

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 na infância em nosso país e em escala mundial. Os dados da literatura apontam vantagens significativas na segurança da vacinação quando comparada a outros fármacos, além de demonstrar bom desempenho em termos de custo-efetividade, o que tornou a vacinação obrigatória em qualquer posto de saúde pública<sup>1</sup>.

Porém esse crescente sucesso dos programas de imunização cria uma situação paradoxal, pois, ao passo que declina a percepção de risco de doenças imunopreveníveis, aumentam os temores de eventos adversos pós-vacinação (EAPV). Isso possivelmente diminuiria a adesão à vacina, aumentando o risco do ressurgimento de doenças controladas<sup>2</sup>.

O presente projeto de pesquisa é baseado em um banco de dados que aborda informações a respeito de eventos adversos pós-vacinais (EAPV) em crianças brasileiras com menos de dez anos de idade.



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

## Objetivos Gerais

Analisar os Eventos Adversos Pós-Vacinais (EAPV) em crianças brasileiras que apresentaram algum tipo de reação após o recebimento da vacina.

## Resultados

Neste projeto foi realizado um estudo observacional dos eventos adversos pós-vacinais (EAPV) brasileiros. Assim sendo, têm-se um total de 41 tipos de vacinas com um total de 118.910 reclamações de EAPV ao fim da coleta dos dados.

Para apresentar a distribuição destes EAPV optamos por selecionar apenas as vacinas com mais de 200 notificações, considerando-as as mais suscetíveis a EAPV. A Figura 1 retrata graficamente o número total de EAPV, por tipo de vacina, no período de 2005 a 2010.

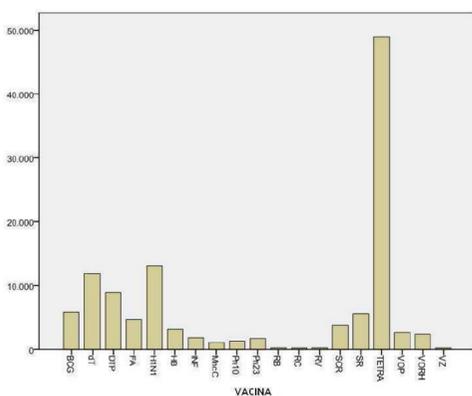


Figura 1: Vacinas Mais Suscetíveis a EAPV

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. Aplica-se um reforço, apenas com a Tríplex Bacteriana (DTP, contra difteria, tétano e coqueluche), no prazo de seis a doze meses após a terceira dose. Esta 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>.

Dentre as reclamações mais frequentes, destacam-se dor, rubor e calor, seguido de febre. De fato, é comum sentir dor ou algum desconforto no local da aplicação, pois a vacinação pode atingir algum músculo e causar irritação no local. Uma boa pergunta, partindo destes resultados, seria quais vacinas causaram os eventos que mais se destacaram e em quais laboratórios elas foram produzidas.

Portanto, partindo desta ideia, foi gerada uma tabela cruzada (ver Tabela 1) relacionando as reações mais comuns com as vacinas mais aplicadas (ambas contendo mais do que 2000 casos).

Onde: ALQ (Abscesso local quente), Cefaléia, CV (Cefaléia e vômito), CF (Convulsão febril), DRC (Dor, rubor e calor), Enduração, EG (Exantema generalizado), F $\geq$ 39,5°C (Febre maior ou igual a 39,5°C), F<39,5°C (Febre menor que 39,5°C), LNS (Linfadenomegalia não supurada), Mialgia, Nódulo, OEGI (Outros eventos graves e/ou inusitados), HS (Hipersensibilidade após 2h).

Pelo teste de qui-quadrado de independência foi detectada associação entre Tipo de Vacina e Evento Pós-Vacinal (p-valor<0,001). A associação mais significativa foi a da reação Linfadenomegalia Não Supurada e a vacina BCG. O Resíduo Ajustado (Raj) foi de 140,1. Notou-se associação entre febre ( $\geq$  e < que 39,5°C) e a vacina TETRA, ambas com um p-valor<0,001.

