacinados.
- Não observamos nenhum evento que não estivesse descrito na lista de EAPV,

entretanto, é recomendável uma reformulação no sistema de identificação dos eventos com intuito de subsidiar mais estudos sobre a exposição aos componentes das vacinas, tendo em vista que tal problema não é abordado em pesquisas nacionais e ainda é considerado um enigma em países desenvolvidos. Com a implementação de um protocolo de notificações mais abrangente e mediante uma melhor qualidade na coleta de dados referentes às exposições vacinais, é possível que o perfil epidemiológico observado em nosso país seja modificado, bem como haja o surgimento de notificação de novas complicações ainda sequer incluídas na atual lista de eventos adversos.

REFERÊNCIAS

AAP AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Report of the committee on infectious diseases**. 27 ed. 2006.

ABARCA, K.V. Vigilância de eventos adversos a vacunas: Adverse events surveillance**. Rev. chil. infectol**. 24(1):53-6.2007.

ADA, G.L. The tradicional vaccines: an overview. In: Woodrow, G.C.; Levine, M.M. (eds.) **New Generation vaccines.** New York and Basel. p.31-41, 1990.

ADA, G. L**.** Vaccines and Vaccination**. New England Journal of Medicine,** 345 (14): 1042-1053.2001.

ARAÚJO, T.M.E de; CARVALHO, P.M.G de; VIEIRA, R.D.F. Análise dos eventos adversos pós-vacinação ocorridos em Teresina. **Revista Brasileira de Enfermagem.** Brasília, v. 60, n. 4, Agosto. 2007.

BAYLOR, N.W; EGAN,W; RICHMAN,P. Aluminum salts in vaccines—U.S. perspective. **Vaccine,** 20, S18-S23, 2002.

BEGG, N; CUTTS, T. **The role of epidemiology in the development of a vaccination programme**. In: Cutts T, Smith PG, eds.Vaccination and world health. Chichester England: John Wiley, 123-38,1995.

BENCHIMOL, J. L. (org.) **Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2001. 470 p.

BISHOP NJ, MORLEY R, DAY JP, LUCAS A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. In: **New England Journal of Medicine**. 336: 1557-1561,1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**. Programa Nacional de Imunizações - 30 anos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 20p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006.188 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação.** Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 184p.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Secretaria Nacional de Renda de Cidadania. **Acompanhamento Familiar. Programa Bolsa Família.** Brasília: Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome, 2009 a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema Nacional de Vigilância em Saúde Relatório de Situação /Rondônia**. Brasília 2009b. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/001_ro_relatorio_de_situacao.pdf> Acesso em 20 de out.2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pacto pela redução da mortalidade infantil nordeste amazônia legal.** Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1583. Acesso em 22 de abril 2010.

BUETTCHER,M.;BAER,G.;BONHOEFFER,J.;SCHAAD,U.B.;HEININGER,U.Three-year surveillance of intussusception in children in Switzerland. **Pediatrics**,120(3):473-80,set, 2007.

CAMPOS, T.P.; CARVALHO, M.S; BARCELLOS, C.C. Mortalidade infantil no Rio de Janeiro Brasil: áreas de risco e trajetória dos pacientes até os serviços de saúde. **Revista Panamericana Salud Pública,** 3:164-171,2000.

CAPONI, L.R. **Eventos Adversos Pós-vacinação no município de Porto Alegre entre 1999 e 2007.** Porto Alegre, 2007.69 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Enfermagem - Escola de enfermagem da Universidade Federal do Paraná.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Surveillance for Safety after Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). **Morbidity and Mortality Weekly Report ,**52(SS-1),jan.2003 .

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Basics and Common Questions: Possible Side-effects from Vaccines**. Page last modified on June 3, 2010 Disponível em:< http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm#dtap. Acesso em 12 abril 2010a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **General Questions and Answers about Adjuvants**. (Jan 2010). Disponível em:< http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/adjuvants.html> Acesso: 6 fev. 2010b.

