



Fundação Oswaldo Cruz

Escola Nacional de Saúde Pública

Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde

**Episódio Hipotônico-hiporresponsivo associado à vacina combinada  
contra difteria, tétano, pertussis e *Haemophilus influenzae* tipo b:  
análise da definição de caso para vigilância.**

Dissertação de Mestrado

Aluna: Tatiana Guimarães de Noronha

Orientador: Luiz Antônio Bastos Camacho

Co-orientador: Edimilson Ramos Migowski de Carvalho

Rio de Janeiro  
2008

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e pela oportunidade de cumprir a minha missão. Aos meus pais e irmã, pela sólida estrutura familiar e por terem priorizado a minha educação. Ao Gustavo, meu marido e pai da minha filha, companheiro desde os tempos de escola, por me apoiar em todos os passos da minha vida profissional.

Ao Professor Doutor Luiz Antônio Bastos Camacho, sempre presente, por desempenhar com magnitude a sua função de orientador, incansável no ato de ensinar, incentivando a evolução constante dos seus alunos. Ao Professor Doutor Edimilson Migowski, co-orientador dessa dissertação e orientador de boa parte da minha vida profissional, o qual me introduziu no estudo de vacinas.

Não poderia deixar de agradecer também ao Dr. Reinaldo de Menezes Martins, orientador informal desta dissertação, com quem tenho tido a oportunidade de trabalhar e estar em constante processo de aprendizado.

Agradeço também aos colegas e amigos da Assessoria Clínica de Bio-Manguinhos, pelo apoio e incentivo constantes, colaborando nos meus momentos de ausência.

Por fim, e principalmente, gostaria de agradecer a minha “princesinha” Gabriela, concebida e gerada durante o Mestrado, com quem dividi, ainda *intra utero*, em meio a “enjôos” e pontapés, aulas de Estatística e Epidemiologia, além de estudos noturnos, por tornar a minha vida especial e me dar força para continuar evoluindo.

## RESUMO

Noronha TG. Episódio Hipotônico-hiporresponsivo associado à vacina combinada contra difteria, tétano, pertussis e *Haemophilus influenzae* tipo b: análise da definição de caso para vigilância. Rio de Janeiro, 2008. Dissertação de Mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

**Objetivos:** Analisar as vantagens e limitações da definição de caso de episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) baseada na revisão da literatura, e as implicações para o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Programa Nacional de Imunizações.

**Materias e métodos:** Este trabalho é baseado em dados obtidos por um estudo de vigilância ativa de eventos adversos pós-imunização com a vacina combinada contra difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenzae* tipo b (DTP/Hib), realizado no município do Rio de Janeiro, no ano de 2004 (VIGAT), cujo objetivo primário era determinar em crianças com menos de 1 ano de idade a incidência do episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) que se inicia nas primeiras 48 horas após a aplicação da vacina DTP/Hib utilizada pelo Programa Nacional de Imunização. Foram analisados o desempenho das perguntas de triagem para potenciais casos de EHH aplicadas no VIGAT, a reprodutibilidade da sua definição de caso de EHH quando aplicada em diferentes níveis de avaliação, o seu valor preditivo positivo, assim como, o seu desempenho em relação a outras definições de caso presentes na literatura, considerando-se o grau em que esse desempenho afeta a vigilância de eventos adversos associados à vacina DTP/Hib. Foi realizada também uma análise demográfica e dos antecedentes pessoais dos casos de EHH, e da sua possível associação com fatores relacionados à vacina, sua aplicação e outros eventos adversos pós-vacinais (EAPV).

**Resultados:** A frequência de EHH encontrado no VIGAT foi de 8,1 por 10.000 vacinados (IC95% 4,7 - 13,0 por 10.000). Não houve significância estatística para a associação entre o EHH e o sexo do lactente, baixo peso de nascimento, índice de Apgar abaixo do normal, dose da vacina aplicada e lotes dos componentes vacinais. A febre maior ou igual a 39°C foi considerada como fator de risco para a ocorrência de EHH, encontrando-se associação entre eles com risco relativo de 8,2 (IC 95% = 2,6; 25,7). O valor preditivo positivo da definição de caso do EHH adotada no VIGAT (2004) para o diagnóstico de EHH, quando utilizada pelo coordenador local do estudo foi 0,68 (17/25). Houve 100% de concordância no diagnóstico de EHH entre o Grupo de Revisão de Diagnóstico (GRD) e o Comitê de Monitoramento Externo (CME). O Valor Preditivo Positivo (VPP) das duas perguntas de triagem combinadas foi de 17/47 (36,2%). A concordância entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a de Braun *et al* (1998) foi de 0,84 ( $kappa = 0,68$ ); de 0,8 ( $kappa = 0,61$ ) em relação a Brighton (2004); de 0,84 ( $kappa = 0,66$ ) para Vermeer *et al* (2006); e de 0,92 ( $kappa = 0,82$ ) para Brighton (2007). **Conclusões:** A definição de caso de EHH do VIGAT, norteada por perguntas de triagem de elevada sensibilidade e aplicada por uma equipe capacitada, apresentou bom desempenho na vigilância ativa desse EAPV. Entretanto, observou-se uma dificuldade no processo de diagnóstico de EHH, em função das características inerentes a esse evento, chamando atenção para a necessidade de criteriosa avaliação dos dados obtidos por vigilância passiva, principalmente, na comparabilidade entre eles.

Palavras-chave: Vacina DTP/Hib, episódio hipotônico-hiporresponsivo, vigilância.

## ABSTRACT

Noronha TG. Hypotonic-hyporesponsive episode associated to the combined diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-*Haemophilus influenzae* type b vaccine: analysis of the case definition for surveillance. Rio de Janeiro, 2008. Dissertation of Master's degree. National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation.

**Objectives:** To analyze the advantages and limitations of the case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) based on the literature review, and the implications for the Post-vaccination Adverse Events (VAE) Information System of the National Immunizations Program. **Materials and methods:** This work is based on data obtained by an active surveillance study of post-vaccination adverse events with the combined diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-*Haemophilus influenzae* type b vaccine performed in the Rio de Janeiro municipality in 2004 (VIGAT), whose primary objective was to determine the incidence of hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) that began in the first 48 hours after the application of the DTP/Hib vaccine used by the National Immunization Program in children under the age of 1 year. The performance of the screening questions for potentials HHE cases performed in VIGAT were analyzed, the reproducibility of its definition for HHE cases when performed in different evaluation levels, its positive predictive value, as well as its performance in relation to other case definitions present in the literature, considering in what degree this performance affects adverse events surveillance associated to the DTP/Hib vaccine. A demographic analysis and of the personal antecedents of HHE cases was also accomplished, and of its possible association with vaccine-related factors, its application and other vaccine adverse events (VAE). **Results:** The frequency of HHE found in VIGAT was 8.1 for 10,000 vaccinated subjects (CI 95% 4.7 –13.0 for 10,000). There was no statistical significance for the association between HHE and the sex of the infant, low birth weight, below normal Apgar index, dosage of vaccine and lots of vaccinal components. Fever equal to or higher than 39°C was considered as risk factor for the occurrence of HHE, having found an association among them with the relative risk of 8.2 (CI 95% = 2.6; 25.7). The predictive positive value for the HHE case definition adopted in VIGAT (2004) for the HHE diagnosis, when used by the local study coordinator was 0.68 (17/25). There was a 100% agreement in the HHE diagnosis between the Diagnosis Review Group (DRG) and the External Monitoring Committee (EMC). The Predictive Positive Value (PPV) of the two combined screening questions was 17/47 (36.2%). The agreement between the HHE case definition of VIGAT and of Braun et al (1998) was of 0.84 (kappa = 0.68); 0,8 (kappa = 0.61) in relation to Brighton (2004); 0.84 (kappa = 0.66) for Vermeer et al (2006); and 0.92 (kappa = 0.82) for Brighton (2007). **Conclusions:** The case definition for HHE of VIGAT, orientated by screening questions of high sensibility and applied by a qualified team, presented good performance in the active surveillance of that VAE. However, a difficulty was observed in the HHE diagnosis process, due to the inherent characteristics to that event, highlighting the need for a criterial data evaluation obtained by passive surveillance, mainly, in the comparability among them.

**Key-Words-:** DTP/Hib vaccine, Hypotonic-hyporesponsive episode, surveillance.

## ÍNDICE

<b>RESUMO .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE FIGURAS, QUADRO E TABELAS.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<i>Vacinas e Eventos Adversos .....</i>	<i>9</i>
<i>Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-vacinais .....</i>	<i>10</i>
<i>O Programa Nacional de Imunizações e o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-vacinação .....</i>	<i>12</i>
<i>A Vacina DTP/Hib (Tetraivalente).....</i>	<i>14</i>
<i>O Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo (EHH).....</i>	<i>18</i>
<i>Estudo de Vigilância Ativa de Eventos Adversos Associados à Vacina DTP/Hib Utilizada no Programa Nacional de Imunizações – VIGAT .....</i>	<i>21</i>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>24</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>26</b>
<i>Objetivo Geral .....</i>	<i>26</i>
<i>Objetivos Específicos .....</i>	<i>26</i>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
<b>5. ASPECTOS ÉTICOS:.....</b>	<b>32</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>69</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>77</b>
<i>Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</i>	<i>77</i>
<i>Anexo II – Questionário de inclusão na pesquisa .....</i>	<i>78</i>
<i>Anexo III - Formulário de relato de casos (FRC).....</i>	<i>79</i>
<i>Anexo IV - Ficha de Notificação dos Eventos Adversos Pós-vacinais do Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância Epidemiológica – Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações.....</i>	<i>90</i>

## LISTA DE FIGURAS, QUADRO E TABELAS

Figura 1: Fluxo de notificação de EAPV.....	14
Figura 2: Vacina contra Hib e DTP/Hib, casos e óbitos de meningite por Hib no Brasil.....	15
Figura 3: Fluxograma de coleta de dados.....	29
Tabela 1: Distribuição por sexo, do total de sujeitos recrutados e daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação (E2).....	34
Figura 4. Fluxograma de acompanhamento pós-vacinação dos lactentes.....	34
Figura 5: Fluxograma de acompanhamento dos lactentes com os eventos adversos pós-vacinação de interesse para o estudo. ....	36
Tabela 2: Classificação de Evento hipotônico-hiporresponsivo (EHH) segundo os estágios de avaliação.....	37
Tabela 3: Taxa de EHH por sexo. ....	38
Tabela 4: Idade em dias, no momento da aplicação da vacina.....	38
Tabela 5: Peso de nascimento (gramas) do total de sujeitos recrutados, daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação e dos casos de EHH.....	39
Tabela 6: Coeficiente de incidência de EHH, segundo o diagnóstico de baixo peso ao nascer...	39
Tabela 7: Coeficiente de incidência e risco relativo de EHH em lactentes com peso de nascimento igual ou inferior a 1.500g (extremo e muito baixo peso ao nascer). ....	40
Tabela 8: Distribuição, segundo história familiar de convulsão, do total de sujeitos recrutados e daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação (E2). ....	40
Tabela 9: Taxa de EHH, de acordo com história familiar de convulsão.....	41
Tabela 10: Distribuição, segundo história prévia de convulsão, do total de sujeitos recrutados e daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação (E2). ....	41
Tabela 11: Distribuição, segundo história prévia de reação grave a vacinas, do total de sujeitos recrutados e daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação (E2).....	42
Tabela 12: Dose da vacina DTP/Hib e a ocorrência de EHH.....	43
Tabela 13: Taxa de EHH por lote da vacina DTP.....	43
Tabela 14: Taxa de EHH por lote da vacina Hib.....	44
Tabela 15: Ocorrência de EHH, por unidade de vacinação.....	45
Tabela 16: Necessidade de internação ou observação hospitalar após o recebimento da vacina DTP/Hib do estudo. ....	46
Tabela 17: Diagnóstico de EHH e relato de internação ou observação hospitalar.....	46
Tabela 18: Crianças cujos responsáveis aferiram temperatura após a aplicação da vacina DTP/Hib do estudo.....	47
Tabela 19: Diagnóstico de EHH e febre pós-vacinação, segundo relato do responsável.....	47
Tabela 20: Febre alta ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) pós-vacinação, aferida, em relação ao diagnóstico de EHH .....	48
Tabela 21: Relação entre o EHH e qualquer outro evento adverso à vacina DTP/Hib.....	48
Tabela 22: Cálculo do VPP da definição de caso de EHH – VIGAT, 2004. ....	49
Tabela 23: Concordância do GRD e CME para ao diagnóstico de EHH. ....	50
Tabela 24: Concordância entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a de Barun et al, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.....	50
Tabela 25 : Concordância entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a da Brighton 2004, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo. ....	51

Tabela 26: Concordância, por níveis de certeza diagnóstica, entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a da Brighton 2004, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.....	51
Tabela 27: Concordância entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a de Vermeer et al (2006), para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo. ....	52
Tabela 28: Concordância entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a da Brighton 2007, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.....	52
Tabela 29: Concordância, por categorias de diagnóstico, entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a da Brighton 2007, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.....	53
Tabela 30: Resposta às perguntas de triagem para EHH: (1) “Depois da aplicação da vacina seu/sua filho/a em algum momento ficou sem reagir ou sem prestar atenção quando a senhora/senhor brincava ou falava com ele/a?” (2) “Depois da aplicação da vacina seu/sua filho/a em algum momento ficou com braços e pernas molinhos, largados?” – coorte total VIGAT .....	54
Tabela 31: VPP da combinação das 2 perguntas de triagem para o diagnóstico de EHH.....	55
Quadro 1: Definições de EHH.....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CDC** – “Centers for Disease Control and Prevention”

**CME** – Comitê de Monitoramento Externo - VIGAT

**CRIEs** - Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais

**DTP** – Vacina Tríplice Bacteriana contra Difteria, Pertussis e Tétano

**DTP/Hib** – Vacina Combinada contra Difteria, Pertussis, Tétano e *Haemophilus influenzae* tipo

b

**EAPV** – Evento Adverso Pós-Vacinação

**EHH** – Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo

**E 2** – Entrevista realizada de 3 a 5 dias pós-vacinação

**FUNASA** – Fundação Nacional de Saúde

**GRD** – Grupo de Revisão de Diagnóstico - VIGAT

**Hib** – Vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b

**MRJ** – Município do Rio de Janeiro

**MS** – Ministério da Saúde

**OMS** – Organização mundial de Saúde

**PNI** – Programa Nacional de Imunizações

**SI-EAPV** – Sistema Informatizado de Eventos Adversos Pós-Vacinais

**SMS-RJ** – Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro

**SPSS** – Statistical Package for Social Sciences

**SV-EAPV** – Sistema de vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação

**SVS** – Secretaria de Vigilância em Saúde

**VAERS** – Vaccine Adverse Events Reporting System

**VEAPV** - Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos às Vacinas

**VIGAT** - Estudo de Vigilância Ativa de Eventos Adversos Associados à Vacina DTP/Hib Utilizada no Programa Nacional de Imunizações.

## 1. INTRODUÇÃO

### Vacinas e Eventos Adversos

As vacinas, atualmente em uso, estão entre os produtos biológicos mais seguros, eficazes e com custo-efetividade mais favorável para uso em seres humanos. Porém, é sabido que eventos adversos podem ocorrer após a sua aplicação.

Evento adverso é definido como qualquer manifestação clínica indesejável em indivíduo que recebeu a vacina. Pode ser uma alteração laboratorial, um sinal ou sintoma desfavorável ou doença, associado temporalmente ao uso da vacina, mas que nem sempre tem relação causal com a mesma.

Os EAPV podem ser causados diretamente pela aplicação das vacinas (por exemplo, abscesso no local da injeção), ou podem ser desencadeados pelas vacinas em indivíduos com determinados fatores predisponentes (Ex. convulsões febris), ou podem ser eventos independentes, apenas temporalmente associados à vacinação (Ex. intercorrências infecciosas). Em qualquer um dos casos, se considera que estes eventos devam ser notificados tão logo sejam diagnosticados e reconhecidos como potencialmente associados à vacinação, para que sejam adotadas medidas imediatas, tanto coletivas, de saúde pública, quanto individuais, como orientações para vacinações subseqüentes. No Brasil, em 1992, por meio do Programa Nacional de Imunizações, foi iniciada a estruturação do Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-vacinação (VEAPV), porém apenas em 1998, com a publicação do Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação, esta atividade passou a ser mais sistemática em todo o país. E, em julho de 2005, foi publicada a Portaria nº 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde, que introduziu os EAPV na lista dos agravos de notificação compulsória (Ministério da Saúde, 2007).

A ocorrência de um evento adverso após vacinação não significa que os sinais e sintomas foram causados pela aplicação da vacina. A associação de um evento adverso com uma vacina específica é sugerida se este evento ocorre em taxa significativamente maior em receptores da vacina do que em grupos não vacinados de idade e local de residência semelhantes, ou então, quando eventos semelhantes ocorrem no mesmo indivíduo após doses subseqüentes da mesma vacina. Em geral, para vacinas de vírus vivos, o isolamento do vírus vacinal no indivíduo

que apresenta um quadro clínico compatível com evento adverso possibilita o estabelecimento da relação de causalidade com a vacinação (Red Book, 2006; Vasconcelos et al, 2001).

