



Secretaria
de Vigilância em Saúde

ANO 05, Nº 04
20/11/2005

EXPEDIENTE:

Ministro da Saúde
Saraiva Felipe

Secretário de Vigilância em Saúde
Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Edifício Sede - Bloco G - 1º andar
Brasília-DF

CEP: 70.058-900
Fone: (0xx61) 3153777

www.saude.gov.br/svs

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLOGICO

Eventos Adversos Pós-Vacinação

INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS APÓS ADMINISTRAÇÃO DE VACINA TRÍPLICE VIRAL DURANTE A CAMPANHA DE SEGUIMENTO CONTRA SARAMPO EM 2004

Introdução

Na última campanha nacional de vacinação contra o sarampo, que ocorreu entre 16 de agosto e 3 de setembro de 2004, foi observado um número maior que o esperado de eventos adversos de reações de hipersensibilidade (EARH) em crianças vacinadas com vacina tríplice viral (VTV). O dia 21 de agosto, o Dia "D" da campanha, quando se aplicaram mais de 50% das doses da vacina, foi o primeiro dia em que os EARH foram notificados ao Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinais do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

A campanha de agosto foi a segunda campanha de vacinação do ano. A primeira ocorreu em junho, ocasião em que a vacinação contra a poliomielite o foco principal. Na campanha de agosto, além da vacinação contra a poliomielite para todas as crianças até quatro anos, também foi realizada a campanha de seguimento contra sarampo (utilizando-se a vacina tríplice viral – contra sarampo, rubéola e caxumba) na população-alvo de crianças entre um e quatro anos de idade.

Na campanha de seguimento contra sarampo, foram utilizadas vacinas fabricadas por três diferentes laboratórios. A análise dos dados de EARH notificados ao Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) apontou uma frequência maior de notificações com a vacina do laboratório Chiron, comparada às situações similares provocadas pelas vacinas dos laboratórios Pasteur e Biomanguinhos/Fiocruz. Com essas informações, o PNI tomou a medida preventiva de suspensão imediata do uso da VTV do laboratório Chiron. No mesmo dia, iniciou-se o recolhimento e substituição das vacinas Chiron por vacinas de outros

laboratórios. Na segunda-feira, 23 de agosto, as novas vacinas já chegavam aos Municípios que necessitaram de substituição. Após o recolhimento, a campanha prosseguiu normalmente, até o seu fim, sem outras intercorrências.

Para essa campanha, foram distribuídas 20.380.000 de doses da VTV, assim distribuídas: Laboratório Chiron (5.708.000 doses); Laboratório Pasteur-Merriex (6.468.000 doses); e Laboratório Biomanguinhos/Fiocruz (8.204.000 doses). Cada unidade federada recebeu, para utilizar na campanha, vacinas de apenas um fabricante, embora um quantitativo de rotina também estivesse sendo utilizado em alguns Estados (Figura 1).

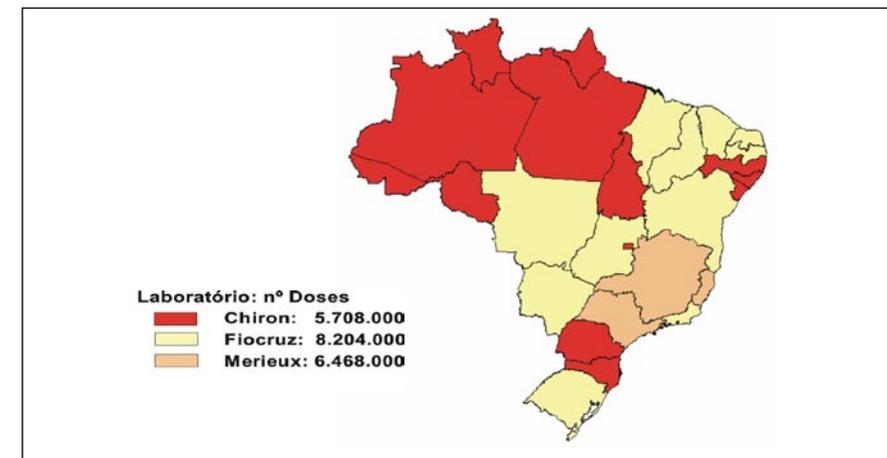


Figura 1 - Distribuição das vacinas por estado e laboratório fabricante para a campanha de seguimento contra o sarampo de 2004. Brasil, 2004

A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde enviou técnicos do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada ao Sistema Único de Saúde (EPI-SUS) e do PNI para planejar e executar, em conjunto com os Estados do Paraná e de Santa Catarina, uma investigação epidemiológica das crianças que tiveram reações adversas à VTV da marca Chiron.