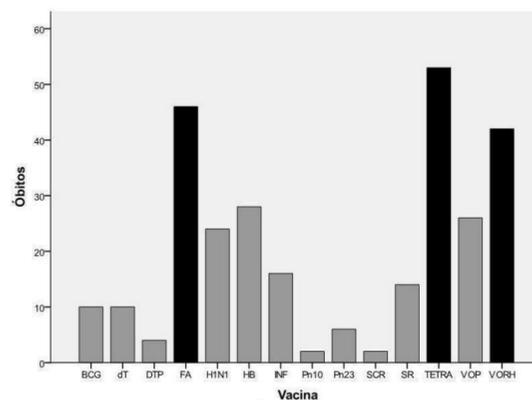


Figura 2: Óbitos por Tipo de Vacina

Tabela 1: Vacina (IMUNO) X EVENTO (Reação Adversa). Brasil, 2005-2010

		ALQ	Cefaléia	CV	CF	DRC	Enduração	EG	F $\geq$ 39,5°C	F< 39,5°C	LNS	Mialgia	Nódulo	OEGI	HS	Total
BCG	Contagem	761	4	2	212	88	38	28	68	1348	8	388	118	14	3081	
	% do evento	23,3%	0,1%	0,2%	0,0%	1,4%	2,1%	0,2%	0,6%	61,3%	0,2%	15,6%	3,0%	0,4%	4,0%	
	Raj	58,1	-12,9	-9,6	-14,4	-18,0	-6,5	-12,8	-23,0	-19,4	140,1	-11,6	30,3	-3,3	-10,3	
dT	Contagem	582	662	182	9	5311	1011	184	516	770	96	537	289	212	193	10554
	% do evento	17,9%	16,4%	7,7%	0,2%	35,1%	23,8%	3,4%	4,2%	15,2%	11,6%	5,3%	6,1%	13,5%		
	Raj	7,4	5,5	-8,4	-28,0	86,2	20,0	-22,8	-32,7	-21,8	-12,7	3,0	-2,8	-15,6	-12,4	
DTP	Contagem	352	53	263	769	1735	488	210	1272	1049	10	280	230	173	6945	
	% do evento	10,8%	1,3%	11,2%	15,9%	11,5%	11,5%	3,8%	10,4%	9,5%	0,5%	1,7%	11,3%	5,8%	8,9%	
	Raj	3,9	-17,4	3,9	17,7	12,2	6,0	-13,7	6,5	2,4	-14,1	-15,3	4,2	-7,2	-6,9	
FA	Contagem	67	531	197	32	347	58	463	357	402	14	523	40	262	364	3657
	% do evento	2,1%	13,2%	8,4%	0,7%	2,3%	1,4%	8,5%	2,9%	3,6%	0,6%	14,8%	1,6%	6,6%	11,5%	4,7%
	Raj	-7,3	26,1	8,6	-13,7	-15,6	-10,6	13,7	-10,0	-5,6	29,1	-7,4	5,7	18,6		
H1N1	Contagem	158	2008	648	72	1642	484	440	674	1692	154	1852	106	826	844	11600
	% do evento	4,8%	49,8%	27,5%	1,5%	10,8%	11,4%	8,0%	5,5%	15,3%	7,0%	52,4%	4,3%	20,7%	26,8%	14,9%
	Raj	-16,4	64,0	17,5	-27,0	-15,6	-6,6	-14,7	-31,6	1,4	-10,5	64,2	-15,1	10,5	19,1	
HB	Contagem	392	64	69	77	517	220	173	238	249	10	45	91	184	214	2543
	% do evento	12,0%	1,6%	2,9%	1,6%	3,4%	5,2%	3,2%	2,3%	0,5%	1,3%	3,7%	4,6%	6,8%	3,3%	
	Raj	28,8	-6,2	-0,9	-6,7	1,2	7,2	-0,4	-8,9	-7,5	-6,8	1,1	4,9	11,4		
SCR	Contagem	49	146	81	72	283	52	1117	386	421	82	59	42	137	272	3199
	% do evento	1,5%	3,6%	3,4%	1,5%	1,9%	1,2%	20,4%	3,2%	3,8%	3,7%	1,7%	1,7%	3,4%	8,6%	4,1%
	Raj	-7,6	-1,6	-1,6	-9,4	-15,5	-9,7	63,1	-5,7	-1,7	-0,9	-7,5	-6,2	-2,2	13,1	
SR	Contagem	52	518	70	4	582	84	1536	300	385	452	242	76	96	374	4771
	% do evento	1,6%	12,8%	3,0%	0,1%	3,8%	2,0%	28,1%	2,5%	3,5%	20,6%	6,8%	3,1%	2,4%	11,9%	6,1%
	Raj	-11,0	18,3	-6,5	-18,1	-13,0	-11,6	70,2	-18,3	-12,5	28,7	1,9	-6,5	-10,1	13,7	
TETRA	Contagem	847	48	841	3791	4522	1771	1311	8413	6006	32	206	1176	1935	706	31605
	% do evento	26,0%	1,2%	35,7%	78,5%	29,8%	41,6%	24,0%	69,0%	54,4%	1,5%	5,8%	47,3%	48,4%	22,4%	40,5%
	Raj	-17,3	-52,3	-4,8	55,5	-29,9	1,5	-25,9	69,8	32,0	-37,9	-43,0	6,9	10,4	-21,2	
Total	Contagem	3260	4034	2355	4828	15151	4256	5472	12184	11042	2198	3533	2488	4000	3154	77955
	% do evento	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