Alguns eventos adversos (como febre e dor no local da injeção) são observados com frequência relativamente alta após a administração de determinadas vacinas, mas as manifestações são geralmente benignas e transitórias (Ministério da Saúde, 2005). Mesmo nos casos em que os riscos de complicações graves são conhecidos, a recomendação das vacinas do calendário nacional de imunizações se justifica, pela frequência baixa e muito menor de eventos adversos graves do que os riscos das doenças contra as quais elas protegem. Há evidências de que é necessário um grande cuidado ao contra-indicar as vacinas apenas em virtude dos eventos adversos vacinais, pois o indivíduo não imunizado está sujeito a adoecer, além de representar um risco para a comunidade (Red Book, 2006).

### **Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-vacinais**

A vigilância de eventos adversos após vacinação é um importante componente de qualquer programa nacional de imunização. A confiança do público nas políticas de vacinação depende do seu conhecimento sobre a segurança das vacinas utilizadas, e de que esta seja continuamente monitorada (Postila e Kilpi, 2004; Isaacs et al., 2005). A perda da credibilidade da população em relação às vacinas pode resultar em redução da adesão aos programas de imunização, com conseqüente ressurgimento de doenças que praticamente haviam perdido sua relevância em saúde pública (Chen et al., 1997; Smeeth et al., 2002).

Como as vacinas são aplicadas em indivíduos saudáveis, com o objetivo de prevenir doenças, a expectativa do público e dos profissionais de saúde quanto à sua segurança é maior do que a relativa aos agentes terapêuticos, sendo a ocorrência de eventos adversos menos tolerada. Por isso, considera-se a vigilância de eventos adversos pós-vacinação de especial importância (Thacker, 1986; Postila e Kilpi, 2004).

A vigilância de eventos adversos pós-vacinação pode ser passiva ou ativa. Sistemas passivos de vigilância, a partir do relato espontâneo de eventos adversos suspeitos relacionados à vacinação, são usados em muitos países. Suas principais vantagens são: obtenção de dados com abrangência nacional; relação custo-efetividade altamente favorável; fluxo regular de informação que permite maior agilidade; detecção de eventos raros e graves; possibilidade de elaboração de

hipóteses sobre associação com eventos não previamente reconhecidos; detecção de mudanças na frequência dos eventos adversos conhecidos. São consideradas desvantagens: a sub-notificação, uma vez que o relato é voluntário; supernotificação, quando eventos são equivocadamente associados à vacinação; possibilidade de viés, pois eventos graves e ocorridos imediatamente após a vacinação são relatados mais frequentemente que os eventos mais leves e tardios; não distinção entre eventos causados pela imunização e eventos coincidentes; impossibilidade de determinação da incidência real de eventos adversos pós-vacinais, permitindo o cálculo apenas da taxa de relato passivo por dose vacinal (Isaacs et al., 2005).

Um exemplo de sistema passivo de vigilância de eventos adversos é o “Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), dos Estados Unidos da América, operado conjuntamente pelo “Centers for Disease Control” (CDC) e pelo “Food and Drug Administration” (FDA). Por serem dependentes da notificação espontânea dos profissionais de saúde e familiares, sujeitas às imprecisões apontadas anteriormente, as taxas das doenças entre indivíduos vacinados e não vacinados não permitem estimar com exatidão a magnitude da associação. Assim, se os seus dados forem utilizados isoladamente torna-se difícil o estabelecimento de relações de causalidade. Uma vigilância ativa e prospectiva dos dados relacionados à segurança das vacinas proporcionaria um sistema de detecção precoce de eventos adversos, com base populacional, que complementaria sobremaneira o VAERS (Davis et al, 2005).

Um sistema de vigilância ativa envolve uma série de procedimentos que permitem a identificação de todos os eventos adversos clinicamente significantes, que ocorrem num período de tempo definido pós-imunização (Postila e Kilpi, 2004). Corresponde a uma busca ativa de eventos adversos pós-vacinais, ou seja, acompanhamento de indivíduos vacinados e identificação oportuna de eventos indesejáveis (Isaacs et al 2005). Entretanto, dados de vigilância ativa isoladamente não são suficientes para a estimação do risco atribuível à vacinação e da incidência relativa de eventos adversos, pois necessitam ser complementados por informações relativas a grupos controles não vacinados, o que é tanto mais difícil quanto mais alta é a cobertura vacinal. De modo geral, não é eticamente aceitável organizar um ensaio clínico, randomizado, com grupo controle sem vacinação, para avaliar a associação de eventos adversos raros, potencialmente associados a uma vacina já aprovada para comercialização, conhecidamente de baixa reatogenicidade e alta eficácia contra doença relevante para a saúde pública (Postila e Kilpi, 2004).

A principal vantagem da vigilância ativa é a maior possibilidade de determinação da real incidência de eventos adversos pós-vacinais, com relatos mais completos e menor geração de viés (Isaacs et al., 2005).

Entretanto, é possível que a vigilância ativa detecte mais frequentemente reações leves, sem relevância clínica, do que a vigilância passiva, o que limita sua utilização rotineira na vigilância de eventos adversos pós-vacinação. Além disto, é mais exigente de recursos, em termos quantitativos e qualitativos, do que a vigilância passiva. Sendo assim, tem sido mais apropriadamente utilizada para a avaliação de eventos adversos após a introdução de novas vacinas, ou para testar hipóteses levantadas muitas das vezes a partir de dados de vigilância passiva, de associação entre eventos especificados e imunização (Isaacs et al., 2005).

A vigilância em saúde pública é um processo de coleta sistemática, análise, interpretação e divulgação de dados sobre eventos relacionados à saúde para uso em ações de saúde pública, com o objetivo de reduzir a morbidade e mortalidade, e promover a saúde (CDC, 2004). Assim, qualquer sistema de vigilância de saúde pública é dependente de uma clara definição de caso do evento sob vigilância. Esta definição de caso pode incluir manifestações clínicas, resultados laboratoriais, dados epidemiológicos, assim como graus de certeza de diagnóstico (CDC, 2001).

### **O Programa Nacional de Imunizações e o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-vacinação**

O Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973, tem tido uma trajetória de sucesso, que pode ser aferida pelas altas coberturas vacinais alcançadas e pelo controle das doenças correspondentes. Após a sua instituição, as coberturas da vacinação de rotina, que se situavam em torno de 40% no início dos anos 70, alcançaram patamares elevados na segunda metade da década de 1980, permitindo o controle ou mesmo a eliminação de doenças, como é o caso da poliomielite (Ministério da Saúde, 2005; Funasa, 2003).

O Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos às Vacinas (VEAPV), implantado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 1998, orienta a notificação e investigação desses casos, com a finalidade de amparar e esclarecer os profissionais de saúde e o público em geral, bem como contribuir para o aperfeiçoamento das vacinas. Devem

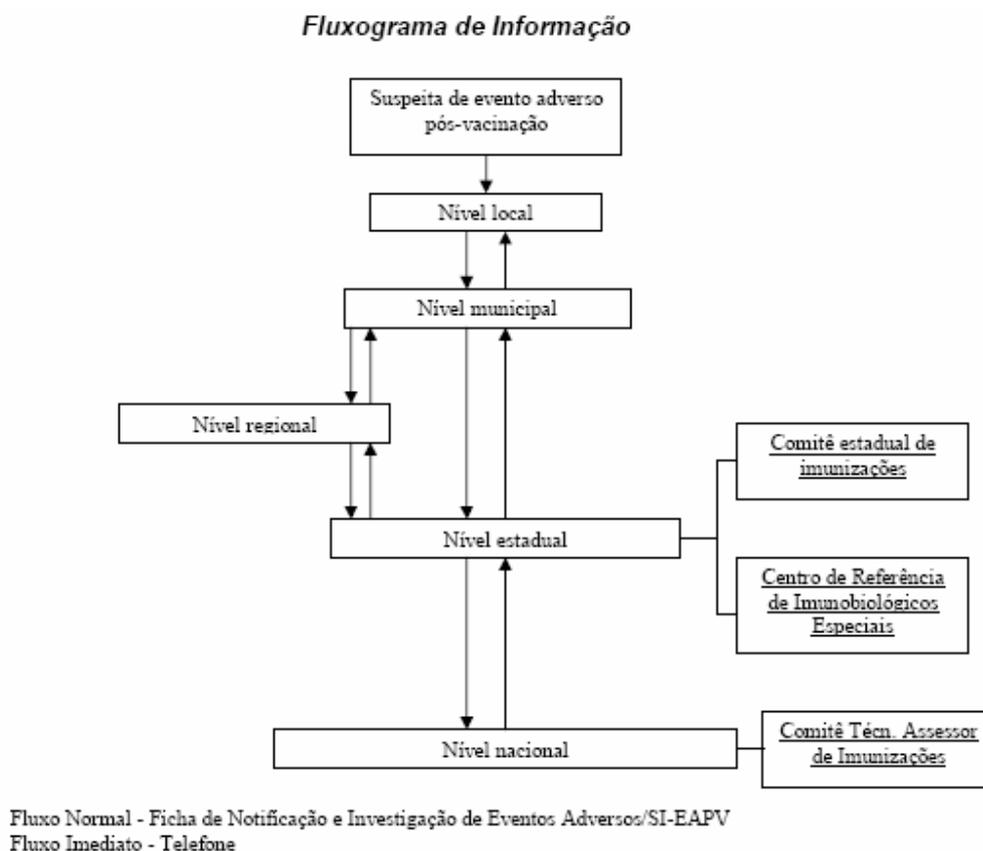
ser notificados todos os casos de eventos adversos pós-vacinação, definidos de acordo com os critérios estabelecidos no Manual de Eventos Adversos. Em 15 de julho de 2005, foi publicada a Portaria nº 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, que introduziu os eventos pós-vacinação como agravo de notificação compulsória (Ministério da Saúde, 2005).

A vigilância dos EAPVs tem sido aprimorada continuamente, passando a contar a partir de 2000 com o SI-EAPV – Sistema Informatizado de Eventos Adversos Pós-Vacinais. Esse sistema é flexível, possibilitando contínuas atualizações, além de permitir uma análise mais rápida das variáveis relacionadas aos casos notificados.

Os objetivos do VEAPV são: 1) normatizar o reconhecimento e a conduta frente aos eventos adversos pós-vacinação (EAPV); 2) permitir maior conhecimento sobre a natureza dos EAPV; 3) dar subsídios ou sinalizar a necessidade de realização de pesquisas pertinentes, bem como realizá-las; 4) identificar eventos novos e/ou raros; 5) possibilitar a identificação de imunobiológicos ou lotes com desvios de qualidade na produção resultando em produtos ou lotes mais reatogênicos e decidir quanto à sua utilização ou suspensão; 6) Identificar possíveis falhas no transporte, armazenamento, manuseio ou administração (erros programáticos) que resultem em eventos adversos pós-vacinação; 7) Estabelecer ou descartar, quando possível, a relação de causalidade com a vacina; 8) Promover a consolidação e análise dos dados de EAPV ocorridos no País num sistema único, informatizado, através de relatórios das Coordenações Estaduais; 9) Assessorar os processos de capacitação ligados à área de imunizações visando ao aspecto dos eventos adversos pós-vacinação, promovendo supervisões e atualizações científicas; 10) Assessorar profissionais da assistência para avaliação, diagnóstico e conduta frente aos EAPV; 11) Avaliar de forma continuada a relação de risco-benefício quanto ao uso dos imunobiológicos; 12) Contribuir para a manutenção da credibilidade do PNI junto à população e aos profissionais de saúde; 13) Prover regularmente informação pertinente à segurança dos imunobiológicos disponíveis no programa nacional (Ministério da Saúde, 2005).

Todas essas atribuições do Sistema Nacional de Vigilância em Eventos Adversos Pós-vacinação são distribuídas nos seus diferentes níveis: local, municipal, regional, estadual e nacional (Ministério da Saúde, 2005).

Figura 1: Fluxo de notificação de EAPV.

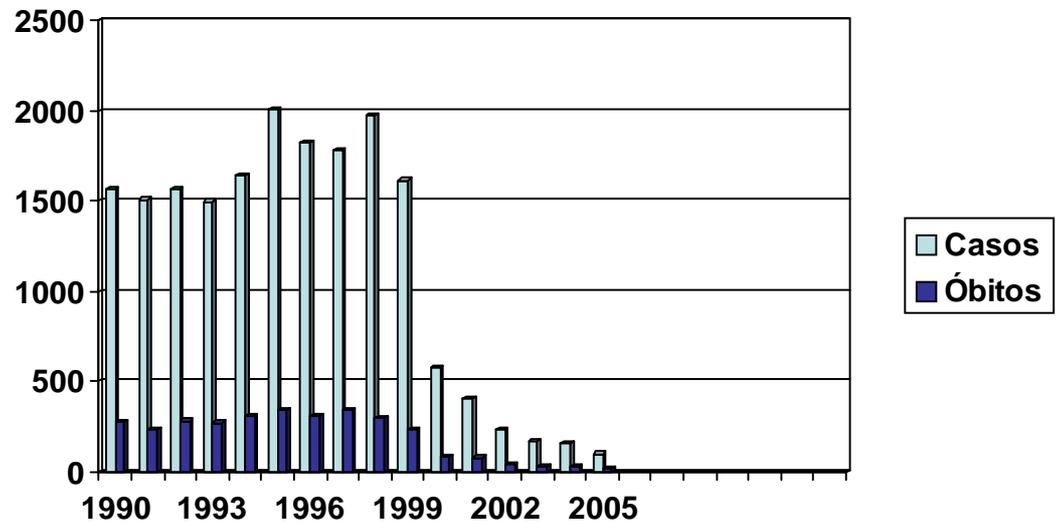


### A Vacina DTP/Hib (Tetraivalente)

A vacina Tetraivalente DTP/Hib (Difteria, Tétano, Pertussis e *Haemophilus influenzae* tipo b) foi introduzida no calendário do Programa Nacional de Imunização em 2001, estendendo-se a todos os Estados no ano seguinte. De 1999 a 2001-2002, a vacina contra o Hib (*Haemophilus influenzae* tipo b) já era aplicada de forma concomitante à vacina DTP, porém em injeções separadas, em sítios anatômicos diferentes.

Com a introdução da vacina contra o Hib no calendário básico de vacinação do PNI, em 1999, observou-se uma grande redução na frequência de doenças invasivas por esse microorganismo (Figura 2).

Figura 2: Vacina contra Hib e DTP/Hib, casos e óbitos de meningite por Hib no Brasil.



Fonte: Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, SINAN).

Embora seja considerada segura e eficaz, a vacina DTP (contra Difteria, Tétano e Pertussis), administrada em combinação com a vacina contra o Hib (Tetraivalente), tem sido relacionada na literatura à ocorrência de eventos adversos locais e sistêmicos. (Edwards e Decker, 2004).

Entre os eventos adversos, no local da aplicação da vacina DTP, os mais frequentemente associados são: vermelhidão - 37,4%, edema - 40,7% e dor - 50,9%. Entre os eventos sistêmicos estão a febre - 46,5%, sonolência - 31,5%, irrequietude - 53,4%, vômitos - 6,2% e anorexia - 20,9% (Cody et al., 1981).

A vacina DTP é composta pela associação dos toxóides tetânico e diftérico à suspensão da bactéria *Bordetella pertussis* inativada, apresentando o hidróxido ou fosfato de alumínio como adjuvante e o timerosal como preservativo. É uma das mais antigas do calendário nacional de imunizações (Ministério da Saúde, 1998). O componente Hib resulta da conjugação do polissacarídeo capsular do Hib ao toxóide tetânico (PRP-T). De acordo com o calendário nacional básico de imunização, a vacina Tetraivalente é aplicada em três doses no primeiro ano de vida, a partir dos dois meses de idade, com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses, e intervalo ideal de dois meses. Aplica-se um reforço, apenas com a DTP, no prazo de seis a doze meses após a terceira dose (Ministério da Saúde, 2001). 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 (Smeeth et al., 2002).

Dentre os seus eventos adversos sistêmicos, destacam-se aqueles de maior gravidade e ocorrência mais rara, como convulsões, apnéia, choro persistente e episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH). Esse último evento é de difícil caracterização clínica, entre outras razões, pela sua ocorrência fugaz, dificultando a avaliação por profissional capacitado, e também pela possível confusão com manifestações clínicas de outras enfermidades. A diversidade de termos (“choque”, “síndrome semelhante ao choque”, “colapso” e “reação de colapso”) e de definições de caso usados prejudica a interpretação e a comparação de dados relativos à ocorrência, fisiopatologia e conseqüências do EHH (The Brighton Collaboration HHE Working Group, 2004).

