

João Lucas da Rosa Perin (UFRGS)  
joao\_alemao32@hotmail.com  
Bolsista BIC

Sílvia Regina Costa Lopes (UFRGS)  
silvia.lopes@ufrgs.br  
Orientadora

## Introdução

A vacinação contribuiu para o controle efetivo de inúmeras doenças infecciosas nas últimas décadas, com expressivo impacto na morbimortalidade em nosso país e em escala mundial. Porém, mesmo que remota, há a possibilidade de ocorrerem eventos adversos após a aplicação<sup>1</sup>.

## Objetivos

### Geral:

Analisar estatisticamente um banco de dados a respeito de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV).

### Específicos:

- Comparar as 8 vacinas em estudo quanto a: média de notificação de eventos adversos por 100.000 aplicações; EAPV mais associados e idade das crianças que sofreram os EAPV.
- Avaliar os EAPV quanto a fatores associados à chance de hospitalização.



Fonte: WALDINEY. "As Dúvidas Sobre Vacina Infantil". Disponível em: <http://www.ruadireita.com/saude> Acesso em 25 set. 2012.

## Resultados

Neste projeto foi realizado um estudo observacional dos eventos adversos pós-vacinas pertencentes ao calendário infantil obrigatório brasileiro (anos 2005 a 2010). Para os 8 tipos de vacinas estudados, ocorreram 47.105 EAPV, contidos em 36.953 casos adversos referentes a 36742 crianças.

A estimativa da média de EAPV é calculada a partir da taxa de notificação de eventos ocorridos a cada 100.000 aplicações vacinais. Conforme a Figura 1, a vacina que obteve maior taxa foi a tetravalente (TETRA) com 60,1 eventos ocorridos a cada 100.000 aplicações. Em seguida, aparecem as vacinas tríplice bacteriana (DTP) e contra formas graves de tuberculose (BCG) com, respectivamente, 19,9 e 17,6 eventos a cada 100.000 doses. A vacina oral contra poliomielite (VOP) foi a que obteve a menor taxa, com 2,3 eventos adversos por 100.000 aplicações.



Figura 1: Média de eventos adversos, por vacina, estimada pela taxa de notificação para 100.000 doses aplicadas, em crianças menores do que 10 anos de idade no período entre 2005 e 2010.

Fica notável um número de eventos pós-vacina TETRA muito maior do que após as demais vacinas. De acordo com o calendário nacional básico de imunização, a vacina Tetravalente (TETRA ou DTP + Hib) é aplicada em três doses no primeiro ano de vida. A idade em que a vacina é aplicada coincide, em muitas vezes, com o período no qual muitas anormalidades do desenvolvimento de uma criança são notadas pela primeira vez, podendo levar a uma falsa associação entre esses eventos e a vacinação<sup>3</sup>.

Baseando-se nos resíduos ajustados ( $R_{aj}$ ) é possível ter uma ideia das associações mais significativas, tanto positivamente, quanto negativamente. Logo, avaliamos as associações das vacinas para com os eventos Episódio Hipotônico Hiporresponsivo (EHH), Convulsão (com ou sem febre), Exantema Generalizado (EG) e Linfonodos Aumentados (LA). Dentre as associações positivas destacamos as seguintes: como associação mais significativa do estudo a da vacina BCG com o evento LA ( $R_{aj}=80,2$ ); da vacina TETRA com os eventos EHH, febre sem convulsão, convulsão afebril e febril ( $R_{aj}=60,4$ , 27,4, 16,4 e 8,9, respectivamente); as vacinas tríplice viral (SCR) e contra febre amarela mostraram-se associadas ao exantema generalizado ( $R_{aj}=65,1$  e 26,6). Dentre as associações negativas, destacamos a vacina BCG com os eventos EHH e convulsão (não tendo nenhum caso de convulsão, e apenas 1 de EHH, após a aplicação única da BCG).

Na comparação de idades o teste de Kruskal-Wallis mostrou que pelo menos uma vacina apresenta mediana, nas crianças acometidas de eventos adversos, diferente de pelo menos uma das demais vacinas ( $p$ -valor<0,001). Logo, para identificar quais diferem-se significativamente, utilizamos o teste de Dunn, apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Comparações múltiplas das vacinas quanto as medianas de idade (em meses) das crianças acometidas de EAPV através do teste de Dunn.

Vacina	Mediana de idade (em meses)	Grupos homogêneos*
DTP	19	a
VOP	16	b
SCR	13	b
FA	10	b
TETRA	5	c
VORH	4	d
BCG	3	e
HB	2	e

Nota: \*Letras distintas representam medianas significativamente diferentes ( $\alpha = 0,05$ ).

Com 5% de significância, crianças que sofrem EAPV-tríplice bacteriana (DTP) apresentam mediana de idade significativamente superior as crianças que sofrem os eventos após as demais vacinas. A vacina que se mostrou associada a eventos adversos ocorridos em crianças com menor faixa etária foi a contra hepatite B (HB). As vacinas VOP, SCR e FA não apresentaram diferenças significativas entre si, sendo superiores à TETRA, VORH, BCG e HB na idade dos acometidos.

O modelo logístico GEE foi construído para analisar as chances de hospitalização e está descrito na Tabela 2. Os sexos não apresentam diferença significativa na chance de hospitalização, com 5% de significância. As faixas etárias de 1 a 4 anos e menores do que 1 ano de idade apresentam chances maiores de hospitalização do que as crianças de 5 a 9 anos, sendo ambas as diferenças significativas no modelo univariado. Em termos gerais a VORH apresentou a maior razão de chances de hospitalização quando comparada a referência TETRA, com aumento de 80% ( $OR=1,8$ ).