Os objetivos dessa investigação foram:

- Avaliar a magnitude do evento
- Realizar o estudo epidemiológico (tempo, lugar e pessoa) dos casos
- Avaliar as características individuais associadas ao risco de EARH em crianças vacinadas com a VTV do laboratório Chiron
- Avaliar, laboratorialmente, os componentes da vacina implicados na reação de hipersensibilidade
- Propor medidas de prevenção e controle

Métodos

Um estudo epidemiológico caso-controle não pareado (1:4) foi realizado nos Estados do Paraná (Município de Curitiba) e de Santa Catarina (Municípios de Antônio Carlos, Blumenau, Brusque, Florianópolis, Gaspar, Presidente Getúlio, Rio do Campo, Rio dos Cedros, Rio do Sul, São João Batista, Timbó e Trombudo Central).

Foram definidos como casos de EARH:

“Criança maior de um ano e menor de cinco, vacinada com a VTV da marca Chiron, no período de 16 a 23 de agosto de 2004, que apresentou, em até 24 horas após receber a vacina, um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:

- Manchas vermelhas pelo corpo, E/OU
- edema de face, E/OU
- edema de extremidades, E/OU
- edema de genitais.”

Os controles foram selecionados nas casas vizinhas dos pacientes-casos e tiveram a seguinte definição:

“Criança maior de um ano e menor de cinco, vacinada com a VTV da marca Chiron, no período de 16 a 23 de agosto

de 2004, que não apresentou qualquer sinal ou sintoma de reação de hipersensibilidade após ter tomado a vacina.”

As informações foram obtidas por entrevistas com pais ou responsáveis das crianças, utilizando-se um questionário padronizado. As informações coletadas compreenderam: características demográficas, sinais e sintomas da reação alérgica; atendimento médico e medicação administrada; histórico de doença alérgica da criança; história de alergia a medicamentos, alimentos e fatores ambientais da criança e familiares (pai, mãe, tios, avós, irmãos); histórico de vacinas; fabricante da vacina administrada na primeira dose de VTV; tempo decorrido entre 1ª e 2ª doses, condição patológica pregressa; e, no dia da vacinação, local e horário do procedimento.

Análise estatística: os dados foram analisados por meio dos *softwares* Epi_Info 6.04d e Epi_Info para Windows v.3.2.2, sendo utilizada a *odds ratio* (OR) ou *odds ratio* ajustada (aOR) como medida de associação com grau de significância menor que 5% ($p < 0,05$) e intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Ainda foi realizada análise dos dados do Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinais (SI-EAPV) dos anos de 2000 a 2003; e, separadamente, de 2004, para comparação dos coeficientes de incidência de casos de EARH notificados após VTV de diferentes laboratórios fabricantes. Foram utilizados dados nacionais e o denominador foi o número de doses distribuídas de cada laboratório. Como medida de associação, foi utilizado o risco relativo (RR) com significância estatística de 5% e IC95%.

Resultados

Estudo epidemiológico

Foi investigado um total de 234 crianças, sendo: 27 casos e 99 controles da cidade de Curitiba-PR; e 22 casos e 86 controles do Estado de Santa Catarina. Os resultados são apresentados conjuntamente, para os dois Estados.

Dados demográficos como sexo, raça/cor e renda familiar mostraram-se homogêneos, entre os pacientes-casos e controles ($p > 0,05$). Sexo feminino representou 59% dos

pacientes-casos, comparado com 52% dos controles; para raça/cor, 84% brancos entre os casos e 79% brancos entre os controles; 25% dos casos têm renda familiar menor que R\$ 500,00 comparando-se com 29% de mesma faixa de ingresso econômico entre os controles.

A média (± 1 DP) de idade foi de 30 (± 15 meses) para os casos; e de 36 (± 14 meses) para os controles ($p=0,007$).

A mediana do tempo de início dos sintomas após a vacinação nos pacientes-casos foi de 42 minutos (intervalo: 5 minutos a 24h). Em 75% dos casos, os sintomas iniciaram-se com menos de 2 horas.