Outro evento de difícil caracterização clínica e que igualmente afeta a adesão ao esquema básico de imunização é o choro persistente, definido como choro contínuo e inconsolável, por 3 horas ou mais, diferente do choro habitual da criança, que os pais referem “nunca ter ouvido antes”. Pode ocorrer após a vacinação com a DTP/Hib, manifestando-se geralmente nas primeiras 24 horas, sem explicação fisiopatológica determinada (Ministério da Saúde, 2005). No estudo de Cody (1981), sua freqüência foi de 3,1%.

Além do EHH e do choro persistente, há um outro evento, não menos relevante, mas que ao contrário apresenta uma maior objetividade no seu diagnóstico clínico, que é a convulsão, cuja freqüência observada no estudo de Cody (1981) foi de 1/1.750, considerando as 5 primeiras doses da vacina DTP.

Monteiro (2007), em seu estudo de corte transversal, cujo objetivo era analisar os eventos adversos pós-vacina Tetravalente em menores de um ano de idade no País, desde a sua introdução na rede pública de saúde, em 2002, até 2005, utilizando como base de dados o Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinais, revelou um coeficiente de 34 casos notificados/100.000 doses aplicadas, com distribuição heterogenia nas Unidades da Federação. Os eventos adversos locais mais comuns foram dor, rubor e calor, com um coeficiente de 1,2/100.000 doses aplicadas. Entre os eventos adversos sistêmicos, os mais freqüentes foram o EHH (15,3/ 100.000 doses aplicadas), a febre maior que 39,5°C (8,3/100.000 doses aplicadas) e a convulsão (5,9 casos/100.000 doses aplicadas). Com os resultados encontrados, a autora concluiu que ocorreu um aumento das notificações após a introdução da vacina combinada DTP/Hib, resultando em taxas mais altas de EAPV associados a Tetravalente no País, em relação à vacina

DTP, quando aplicada isolada ou simultaneamente a vacina monovalente contra o Hib, em sítios isolados. Entretanto, apesar do aumento, essas taxas continuavam inferiores às observadas em estudos clássicos com a vacina DTP (Monteiro, 2007).

Estudo semelhante buscou descrever as principais características dos eventos adversos associados à vacina DTP, notificados no Estado de São Paulo, no período de 1984 a 2001, excluindo o ano de 1992, cujos dados não estavam disponíveis (Freitas, 2005). Os dados foram obtidos a partir da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância do Estado de São Paulo. Houve 7.213 notificações de crianças que apresentaram eventos adversos após a vacina DTP, para um total de 54.204.325 doses dessa vacina aplicadas. A faixa etária de observação foi de dois meses a 6 anos e 11 meses, com mediana de cinco meses e média de 11,9 meses. Desses casos notificados, 6.278 (87,0%) preenchem os critérios da definição de caso de EAPV, gerando um coeficiente de 11,6 casos de EAPV para 100.000 doses aplicadas da vacina DTP. Em relação ao intervalo de tempo entre a aplicação da vacina DTP e a ocorrência de evento adverso, 75,7% dos eventos ocorreram nas primeiras 6 horas após a vacinação, sendo 50,2% entre 1 e 6 horas após a aplicação da vacina. Quase a totalidade dos eventos notificados (99%) ocorreu nas primeiras 48 horas após a vacinação. Os mais frequentes foram: febre inferior a 39,5°C com 4,7/100.000 doses aplicadas, o EHH, cujo coeficiente de incidência foi de 3,6/100.000 doses aplicadas da vacina DTP, e a convulsão com 2,1 casos notificados/100.000 doses aplicadas (Freitas, 2005).

Em 2007, com o objetivo de analisar o desempenho do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação, no município do Rio de Janeiro, Lemos M.C.F. realizou um estudo descritivo dos eventos adversos após a aplicação da vacina combinada contra Difteria, Tétano e Pertussis (DTP), da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e da vacina combinada DTP/Hib (Tetravalente), todas distribuídas pelo PNI. Os dados foram obtidos a partir de notificações realizadas no período de 1998 a 2005. A população do estudo foi constituída por crianças de dois meses até 6 anos e 11 meses de idade que apresentaram evento adverso confirmado após terem recebido alguma dose das vacinas estudadas. O coeficiente de incidência de EAPVs associados às vacinas estudadas foi de 45,7 por 100.000 doses aplicadas, sendo que a vacina Tetravalente apresentou o maior coeficiente (100,9/100.000 doses aplicadas). Na análise quanto ao tipo de evento, observou-se um coeficiente de 29,3/100.000 doses aplicadas para os eventos locais, com destaque pra a tríade *dor, calor e rubor* (68,9% dos casos). Os eventos adversos sistêmicos apresentaram um coeficiente de incidência de 30,7/100.000 doses aplicadas,

sendo os mais frequentes a febre inferior a 39°C (14,0/100.000 casos notificados) e o pelo EHH (6,3/100.00 doses). Ocorreram 286 casos de EHH em todas as faixas etárias estudadas, sendo que 237 (7,4/100.000 doses aplicadas) ocorreram em menores de um ano. A autora concluiu que o sistema foi capaz de identificar os eventos mais importantes, tanto locais quanto sistêmicos, além de apresentar uma boa cobertura nas diferentes regiões do município. Entretanto, relata também que a proporção de eventos adversos por doses aplicadas foi inferior à relatada por estudos que realizaram vigilância ativa, denotando certa subestimação, compatível com demais estudos de vigilância passiva (Lemos, 2007).

### **O Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo (EHH)**

Este evento é descrito na literatura como “início súbito de hipotonia e hiporresponsividade, associados à alteração da coloração da pele (palidez ou cianose), que ocorrem dentro de 48 horas após a vacinação de crianças, sem outras causas que justifiquem sua ocorrência” (The Brighton Collaboration HHE Working Group, 2004; VAERS, 2000). Recebe também outras denominações, como “choque”, “síndrome semelhante ao choque” ou “colapso” (The Brighton Collaboration HHE Working Group, 2004).

A ocorrência de EHH tem sido documentada após a administração de vacinas contra difteria, tétano, Hib e hepatite B, mas a maior parte dos casos ocorre após a aplicação de vacinas contendo o componente pertussis. É observado mais frequentemente após o uso de vacinas anti-pertússis de células inteiras do que após vacinas acelulares (The Brighton Collaboration HHE Working Group 2004, VAERS, 2000).

O EHH tem sido observado mais comumente após as séries primárias de imunização, particularmente após a primeira dose. No entanto, em que medida isso é um efeito da idade da vacinação ou é um fenômeno imunológico (ou a combinação de ambos) ainda necessita ser elucidado (The Brighton Collaboration HHE Working Group, 2004).

A considerável variação na incidência de EHH secundário à vacinação provavelmente reflete a variabilidade de definições de caso, com prejuízo ao estabelecimento de relações de causalidade entre o evento adverso e a vacina (The Brighton Collaboration HHE Working Group, 2004). No estudo de Cody et al. (1981) sobre eventos adversos à vacina DTP, o EHH é descrito

com uma frequência de 1/1.409 crianças, após as 3 primeiras doses, sem concentração em uma dose específica.

A mediana de tempo de início dos sinais que caracterizam o EHH após a vacinação é de 3 a 4 horas, variando de imediatamente até 48 horas após a aplicação da vacina. A mediana de duração dos sinais é de 6 a 30 minutos. Estudos de seguimento, baseados em relatos paternos e testes de desenvolvimento neurológico, têm demonstrado que o EHH é um evento autolimitado, sem evolução para seqüelas em longo prazo (The Brighton Collaboration HHE Working Group 2004).

O diagnóstico de EHH é clínico, não existindo exames complementares que sejam úteis na confirmação do mesmo. A sua patogênese é desconhecida e tem sido pobremente estudada, por tratar-se de um evento raro e com manifestações clínicas transitórias. Provavelmente é multifatorial e resulta tanto de fatores idiossincrásicos às crianças quanto inerentes à vacina. Em que pesem as incertezas sobre a natureza biológica do fenômeno, sua relevância clínica pode ser avaliada pela busca de serviços de emergência, e pelas indicações, corretas ou não, de vacinas especiais com componente pertussis acelular administradas nos Centros Regionais de Imunobiológicos Especiais (CRIES).

Abaixo estão as definições de caso de EHH, cuja apresentação formal e estruturada justifica o destaque:

1. Braum et al., 1998:

Critérios de inclusão: Início súbito de hipotonia, hiporresponsividade, palidez ou cianose.

Idade < 10 anos

Início do evento dentro de 48 horas após vacinação

Duração do evento de 1 minuto a 48 horas

Crítérios de exclusão: Causa conhecida para os sinais acima (EX: pós-ictal)

Urticária, angioedema ou anafilaxia durante o episódio.

Sono

Coloração normal da pele durante o episódio

2. Brighton Collaboration HHE Working Group, 2004:

Nível 1 de certeza diagnóstica: início súbito de hipotonia muscular, hiporresponsividade ou não responsividade e palidez ou cianose.

Nível 2 de certeza diagnóstica: início súbito de dois dos três critérios de inclusão definidos no nível 1.

Nível 3 de certeza diagnóstica: início súbito de dois dos três critérios de inclusão definidos no nível 1 e o terceiro critério é conhecidamente ausente.

Os casos que não se enquadram na definição de caso são classificados em categorias adicionais para análise: (i) EHH relatado, porém, sem evidência suficiente para enquadrá-lo na definição de caso; (ii) não é um caso de EHH.

### 3. Vermeer, 2006:

Início súbito da tríade (completa ou incompleta):

-Palidez e/ou cianose.

-Hipotonia muscular (incluir ausência de hipotonia, se tremores ou mioclonias ou hipertonicidade estiverem presentes; neste caso, é considerado como um colapso atípico)- Perda da consciência (excluir os episódios sem palidez ou cianose; excluir os episódios sem marcada redução da responsividade; excluir o desmaio em crianças maiores, as pausas respiratórias sem palidez e os quadros com apenas uma curtíssima perda da responsividade; excluir também se os sinais fizerem parte de um outro diagnóstico, ex: estado pós-ictal, intoxicação, septicemia, sono, morte etc.).

### 4. Brighton Collaboration HHE Working Group, 2007:

Nível 1 de certeza diagnóstica: início súbito de hipotonia muscular, hiporresponsividade ou não responsividade e palidez ou cianose.

Nível 2 de certeza diagnóstica: Início súbito de hiporresponsividade ou não responsividade e palidez ou cianose, com tônus muscular desconhecido. Ou então, início súbito de hipotonia muscular e hiporresponsividade ou não responsividade, com cor da pele desconhecida.

Nível 3 de certeza diagnóstica: Início súbito de hiporresponsividade ou não responsividade e palidez ou cianose, com tônus muscular normal. Ou então, início súbito de hipotonia muscular e palidez ou cianose, com nível de responsividade desconhecido.

Os casos que não se enquadram minimamente no Nível 3, deverão ser classificados em categorias adicionais para análise: (i) EHH relatado, porém, sem evidência suficiente para enquadrá-lo na definição de caso; (ii) não é um caso de EHH.

### **Estudo de Vigilância Ativa de Eventos Adversos Associados à Vacina DTP/Hib Utilizada no Programa Nacional de Imunizações – VIGAT**

No ano de 2002, suspeitou-se de um aumento na frequência de eventos adversos pela vacina DTP/Hib em nosso País, principalmente do episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH), em relação ao uso anterior da vacina DTP, aplicada isoladamente ou concomitante à vacina Hib. Para verificar estes rumores de que a frequência de EHH estaria aumentando após a introdução da vacina combinada DTP/Hib na rede pública de serviços de saúde, no ano de 2004, foi realizado no município do Rio de Janeiro um estudo prospectivo não controlado baseado na vigilância ativa de eventos adversos raros envolvendo cerca de 21.000 crianças com menos de um ano de idade, vacinadas com a DTP/Hib, de acordo com a rotina do Programa Nacional de Imunização (Martins e col, 2007). Encomendado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS), esse estudo foi parte da vigilância pós-licenciamento daquela vacina, complementando as informações disponíveis no Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação do PNI.

Denominado “Estudo de Vigilância Ativa de Eventos Adversos Associados à Vacina DTP/Hib Utilizada no Programa Nacional de Imunizações”, e daqui adiante designado por VIGAT, esse estudo tinha como objetivo primário determinar, em crianças com menos de 1 ano de idade, a incidência de EHH que se inicia nas primeiras 48 horas após a aplicação da vacina DTP/Hib produzida por Bio-Manguinhos. Seus objetivos secundários eram: determinar, em crianças com menos de 1 ano de idade e que receberam a vacina DTP/Hib de Bio-Manguinhos, a frequência de febre maior que 39°C, de temperatura axilar, sem causa aparente nas primeiras 48 horas; a frequência de convulsões nas primeiras 48 horas; a frequência de apnéia nas primeiras 48 horas; a frequência de eventos adversos graves, definidos como quaisquer eventos adversos que resultem em hospitalização por mais de 12 horas, disfunção ou incapacidade significativa ou persistente, óbito ou risco de morte; a frequência dos eventos adversos enumerados acima, segundo a dose da vacina; caracterizar os eventos adversos quanto ao diagnóstico (para aqueles que resultem em permanência hospitalar ou óbito), tempo de início após aplicação da vacina, tipo de assistência médica recebida, desfecho, duração e gravidade; descrever as características sócio-demográficas, antecedentes patológicos pessoais e familiares das crianças com EHH.

O estudo foi realizado no município do Rio de Janeiro, escolhido por dispor de condições técnicas e operacionais que o viabilizavam. Para sua implementação, 16 unidades de

saúde foram selecionadas, de acordo com o número de vacinas aplicadas, adequação de recursos humanos e estrutura funcional, além de condições favoráveis de retorno da clientela.

A técnica de aplicação da vacina DTP/Hib foi aquela definida como padrão em todo o País pelo PNI, caracterizada pela administração na região do músculo vasto-lateral do membro inferior esquerdo.

A definição de EHH adotada nesse estudo, adaptada a partir da existente na literatura no momento da elaboração do protocolo do estudo (Braun et al, 1998), baseava-se em elementos do relato da mãe ou do responsável pelo lactente, dos quais foram derivados os seguintes critérios (Martins e col, 2005):

a) Critérios de inclusão:

1. Início súbito de hipotonia, hiporresponsividade e cianose ou palidez (ou coloração da pele não observada);
- 2) Ocorrência nas primeiras 48 horas pós-vacinação.

b) Critérios de exclusão:

- 1) Outra causa conhecida (que não a vacina) para as manifestações acima;
- 2) Evidência de anafilaxia, como urticária, sibilos, edema de Quincke e dificuldade respiratória durante o episódio;
- 3) Sono normal;
- 4) Coloração da pele normal (sem palidez ou cianose) durante o episódio.

O grau de certeza diagnóstica para o EHH foi dado por combinações de critérios de inclusão e exclusão:

a) EHH confirmado - caso que preenchia todos os critérios de inclusão e não apresentava nenhum critério de exclusão;

b) EHH suspeito - caso preenchia todos os critérios de inclusão, não apresentava os critérios de exclusão 2, 3 e 4 mas não havia sido feita investigação clínica de uma explicação alternativa para o episódio (critério de exclusão 1);

c) EHH indeterminado - informações sugeriam a ocorrência de episódio de hipotonia e hiporresponsividade, mas os dados disponíveis não permitiam concluir sobre sua ocorrência ou não.

Por evento adverso grave, entendia-se qualquer evento adverso que resultasse em hospitalização por mais de 12 horas, disfunção ou incapacidade significativa ou persistente, óbito ou risco de morte.

Foi planejada para o estudo uma amostra de 21.000 crianças com menos de 1 ano, sendo 7.000 crianças vacinadas com a 1ª dose, 7.000 com a 2ª e 7.000 com a 3ª dose, a fim de permitir uma análise adequada do objetivo primário. A amostra foi calculada com base na frequência de EHH de 1:1.400, encontrada nas 3 primeiras doses da vacina DTP pelo estudo de Cody (1981), levando-se em consideração que a unidade de análise seria a criança vacinada com uma das três doses da vacina DTP/Hib e que cada criança contribuiria com apenas uma observação no banco de dados (Martins e col, 2007).

Foram incluídos 21.064 lactentes no estudo, dos quais 20.906 (99,2%) tiveram a entrevista após a vacinação realizada. Entre esses, 14.837 (70,5%) retornaram à unidade de saúde de origem para reavaliação pela equipe do estudo, 5.508 (26,1%) tiveram a entrevista pós-vacinação (E 2) realizada por telefone, e em 555 (2,6%) a E 2 foi obtida por meio de visita domiciliar (Martins e col, 2007).

No momento da reavaliação pós-vacinação (E2), através da aplicação de perguntas de triagem, as entrevistadoras identificaram casos potenciais de EAPV de interesse para o estudo (EHH, convulsões, apnéia, febre alta ou “outros eventos adversos graves”) em 323 crianças, que foram prontamente encaminhadas ao coordenador local do estudo (médico ou enfermeiro) para investigação. Entre essas, 47 eram casos potenciais de EHH. Após anamnese dirigida e aplicação da definição de caso, os coordenadores locais diagnosticaram 25 casos de EHH, os quais foram reavaliados pelo GRD e CME, concluindo o diagnóstico com 17 casos de EHH, sendo 12 classificados como EHH confirmado, 2 como EHH suspeito e 3 como EHH indeterminado. Apenas os 14 casos confirmados e suspeitos foram considerados nas análises posteriores do VIGAT, com uma frequência de 1 caso de EHH para 1.495 vacinados (Martins e col, 2007).