## Metodologia

A população de interesse incluiu as crianças menores de dez anos de idade que receberam, em qualquer ponto do país, ao menos uma dose de alguma vacina prescrita no calendário infantil no período de 2005 a 2010 e que tenha sofrido de algum EAPV.

A análise do banco de dados sobre Eventos Adversos Pós-Vacinais no território brasileiro foi feita com o auxílio do software estatístico SPSS (versão PASW 18). Nesta análise estão englobadas basicamente variáveis que possam estar relacionadas de alguma maneira às reações adversas e aos locais de suas respectivas aplicações.

Sempre que ocorreu mais de um EAPV notificado referente a uma única criança e dose, esses eventos foram considerados como um único caso com dois ou mais eventos.

Com a finalidade de testar independência entre eventos adversos pós-vacina e vacina, realizamos um estudo baseado no teste de qui-quadrado de independência. Nos baseamos no mesmo tipo de teste para verificar se febre é um fator sexo-dependente. Para medir o grau de associação entre cada fator e detectar onde estão as diferenças mais significativas nos baseamos nos resíduos ajustados, que, sob a hipótese de independência satisfeita, seguiria uma distribuição normal com média 0 e variância 1.

Com base nos dados obtidos, é interessante analisar, então, o tipo de vacina que possivelmente levou mais pacientes ao óbito. A Figura 2 permite uma visão deste resultado.

A partir do teste de independência entre sexo e EAPV notou-se rejeição da hipótese. Na análise de resíduos notou-se que a frequência de febre alta é maior entre as crianças do sexo masculino. Há indícios de forte associação positiva entre febre alta pós-vacinal e sexo masculino (Resíduo Ajustado=23,5).

## Considerações Finais

Com base na análise descritiva e inferencial deste banco de dados, é notável que o maior número de reações adversas e óbitos foram decorridos após a inoculação da vacina TETRA (com 48.923 reações e 53 óbitos). Isto pode ser explicado pelo fato de suas três doses serem prescritas para bebês com menos de um ano de idade, coincidindo com as primeiras anomalias no desenvolvimento da criança<sup>3</sup>.

Ocorreram resultados inesperados durante o estudo, como o fato de vacinas com baixo número de eventos adversos pós-vacinais serem as mais procedidas de falecimentos. A vacina oral rotavírus humano (VORH), por exemplo, mesmo não sendo uma das vacinas mais decorridas de reações adversas na amostra, foi a que teve uma maior proporção de óbitos/reação dos pacientes presentes na amostra (com 2.419 reações e 42 óbitos).

Pelos testes estatísticos aplicados, notou-se alta associação entre a vacina TETRA e febre  $\geq$ 39,5°C (Raj=69,8) e <39,5°C (Raj=32), além de alta associação entre sexo masculino e febre  $\geq$ 39,5°C (Raj=23,5).

Este é um estudo preliminar do banco de dados e a pesquisa ainda se encontra em desenvolvimento.

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

## Referências

- Waldman EA, Luhm KR, Monteiro AS, Freitas FR. "Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização". *Rev Saúde Pública* 2011;45(1):173-84.
- Fine PEM, Chen RT. "Confounding in studies of adverse reactions to vaccines". *Am J Epidemiol*. 1992;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 da definição de caso para vigilância". *Escola Nacional de Saúde Pública*. FIOCRUZ.p.15-16