A mediana de duração dos sintomas foi de três horas (h) para sintomas cardiorespiratórios, 5h para os sintomas dermatológicos, 6,5h para gastrointestinais e 12h para outros sintomas. O intervalo, para todos os grupos, variou de alguns minutos até mais de 96h.

Entre os 49 casos-pacientes investigados, notou-se que 96% apresentaram manchas vermelhas pelo corpo: 55% urticariformes e 41% exantemáticas. Hiperemia ocular, edema de face e prurido/coceira pelo corpo apareceram em mais de 50% dos casos. A febre, aferida ou não, foi citada por 54% dos entrevistados (Figura 2). Nenhum óbito foi registrado.

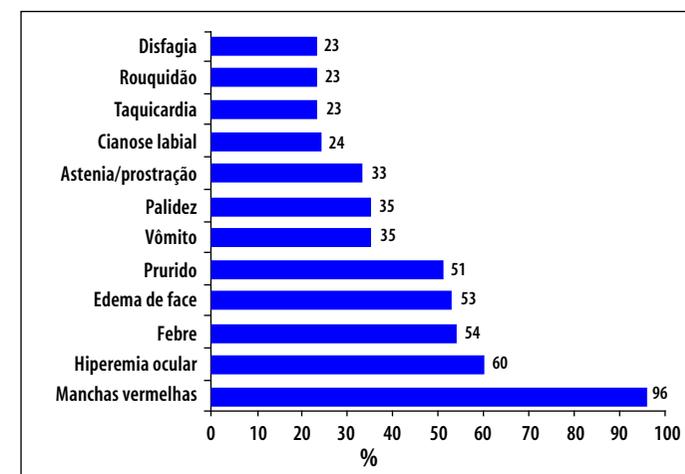


Figura 2 - Distribuição de sintomas relatados dos casos investigados de EARH, no Paraná e Santa Catarina, Brasil, 2004

Eventos Adversos Pós-Vacinação (continuação)

Com relação ao atendimento médico, 94% procuraram assistência em unidades de saúde; destes, três casos (6%) foram internados em enfermarias hospitalares. Entre os 46 casos atendidos em unidades de saúde, 29 (63%) foram atendidos em unidades de pronto socorro, 13 (28%) em unidades básicas de saúde e 4 (8%) em outros serviços de saúde ou em local não informado (Figura 3).

	(n=49)	Total (%)
Atendimento médico	46	94
Pronto atendimento	29	63,4
Unidade Básica de Saúde	13	28
Outros	4	8
Internamento	3	6
Sem atendimento	3	6
Óbitos	0	0

Figura 3 - Distribuição dos casos investigados de EARH por tipo de atendimento médico e óbitos no Paraná e Santa Catarina. Brasil, 2004

Sobre os medicamentos utilizados, prescritos ou referidos, encontrou-se que 34 casos (79%) tomaram algum tipo de medicamento; desses, 24 (71%) tomaram antihistamínicos, 12 (35%) tomaram antitérmicos e cinco (15%) tomaram corticóides. A adrenalina e o oxigênio foram administrados em dois pacientes (6%); e antiemético, em um. Não houve relato de ventilação mecânica.

Porcentagens semelhantes entre pacientes-casos (98%) e controles (96%) receberam a segunda dose da VTV na Campanha. Em 116 crianças (49%), foi possível identificar o laboratório fabricante da primeira dose; destas, 46% receberam vacina Chiron, 44% receberam Aventis-Pasteur; e 10%, SmithKline. As proporções entre pacientes-casos e controles que receberam a primeira dose da vacina do laboratório Chiron, comparadas com outros laboratórios, não foram diferentes estatisticamente ($p=0,24$).

Foi encontrada uma diferença significativa no intervalo de tempo entre a primeira e a segunda doses da VTV, entre casos e controles; uma média de 16 ± 14 meses para os casos

comparado, e de 22 ± 13 meses para os controles ($p=0,005$). Quando ajustada para idade, na análise de regressão logística, um intervalo entre doses de VTV ≤ 6 meses mostrou uma $aOR=3,2$; $IC95\%=1,2-8,8$ ($p=0,02$) (Figura 4).