O tempo de início do EHH variou de 30 minutos a 24 horas após a vacinação, com mediana de 2 horas, aproximadamente. A sua duração variou de 10 minutos a 4 horas, com mediana de 45 minutos (Martins e col, 2007).

A taxa de EHH foi 2,6 vezes maior no sexo feminino, porém sem significância estatística ( $p = 1,134$ ).

O baixo peso ao nascer ( $<2.500\text{g}$ ) apresentou um risco relativo de 1,8 para a ocorrência de EHH, porém, sem significância estatística ( $p = 0,332$ ).

Não foi identificada associação do EHH com os antecedentes pessoais investigados, tais como: apagar no 5º minuto de vida, histórico pessoal e familiar de convulsão, algum evento adverso garve em vacinação anterior, uso de medicação 1 dia antes ou no dia da vacina, outras vacinas aplicadas no mesmo dia ou problemas técnicos de vacinação (Martins e col, 2007).

O acompanhamento dos lactentes por cerca de 3 anos após o episódio de EHH não revelou sinais de seqüela neurológica. De forma complementar ao VIGAT, foi realizado, por Bio-Manguinhos/Fiocruz, um estudo que consistiu em novas entrevistas com os pais ou responsáveis, em um subgrupo de 820 lactentes, cujo objetivo era avaliar a precisão dos dados do VIGAT. Foram selecionados aleatoriamente 20 questionários de cada um dos 41 entrevistadores, buscando uma representatividade da amostra. Observou-se que 90% dos questionários da pesquisa eram consistentes com a nova abordagem e 41% dos 41 entrevistadores tinham 100% de concordância. Apesar da heterogeneidade no desempenho dos entrevistadores, não houve diferença significativa entre eles no que concerne aos eventos de interesse (Martins e col, 2007).

A aplicação no estudo VIGAT da definição de caso de EHH com base em recomendações de especialistas internacionais e disponíveis em publicações especializadas propiciaram uma análise não prevista no protocolo do estudo acerca de implicações da exatidão e reprodutibilidade da definição operacional de EHH para fins de vigilância de EAPV. O presente estudo foi proposto para contribuir para a abordagem dessa questão

## **2. JUSTIFICATIVA**

A vigilância de eventos adversos após vacinação é um importante fator para o bom desempenho de um programa nacional de imunização. O monitoramento da segurança das vacinas empregadas em um país contribui para a confiança do público e dos profissionais de saúde na política de vacinação adotada. Além disto, permite a reavaliação dessa política, tendo em vista a relação risco/benefício das vacinações, e contribui para o aperfeiçoamento das técnicas de produção das vacinas. Em nível individual, contribui para a elaboração de diretrizes de

condutas em relação às vacinações subseqüentes em pessoas que apresentaram eventos adversos. Nesse sentido a vigilância de EAPV se insere como uma das atividades de farmacovigilância.

Definições operacionais de caso são freqüentemente utilizadas em vigilância em saúde para melhorar captação de casos com homogeneidade de critérios que ampliem a comparabilidade. Em geral, as definições incluem conjuntos simples de sinais e sintomas que se prestam à aplicação por pessoal não especializado, de forma a maximizar a detecção de suspeitos que são encaminhados para confirmação. No caso do EHH a confirmação só pode ser feita com anamnese e exame clínico, mesmo assim, pela exclusão de outros diagnósticos.

Para que um sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinais seja eficaz, é essencial que a definição de caso adotada para o evento adverso de interesse tenha a máxima reprodutibilidade e validade. O uso de uma definição de caso de baixa acurácia pode resultar em conclusões errôneas a respeito de um determinado evento adverso, com conseqüente repercussão sobre as políticas de vacinação e adoção de medidas equivocadas, tanto no âmbito coletivo quanto no individual.

A vacina DTP/Hib é geralmente considerada uma das mais reatogênicas entre as vacinas do calendário básico de imunizações, e o EHH é um dos EAPV mais importantes pela freqüência com que é notificado, por resultar freqüentemente em busca por atendimento de emergência e pela repercussão que pode ter na família do lactente. Para investigar o suposto aumento na freqüência de EHH associado à DTP-Hib, realizou-se no município do Rio de Janeiro, no ano de 2004, um estudo envolvendo uma *coorte* de 21.064 lactentes vacinados com a vacina DTP/Hib, rotineiramente utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações (Ministério da Saúde/Brasil). Naquele estudo, que deu origem a esta dissertação, foi selecionada, entre as poucas definições de caso de EHH disponíveis na literatura, aquela que mais se adequava aos objetivos de pesquisa, por permitir maior objetividade, com menor influência dos critérios implícitos de diagnóstico. Considerou-se que uma definição de caso adequada a um sistema de vigilância deve ser operacional, com facilidade de aplicação por profissionais não médicos e capacidade de captação da maior parte dos eventos de interesse. Uma das aplicações pretendidas para os resultados da análise extensa e detalhada sobre a questão é a de dar mais elementos ao Sistema de Informação dos Eventos Adversos Pós-vacinação do Programa Nacional de Imunizações para interpretar e responder aos aumentos na notificação de casos ou de rumores sobre surtos de EHH e de outros EAPV. É possível que os formulários de notificação e investigação possam ser revisados levando em consideração estas análises. Entendemos que os resultados do VIGAT responderam à questão

central que o motivou (frequência de EHH, convulsões, apnéia, febre alta e outros eventos adversos graves), mas suscitaram outras questões sobre a própria definição de caso e sua operacionalização, com implicações em estudos clínicos e vigilância de EAPV.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo Geral**

Analisar as vantagens e limitações da definição de caso de episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) baseada na revisão da literatura, e as implicações para o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Programa Nacional de Imunizações.

#### **Objetivos Específicos**

Descrever as características dos casos de EHH do VIGAT em todos os seus níveis de certeza diagnóstica, incluindo os casos classificados como indeterminados.

Avaliar a reprodutibilidade e validade da definição de caso adotada no VIGAT, na aferição do quadro clínico do EHH.

Avaliar o desempenho da definição de caso de EHH adotada no VIGAT, em relação a outras definições de caso existentes na literatura.

Analisar as implicações da definição de caso de EHH para a vigilância de eventos adversos associados à vacina contra DTP/Hib.

### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

Como a presente dissertação é um desdobramento do VIGAT, suscitada a partir dos seus achados, está embasada nos mesmos sujeitos, materiais e métodos do estudo original, os quais serão descritos a seguir.

O VIGAT foi um estudo descritivo, prospectivo não controlado, realizado no município do Rio de Janeiro, no ano de 2004, pela Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos e ENSP), em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Os seus sujeitos foram selecionados entre a clientela dos centros municipais de saúde participantes do estudo, após recebimento da vacina DTP/Hib adotada pela rotina do PNI.

A seleção dos sujeitos obedeceu aos seguintes critérios de elegibilidade: criança do sexo masculino ou feminino; idade inferior a 12 meses; ter recebido a vacina DTP/Hib produzida por Bio-Manguinhos (adotada pelo PNI) em Unidade Pública de Saúde; concordância do responsável com a participação da criança no estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo mesmo (Anexo I); identificação pela equipe do estudo de que a coleta de informações sobre os eventos adversos pós-vacinais seria viável, levando em consideração local de moradia, posse de telefone etc. A elegibilidade era avaliada pelo questionário de inclusão na pesquisa (QIP) aplicada aos responsáveis antes da inclusão do voluntário no estudo (Anexo II).

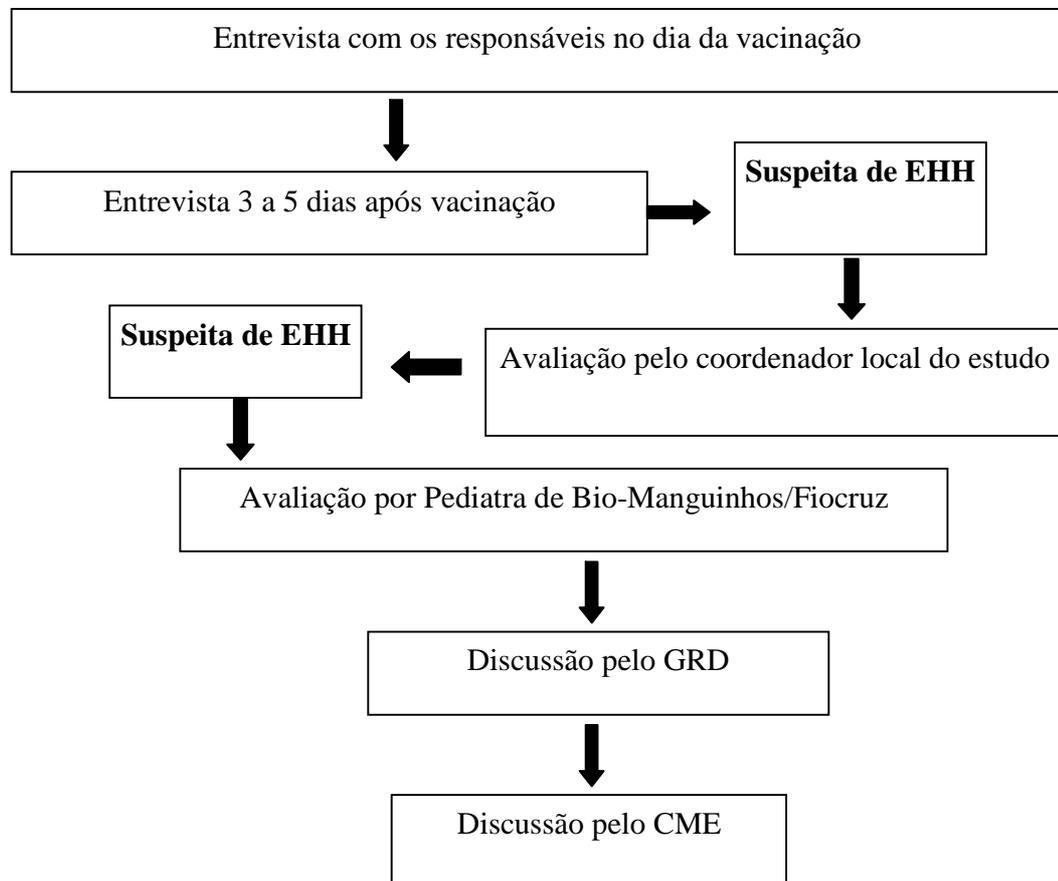
Cada lactente incluído no estudo foi avaliado, no momento da vacinação e cerca de 3 a 5 dias após, por meio de entrevista no posto de saúde, contato telefônico ou visita domiciliar, para a anotação da ocorrência de EAPV (Anexo III). Casos suspeitos de EAPV relevantes ao estudo, detectados por itens específicos do questionário, eram encaminhados para avaliação por médicos ou enfermeiros da própria unidade de saúde (coordenadores locais do estudo) treinados, pelo Comitê Coordenador do estudo e por especialistas da SMS do Rio de Janeiro, na avaliação de eventos adversos associados à vacinação de rotina do PNI, especialmente aqueles associados à vacina DTP/Hib, incluindo critérios diagnósticos.

Durante a segunda coleta de dados, realizada de 3 a 5 dias após a vacinação, era aplicado um questionário por profissional de saúde de nível médio, que continha perguntas de triagem pós-vacinação, cujo objetivo era a detecção de possíveis casos de eventos adversos de interesse ao estudo (EHH, convulsão, apnéia, febre maior que 39°C e eventos adversos graves) . Em relação ao EHH, as perguntas de triagem eram as seguintes: 1) “Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) em algum momento ficou sem reagir ou sem prestar atenção quando a senhora/senhor brincava ou falava com ele/a?”; 2) ”Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) em algum momento ficou com braços e pernas molinhos, largados?” (Anexo III).

No caso de resposta positiva a qualquer uma das perguntas de triagem, o lactente era encaminhado imediatamente para a avaliação pelo coordenador local do estudo (médico ou enfermeiro) que, através de anamnese dirigida, descrevia detalhadamente os eventos e, com base nas definições de caso adotadas pelo estudo, estabelecia a sua hipótese diagnóstica (Figura 3).

Havendo persistência da suspeita desses eventos adversos (exceto para febre maior que 39°C), as crianças eram reavaliadas por uma Pediatra da Assessoria Clínica e Médica (ASSCM) de Bio-Manguinhos/Fiocruz, através de uma nova entrevista com os seus responsáveis. A sua descrição clínica e hipótese diagnóstica eram levadas a um Grupo de Revisão de Diagnósticos (GRD), que corroborava ou não seu diagnóstico. Além daquela Pediatra, de um Infectologista da ASSCM de Bio-Manguinhos/Fiocruz e de Enfermeiras da SMS de Rio de Janeiro, o GRD era constituído também pelos membros do Comitê de Coordenação do estudo. Esse era composto por um Pediatra, membro do Comitê Técnico Assessor em Imunizações do Ministério da Saúde e chefe da Assessoria Clínica e Médica de Bio-Manguinhos (ASSCM); um Epidemiologista, Professor da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) / Fiocruz e também membro do Comitê Técnico Assessor em Imunizações do Ministério da Saúde; uma Enfermeira, Gerente de Imunizações do Município do Rio de Janeiro. Ao longo do estudo, foram realizadas três reuniões com o Comitê de Monitoramento Externo (CME), composto por um Pediatra, Professor Associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e membro do Comitê Técnico Assessor em Imunizações do Ministério da Saúde, por uma Pediatra coordenadora do Programa de Imunizações do Estado do Espírito Santo, e uma médica Epidemiologista da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Nesses encontros, todas as etapas do processo de elaboração do diagnóstico de cada caso de evento adverso eram repassadas ao CME, que respaldava ou reformulava o diagnóstico dado pelo Grupo de Revisão de Diagnósticos. Assim, chegava-se ao diagnóstico final, considerado na análise dos resultados do VIGAT e dessa dissertação.

Figura 3: Fluxograma de coleta de dados



Como o EHH é provavelmente uma síndrome com múltiplas causas, existindo evidências de uma associação causal com a vacina DTP, sem uma compreensão clara da sua fisiopatogenia, o dimensionamento do componente atribuível à DTP dependeria da comparação de um grupo de referência não vacinado. No entanto, questões éticas e logísticas impediam a criação de um grupo controle não vacinado, pois a vacina DTP/Hib faz parte da rotina do PNI desde 2002. Assim, tornou-se necessário trabalhar apenas com a estimativa da frequência dos eventos adversos no grupo vacinado, comparando-a com as frequências observadas em outros estudos.

Abordaremos, a partir de agora, a metodologia específica para esta dissertação, que se propõe a cumprir os seus objetivos.

Para descrever as características dos casos de EHH (primeiro objetivo específico), foi realizada uma análise das variáveis demográficas (sexo e idade) e dos antecedentes patológicos

peçoais e familiares daqueles indivíduos com o diagnóstico final de EHH confirmado, suspeito ou indeterminado pelo CME, calculando-se o coeficiente de incidência em cada um dos grupos. Para aquelas variáveis possivelmente consideradas como de exposição, em função da associação temporal e plausibilidade biológica, foi calculado o risco relativo ou a razão de chances (*odds ratio*), como medida de associação. A significância estatística das diferenças entre médias foi avaliada pelo teste *t* de Student, e entre proporções foi aferida pelo qui-quadrado de Pearson e pelo teste exato de Fisher. Estudamos também a possível associação entre a ocorrência de EHH e fatores relacionados à vacina e sua aplicação (lote, dose, unidade de vacinação), além da sua associação com outros eventos adversos pós-vacinais (febre referida, febre alta aferida - maior ou igual a 39°C, internação ou observação hospitalar e uma categoria englobando todos os EAPV que não EHH). Para isso, o banco de dados do VIGAT foi submetido aos programas SPSS, versão 13 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) e Winpepi (Abramson, 2007).

Essa análise difere da apresentada por Martins e colaboradores (2007) por considerar como caso todas as categorias de EHH contempladas pela definição de caso do VIGAT, incluindo o EHH indeterminado. Propõe-se, então a comparar os seus resultados com o do VIGAT, que considerou apenas casos de EHH confirmado ou suspeito, avaliando a possível interferência da inclusão dos casos de maior subjetividade (“indeterminados”) no resultado final do VIGAT.

Para avaliar a reprodutibilidade e validade da definição de caso de EHH adotada no VIGAT (segundo objetivo específico) foram feitas as considerações abaixo.

Embora o Comitê de Monitoramento Externo do VIGAT tenha sido formado de profissionais de alto nível, considera-se não haver assimetria em termos de qualificação com o Grupo de Revisão de Diagnóstico. Sendo assim, o grau de concordância dos dois grupos nos diagnósticos será tomado como indicador de reprodutibilidade do processo de revisão e do diagnóstico final. Este resulta, portanto, de avaliação conjunta dos dois comitês e será tomado como referência para analisar o desempenho do diagnóstico do coordenador local do estudo. A concordância corrigida para o acaso foi medida pelo índice *Kappa* (Cohen, 1960).