CHEN,R.T;GLASSER,J.W;RHODES,P.H; DAVIS,R.L; BARLOW,W.E; THOMPSON,R.S; MULLOOLY, J.P; BLACK, S.B; SHINEFIELD,H.R; VADHEIM,C.M; MARCY,S.M; WARD, H.I; WISE,R.P; WASSILAK,S.G; HADLE,S.C. Vaccine safety datalink project: a new toll for improving vaccine safety monitoring in the United States. **Pediatrics.** 99:765-773, 1997.

CHEN, R.T; Safety of Vaccines. In:Plotkin SA, Orenstein WA (eds). **Vaccines.** 3th ed.W.B. Saunders Company; 1144; 1164, 1999.

CHEN, R.T; Evaluations of vaccine safety after the events of 11 september 2001: role of cohort and case-control studies. **Vaccine**. 22:2047-2053, 2004.

CHIN, J;GIL, F. S. Skin delivery of hybrid liposome/ISCOM vacine implicates a role for adjuvants in rapid modulation of inflamatory cells involved in innate immunity before the enhacement of adaptative immune responses**. Immunology and Cell Biology**.76 (3):245-255, 1998.

CODY,C.L; BARAFF,L.J; CHERRY,J.D; MARCY,S.M; MANCLARK,C.R. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. **Pediatrics**, v. 68, n. 5, p. 650-660, 1981.

COSTA, M.C.N; ANDRADE ,M.E.L; SILVA, P. J; SILVA,L. M. V. da; GLÓRIA, T. M. da; CARDEAL, M.C.M. Mortalidade infantil no Brasil em períodos recentes de crise econômica. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 37, n. 6, dez. 2003.

DIAS, A. A. de. S. de. O. **Avaliação de Métodos Alternativos para Controle de Potência do Componente Pertussis da Vacina DTP (Vacina contra Difteria, Tétano e Pertussis)**. Rio de Janeiro, 2003.121f. Dissertação de Mestrado Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.

DÓREA, J.G. Exposure to Mercury during the First Six Months via Human Milk and Vaccines: Modifying Risk Factors. **American Journal of Perinatology**, v. 24, p.387-400, 2007.

DÓREA, J.G.; MARQUES, R.C. Modeling Neurodevelopment Outcomes and Ethylmercury Exposure from Thimerosal-containing vaccines. **Toxicological Sciences**. 103, 414 –415, 2008.

DÓREA, J. G.; MARQUES, R.C. Infants exposure to aluminum from vaccines and breast milk during the first six months. **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**. v. 19, p. 1-3, dez. 2009.

DUCLOS, P; DELO, A; AGUADO, T; BILOUS, J; BIRMINGHAM, M; KIENY, M.P; MILSTIEN, J; WOOD, D; TARANTOLA, D. Immunization safety priority project at the World Health Organization. **Seminars in Pediatric Infectious Disease.**14 (3):233-9, 2003.

EDELMAN, R. Vaccine adjuvants. **Reviews of Infectious Disease**. 2(3):370-83, May-Jun. 1980.

FARHAT, CK, CARVALHO, ES, WECKX, LY, CARVALHO, LHF, SUCCI, RCM; **Imunizações: Fundamentos e Práticas**. 4ª Ed.. São Paulo: Atheneu, 2000.

FEIJO, R.B; CUNHA, J; KREBS, L.S. Calendário vacinal na infância e adolescência: Avaliando diferentes propostas. **Jornal de Pediatria**. (Rio J.), Porto Alegre, v. 82, n. 3, July. 2006.

FERNANDES, T. Vacina antivariólica: seu primeiro século no Brasil. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**. v.1, p.29 – 51. Mar/Jun 1999.

FIGUEIREDO, G L A. **Experiências de famílias sobre vacinação de crianças menores de dois anos: subsídios para o cuidado de enfermagem**. Ribeirão Preto, 2007.110 f. Tese de Doutorado em Enfermagem em Saúde Pública - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

FONSECA, M.F; TORRES J. P.M*;* MALM, O. Interferentes ecológicos na avaliação cognitiva de crianças ribeirinhas expostas a metilmercúrio: o peso do subdesenvolvimento**.** **Oecologia Brasiliensis**, 11 (2): 277-296, 2007.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Center for Biologics Evaluation and Research. **Thimerosal in vaccines.** Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/vaccine/thimerosal.html> . Acesso: 6 fev.2010.