	β	aOR	(IC95%)	Valor de p
Intervalo entre doses ≤ 6 meses	1,17	3,2	(1,2 - 8,8)	0,02

Figura 4 - Análise de regressão logística da faixa de intervalo entre doses de VTV ajustada para idade dos casos investigados de EARH no Paraná e Santa Catarina. Brasil, 2004

A frequência de história de três ou mais infecções respiratórias no último ano (infecções recorrentes) foi significativamente diferente entre casos (45%) e controles (25%), com uma $OR=2,5$ ($IC95\%=1,2-5,2$; $p=0,006$).

Outras variáveis avaliadas que não mostraram diferenças significativas estatisticamente, entre pacientes-casos e controles, incluíram: tempo de amamentação exclusiva no peito; história de doença crônica progressiva; doença alérgica progressiva; alergia a medicamentos, alimentos e fatores ambientais; parentes com alergia a esses mesmos componentes; hábito de frequentar creche e tempo em que frequenta – sendo estas duas últimas, avaliadas apenas para os casos do Estado de Santa Catarina.

Estudo da incidência de EARH por laboratório fabricante de VTV

Foram analisados os dados do SI-EAPV dos anos de 2000 a 2003 para EARH, incluindo anafilaxia. Os dados indicam que os coeficientes de incidência das reações notificadas em pessoas que receberam a VTV do laboratório Chiron (0,95/100.000 doses distribuídas) são significativamente maiores, comparados com o coeficiente de incidência da soma de EARH de todos os outros fabricantes (0,08/100.000 doses distribuídas). Dessa comparação, obteve-se um risco relativo (RR)= $11,2$ ($IC95\%=7,26-17,27$; $p<0,001$). Analisando-se por fabricante, separadamente, a VTV Chiron apresentou coeficientes de incidência significativamente maiores que os de todos os

outros laboratórios; à exceção da VTV de um laboratório indiano, utilizada apenas no ano de 2000, em que não se encontrou diferenças significativas.

Para o ano de 2004, incluindo os casos de EARH notificados na campanha de seguimento de agosto, a VTV do fabricante Chiron apresentou coeficiente de incidência de EARH de 15,28/100.000 doses distribuídas, cerca de 15 vezes maior que os dos fabricantes Manguinhos/Fiocruz (1,16/100.000) e Merieux (0,64/100.000) ($p<0,001$; ver Figura 5).

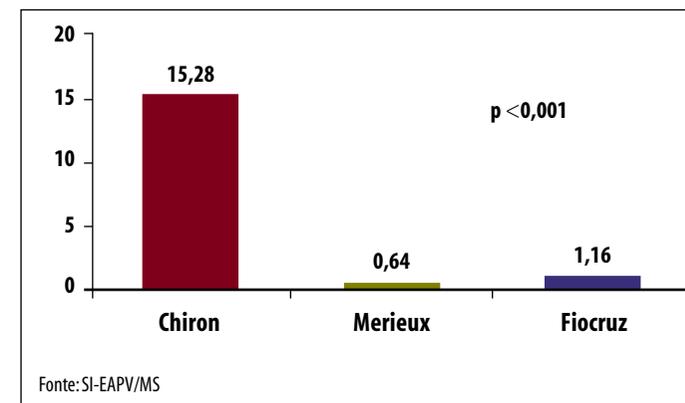


Figura 5 - Coeficiente de incidência por 100.000 doses distribuídas de EARH a VTV por laboratório produtor. Brasil, 2004

Discussão

Altas coberturas vacinais são essenciais para eliminação ou erradicação de doenças imunopreveníveis.² No Brasil, o programa de eliminação do sarampo tem como premissas uma eficiente vigilância epidemiológica dos casos e altas coberturas vacinais.³

O atendimento maciço da população ao chamado para campanhas de vacinação é um indicador indireto da confiança depositada nas vacinas. A investigação de eventos adversos pós-vacinais torna-se essencial para a manutenção dessa confiança, tanto da população como dos profissionais de saúde, no Programa Nacional de Imunizações. As reações de hipersensibilidade por vacinas, apesar de raras, são preocupantes; especialmente pela possibilidade de evolução para choque anafilático, que pode levar a morte.^{2,4} No Brasil, a

notificação de eventos adversos pós-vacinais acontece passivamente, pelas unidades de saúde, via Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação.²

A análise dos sinais e sintomas e o intervalo de tempo entre a imunização e o início dos sintomas (mediana de 42 minutos) dos casos de EARH investigados por este estudo sugere uma reação de hipersensibilidade do tipo I (mediada por IgE), com gravidade moderada.⁴ A mediana do tempo de duração dos sintomas por local de manifestação retrata um quadro agudo de curta duração, especialmente para as manifestações dermatológicas e cardiorespiratórias. O tratamento sintomático com antihistamínico resolveu a maioria dos casos, revelando-se eficiente e reforçando a hipótese de reação de hipersensibilidade mediada por IgE para as reações investigadas.