Como não foi feita revisão pelos comitês de casos não encaminhados para o coordenador local, assim como, dos casos que o coordenador local não considerou EHH, não é possível conhecer os falsos negativos, verdadeiros negativos, sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo. Assim, os dados permitem estimar somente o valor preditivo positivo (VPP), que será utilizado como estimativa da validade da definição de caso de EHH adotada no VIGAT.

Foi calculado o VPP da definição de caso do VIGAT, quando aplicada pelo coordenador local do estudo, utilizando como “padrão-ouro” o diagnóstico dado pelo CME.

O coordenador local, nas condições controladas da pesquisa, representa a melhor atuação de profissionais em unidades típicas da rede pública de serviços de saúde de uma grande cidade da região Sudeste, que diagnosticariam um caso potencial de EHH e o notificaria ao órgão competente. Assim, o diagnóstico de EHH pelos coordenadores locais do VIGAT, baseado na definição de casos empregada, foi comparado com o nosso “padrão-ouro”, que é o diagnóstico de EHH pelo CME, baseado na mesma definição de caso, porém dado por profissionais de ampla experiência na avaliação deste tipo de evento adverso, após investigação mais detalhada e ampla discussão. Dessa forma, obtivemos o valor preditivo positivo da definição de caso de EHH do VIGAT.

Os casos encaminhados pelo coordenador local resultaram da combinação de duas etapas: (1) identificação de casos de EAPV com potencial de constituir EHH, e por isso, encaminhados para (2) classificação do EAPV por enfermeira ou médica segundo critérios explícitos da pesquisa, em EHH ou algum dos outros EAPV de interesse. A análise da sensibilidade e especificidade da definição de EHH será essencialmente conceitual, embora apoiada nos dados empíricos gerados pelo VIGAT.

Para avaliar o desempenho da definição de caso de EHH adotada no VIGAT (terceiro objetivo específico), foi feita análise do comportamento da definição de caso de EHH adotada no VIGAT, em termos de sensibilidade e especificidade, quando comparada a outras definições de caso de EHH presentes na literatura (de 1998 a 2007). Estas definições foram aplicadas aos 25 casos diagnosticados como EHH pelos coordenadores locais do estudo, comparando os resultados obtidos com o diagnóstico de EHH dado pelo CME a partir da definição de caso do VIGAT. As descrições clínicas desses casos foram retiradas do relatório final do VIGAT (Martins e col., 2005). Para aquelas definições de caso baseadas em níveis de certeza diagnóstica, foram feitas duas análises, inicialmente, considerando a variável dependente como dicotômica (caso ou não caso de EHH) e, em seguida, considerando-a como categórica, de acordo com os níveis de certeza diagnóstica.

Para comparar as classificações com categorias diferentes foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman (Siegel e col., 1988), obtido a partir do programa Winpepi, versão 4.1 (Abramson, 2007).

Na análise das implicações da definição de caso de EHH para a vigilância de EAPV pós-vacina DTP/Hib (quarto objetivo específico), considerou-se que, nas condições médias dos serviços de saúde, a detecção de potenciais casos de EHH e o processo de confirmação podem se dar em ambiente de maior incerteza do que aquele em que foram gerados os dados do VIGAT. Para esta análise foram considerados utilizados dados do PNI e da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro presentes na literatura sobre frequência e distribuição de EAPV, os quais foram contrastados com os resultados do VIGAT.

Além disso, quando analisamos o desempenho da definição de caso do VIGAT e suas implicações para a vigilância de EAPV (terceiro e quarto objetivos específicos, principalmente), não podemos esquecer que ela foi norteadada por perguntas de triagem que pré-selecionaram os casos a serem submetidos aos seus critérios de inclusão e exclusão. Assim, foi feita também uma análise do comportamento das perguntas 38 e 39 do questionário (Anexo III) em relação ao diagnóstico final de EHH dado pelo CME do VIGAT, com cálculo do seu valor preditivo positivo.

## **5. ASPECTOS ÉTICOS:**

O uso dos dados neste estudo satélite tem aprovação das instituições responsáveis pelo VIGAT (Bio-Manguinhos e Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro). A análise proposta neste projeto não representa modificação no protocolo da pesquisa já aprovado pelo CEP-Fiocruz. O projeto de pesquisa aqui proposto respeitará as salvaguardas éticas do VIGAT, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública.

O protocolo do estudo VIGAT foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (Protocolo CEP: 224/03). Os objetivos e procedimentos do estudo foram explicitados em um termo de consentimento livre e esclarecido, elaborado conforme a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Foi explicado que a participação era estritamente voluntária e que o participante poderia se recusar a participar do estudo ou dele se retirar sem explicações, sem que isso trouxesse qualquer prejuízo ao seu atendimento futuro. Uma cópia do termo de consentimento foi entregue ao participante.

Os procedimentos do estudo (entrevista das mães) não apresentavam risco para as crianças. A investigação dos eventos adversos não afetou as indicações, contra-indicações e

procedimentos para administração da vacina DTP/Hib, limitando-se à observação dos eventos temporalmente associados a ela.

Os benefícios do estudo foram para a coletividade, embora em caráter individual, a equipe do estudo tenha ajudado no esclarecimento e encaminhamento dos eventuais eventos adversos. O estudo não contou com recursos para atender aos casos de eventos adversos informados pelos pais. Entretanto, nesta eventualidade, os participantes foram apoiados pela equipe do estudo para receberem atendimento adequado. Os casos de eventos adversos que contra-indicaram uma próxima dose da vacina DTP/Hib foram encaminhados ao Hospital Municipal Jesus (Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro) para orientação e aplicação da vacina DTP acelular, concomitante à vacina Hib, de acordo com a rotina do PNI.

Os dados obtidos de informantes ou de registros de serviços de saúde foram tratados como confidenciais pela equipe do estudo. Os dados enviados ao comitê de coordenação para processamento e análise foram identificados de forma codificada, a fim de não permitir a identificação dos indivíduos. A divulgação dos resultados foi feita com dados consolidados, de forma a não permitir a identificação de indivíduos.

Problemas técnicos relacionados à Unidade de Saúde onde se realizou a vacinação e detectados durante o estudo foram avaliados e comunicados pelos coordenadores da pesquisa ao diretor da Unidade. O Comitê de Monitoramento Externo assegurou a correção dos procedimentos.

## **6. RESULTADOS**

Foi realizada uma análise do banco de dados do VIGAT complementar ao que foi apresentado no artigo original desse estudo (Martins e col., 2007), sendo observado os resultados a seguir.

De todos os lactentes incluídos no VIGAT (21.064), a grande maioria (99,2%) foi avaliada após vacinação com a DTP/Hib, e a média de tempo entre as entrevistas antes e após a vacinação foi de 4,5 dias, com desvio padrão de 4,1 dias. Apenas em sete casos, não havia informação sobre a data da realização da E2.

Não houve variação significativa de sexo, idade, antecedentes pessoais e familiares (Tabelas 1, 4, 5, 8, 10 e 11) entre o total de recrutados (*coorte* total) e aqueles reavaliados pós-

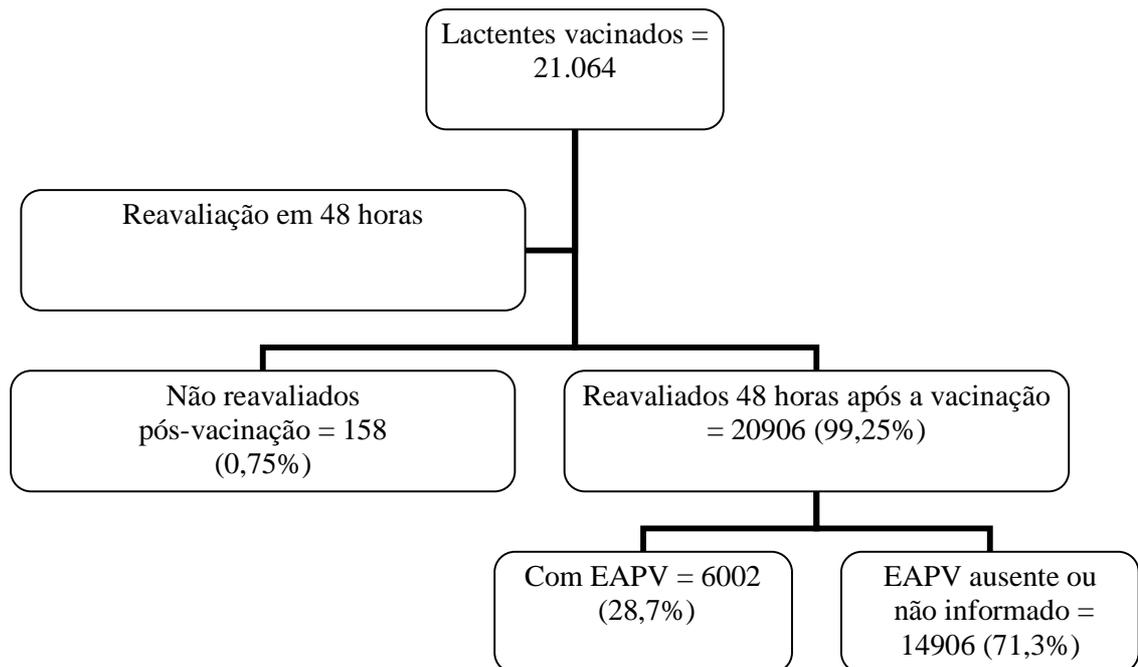
vacinação (E2 realizada), que foram considerados de perfis semelhantes. Assim, os resultados serão apresentados tendo como base os indivíduos que cumpriram todo o protocolo do VIGAT, ou seja, realizaram a entrevista pós-vacinação.

Tabela 1: Distribuição por sexo, do total de sujeitos recrutados e daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação (E2).

Sexo	Coorte total		E 2 realizada	
	N	%	N	%
<b>Masculino</b>	10695	50,8	10625	50,8
<b>Feminino</b>	10369	49,2	10281	49,2
<b>Total</b>	21064	100,0	20906	100,0

Entre os 20.906 lactentes reavaliados pós-vacinação, 6.002 (28,7%) apresentaram pelo menos algum dos eventos adversos pós-vacinais de interesse para a pesquisa: febre, convulsão, apnéia, episódio hipotônico-hiporresponsivo ou qualquer evento adverso grave (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma de acompanhamento pós-vacinação dos lactentes.



Na entrevista de avaliação pós-vacinação (E2), os entrevistadores detectaram 323 lactentes com suspeita de algum EAPV de interesse para o estudo, que foram imediatamente encaminhados para avaliação dos coordenadores locais do VIGAT. Esses diagnosticaram 13 casos de EHH confirmado, 9 casos de EHH suspeito e 3 de EHH indeterminado, os quais foram reavaliados pelo Grupo de Revisão de Diagnóstico (GRD). Dos 25 casos de EHH diagnosticados inicialmente pelo coordenador local, 17 tiveram os seus diagnósticos corroborados pelo GRD, sendo 11 EHH confirmados, 4 suspeitos, 1 com caracterização entre confirmado ou suspeito indefinida e 1 EHH indeterminado. Todos os 25 casos foram ainda reavaliados pelo Comitê de Monitoramento Externo (CME), que finalizou o diagnóstico em 12 EHH confirmados, 2 suspeitos e 3 indeterminados (Tabela 2).

Os casos encaminhados o coordenador local do VIGAT, após terem sido selecionados na E2 como potenciais casos de EHH, o foram através das respostas aos itens 38 (“Depois da aplicação da vacina seu/sua filho/a em algum momento ficou sem reagir ou sem prestar atenção quando a senhora/senhor brincava ou falava com ele/a?”) e 39 (“Depois da aplicação da vacina seu/sua filho/a em algum momento ficou com braços e pernas molinhos, largados?”) do Formulário de Relato de Caso (Anexo III). A combinação das respostas positivas a essas perguntas do questionário permitiu selecionar 29 casos, entre os quais estavam 11 dos 12 EHH confirmados, os 2 EHH suspeitos e 2 dos 3 EHH indeterminados. Entretanto, essas perguntas foram apenas de triagem e os diagnósticos de EHH resultaram da análise detalhada das histórias clínicas e dos critérios de diagnóstico definidos no protocolo.

Figura 5: Fluxograma de acompanhamento dos lactentes com os eventos adversos pós-vacinação de interesse para o estudo.

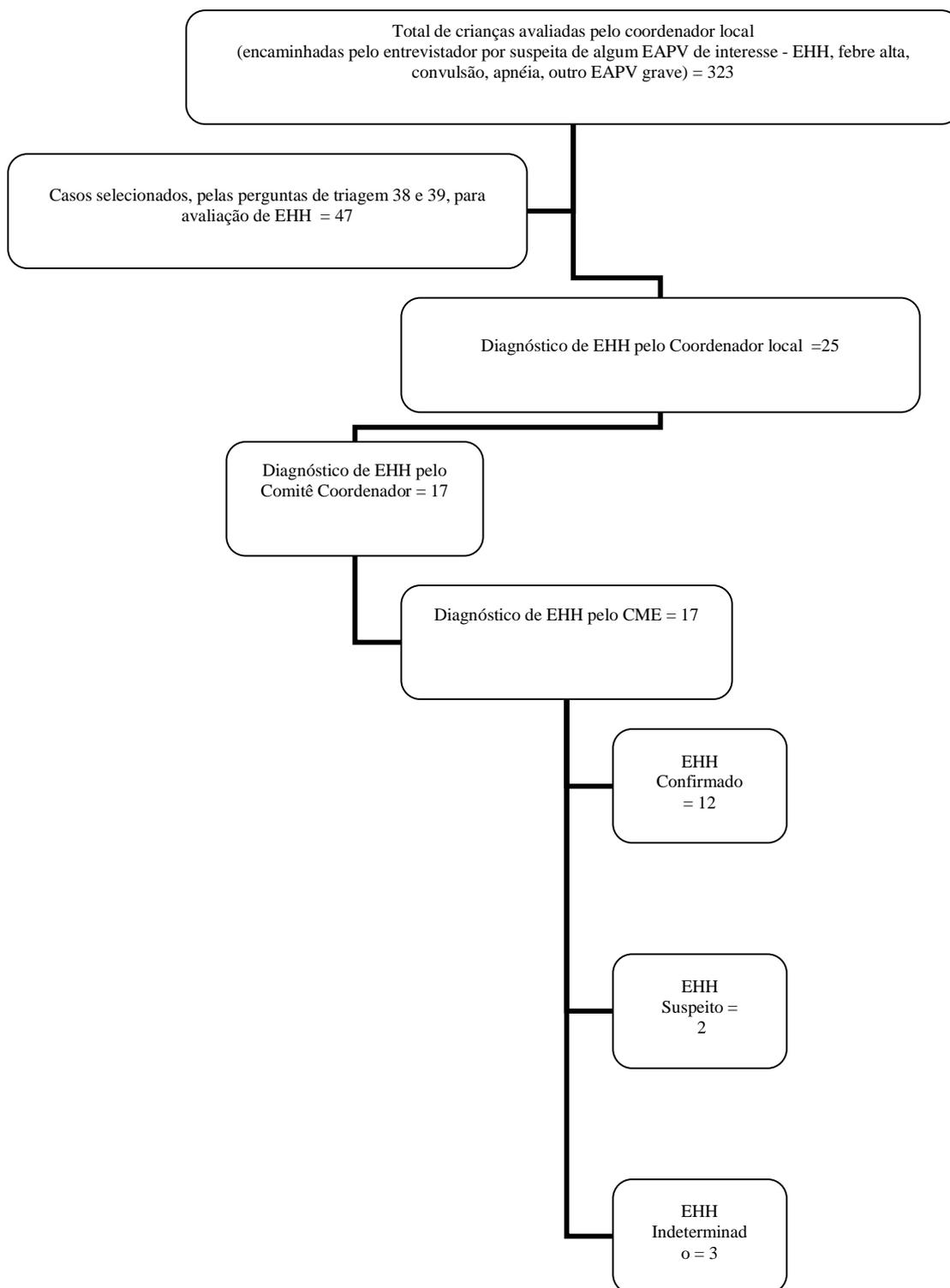


Tabela 2: Classificação de Evento hipotônico-hiporresponsivo (EHH) segundo os estágios de avaliação.

EHH	EHH Confirmado	EHH Suspeito	EHH Indeterminado	Total	Coefficiente por 10.000
Diagnóstico Coordenador local	13	9	3	25	11,96
Diagnóstico GRD	11 ou 12*	4 ou 5*	1	17	8,13
Diagnóstico CME	12	2	3	17	8,13

\*Entre os 17 casos diagnosticados como EHH pelo GRD, houve dúvida na classificação quanto à categoria de EHH (confirmado ou suspeito) em um deles, sendo consideradas na tabela acima as duas possibilidades de diagnóstico para esse caso. Se incluíssemos esse lactente no diagnóstico de EHH confirmado, haveria 12 casos na categoria “confirmado” e 4 na “suspeito”, que adicionados ao caso de EHH indeterminado totalizaram os 17 casos de EHH diagnosticados pelo GRD. Por outro lado, se o GRD considerasse o caso duvidoso como EHH suspeito, existiriam 11 casos na categoria “confirmado” e 5 na de “suspeito”.