FREITAS, F.R.M. **Vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT e preditores de gravidade: Estado de São Paulo, 1984-2001**. Ribeirão Preto, 2005.140 p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto

FREITAS, FRM; SATO, H.K; ARANDA, C.M.S.S; ARANTES, B.A.F; PACHECO, M.A.P; WALDMAN, E.A. Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. **Revista de Saúde Publica**. 41(6): 1032-1041, 2007.

GALLOTTI, R.M.D. **Eventos adversos e óbitos hospitalares em serviço de emergências clínicas de um hospital universitário terciário: um olhar para a qualidade da atenção**. São Paulo, 2003, 148 f. Tese (Doutorado)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

GATTÁS, V.L. **Avaliação da cobertura vacinal e do uso de serviços de saúde para vacinação na região sudoeste da Grande São Paulo, 1989-1990.** 1996, 107 f .Dissertação de Mestrado Departamento de epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

GATTI, M. A. N.; OLIVEIRA, L. R. Crianças faltosas à vacinação, condições de vida da família e concepção sobre vacina: um inquérito domiciliar. **Salusvita**, Bauru, v.24, n.3, p.427-436, 2005.

GUPTA, R. K., SIBER, G. R. Adjuvants for Human Vaccines. Current Status, Problem and Furure Prospects. **Vaccine**, 13 (14): 1263-1276, 1995.

GUIMARAES, T.M.R;ALVES,J.G.B; TAVARES,M.M.F. Impacto das ações de imunização pelo Programa Saúde da Família na mortalidade infantil por doenças evitáveis em Olinda, Pernambuco, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 4, Abr. 2009 .

GHERARDI, R.K; COQUET, M; CHERIN, P; BELEC, L; MORETTO, P; DREYFUS, P.A; PELLISSIER, J.F; CHARIOT, P; AUTHIER, F.J. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. **Brain: a Journal of neurology**, 124:1821–31, 2001.

IDB Indicadores e Dados Básicos para a Saúde, 1998. **Rede Interagencial de Informações para a Saúde – RIPSA**. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Brasília, 1998.

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Departamento da População e Indicadores Sociais**. Evolução e perspectivas da mortalidade infantil no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE, 1999. 45 p.

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2008/ Acesso em: 21/9/2009

JILLANI, L.K. **Investigating Immunizations: A Parent's Obligation.** 9º. Tradução: Temas Atuais na Promoção à saúde (TAPS). [S.I.:s.n], 2005.

HONEY, K. Attention focuses on autism. **The Jornal of Clinical Investigation**, 118 (5): 1586-1587, may. 2008.

KALIL, J; CUNHA, E.N; GUILHERME, L. Novas Estratégias de Vacinas**, Gazeta médica da Bahia**, 78 (1): 65-71, 2008.

KALIL, R.K; MONTEIRO, A. J; LIMA, M.I; SILVEIRA, E.B; FOLTRAN, F.S; MARTINS, C.E; RIZZO, I.M. Macrophagic myofasciitis in childhood: the role of scanning electron microscopy/energy-dispersive spectroscopy for diagnosis**.Ultrastructural Pathology**, 31(1):45-50, Jan-Feb,2007.

KIRPENSTEIJN, J. Feline injection site-associated sarcoma: Is it a reason to critically evaluate our vaccination policies? **Veterinary Microbiology.** 117 (1): 59-65, 2006.

LACSON AG, D'CRUZ CA, GILBERT-BARNESS E, SHARER L, JACINTO S,CUENCA R. Aluminum phagocytosis in quadriceps muscle following vaccination in children: relationship to macrophagic myofasciitis. **Pediatric and Developmental Pathology,** 5:151–8, 2002.

LANKINEN,K.S; PASTILA,S; KILPI, T; NOHYNEK, H; MÄKELÄ,P.H; OLIN,P. Vaccinovigilance in Europe--need for timeliness, standardization and resources. **Bulletin of the World Health Organization**. 82(11): 828–835, Dez/2004.

LARINI, L. **Toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Manolo, 1997. p. 128-131.