O estudo revelou um menor intervalo de tempo nos pacientes-casos, entre a primeira e a segunda doses de VTV, mesmo quando ajustado para a idade. Em se tratando de uma reação de hipersensibilidade mediada por IgE, espera-se que uma sensibilização prévia com VTV produza anticorpos da classe IgE contra componentes da vacina. Esses anticorpos passam a ocupar receptores para IgE dos mastócitos. Quanto menor for o tempo do estímulo subsequente, maior será a quantidade de mastócitos ligados com IgE de afinidade específica para componentes vacinais, promovendo a reação de hipersensibilidade.⁴

A gelatina de origem bovina, usada como estabilizador, tem sido o componente da VTV, apontado em vários estudos, como responsável por EARH.^{1,5-7} Na composição das vacinas utilizadas pelo Brasil na atualidade, não há gelatina. Outros estabilizadores são utilizados, como albumina humana e, no caso da VTV do laboratório Chiron, a caseína. Um trabalho recente apontou que, entre 36 amostras de sangue de casos de reações de hipersensibilidade analisadas quatro (11%) tiveram IgE contra gelatina e leite de vaca, simultaneamente. Os autores sugerem que pode ocorrer reação cruzada entre proteínas do leite e gelatina.^{6,8} Uma exposição prévia a vacinas contendo gelatina ou caseína poderia sensibilizar indivíduos que reconheceriam antígenos da caseína da VTV do laboratório Chiron, desencadeando a reação de hiper-

sensibilidade. Contudo, registros incompletos no Cartão da Criança não permitiram a obtenção de dados exatos dos laboratórios e lotes das doses de vacinas anteriores à campanha de 2004. Assim, não foi possível comparar os componentes vacinais semelhantes entre vacinas anteriores e a utilizada na campanha. Vale ressaltar que não há, na literatura, dados sobre a hipótese da caseína promover reações de hipersensibilidade. Um estudo laboratorial utilizando testes cutâneos e *radio-allergo immunossorbent test* (RAST) com amostras de soro dos pacientes-casos e controles do nosso estudo está sendo realizado, para tentar esclarecer qual ou quais componentes vacinais foram os responsáveis pela reação observada.

No presente estudo, os indivíduos foram questionados sobre alergia ou pré-disposição genética para alergia. Foram questionados sobre doença alérgica pregressa, alergia a alimentos, medicamentos e ambientais; as mesmas informações foram levantadas para parentes – pai, mãe, irmãos, tios e avós. Nenhuma dessas variáveis mostrou-se significativa, estatisticamente, para a reação de hipersensibilidade. Alergia a alimentos esteve presente em apenas três casos (6%), sendo um (2%) com alergia a leite. História de alergia a gelatina não foi citada por nenhum dos casos. Em outro estudo caso-controle, realizado com pacientes norte-americanos que tiveram EARH após VTV, também não se detectou diferença estatística entre os grupos para variáveis semelhantes.¹

O estudo dos dados do SI-EAPV apontou um coeficiente de incidência de EARH maior em pessoas vacinadas com a VTV do laboratório Chiron, quando comparado à incidência apresentada entre o grupo de pessoas vacinadas com VTV de outros fabricantes, tanto em períodos de rotina (2001-2003) quanto em período de campanha (2004). Contudo, não foi possível alcançar, com essa investigação, uma resposta fisiológica e/ou dos componentes implicados na EARH que explicasse o porquê dessa diferença. Outras pesquisas específicas fazem-se necessárias, para avaliar características individuais e populacionais do Brasil e de outros países e melhor compreender os resultados dessa análise; além de investigar as etapas de fabricação da vacina, com o propósito de identificar possíveis falhas nesse processo.