Assim, ao final do processo, considerando todos os níveis de certeza diagnóstica suscitados pela definição de caso do VIGAT (EHH confirmados, suspeito e indeterminado) a frequência de EHH encontrado no VIGAT foi de 8,1 por 10.000 vacinados (IC95% 4,7 -13,0 por 10.000) ou 1 caso de EHH para cada 1230 lactentes vacinados (Tabela 2).

### **6.1. Particularidades dos casos de EHH do VIGAT, em todas as suas categorias: confirmado, suspeito e indeterminado.**

Os resultados abaixo são relativos aos casos de EHH diagnosticados pelo CME do VIGAT e consideram todas as suas categorias de diagnóstico, inclusive a de EHH indeterminados.

A taxa de EHH foi 2,5 vezes maior no sexo feminino , porém sem significância estatística. Para o cálculo das taxas de EHH por sexo, o denominador utilizado foi o total de lactentes reavaliados após a vacinação (Tabela 3).

Tabela 3: Taxa de EHH por sexo.

Sexo	Casos de EHH	Total	
		Número	Coefficiente por 10.000
<b>Masculino</b>	5	10625	<b>4,7</b>
<b>Feminino</b>	12	10281	<b>11,7</b>
<b>Total</b>	17	20906	<b>8,13</b>

p-valor = 0,091 (Teste exato de Fisher)

A média de idade dos casos de EHH foi 1,2 vezes mais alta do que nos voluntários que não apresentaram quadro compatível com EHH ( $p=0,118$ ).

Tabela 4: Idade em dias, no momento da aplicação da vacina.

Sujeitos	Média	Mediana	Desvio-Padrão
<b>Coorte total N=21064</b>	127,3	124,0	64,6
<b>Indivíduos que realizaram E2 N=20906</b>	127,1	124,0	64,5
<b>Com diagnóstico de EHH N=17</b>	155,7*	190,0	71,3
<b>Diagnóstico de EHH afastado N=20889</b>	127,1*	124,0	64,5

\*  $p = 0,118$  (Teste t para diferença entre as médias nos subgrupos com e sem diagnóstico de EHH)

A média de peso de nascimento no grupo com diagnóstico de EHH foi ligeiramente menor do que no grupo com este diagnóstico afastado ( $p=0,339$ ).

Tabela 5: Peso de nascimento (gramas) do total de sujeitos recrutados, daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação e dos casos de EHH.

<b>Sujeitos</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio-Padrão</b>
<b>Coorte total</b>	3181,3	3.200	536,1
<b>Indivíduos que realizaram E2</b>	3181,5	3.200	536,2
<b>Com diagnóstico de EHH</b>	2977,7*	3.000	852,6
<b>Diagnóstico de EHH afastado</b>	3181,7*	3.200	535,9

\*  $p = 0,339$  (Teste t para diferença entre as médias nos subgrupos com e sem diagnóstico de EHH).

A taxa de incidência de EHH no grupo com baixo peso ao nascer ( $\leq 2.500\text{g}$ ) foi 2,2 vezes maior do que no grupo com peso adequado ao nascimento ( $> 2.500\text{g}$ ), sem significância estatística (Tabela 6).

Tabela 6: Coeficiente de incidência de EHH, segundo o diagnóstico de baixo peso ao nascer.

<b>Peso ao nascer</b>	<b>Com EHH</b>	<b>Total de sujeitos</b>	<b>Coeficiente por 10.000</b>	<b>Risco relativo (IC 95%)</b>
<b>Baixo peso (<math>\leq 2.500\text{g}</math>)</b>	3	1822	16,5	2,24 (0,41; 8,6)
<b>Peso adequado (<math>&gt; 2.500\text{g}</math>)</b>	14	19084	7,3	

De acordo com o observado, se dividirmos o total de indivíduos reavaliados pós-vacinação em dois grandes grupos de peso de nascimento (menor ou igual a 1500g e maior que 1500g), e consideramos o peso de nascimento inferior a 1.500g (“muito baixo peso”) como fator de exposição para a ocorrência de EHH como evento adverso à vacina DTP/Hib, encontramos um risco relativo de 14,5 (IC 95% = 3,4; 63,1).

Tabela 7: Coeficiente de incidência e risco relativo de EHH em lactentes com peso de nascimento igual ou inferior a 1.500g (extremo e muito baixo peso ao nascer).

<b>Peso ao nascer</b>	<b>Com EHH</b>	<b>Total de sujeitos</b>	<b>Coeficiente por 10.000</b>	<b>Risco relativo (IC 95%)</b>
<b>&lt;= 1500g</b>	2	190	105,3	14,5 (3,4; 63,1)
<b>&gt;1500g</b>	15	20716	7,2	

Entre as 21.064 crianças vacinadas, apenas 12.652 (60,1%) apresentavam informação sobre o Apgar no quinto minuto de vida, das quais a grande maioria (97,8%) não apresentava histórico de índice de Apgar abaixo do normal (menor que 7 no 5° minuto de vida, segundo a Academia Americana de Pediatria, 2006). No total de indivíduos reavaliados pós-vacinação (20.906), o comportamento em relação à informação sobre o apgar (presente em 60% dos indivíduos) e o seu valor foi exatamente o mesmo.

Não houve casos de EHH (confirmado, suspeito ou indeterminado) nos lactentes vacinados com a DTP/Hib que apresentaram Apgar no 5° minuto de vida menor que 7. Portanto, nesta *coorte*, não podemos estabelecer a associação entre baixo índice de Apgar e a ocorrência de EHH pós-vacinação com DTP/Hib.

Tabela 8: Distribuição, segundo história familiar de convulsão, do total de sujeitos recrutados e daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação (E2).

<b>História familiar de convulsão</b>	<b>Coorte total</b>		<b>E 2 realizada</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sim</b>	1483	7,0	1467	7,0
<b>Não</b>	19412	92,2	19271	92,2
<b>Desconhecida</b>	169	0,8	168	0,8
<b>Total</b>	21064	100,0	20906	100,0

Do total de 20.738 lactentes reavaliados após vacinação, e com informação sobre história familiar de convulsão, este antecedente foi relatado em 7,1% dos voluntários. O

coeficiente de incidência de EHH no grupo com história familiar de convulsão foi 2,8 vezes superior ao grupo com história familiar negativa para convulsão (Tabela 9), mas esta associação não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,228$ ).

Tabela 9: Taxa de EHH, de acordo com história familiar de convulsão.

História familiar de convulsão	Casos de EHH	Total	Coefficiente por 10.000 IC 95%*	Risco Relativo (IC 95%)
<b>Sim</b>	3	1467	20,5	2,8 (0,81; 9,78)
<b>Não</b>	14	19271	7,3	
<b>Total</b>	17	20738	8,2	

$p = 0,228$  (Teste exato de Fisher).

Tabela 10: Distribuição, segundo história prévia de convulsão, do total de sujeitos recrutados e daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação (E2).

História prévia de convulsão	Coorte total		E 2 realizada	
	N	%	N	%
<b>Sim</b>	114	0,6	113	0,6
<b>Não</b>	20924	99,3	20767	99,3
<b>Desconhecida</b>	26	0,1	26	0,1
<b>Total</b>	21064	100,0	20906	100,0

Não ocorreram casos de EHH em lactentes vacinados com a DTP/Hib que apresentavam história prévia de convulsão, não sendo, portanto, possível nesta *coorte* medir a associação entre ocorrência de convulsão previamente à vacinação e a ocorrência de EHH pós DTP/Hib.

Tabela 11: Distribuição, segundo história prévia de reação grave a vacinas, do total de sujeitos recrutados e daqueles que realizaram a entrevista pós-vacinação (E2).

Reação grave prévia	Coorte total		E2 realizada	
	N	%	N	%
<b>Sim</b>	129	0,6	127	0,6
<b>Não</b>	20910	99,3	20756	99,3
<b>Desconhecida</b>	25	0,1	23	0,1
<b>Total</b>	21064	100,0	20906	100,0

As vacinas descritas como relacionadas à reação prévia foram: a DTP/Hib (104 casos; 81,9% do total de reações), a vacina contra Hepatite B (10 casos ou 7,9% de todas as reações), a BCG (8 casos; 6,3% do total) e a vacina oral contra Poliomielite (1 caso; 0,8% de todas as reações). Em quatro casos, a reação vacinal prévia foi referida à “outra” vacina, que não as citadas anteriormente.

As reações vacinais prévias, questionadas ativamente foram categorizadas em: “desmaio” (1,6% das reações), “convulsão” (2,4%) e “outra” (96%) não especificada.

Não houve casos de EHH em lactentes vacinados com a DTP/Hib que apresentavam história de reação grave a qualquer vacinação prévia. Portanto, nesta *coorte*, não podemos estabelecer a associação entre o histórico de reação vacinal grave prévia e a ocorrência de EHH pós DTP/Hib.

A taxa de EHH pós-vacina DTP/Hib foi maior na 3ª dose (cerca de 2,4 vezes maior em relação à 1ª dose, e cerca de 3,4 vezes mais que a 2ª dose), mas esta variação não foi estatisticamente significativa (Tabela 12).

Tabela 12: Dose da vacina DTP/Hib e a ocorrência de EHH.

<b>Dose da vacina</b>	<b>Casos de EHH</b>	<b>Total</b>	<b>Coefficiente por 10.000</b>
Dose 1	6	9249	6,5
Dose 2	3	6582	4,6
Dose 3	8	5075	15,8
Total	17	20906	8,1

p-valor = 0,095 (Teste exato de Fisher)

Os casos de EHH se distribuíram entre sete lotes da vacina DTP produzida pelo Instituto Butantan. O maior coeficiente de EHH (21,6 por 10.000 vacinados) ocorreu nas crianças vacinadas com o lote 038VZH038Z, porém, a variação entre os lotes não apresentou significância estatística (Tabela 13).

Tabela 13: Taxa de EHH por lote da vacina DTP.

<b>Lote DTP</b>	<b>Casos de EHH</b>	<b>Total</b>	<b>Coefficiente por 10.000</b>
030VZH048Z	2	2258	8.9
038VZH038Z	2	924	21.6
03PVZH054Z	2	3194	6.3
03PVZH057Z	7	6907	10.1
03UVZH061Z	2	2260	8.9
04ZVZH002Z	1	3964	2.5
042VZH004Z	1	625	16.0
OUTROS	-	774	-
Total	17	20906	8.1

p-valor = 0,629 (Teste exato de Fisher)

Os casos de EHH se distribuíram entre sete lotes da vacina Hib, produzida pela Glaxosmithkline (GSK) e envasada em Bio-Manguinhos. A maior taxa de EHH (21,46 por 10.000 vacinados) ocorreu nas crianças vacinadas com o lote 034VZF014Z, porém, sem significância estatística (Tabela 14). Os dados não são conclusivos de associação entre o diagnóstico de EHH e lote específico da vacina contra Hib em estudo.

Tabela 14: Taxa de EHH por lote da vacina Hib.

<b>Lote Hib</b>	<b>Casos de EHH</b>	<b>Total</b>	<b>Coefficiente por 10.000</b>
034VZF014Z	2	932	21,5
035VZF018B	2	2264	8,8
037VZF022Z	2	3198	6,3
037VZF023Z	7	6908	10,1
037VZF026Z	2	2233	8,9
038VZF032Z	1	2253	4,4
038VZF033Z	1	2340	4,3
Outros	-	778	-
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>20906</b>	<b>8,1</b>

p-valor = 0,889 (Teste exato de Fisher)

Entre os 20.906 lactentes vacinados com DTP/Hib e reavaliados após a vacinação, 20.595 (98,5%) receberam alguma outra vacina no mesmo dia de aplicação da Tetravalente. Dessas, a grande maioria foi de vacinas do PNI (99,6% receberam a vacina oral contra poliomielite e 20,6% a vacina contra Hepatite B). Apenas 59 crianças (0,3% dos vacinados com DTP/Hib e reavaliados posteriormente) receberam alguma outra vacina, que não as aplicadas concomitantemente à Tetravalente, de acordo com a rotina do PNI. As vacinas relatadas, e sua frequência de ocorrência nesse grupo, foram: BCG (76,3%); vacina contra Febre Amarela (10,2%); vacina tríplice viral contra Sarampo, Caxumba e Rubéola (8,5%); “outras” vacinas

(5,1%). Não houve casos de EHH entre os 59 lactentes que não receberam alguma outra vacina no mesmo dia da vacina DTP/Hib.

Ao analisarmos a ocorrência de EHH em relação à aplicação de alguma outra vacina, que não as previstas para vacinação concomitante à DTP/Hib, de acordo com o esquema rotineiro do PNI, observamos que todos os lactentes com diagnóstico de EHH não receberam alguma dessas vacinas. Portanto, os dados não permitem estabelecer a associação entre a ocorrência de EHH pós-vacina DTP/Hib e a aplicação de alguma outra vacina fora do calendário vacinal previsto pelo PNI.

Os casos de EHH ocorreram em 8 das 16 unidades de vacinação, das quais três apresentaram coeficiente de incidência acima de 20 por 10.000 vacinados, cerca de 2 a 5 vezes superior àquelas de menor coeficiente, porém sem significância estatística (Tabela 15).

Tabela 15: Ocorrência de EHH, por unidade de vacinação.

<b>Posto de Saúde</b>	<b>Casos de EHH</b>	<b>Total</b>	<b>Coeficiente por 10.000</b>
A.A.P.	1	1950	5,1
B.P.	1	2189	4,6
C.F.	2	1092	18,3
E.Z.T.J	2	921	21,7
J.S.B.M	5	2164	23,1
L.F.F	3	1093	27,4
M.A.E	2	1093	18,3
M.F.M	1	978	10,2
Outros	-	9426	-
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>20906</b>	<b>8,1</b>

p-valor: 0,063 (Qui-quadrado de Pearson)

De todos os sujeitos vacinados e reavaliados, apenas 32 crianças foram internadas nos primeiros 3 a 5 dias após vacinação, e em três crianças não havia informação sobre internação ou observação hospitalar após a vacinação em estudo (Tabela 16).

Tabela 16: Necessidade de internação ou observação hospitalar após o recebimento da vacina DTP/Hib do estudo.

<b>Internação ou observação hospitalar</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
<b>Sim</b>	32	0,15
<b>Não</b>	20871	99,84
<b>Não informado</b>	3	0,01
<b>Total</b>	20906	100,00

Observamos que o coeficiente de incidência de EHH no grupo de lactentes internados/observados em ambiente hospitalar pós-vacinação foi imensamente superior ao mesmo coeficiente nos indivíduos sem relato de internação (Tabela 17). Entretanto, como a variável “internação/observação” temporalmente não está bem definida como variável de exposição, podendo comportar-se também como consequência do evento de interesse, não foram calculados taxas de incidência, e a associação foi estimada pela razão de chances (*odds ratio*).

Tabela 17: Diagnóstico de EHH e relato de internação ou observação hospitalar

<b>Internação ou observação hospitalar</b>	<b>Casos de EHH</b>	<b>Número Total</b>	<b>Coefficiente por 10.000</b>
Sim	6	32	1875,0
Não	11	20871	5,3
Total	17	20903	8,1

Razão de chances = 437.62 (IC 95% = 122.03; 1394.85) – Teste exato de Fisher.

Em 35,6% (7449/20906) das crianças reavaliadas pós-vacinação, os seus responsáveis referiram febre após vacinação, independente da aferição da temperatura axilar (Tabela 19).

Entretanto, apenas em 26,1% dos reavaliados (Tabela 18), o que responde a 43,6% dos indivíduos com resposta a esse questionamento.

Tabela 18: Crianças cujos responsáveis aferiram temperatura após a aplicação da vacina DTP/Hib do estudo.

<b>Temperatura aferida</b>	<b>Frequência</b>	<b>(%)</b>
Sim	5454	26,1
Não	7067	33,8
Não informado	8385	40,1
Total	20906	100,0

De acordo com a Tabela 19, houve uma associação entre febre referida pelo responsável e EHH (RR=8,4, IC 95%=2,4; 29,3).

Tabela 19: Diagnóstico de EHH e febre pós-vacinação, segundo relato do responsável.

<b>Febre referida</b>	<b>Casos de EHH</b>	<b>Total</b>	<b>Coefficiente por 10.000</b>	<b>Risco Relativo IC 95%</b>
Sim	14	7449	18,8	8,4 (2,4; 29,3)
Não	3	13457	2,2	
Total	17	20906	8,1	

p-valor = 0,000 (Teste exato de Fisher)

Ao analisarmos a ocorrência de febre alta, definida como temperatura axilar maior ou igual a 39°C, considerando-a como um fator de risco para a ocorrência de EHH pós-vacinação com DTP/Hib, encontramos um risco relativo de 8,2 (IC 95% = 2,6; 25,7). Ou seja, a probabilidade de ocorrência de EHH em um indivíduo que apresentou febre alta pós-vacinação com DTP/Hib é cerca de 8 vezes maior do que naqueles que não apresentaram febre alta como evento adverso a essa vacina (Tabela 20).