LANTOS,J.D; JACKSON,M.A; OPEL,D.J; MARCUSE,E.K; MYERS, A.L;CONNELLY, B.L.Controversies in Vaccine Mandates. **Current Problems Pediatric and Adolescent Health Care**, 40,38-58, 2010.

LEMOS, M.C.F**. Vigilância de Eventos Adversos após vacinação contra Difteria, Tétano, Coqueluche e H*aemophilus Influenzae t*ipo b no município do Rio de Janeiro, 1998-2005.**Rio de Janeiro,2007.60 f.Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública.

LIMA, N; AZEVEDO, N; PONTE, C. F; HOMMA, A. Carta do editor. **Hist. cienc. Saúde - Manguinhos**. Rio de Janeiro, 2003. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702003000500001&lng=en&nrm=iso>Acesso em 19 de dez.2008.

LISE, F; COUTINHO, S.E.D. Mortalidade infantil geral e por causas específicas em Chapecó, Santa Catarina: 1999 a 2004. **Pediatria Moderna**. 44 (6):229-234, nov.-dez. 2008.

LUZ, K.R.; SOUZA, D.C.C.; CICONELLI, R. M. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas auto-imunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n. 2, São Paulo, mar./abr. 2007.

MAJDE, J.A. Progress in leukocyte biology. **Journal of Anatomy**, 150: 287, Feb. 1987.

MARCONDES, E;VAZ,F.A.C;RAMOS,J.L.A;OKAY,Y. **Pediatria Básica**: geral e neonatal. Tomo I. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

MARODIN, G.; GOLDIM, J .R. Confusões e ambiguidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica, **Revista da Escola de Enfermagem – USP** , vol. 43, n. 3, São Paulo, Set, 2009.

MARQUES, R.C. **Amamentação exclusiva e estendida como um fator de proteção à exposição ao mercúrio derivado de vacinas contendo timerosal**. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas (Biofísica)) – Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2007.

MARQUES, R.C. **Uma casa dividida**: preocupações públicas e a segurança das vacinas. **Ciência Hoje**, n. 250, julho de 2008.

MARTINS, J.F. **Estudo sobre a reação inflamatória produzida pela vacina contra a difteria, o tétano e a coqueluche (DTP) em camundongos.** Rio de Janeiro, 2006. 123 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) **-** Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz.

MARTINS, R. A.; MARTINS, L. A. P.; FERREIRA, R. R.; TOLEDO, M. C. F. **Contágio**: história da prevenção das doenças transmissíveis. São Paulo: Moderna, 1997.

MARTINS, R. M.; CAMACHO, L. A; LEMOS , M. C; NORONHA, T. G. de; CARVALHO, M. H. de; GREFFE, N; DA SILVA, MM; PÉRISSÉ, A.R; MAIA, M.L; HOMMA, A. Incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes associated to the combined DTP/Hib vaccine used. In Brazilian National Immunizations Program. **Jornal de Pediatria**. Rio Janeiro, 83(6):523-528, 2007.

MARTINS, R. M.; MAIA, M. L. S. Eventos adversos pós – vacinação e resposta social. **História, Ciências e Saúde - Manguinhos**. Rio de Janeiro, vol.10. suppl. 2, 2003.

MENDES, W.; TRAVASSOS, C.; MARTINS, M.; NORONHA, J. C. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 8(4): 393-406, 2005.

MILLER, N. Z. Vaccines: Are they really safe and effective? **New Atlantean Press**, Santa Fe, NM. 32, 45. p 17-20, 1993.

MIGOWSKI, E. **Vacinas: riscos e benefícios**. Um guia prático e rápido. São Paulo: Editora BSB, 2007. 260p.

MONTEIRO, S. A. M. G. **Avaliação dos Eventos Adversos pós-vacina Tetravalente**. Brasil, 2002 – 2005. Cuiabá, 2007.182 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)- Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Mato Grosso.

MOULIN, A. M. A. hipótese vacinal: por uma abordagem crítica e antropológica de um fenômeno histórico. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, vol. 10 (supl. 2): 499-517, 2003.

MOYLETT, E. H; HANSON, C. Mechanistic actions of the risks and adverse events associated with vaccine administration.**The Journal of Allergy and Clinical Immunology** , 114:1010-20, 2004.