Conclusões

- Ocorreu uma alta taxa de ataque de reações de hipersensibilidade em crianças de 1 a 4 anos, após terem sido vacinadas com a VTV do laboratório Chiron, na campanha de vacinação contra sarampo de agosto de 2004.
- O Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinais mostrou-se oportuno na detecção do aumento do número de casos.
- O Programa Nacional de Imunizações agiu corretamente, quando da suspensão imediata da vacinação com a VTV do laboratório Chiron.
- A investigação dos casos sugere que as reações observadas sejam de hipersensibilidade do tipo I.
- As crianças que apresentaram EARH tiveram maior chance de serem vacinadas com intervalo ≤ 6 meses, entre a 1ª e a 2ª doses de VTV.
- Fatores não associados ao risco de desenvolver EARH a VTV do laboratório Chiron incluíram doença alérgica pregressa e alergia anterior a medicamentos, alimentos e fatores ambientais.
- A VTV do laboratório Chiron apresentou coeficiente de incidência de EARH maior que o apresentado pelas vacinas de outros laboratórios, atualmente usadas no Brasil.

Limitações do estudo

Apesar de reconhecer que a necessidade, não foi possível investigar neste estudo, todos os casos notificados de EARH que ocorreram durante a campanha nacional de 2004. O critério de escolha das regiões incluídas foram disponibilidade de recursos humanos e logísticos e qualidade do sistema de vigilância, tanto nos Estados como nos Municípios. Foram investigados todos os casos notificados pelos Municípios envolvidos na investigação. Contudo, ressalta-se que o SI-EAPV é um sistema passivo de notificação; outros casos, não notificados, podem ter sido excluídos do estudo.

Todas as informações foram coletadas a partir dos informantes; não se realizou análise de prontuário dos

Eventos Adversos Pós-Vacinação (continuação)

atendimentos. Portanto, informações sobre a descrição dos sinais e sintomas, do intervalo entre a aplicação da vacina e o início dos sintomas, bem como do tempo de duração dos sintomas e medicações utilizadas são todas referidas. O viés de memória coloca-se como limitação, especialmente em razão do intervalo de tempo entre a ocorrência do evento e o início das investigações: 30 dias para a cidade de Curitiba; e cerca de 60 dias para o Estado de Santa Catarina.

Para o cálculo dos coeficientes de incidência de reações de hipersensibilidade das vacinas dos diferentes fabricantes, notificados no SI-EAPV de 2000 a 2004, utilizaram-se como denominador, doses distribuídas e não doses aplicadas. Deve-se atentar para esse fato, na comparação de coeficientes com outros estudos.

Recomendações

É necessário investimento na sensibilização dos profissionais das salas de vacina, para o completo preenchimento do Cartão da Criança. Sugere-se a inclusão um espaço específico no cartão para a aposição do número do lote da vacina com indicação para tal.

Recomenda-se que a análise das informações do SI-EAPV, relativas à incidência de eventos adversos para diferentes fabricantes de vacinas, seja utilizada como um dos parâmetros na escolha da compra dos imunobiológicos.

Referências bibliografia

1. Pool V et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibody in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002; 110(6):71-80.
2. Fundação Nacional de Saúde. Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos após vacinação. Brasília: 1998.

3. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 5ª edição; Vol II. Agosto, 2002.
4. Sly RM. Allergic Disorders in Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Editora WB Saunders Company; 15ª ed, 1996.
5. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol.* 91:4:869-872, 1993.
6. Patja A et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*, 107:2;27-33, 2001.
7. Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(4): 563-565.
8. Businco L. Measles, mumps, rubella immunization in egg-allergic children: a long-lasting debate. *Ann Allergy* 1994; 72:1-3.

Autores

Daniel R. Coradi de Freitas - EPI_SUS/SVS/MS

Gisele Cássia Barra Araújo - EPI_SUS/SVS/MS

Alessandra Viana Cardoso - EPI_SUS/SVS/MS

José Evoide Moura Junior - EPI_SUS/SVS/MS

Iolanda Novadzki - SES/PR

Elizabeth Ferraz - SMS/Curitiba/PR

Penelope Scheidt - SMS/Santa Catarina/PR

Geraldine Madalosso - SES/SP

Douglas L. Hatch - CDC/Atlanta/EUA

Edição de texto

Ermenegildo Munhoz Junior - CGDEP/SVS/MS

Diagramação

Edite Damásio da Silva - CGDEP/SVS/MS