Tabela 20: Febre alta ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) pós-vacinação, aferida, em relação ao diagnóstico de EHH

<b>Febre alta aferida</b>	<b>Casos de EHH</b>	<b>Total</b>	<b>Coefficiente por 10.000</b>	<b>Risco Relativo IC 95%</b>
Sim	5	434	113,9	8,2 (2,6; 25,7)
Não	7	5020	13,9	
Total	12	5454	22,0	

p-valor = 0,002 (Teste exato de Fisher)

Na *coorte* total do VIGAT, ocorreram quatro casos de convulsão (1,9 casos para 10.000 vacinados), sendo três convulsões febris e uma afebril. Não foi possível observar associação entre o EHH e as convulsões, pois nenhum lactente reavaliado pós-vacinação apresentou diagnóstico de EHH e convulsão, de qualquer etiologia.

Apesar do choro persistente não ter sido objeto de investigação do VIGAT, não existindo no seu questionário de entrevista perguntas objetivas sobre a sua ocorrência, foi possível detectar dois casos através do relatório descritivo de casos do VIGAT, gerado a partir da revisão pelo GRD e CME dos casos diagnosticados pelo coordenador local como eventos relevantes para o estudo (Martins e col, 2005).

Quase 40% dos lactentes reavaliados após a vacinação, apresentaram relato de algum evento adverso pós-vacinal que não o EHH, e todos os indivíduos com EHH apresentaram algum outro EAPV associado, incluindo o relato de febre não aferida. O coeficiente de incidência de EHH no grupo com relato de algum outro EAPV foi 2,6 vezes superior ao mesmo coeficiente para o total de indivíduos reavaliados pós-vacinação (p-valor = 0,000), como mostra a tabela 21.

Tabela 21: Relação entre o EHH e qualquer outro evento adverso à vacina DTP/Hib.

<b>Outro EAPV</b>	<b>Casos de EHH</b>	<b>Total</b>	<b>Coefficiente por 10.000</b>
Sim	17	8146	20,9
Não	-	12760	-
Total	17	20906	8,1

p-valor = 0,000 (Teste exato de Fisher)

**6.2. Cálculo do Valor Preditivo Positivo (VPP) da definição de caso de EHH adotada no VIGAT, quando aplicada pelo Coordenador Local do estudo utilizando como referência o diagnóstico dado pelo CME (“padrão-ouro”) – Estimativa da validade da definição de caso do VIGAT.**

Tabela 22: Cálculo do VPP da definição de caso de EHH – VIGAT, 2004.

	EHH CME	Não EHH CME	Total
EHH Coordenador local	17	8	25
Não EHH Coordenador local	Não avaliado	Não avaliado	22
Total	17	8	47

Como não foi feita revisão pelo CME de casos não encaminhados para o coordenador local, nem dos casos com diagnóstico de EHH descartado por esse coordenador, não é possível conhecer os falsos negativos, verdadeiros negativos, sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo. Assim, os dados permitem estimar somente o valor preditivo positivo, pois não foram analisados pelo CME os casos que o coordenador local não considerou EHH.

O valor preditivo positivo da definição de caso do EHH adotada no VIGAT (2004) para o diagnóstico de EHH, quando utilizada pelo coordenador local do estudo foi 0,68 (17/25). O “padrão-ouro” utilizado como referência para o cálculo desse VPP foi o diagnóstico de EHH dado pelo Comitê de Monitoramento Externo (CME) do estudo.

**6.3. Grau de concordância do Grupo de Revisão de Diagnóstico (GRD) e o CME nos diagnósticos de EHH – Reprodutibilidade da definição de caso do VIGAT.**

Tabela 23: Concordância do GRD e CME para ao diagnóstico de EHH.

	<b>EHH Pelo CME</b>	<b>Não EHH Pelo CME</b>	<b>Total</b>
<b>EHH Pelo GRD</b>	17	-	17
<b>Não EHH Pelo GRD</b>	-	8	8
<b>Total</b>	17	8	25

$kappa = 1,0$  ( $p = 0,000$ )

Houve 100% de concordância no diagnóstico de EHH, com base na definição de caso adotada no VIGAT, entre o Grupo de Revisão de Diagnóstico (GRD) e o Comitê de Monitoramento Externo (CME).

### 6.7. Desempenho da definição de caso do VIGAT quando comparada a outras definições de caso

a) Definição de caso do VIGAT em relação a de Braun e colaboradores:

Tabela 24: Concordância entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a de Barun et al, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.

<b>Diagnóstico final de EHH – VIGAT</b>	<b>Diagnóstico de EHH - Braun</b>		<b>Total</b>
	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	
<b>Sim</b>	13	4	17
<b>Não</b>	-	8	8
<b>Total</b>	13	12	25

Concordância =  $(13+8)/25 = 0,84$ ;  $kappa = 0,68$  ( $p = 0,000$ ).

Das 25 crianças diagnosticadas como casos de EHH pelo Coordenador local do estudo e revalidadas pelo CME, em 21 houve concordância do diagnóstico de EHH entre o emprego da definição do VIGAT e o emprego da definição de Braun et al. Todas as crianças diagnosticadas como EHH pela definição de Braun et al, receberam o mesmo diagnóstico pela definição adotada

no VIGAT. Quatro casos de EHH do VIGAT ficariam sem este diagnóstico se fosse utilizada a definição de Braun et al. (Tabela 24).

b) Definição de caso do VIGAT em relação a da Brighton de 2004:

Tabela 25 : Concordância entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a da Brighton 2004, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.

Diagnóstico final de EHH – VIGAT	Diagnóstico de EHH – Brighton, 2004		Total
	Sim	Não	
<b>Sim</b>	16	1	17
<b>Não</b>	3	5	8
<b>Total</b>	19	6	25

Concordância =  $(16+5)/25 = 0,84$ ;  $kappa = 0,61$  ( $p = 0,001$ )

Do total de crianças dignosticadas como casos de EHH pelo Coordenador local do estudo e revalidadas pelo CME (25), houve concordância do diagnóstico de EHH entre o emprego da definição do VIGAT e o emprego da definição de Brighton de 2004 em 21 casos. Ao empregarmos essa última definição, 19 crianças receberiam o diagnóstico de EHH, enquanto que pela definição de caso de EHH do VIGAT, apenas 17 crianças receberam este diagnóstico (Tabela 25).

Tabela 26: Concordância, por níveis de certeza diagnóstica, entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a da Brighton 2004, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.

Diagnóstico final de EHH – VIGAT	Diagnóstico de EHH – Brighton, 2004				Total
	Nível 1	Nível 2	Nível3	Não caso	
<b>Confirmado</b>	12	-	-	-	12
<b>Suspeito</b>	2	-	-	-	2
<b>Indeterminado</b>	2	1	-	-	3
<b>Não caso</b>	-	1	2	5	8
<b>Total</b>	16	2	2	5	25

Concordância =  $(12+0+0+4)/25 = 0,64$ .

Coefficiente de correlação de Spearman =  $0,882$  ( $p < 0,002$ )

Ao analisarmos o desempenho da definição de caso de EHH do VIGAT em relação à definição da Brighton de 2004, considerando as categorias e níveis de certeza diagnósticas dessas duas definições, encontramos concordância em 16 dos 25 casos avaliados. Todos os casos de

EHH confirmado e suspeito, e 2/3 dos casos de EHH indeterminado do VIGAT se enquadrariam no maior nível de certeza diagnóstica da definição da Brighton de 2004 (Nível 1). Três lactentes com o diagnóstico de EHH descartado pela definição de caso do VIGAT seriam enquadrados nos níveis 2 e 3 de certeza diagnóstica pela definição de caso da Brighton de 2004

c) Definição de caso do VIGAT em relação a de Vermeer et al (2006):

Tabela 27: Concordância entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a de Vermeer et al (2006), para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.

Diagnóstico final de EHH – VIGAT	Diagnóstico de EHH – Vermeer, 2006		Total
	Sim	Não	
Sim	14	3	17
Não	1	7	8
Total	15	10	25

Concordância =  $(14+7)/25 = 0,84$ ;  $kappa = 0,66$  ( $p = 0,000$ )

Das 25 crianças diagnosticadas como casos de EHH pelo Coordenador local do estudo e reavaliadas pelo CME, em 21 houve concordância do diagnóstico de EHH entre o emprego da definição do VIGAT e o emprego da definição de Vermeer et al, 2006. Uma criança diagnosticada como EHH pela definição Vermeer et al não receberia o diagnóstico de EHH pela definição de caso do VIGAT. Por outro lado, três casos de EHH do VIGAT ficariam sem este diagnóstico se fosse utilizada a definição de Braun et al (Tabela 27).

d) Definição de caso do VIGAT em relação a da Brighton de 2007:

Tabela 28: Concordância entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a da Brighton 2007, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.

Diagnóstico final de EHH – VIGAT	Diagnóstico de EHH – Brighton, 2007		Total
	Sim	Não	
Sim	16	1	17
Não	1	7	8
Total	17	8	25

Concordância =  $(16+7)/25 = 0,92$ ;  $kappa = 0,82$  ( $p = 0,000$ )

Houve concordância do diagnóstico de EHH entre as definições de casos de EHH do VIGAT e da Brighton de 2007 em 23 crianças das 25 diagnosticadas pelo Coordenador local e reavaliadas pelo CME. Para cada uma das duas definições de caso empregada, 17 crianças receberiam o diagnóstico de EHH, entretanto, com discordância em dois casos, ou seja, uma criança diagnosticada como EHH pelo VIGAT não receberia o diagnóstico pela Brighton 2007 e vice-versa (Tabela 28).

Tabela 29: Concordância, por categorias de diagnóstico, entre a definição de caso de EHH do VIGAT e a da Brighton 2007, para os 25 casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do estudo.

Diagnóstico final de EHH – VIGAT	Diagnóstico de EHH – Brighton, 2007				Total
	Nível 1	Nível 2	Nível3	Não caso	
<b>Confirmado</b>	12	0	0	0	12
<b>Suspeito</b>	2	0	0	0	2
<b>Indeterminado</b>	1	0	2	0	3
<b>Não caso</b>	0	0	1	7	8
<b>Total</b>	15	0	3	7	25

Concordância =  $(12+0+2+7)/25 = 0,84$

Coefficiente de correlação de Spearman = 0,918 (p =0,002)

Ao considerarmos as categorias de EHH e níveis de certeza diagnóstica das definições de caso do VIGAT e da Brighton de 2007, observamos concordância em 21 dos 25 casos avaliados. Nenhum dos casos diagnosticados como EHH pelo coordenador local do VIGAT (25) seria enquadrado no nível 2 da definição de caso da Brighton de 2007. Todos os casos do VIGAT com o diagnóstico final de EHH confirmado e suspeito, e 1/3 dos casos com o diagnóstico final de EHH indeterminado se enquadrariam no nível 1 de certeza diagnóstica da definição de caso da Brighton de 2007. Apenas um caso com o diagnóstico de EHH descartado pela definição de caso do VIGAT receberia o diagnóstico de EHH pela definição de caso da Brighton de 2007, mesmo assim no nível 3 de certeza diagnóstica (Tabela 29).

#### 6.4. Comportamento das perguntas de triagem para potenciais casos de EHH

Entre os 20.906 lactentes que tiveram a reavaliação pós-vacinação, e os 323 encaminhados para avaliação pelo coordenador local do estudo, 47 foram triados pelas

entrevistadoras como casos potenciais de EHH por terem apresentado resposta positiva a pelo menos uma das seguintes perguntas de triagem: 1) “Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) em algum momento ficou sem reagir ou sem prestar atenção quando a senhora/senhor brincava ou falava com ele/a?”; 2) “Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) em algum momento ficou com braços e pernas molinhos, largados?” (Anexo III). Estas crianças foram avaliadas pelo coordenador local e, se esse desse o diagnóstico de EHH, elas eram revistas pelo GRD e CME.

Analisadas isoladamente as duas perguntas apresentaram comportamento semelhante, pois houve resposta positiva em 0,2% dos reavaliados (Tabela 30).

Tabela 30: Resposta às perguntas de triagem para EHH: (1) “Depois da aplicação da vacina seu/sua filho/a em algum momento ficou sem reagir ou sem prestar atenção quando a senhora/senhor brincava ou falava com ele/a?” (2) “Depois da aplicação da vacina seu/sua filho/a em algum momento ficou com braços e pernas molinhos, largados?” – coorte total VIGAT

	“Sem reagir ou prestar atenção”		“Braços e pernas molinhos, largados”	
	Número	%	Número	%
<b>Sim</b>	36	0,2	38	0,2
<b>Não</b>	20869	99,1	20865	99,0
<b>Não informado</b>	159	0,7	161	0,8
<b>Total</b>	21064	100,0	21064	100,0

O Valor Preditivo Positivo (VPP) das duas perguntas de triagem combinadas foi de 17/47 (36,2%), ou seja, se o indivíduo vacinado com DTP/Hib e reavaliado cerca de 3 a 5 dias após a vacinação, apresentasse resposta positiva a pelo menos uma das duas perguntas de triagem descritas acima, a probabilidade dele ser um caso de EHH, de acordo com a avaliação do CME (nosso padrão-ouro), seria de 36,2% (Tabela 31).

Todos os 17 casos de EHH apresentaram resposta positiva à combinação das duas perguntas de triagem e, desses, apenas um caso apresentou resposta negativa a uma delas (“sem reagir ou prestar atenção”).

Tabela 31: VPP da combinação das 2 perguntas de triagem para o diagnóstico de EHH.

	<b>Resposta positiva a pelo menos uma pergunta de triagem</b>	<b>Resposta positiva a ambas as perguntas de triagem</b>	<b>Diagnóstico final</b>
<b>EHH SIM</b>	17	16	17
<b>EHH NÃO</b>	30	13	20889
<b>Total</b>	47	29	20906

### 6.5. Implicações da definição de caso de EHH para vigilância de EAPV

O coeficiente de incidência de EHH obtido no VIGAT, a partir de uma definição de caso, norteada por perguntas de triagem, e aplicada por pessoal treinado em vários níveis de avaliação difere do observado em estudos realizados a partir de dados de vigilância passiva o que será discutido na sessão seguinte.

## 7. DISCUSSÃO

O Episódio hipotônico-hiporresponsivo é um evento raro, fugaz, muitas vezes não presenciado por profissionais de saúde, de ocorrência predominante em crianças, com fisiopatogenia desconhecida e sem correlato laboratorial ou anatômico. Assim, o seu diagnóstico é geralmente retrospectivo, a partir de sinais clínicos descritos pelos pais da criança, empregando-se definições de caso presentes na literatura.

Além da imprecisão no diagnóstico de EHH, em função de fatores inerentes às suas características clínicas e variabilidade das definições de caso, as taxas obtidas por vigilância passiva são vulneráveis a subdiagnóstico e subregistro.

O VIGAT foi um estudo realizado por vigilância ativa, com amostragem suficiente para avaliar a frequência de EHH, convulsões e outros eventos adversos mais raros após aplicação da vacina DTP/Hib, com definição diagnóstica preestabelecida, aplicada por profissionais treinados, e com revisão diagnóstica de todos os casos por profissionais

experientes. A sua maior vantagem consistiu na estratégia de detecção de eventos, de forma ativa e com padronização das observações, e na confirmação do diagnóstico do EHH somente após revisão da descrição do evento, em discussão por um grupo revisor de diagnósticos. Outra característica também relevante para o Programa Nacional de Imunizações foi a descrição detalhada da síndrome, o que poderá subsidiar o Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos na rotina do acompanhamento destes eventos na rede pública de serviços de imunização.

A maioria das entrevistas pós-vacinação, para avaliação de EAPV, ocorreu através do comparecimento do responsável ao centro de saúde (70,4%). Cerca de um quarto das entrevistas (26,1%) foi feita por telefone, e o número total de visitas domiciliares foi muito pequeno (2,6%). Apenas 0,8% das entrevistas após vacinação não foram realizadas. O elevado percentual de retorno à unidade de saúde vacinadora associado à baixa proporção de perdas representam uma boa receptividade dos pais e responsáveis ao estudo, contribuindo na medida do possível para a avaliação de eventos adversos pós-vacinação.

Como todo estudo, o VIGAT também possuiu limitações, tais como, a heterogeneidade de desempenho dos entrevistadores e a distribuição não equitativa do número de entrevistas por dose, como planejado. Entretanto, essa heterogeneidade de desempenho não se mostrou relevante do ponto de vista dos desfechos de interesse, e não houve indicativos de maior frequência destes por dose vacinal, tornando menos importante a não-distribuição equitativa de entrevistas entre as três doses (Martins e col, 2007).