MURFF, H. J; PATEL, V. L; HRIPCSAK, G.; BATES, D. W. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. **Jamia**, 36:131-43, 2003.

MUZIO,A.D.I.; CAPASSO, M.; VERROTTI, A.; TROTTA, D.; LUPO, S.; PAPPALEPORE, N.; MANZOLI, C.; CHIARELLI, F. UNCINI, A; Macrophagic myofasciitis: an infantile Italian case. **Neuromuscular Disorders** , 14(2):175-7, Feb. 2004.

OFFIT, P. A. Thimerosal and Vaccines: a Cautionary Tale. **New England Journal of Medicine**. 27:357(13):1278-9, Sep. 2007.

PEREIRA, M. A. D.; BARBOSA, S. R. de S. O cuidar de enfermagem na imunização: os mitos e a Verdade. **Meio Ambiente e Saúde**. 2(1): 76-88. 2007.

PEREIRA, L. A. de M. **As barricadas da saúde**: vacina e protesto popular no Rio de Janeiro da Primeira República. São Paulo: Editora Fundação Perseu Abramo, 2002.

PEREIRA, S. C. **Uma visão histórica e biológica das epidemias**. Rio de Janeiro: Ciência Moderna Ltda, 2007.

PNUD. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. **Relatório de Desenvolvimento Humano 2009.** Ultrapassar Barreiras: Mobilidade e desenvolvimento humanos. Portugal, 2009.

PETRIK, M. S; WONG, M.C; TABATA, R.C; GARRY, R.F; SHAW, C.A. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice**. Journal Neuromolecular Medicine**, Vol. 9, nº 1, Feb. 2007.

PRYMULA, R; CLAIRE-ANNE, S; CHLIBEK, R, ZEMLICKOVA,H; VACKOVA,M; SMETANA,J; LOMMEL,P; KALISKOVA,E; BORYS,D; SCHUERMAN,L .Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomized controlled trials. **The Lancet**, 374, 9698, 1339–1350,oct.2009.

PRADO, M.J.V;OLIVEIRA,R.C de;FERREIRA,R.S da F; VIEIRA, R. de C.P.A; PINHO,J. de J.R.G. de. A retirada do timerosal do mercado farmacêutico e sua substituição pelos derivados de amônio quaternário. Avaliação do risco/benefício. **Lecta,** v. 22, n. 1/2, p. 37-47, jan./dez. 2004.

PLOTKIN, S. L; PLOTKIN, S. A. **A short history of vaccination**. Plotkin, S.A. & Mortimer Jr., E.A. Vaccines. W. B. Saunders, Philadelphia, 1988. p. 3-7

PORTO, A.; PONTE, C. F. Vacinas e campanhas: as imagens de uma história a ser contada. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, vol.10 supl.2, p.725-742. 2003.

QUADROS, Ciro A.(Org.). **Vacinas**: prevenindo a doença e protegendo a saúde. 1. ed. São Paulo: Roca, 2008.

RAJARATNAM, J. K; MARCUS, J.R; FLAXMAN, A. D; WANG, H; LEVIN-RECTOR A; DWYER L ; COSTA MEGAN ; LOPEZ, A. D; MURRAY, C.JL. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. **The Lancet**, 375,1988–2008,Jun.2010.

RESENDE, F. C. B. e; PASSOLD, J. P; FERREIRA, S. I. A. C; ZANETTI, C. R; LIMA, H. C. Adjuvantes de vacinas: possibilidades de uso em seres humanos ou animais. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, 27 (3): 116 – 12, mai/jun. 2004.

RIVAS, E; GÓMEZ-ARNÁIZ, M; RICOY, J.R; MATEOS, F; SIMÓN, R; GARCÍA-PEÑAS J.J; GARCIA-SILVA, M.T; MARTÍN, E; VÁZQUEZ, M; FERREIRO, A; CABELLO, A. Macrophagic myofasciitis in childhood: a controversial entity. **Pediatric Neurology**, v.33,350-356,nov.2005.

RIBEIRO, M. C. S. Programa Nacional de Imunização – PNI. **Vacinas: Orientações Práticas**. São Paulo: Martinari, 2008.