Tabela 2: Razão de chances de hospitalização para casos adversos pós-vacinação e intervalo de 95% de confiança no modelo univariado e multivariado segundo os preditores estudados, através de regressão logística para dados correlacionados (com GEE).

Preditores	Univariado		Multivariado	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
<b>Sexo</b>				
Feminino	1	-	1	-
Masculino	1,0	(0,99; 1,08)	1,0	(0,99; 1,08)
<b>Faixa etária</b>				
5 a 9 anos	1	-	1	-
1 a 4 anos	1,5	(1,38; 1,71)	1,2	(1,09; 1,39)
<1 ano	1,5	(1,35; 1,65)	1,1	(0,98; 1,27)
<b>Vacina</b>				
TETRA	1	-	1	-
DTP	0,8	(0,76; 0,86)	0,8	(0,69; 0,89)
BCG	0,7	(0,65; 0,76)	0,7	(0,67; 0,79)
VOP	1,1	(0,91; 1,43)	1,3	(0,99; 1,63)
SCR	1,0	(0,84; 1,08)	0,9	(0,79; 1,07)
VORH	1,8	(1,48; 2,11)	1,8	(1,52; 2,16)
HB	1,0	(0,90; 1,21)	1,1	(0,91; 1,22)
FA	1,4	(1,21; 1,68)	1,5	(1,25; 1,74)
<b>Dose aplicada</b>				
2º Reforço	1	-	1	-
1º Reforço	1,5	(1,37; 1,73)	1,5	(1,31; 1,70)
3ª Dose	1,7	(1,52; 1,88)	1,4	(1,19; 1,62)
2ª Dose	1,6	(1,42; 1,74)	1,3	(1,13; 1,52)
1ª Dose	1,5	(1,33; 1,61)	1,3	(1,09; 1,46)

## Metodologia

Estudo transversal com componente descritiva e analítica. A população de interesse incluiu crianças brasileiras com menos do que 10 anos de idade que receberam, em qualquer ponto do país, ao menos uma dose de alguma vacina prescrita no calendário infanto-juvenil no período de 2005 a 2010 e que tenham sofrido algum EAPV.

No estudo da associação das vacinas com os EAPV destacados utilizamos o teste qui-quadrado de homogeneidade e posterior análise dos resíduos ajustados. No estudo da idade utilizamos o teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas pelo teste de Dunn para comparar a mediana de idade das crianças entre as vacinas. Utilizamos um modelo de regressão logística para dados correlacionados, por haver crianças pertencentes a mais de um caso adverso, através de equações de estimação generalizadas (GEE) para avaliar a associação entre hospitalização e as exposições de interesse.

Definimos caso adverso como sendo um indivíduo que sofreu uma, ou mais do que uma, reação após determinada dose de uma vacina.

Foram utilizados, como ferramentas para ajuste da base de dados, os softwares microsoft excel (v. 2007) e R (v. 2.13). Para a modelagem foi utilizado apenas o software R.

## Considerações Finais

Do estudo da média de eventos por 100.000 aplicações destacou-se a vacina TETRA obtendo a maior taxa de eventos. Isto pode ser explicado pelo fato de suas três doses serem prescritas para bebês com menos de 1 ano de idade, coincidindo com as primeiras anomalias no desenvolvimento da criança<sup>3</sup>.

Do estudo da associação das vacinas com os EAPV destacamos como a maior do estudo o aumento dos gânglios linfáticos (linfonodos) com a vacina BCG. Os eventos EHH, febre e convulsão mostraram-se mais associados a vacina TETRA, resultado este que já havia sido destacado como sendo típico após a aplicação do composto bacteriano<sup>4</sup>.

Do estudo das idades, pode-se tomar como resultado inesperado que as crianças que sofreram EAPV-BCG terem idade significativamente superior às que tomaram a HB antes do evento, visto que a BCG deveria ser aplicada em dose única ao nascer. A vacina HB deveria ser aplicada em três doses, ao nascer, ao 1 mês e aos 6 meses de idade.

Baseando-se na modelagem por regressão logística com GEE, os sexos não apresentaram diferença significativa na chance de hospitalização. Com relação aos casos pós-TETRA as crianças apresentaram maiores chances quando comparadas as acometidas após as vacinas DTP e BCG e menores chances do que as que sofreram os eventos após a VORH e FA.

Portanto, a vigilância passiva foi capaz de descrever uma série de características e magnitude de EAPV e suas relações com cada vacina.

Agradecemos ao Prof. José Garrofe Dórea (UnB), colaborador deste trabalho, pelas informações fornecidas no banco de dados aqui analisado.

## Referências

- Waldman, E.A., Luhm, K.R., Monteiro, A.S., Freitas, F.R. (2011). "Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização". Revista Saúde Pública; 45(1):173-84.
- Fine, P.E.M., Chen, R.T. (1992). "Confounding in studies of adverse reactions to vaccines". Am J Epidemiol.;136(2):121-35.
- Noronha, T.G.(2008). "Episódio Hipotônico-hiporresponsivo associado à vacina combinada contra difteria, tétano, pertussis e Haemophilus influenzae tipo b: análise de definição de caso para vigilância". Escola Nacional de Saúde Pública. FIOCRUZ.p.15-16.
- Blumberg, D.A., Chatfield, P., Cherry, J.D., Mink, C.M., Lewis, K. and Christensons P.D. (1993). "Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers and persistent crying". Pediatrics. Vol. 91 (6):1158-65
- Freitas, F.R.M., Sato, H.K., Aranda, C.M.S.S., Arantes, B.A.F., Pacheco, M.A. e Waldman, E.A. (2007). "Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade". Revista Saúde Pública; 41(6):1032-41.
- Hosmer, D.W., Lemeshow, S. (2000). "Applied Logistic Regression". 2 ed. New York: John Wiley & Sons.