RODIER, P.M. Developing brain as a target of toxicity**. Environmental Health Perspectives**, 103(6): 73–6.1995.

ROUQUAYROL, M. Z. **Epidemiologia e Saúde**. 4. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1994.

SANTOS, Z. M. S. A.; ALBUQUERQUE, V. L. M.; SAMPAIO, F. H. S. Vacinação: o que o usuário sabe? **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, 18 (1): 24-30. 2005.

SEVCENKO, Nicolau. **A revolta da vacina: mentes insanas em corpos rebeldes**. São Paulo: Scipione, 1993.

SOARES, E. S.; MENEZES, G. M. de S. Fatores associados à mortaliddae neonatal precoce: Análise de situação no nível local. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, vol.19, no.1, p.51-60, mar.2010.

SCHATZMAYR, H. G. A varíola, uma antiga inimiga. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, Dez. 2001.

SCHATZMAYR, H. G. Novas perspectivas em vacinas virais. **História, Cências e Saude – Manguinhos**, Rio de Janeiro, vol. 10 n. 2, 2003.

STRATTON, K.; GABLE, A.; MCCORMICK, M. C. **Immunization Safety Review**: Vaccines and Autism. In: munization Safety Review Committee Board on Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine Washington, DC: National Academy Press, 2004.

SINGLETON, J.A; LLOYD, J.C; MOOTREY, G.T; SALIVE, M.E; CHEN, R.T. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. VAERS Working Group. **Vaccine ,** 17(22):2908-17,1999.

STÜBGEN, J. P. Neuromuscular disorders associated with Hepatitis B vaccination. **Journal of the Neurological Sciences**, 15; 292(1-2): 1-4, may.2010.

TEIXEIRA, L. A. Alastrim, varíola é? **História, Cências e Saude –Manguinhos**, Rio de Janeiro, vol. 7, n. 1, Mar./June. 2000.

TOZZI, A. R. Field evaluation of vaccine safety. **Vaccine**, 22: 2091-2095. 2004.

VALLE, L. B. S; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; DELUCIA, R; OGA, S. Antissépticos, desinfetantes, esterilizantes. **Farmacologia integrada.** In: DEMUSI, M. São Paulo: Atheneu. v. 2, p. 575-606, 1991.

WHO World Health Organization . **Patient Safety**: Rapid Assessment Methods for Estimating Hazards. Genebra; 2003.

WHO World Health Organization. **Millennium Development Goals (MDGs)**. Disponível em**:** http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/about/en/index.html. Acesso em 08 de abr. 2008.

WILSON, K; POTTER, B; MANUEL, D; KEELAN, J; CHAKRABORTY, P. Revisiting the possibility of serious adverse events from the whole cell pertussis vaccine: Were metabolically vulnerable children at risk? **Medical Hypotheses**. 74,150–154, 2010.

WYETH, Indústria farmacêutica LTDA. **História das vacinas**. São Paulo: Europa press. Fasc.1 vol.8, 2007. pag.15

ZANONI, G; NGUYEN, T.M; VALSECCHI, M; GALLO, G; TRIDENTE, G. Prevention and monitoring of adverse events following immunization: the "Green Channel" of the Veneto region in Italy. **Vaccine**, 22 (2),194-201,dec.2003

ZORZETO, T. Q. **Resposta humoral e celular de lactentes vacinados com pertussis celular total ou modificada pela extração de lipopolissacarídeo**. Campinas, 2008. 91 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

ANEXOS

ANEXO 1

Calendário Básico de Vacinação da Criança - 2008

Idade	Vacina	Dose
Ao nascer	BCG Hepatite B	Dose única 1ª dose
1 mês	Hepatite B	2ª dose
2 meses	Tetra (DPT/Hib) VOP (vacina oral contra pólio) VORH (Oral contra Rotavírus Humano)	1ª dose 1ª dose 1ª dose
4 meses	Tetra (DPT/Hib) VOP (vacina oral contra pólio) VORH (Oral contra Rotavírus Humano)	2ª dose 2ª dose 2ª dose
6 meses	Tetra (DPT/Hib) VOP (vacina oral contra pólio) Hepatite B	3ª dose 3ª dose 3ª dose
9 meses	Contra Febre Amarela	1ª dose
12 meses	SRC (Tríplice viral)	Dose única
15 meses	VOP (vacina oral contra pólio) DTP (Tríplice bacteriana)	Reforço 1º Reforço
4-6 anos	SRC (Tríplice viral) DTP (Tríplice bacteriana)	Reforço 2º Reforço

Fonte: Brasil

NOTAS:

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

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

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

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

(5)A vacina contra febre amarela está indicada para crianças a partir dos 09 meses de idade, que residam ou que irão viajar para área endêmica (estados: AP, TO, MA MT, MS, RO, AC, RR, AM, PA, GO e DF)

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

UF: | REGIONAL: | MUNICÍPIO: | U. S. DE NOTIFICAÇÃO: | DATA DE NOTIFICAÇÃO:

NOME DO PACIENTE:

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/_____ | IDADE: ____ANOS ____MESES ____DIAS | SEXO: ( ) MASCULINO ( ) FEMININO

RESPONSÁVEL:

ENDEREÇO COMPLETO:

BAIRRO OU LOCALIDADE: | PONTO DE REFERÊNCIA: | TELEFONE PARA CONTATO:

UNIDADE DE SAÚDE DE APLICAÇÃO:

IMUNO	DOSE	DATA DE APLICAÇÃO	LABORATÓRIO	LOTE	EVENTO (Código no verso)	TEMPO DECORRIDO	EVOLUÇÃO DO CASO	FECHAMENTO DO CASO	CONDUTA FRENTE AO ESQUEMA VACINAL
							( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação com troca de esquema ( ) Contra-indicação sem troca de esquema ( ) Ignorado
							( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação com troca de esquema ( ) Contra-indicação sem troca de esquema ( ) Ignorado
							( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação com troca de esquema ( ) Contra-indicação sem troca de esquema ( ) Ignorado
							( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação com troca de esquema ( ) Contra-indicação sem troca de esquema ( ) Ignorado
							( ) Cura sem sequelas ( ) Cura com sequelas ( ) Óbito ( ) Ignorado	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado	( ) Mantido Esquema ( ) Contra-indicação com troca de esquema ( ) Contra-indicação sem troca de esquema ( ) Ignorado

ATENDIMENTO MÉDICO

( ) SIM
( ) NÃO

DATA DE ENTRADA: ____/____/_____
DATA DE SAÍDA : ____/____/_____

( ) POSTO DE SAÚDE ( ) ENFERMARIA
( ) PRONTO-ATENDIMENTO ( ) UTI

TEMPO DE OBSERVAÇÃO / HOSPITALIZAÇÃO:
____DIAS ____HORAS ____MINUTOS

RESUMO CLÍNICO E OBSERVAÇÕES

_____

DADOS DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO

RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO: _____ DATA DE NOTIFICAÇÃO: ____/____/_____

FUNÇÃO : _____ LOCAL DE TRABALHO : _

TELEFONE : _____

_____
ASSINATURA DO RESPONSÁVEL / CARIMBO

TABELA DE EVENTOS ADVERSOS

CÓDIGO	NOME DO EVENTO ADVERSO	DESCRIÇÃO
3	Abscesso frio	Tumoração no local de aplicação com flutuação, SEM sinais inflamatórios evidentes.
2	Abscesso quente	Tumoração no local de aplicação com flutuação, COM sinais inflamatórios (edema, calor, rubor e dor).
23	Artralgia	Dor nas articulações.
39	Ataxia	Alteração da marcha. Deve ser avaliada por um profissional habilitado.
57	Atrofia no local da aplicação	Retração da pele no local da aplicação.
50	Cefaléia	Dor de cabeça.
54	Cefaléia e vômito	Dor de cabeça e vômito.
28	Choque anafilático	Hipotensão ou choque associado à urticária , edema de face, laringoespasmo.
12	Convulsão afebril	Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. Sem associação com febre.
11	Convulsão febril	Alteração do nível de consciência acompanhado de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações evidentes. Sempre acontecem após período febril.
52	Dificuldade de deambular	Dificuldade para caminhar. Deve ser avaliada por profissional habilitado.
29	Dor, rubor e calor	Tipo de reação no local de aplicação.
35	Encefalite	Inflamação do encéfalo (cérebro) diagnosticada por profissional habilitado, sendo afastadas outras causas conhecidas através de exames complementares.
36	Encefalopatia	Distúrbio do Sistema Nervoso Central não explicado por outra causa além da vacinação, ocorrida nos primeiros 7 dias (geralmente nas primeiras 72 hs) após aplicação da DTP. Assemelha-se clinicamente à encefalite, mas sem evidência de reação inflamatória.
9	Enduração	Tipo de reação com endurecimento no local de aplicação.
13	Episódio Hipotônico Hiporresponsivo	Palidez ou cianose perioral, hipotonia("flacidez") e diminuição de resposta a estímulos de curta duração.
17	Exantema	Erupção cutânea generalizada com ou sem prurido.
10	Febre maior ou igual a 39,5°C	Verificada com termômetro.
58	Granuloma	Tipo de reação com formação de "caroço" no local de aplicação (Diagnóstico histopatológico).
56	Icterícia	Coloração amarelada da pele e mucosas, mais evidente nos olhos.
41	Lesões generalizadas	Lesões semelhantes às da tuberculose decorrentes da disseminação do BCG nos órgãos.
6	Linfadenomegalia maior que 03 cm não supurada	Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") SEM flutuação ou supuração.
5	Linfadenomegalia maior que 03 cm supurada	Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") COM flutuação ou supuração.
7	Linfadenomegalia não supurada	Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") SEM flutuação ou supuração.
8	Linfadenomegalia supurada	Aumento dos gânglios linfáticos ("inguas") COM flutuação ou supuração.
22	Meningite asséptica	Inflamação das meninges com culturas do LCR negativas.
53	Mialgia	Dor muscular.
42	Mielite	Inflamação da medula espinhal com diagnóstico por profissional habilitado e realização de exames complementares.
14	Nódulo	Tipo de reação com caroço palpável no local da aplicação.
46	Orquite	Inflamação dos testículos.
49	Osteomielite	Infecção do aparelho ósteoarticular.
47	Outros eventos	Sem definição - Usar campo de resumo clínico para especificar o evento.
43	Pancreatite	Inflamação do pâncreas diagnosticado por profissional habilitado e realização de exames complementares.
26	Paralisia de membros inferiores	Paralisação das pernas. Deve ser avaliada por profissional habilitado.
55	Paresia	Diminuição de força de membros ou de um grupo muscular. Deve ser avaliada por profissional habilitado.
15	Parestesia	Alteração de sensibilidade na pele (formigamento, dormência). Deve ser avaliada por profissional habilitado.
21	Parotidite	Inflamação das parótidas - região submandibular - normalmente acompanhado de febre e mal-estar.
38	Poliomielite associada a vacina	Paralisia flácida aguda que ocorre entre 4-40 dias após aplicação da vacina sendo constatada seqüela após 60 dias do início do quadro. Nos casos de comunicantes dos vacinados o período é de 4-85 dias.
48	Polirradiculite (Síndrome de Guillain-Barré)	Inflamação das raízes nervosas da medula espinhal caracterizado por dor nos MMII e paralisia ascendente. Deve ser diagnosticada por profissional habilitado e realização de exames complementares.
18	Púrpura trombocitopênica	Presença de manchas violáceas na pele de tamanhos variados (puntiformes a equimoses) acompanhado da diminuição do número de plaquetas no sangue.
27	Quelóide	Cicatriz elevada e disforme no local da aplicação.
32	Reação de Arthus	Reação de hipersenbilidade local importante.
51	Reação de hipersensibilidade após 2 hs	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmo.
20	Reação de hipersensibilidade até 2 hs	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, laringoespasmo.
4	Úlcera maior que 01cm	Formação de lesão ulcerada maior que 01cm no local da aplicação.
24	Visceralização	Quadro de disseminação do vírus vacinal da FA com quadro semelhante à doença por vírus selvagem. Deve ser avaliada por profissional habilitado e realização de exames complementares.
01	Outras reações locais	Sem definição - Usar campo de resumo clínico para especificar o evento.
25	Febre menor ou igual a 39,5°C	Verificada com termômetro.