Ao avaliar a ocorrência de EHH por vigilância ativa, entrevistando os lactentes cerca de 3 a 5 dias após a vacinação, com um pequeno percentual de perda, o VIGAT permitiu o conhecimento do coeficiente de incidência desse evento adverso, com maior precisão que nos estudos realizados a partir de dados obtidos pela vigilância passiva, em função das suas limitações já descritas. Portanto, cumpriu o seu objetivo de responder à coordenação do PNI se realmente havia ocorrido um aumento da incidência de EHH após a introdução da vacina DTP/Hib no calendário básico de vacinação dos menores de um ano de idade, em substituição às vacinas DTP e Hib aplicadas separadamente, a partir de 2002. Com a conclusão do VIGAT, foi possível inferir que a incidência de EHH pós-vacina DTP/Hib é semelhante à observada após a vacina DTP, ou seja, a combinação da vacina DTP com a Hib na mesma seringa não aumentou a ocorrência de EHH pós-vacinal.

Entretanto, a análise dos seus resultados foi feita considerando apenas os casos de EHH enquadrados nas categorias “confirmado” e “suspeito”, levando-nos a discutir o quanto a inclusão da categoria “indeterminado”, como caso de EHH, afetaria as suas conclusões.

### **Particularidades dos casos de EHH do VIGAT, considerando todos os níveis de certeza diagnóstica.**

O coeficiente de incidência de EHH foi de 8,13 por 10.000 vacinados (IC95% 4,7-13,0 por 10.000) ou 1 caso de EHH para cada 1230 lactentes vacinados, considerando todas as categorias de diagnóstico (confirmado, suspeito e indeterminado). Se considerássemos aqueles casos de maior probabilidade de diagnóstico (confirmados e suspeitos), de acordo com a confiabilidade das informações prestadas pelos responsáveis pelas crianças vacinadas, a frequência de EHH seria de 6,7 por 10.000 (IC95% 3,7-11,2 por 10.000) ou 1 caso de EHH para cada 1495 lactentes vacinados (Martins e col, 2007). Ambas as frequências são superiores ao encontrado em estudos de vigilância passiva para a vacina DTP/Hib (Lemos, 2007 e Monteiro, 2007), mas semelhante à relatada por Cody e colaboradores (1981) com a vacina DTP nas três primeiras doses (1/1409 vacinados).

O tempo de início do EHH variou de 30 minutos a 24 horas após a vacinação, com mediana de 2 horas aproximadamente, o que reforça a observação de Monteiro (2007) para necessidade de observação nas primeiras 6 horas pós-vacinação.

Não houve variação em relação ao perfil demográfico, antecedentes patológicos pessoais e familiares, e todas as outras variáveis analisadas, entre o total de indivíduos recrutados e aqueles reavaliados após vacinação. Portanto, a baixa proporção e a distribuição das perdas não foram suficientes para alterar as características da população estudada quanto às variáveis descritas.

Entre as características demográficas, não houve diferença estatisticamente significativa para a ocorrência de EHH.

A taxa de EHH foi 2,5 vezes maior no sexo feminino, porém sem significância estatística (Tabela 3), de acordo com o apresentado por Martins e colaboradores (2007). Esse achado é compatível com o observado por Cody (1981), um estudo clássico sobre EHH em crianças vacinadas com a vacina DTP, bem como com outros grandes estudos de vigilância ativa com a

vacina DTP (Edwards e col, 2004). No estudo de Monteiro (2007), a partir de dados obtidos por vigilância passiva de eventos adversos à vacina DTP/Hib em nosso País, encontrou-se uma proporção de notificação de EHH maior no sexo masculino, sem significância estatística, mas como não estavam disponibilizadas as doses aplicadas por sexo, não foi possível calcular o coeficiente de incidência de EHH por sexo. Em estudo semelhante realizado no Estado de São Paulo com a vacina DTP (Freitas, 2005), ocorreu um a maior proporção de eventos adversos notificados no sexo masculino (55%), sem significância estatística, porém, sem informação específica para o EHH.

A média de idade dos casos de EHH, em qualquer uma das suas categorias, foi mais alta do que nos voluntários que não apresentaram quadro compatível com EHH, mas a diferença entre as médias de idade para os 2 grupos (EHH e não EHH) não teve significância estatística,  $p=0,118$  (Tabela 4). O fato da média de idade ter sido maior nos casos de EHH de ocorrência de EHH está diretamente relacionado ao fato da maior incidência observada após a 3ª dose da ODTP/Hib no estudo, o que será discutido abaixo.

A média de peso de nascimento no grupo com diagnóstico de EHH foi menor do que no grupo com este diagnóstico afastado, o que poderia refletir uma contribuição dos fatores fisiológicos secundários à prematuridade e, conseqüentemente ao baixo peso, no desencadeamento da síndrome do EHH. Entretanto, a diferença entre essas médias não apresentou significância estatística ( $p=0,339$ ; Tabela 5).

De forma semelhante aos achados de Martins e colaboradores (2007) para os casos de EHH confirmado e suspeito, as crianças com baixo peso ao nascer (menor ou igual a 2.500g) apresentaram taxa de EHH (confirmado, suspeito e indeterminado) 2,2 vezes maior do que crianças com peso ao nascer maior do que 2.500g (Tabela 6), mas os resultados não são conclusivos (IC 95%=0,41; 8,6).

A magnitude da associação do baixo peso ao nascer com EHH após vacina DTP/Hib foi muito maior e estatisticamente significativa para o subgrupo conhecido como “muito baixo peso” ao nascer, isto é, com peso de nascimento menor ou igual a 1500g (Tabela 7). Considerando outros marcadores de risco para esta subcategoria, a recomendação de vacina com componente pertussis acelular pode ser considerada em crianças de “muito baixo peso ao nascer”. De fato, a nova edição do manual dos CRIEs (Ministério da Saúde, 2006), incluiu como nova recomendação a vacina DTP acelular para o lactente que foi recém-nascido prematuro extremo (menor de 1.000g ou 31 semanas), na ocasião da primeira dose de tetravalente ou enquanto

permanecer internado na unidade neonatal. Entretanto, os achados do VIGAT para o EHH sugerem a necessidade de expandir a indicação da DTP acelular para um grupo maior de prematuros (aqueles com peso de nascimento menor ou igual a 1.500g) e possivelmente para todas as doses correspondentes da vacina Tetravalente. Por outro lado, é sabido que esta observação tem limitações, principalmente em função do desenho do estudo de VIGAT que não foi desenvolvido com o objetivo de identificar fatores de risco para a ocorrência do EHH.

Em relação aos antecedentes patológicos pessoais e familiares questionados no VIGAT, não foi identificada associação com a ocorrência de EHH, em todas as suas 3 categorias de diagnóstico, concordando com os achados de Martins e colaboradores (2007), para as categorias de maior certeza diagnóstica (“confirmado” e “suspeito”).

Quanto à história familiar de convulsão, o coeficiente de incidência de EHH, no grupo com história positiva, foi 2,8 vezes superior ao grupo sem história familiar convulsão (Tabela 9), mas esta associação não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,228$ ). Portanto, não podemos considerar a história familiar de convulsão como um fator de risco para a ocorrência de EHH como evento adverso à vacina DTP/Hib.

Em relação à história pessoal prévia de convulsão, não foi possível nesta coorte medir a associação entre ocorrência de convulsão previamente à vacinação e a ocorrência de EHH pós DTP/Hib. O mesmo é válido para histórico de reação vacinal grave prévia, pois não ocorreram casos de EHH em lactentes com esses antecedentes.

A taxa de EHH pós-vacina DTP/Hib foi maior na 3ª dose (cerca de 2, 4 vezes maior em relação à 1ª dose, e cerca de 3, 4 vezes mais que a 2ª dose), mas esta variação não foi estatisticamente significativa (Tabela 12), da mesma forma que o apresentado por Martins e colaboradores (2007). Pelos resultados apresentados não podemos afirmar que há associação entre a ocorrência de EHH e a dose da vacina DTP/Hib aplicada, no entanto, os dados sugerem um risco aumentado na terceira dose. O achado de distribuição equitativa entre as três doses é semelhante ao de Cody (1981) com a vacina DTP. No estudo de Monteiro (2007), a maioria absoluta dos casos de EHH ocorreu após a 3ª dose da DTP/Hib (53,4%), seguida da 2ª dose, responsável por cerca de um terço dos casos. Lemos (2007), observou um discreto aumento de EHH na segunda dose em relação à primeira e à terceira. A distribuição não homogênea da concentração de EHH por dose entre os diversos estudos é favorável a não associação entre a ocorrência do EHH e a dose da vacina DTP/Hib.

A variação dos casos de EHH entre os lotes do componente DTP e do Hib não apresentou significância estatística (Tabelas 16 e 17). Portanto, não se observou associação inequívoca dos lotes vacinais utilizados neste estudo com a ocorrência de EHH pós-vacinal. Portanto, podemos considerar a possível associação entre a ocorrência de EHH e características individuais dos vacinados.

Nenhum lactente com diagnóstico de EHH recebeu alguma vacina que não as do PNI no mesmo dia que a Tetravalente, portanto, os dados não permitiram estabelecer a associação entre a ocorrência de EHH pós-vacina DTP/Hib e a aplicação de alguma outra vacina fora do calendário vacinal previsto pelo PNI. Por outro lado, todos os casos de EHH ocorreram em lactentes que receberam alguma outra vacina do PNI, e não é possível estabelecer associação entre essas variáveis, pois este grupo corresponde à grande maioria da coorte do VIGAT (98,2%). Entretanto, os dados sugerem um risco adicional de EHH pequeno e sem significância estatística nos lactentes que receberam a vacina contra hepatite B no mesmo dia (3ª dose).

Todos os indivíduos com EHH apresentaram pelo menos algum EAPV associado entre aqueles questionados no VIGAT.

Houve associação entre febre referida e EHH, com  $RR=8,4$  e IC 95% de 2,4 a 29,3 (Tabela 19), ou seja, a febre referida pelo responsável pode ser considerada como um fator de risco para a ocorrência do EHH. Da mesma forma, a ocorrência de febre alta (temperatura axilar maior ou igual a  $39^{\circ}C$ ) foi identificada como um fator de risco para o EHH pós-vacina DTP/Hib em lactentes, com  $RR=8,2$  e IC 95% de 2,6 a 25,7 (Tabela 20). Como a fisiopatogenia desse evento ainda é desconhecida e há plausibilidade biológica, nos permitimos fazer essa inferência. Aliás, a forte associação do EHH com febre, principalmente com febre de  $39^{\circ}C$  ou mais, pode contribuir para desvendar a fisiopatogenia desta síndrome.

A associação dos casos de EHH (confirmados e suspeitos) com febre alta já havia sido suscitada por Martins e colaboradores (2007) através da observação que os EHH foram 16 vezes mais frequentes entre os lactentes cujos pais ou responsáveis informaram febre alta.

Ocorreram quatro casos de convulsão na coorte do VIGAT (três convulsões febris e uma convulsão afebril), porém, nenhuma delas nos indivíduos que apresentaram o diagnóstico de EHH, não sendo possível estabelecer associação entre estes EAPVs. Dois casos de convulsão (o lactente com convulsão afebril e outro com diagnóstico de convulsão febril) foram inicialmente diagnosticados como convulsão associada ao EHH pelo coordenador local, sendo o diagnóstico de EHH prontamente descartado pelo GRD e CME. Isso reflete a potencial confusão entre o

diagnóstico de EHH e convulsão, em função da variabilidade de apresentação desses dois eventos, principalmente para as convulsões afebris, se não forem aplicadas definições de casos de elevada acurácia, por profissionais experientes na avaliação de EAPV. Na situação controlada para pesquisa do VIGAT, com definição de caso de EHH estabelecida e pessoal treinado (coordenador local), ocorreu este tipo de confusão diagnóstica, imaginemos o que possa ocorrer rotineiramente nas unidades básicas de vacinação e a sua implicância para o sistema de vigilância de EAPV. O mesmo raciocínio é válido para o choro persistente. Foram descritos dois casos de choro persistente no relatório final do VIGAT (Martins e col, 2005), um deles associado ao diagnóstico de EHH, precedendo o quadro de hipotonia e hiporresponsividade, portanto, podendo estar relacionada à fisiopatogenia do EHH, ainda desconhecida. Entretanto, esse diagnóstico de choro persistente não havia sido pensado pelo coordenador local ou pelo GRD, sendo reconhecido apenas pelo CME. O outro caso de choro persistente foi diagnosticado pelo CME e pelo GRD como não associado ao EHH, mas havia sido diagnosticado apenas como EHH pelo coordenador local. O não diagnóstico de choro persistente pelo coordenador local nas duas situações descritas, talvez pelo fato desse EAPV não estar explícito no questionário de avaliação de EAPV do VIGAT, e em um caso pelo GRD, grupo experiente na avaliação de EAPV, reflete a dificuldade do diagnóstico desse evento, que como o EHH é subjetivo e dependente do relato dos responsáveis para preenchimento da sua definição de caso. Além disso, é possível que haja confusão entre os diagnósticos de EHH e choro persistente, em função da fadiga intermitente que acompanha esse último, acarretando um quadro de hipotonia e hiporresponsividade, ou até mesmo, uma possível associação entre esses dois eventos uma vez que a fisiopatogenia de ambos ainda é desconhecida.

### **Reprodutibilidade e validade da definição de caso de EHH do VIGAT**

Por não haver correlação conhecida com alterações laboratoriais ou anatômicas que possam confirmar ou descartar o diagnóstico de EHH, e por ele ser um evento caracterizado por uma síndrome inespecífica, constituída por sinais comuns a outras patologias, o seu diagnóstico é subjetivo e influenciado pela experiência clínica do profissional de saúde que está analisando o caso. A subjetividade do diagnóstico de EHH talvez explique em parte a variedade de definições

de caso existentes, e a variabilidade nas taxas de incidência entre os diversos estudos, prejudicando a comparabilidade entre eles.

A definição de caso de EHH adotada no VIGAT, que foi uma adaptação à existente no momento do início do estudo (Braun et al, 1998), foi aplicada por profissionais de saúde (médicos e enfermeiros, denominados de coordenadores locais) que atuam rotineiramente na avaliação de eventos adversos pós-vacinais, e excetuando o fato de terem sido treinados especificamente para o estudo, representam aquilo que mais se aproxima da realidade das unidades primárias de vacinação. Por isto, a aplicação da definição de caso de EHH adotada na VIGAT por estes profissionais é considerada aqui como uma representação do que ocorreria na avaliação rotineira de eventos adversos pós-vacinação, e conseqüentemente, na notificação e vigilância destes eventos. Como não há correlato laboratorial ou anatômico para o diagnóstico de EHH, ao analisarmos o desempenho desta definição de caso para o diagnóstico de EHH, foi considerado como padrão-ouro o diagnóstico de EHH pelo Comitê de Monitoramento Externo (CME) por ser o grupo envolvido no estudo de maior experiência na avaliação de casos de EHH, portanto, apresentando os fatores intrínsecos descritos acima, tão importantes para o diagnóstico deste evento.

Ao analisarmos o desempenho da definição de caso de EHH, aplicada pelo Coordenador Local, comparando com a aplicação desta mesma definição de caso pelo CME (padrão-ouro), obtivemos o valor preditivo positivo de 0,68 (17/25). Isto é, se o indivíduo foi diagnosticado como EHH pelo coordenador do estudo, que como já dito, representa a maior aproximação da atuação dos profissionais médicos ou enfermeiros que atuam na avaliação de EAPV em uma unidade básica de saúde no MRJ, a probabilidade dele ter sido um caso de EHH, segundo o nosso padrão-ouro, é de 68%. Podemos assim, inferir a definição de caso de EHH adotada no VIGAT, dada a prevalência desses eventos, como de elevadas sensibilidade e especificidade, e conseqüentemente, de elevada validade, justificando o seu uso na rotina de avaliação de casos suspeitos de EHH, considerando as questões controladas para pesquisa do VIGAT (Fletcher, 1999).

A reprodutibilidade da definição de caso do VIGAT foi demonstrada pelos 100% de concordância entre os diagnósticos de GRD e do CME, a partir dos casos avaliados pelo coordenador local, reforçando o seu bom desempenho para o diagnóstico de EHH na coorte do VIGAT.

### **Desempenho da definição de caso de EHH adotada no VIGAT em relação a outras existentes na literatura.**

Podemos também avaliar o desempenho da definição de caso de EHH, comparando o seu diagnóstico de EHH, com os diagnósticos baseados em outras definições de casos, aplicadas nos mesmo indivíduos, com base nas mesmas descrições clínicas.

Com uma concordância razoável ( $kappa = 0,68$ ;  $p = 0,000$ ), a definição de caso adotada no VIGAT (Martins e colaboradores, 2004) foi derivada da definição de caso de Braun (1998), sendo um pouco mais sensível e menos específica, pois não delimita a duração do evento. A definição adotada no VIGAT também não especifica a faixa etária de ocorrência do evento, mas restringiu o estudo a menores de 1 ano de idade. Entretanto, em um contexto geral, por não limitar a faixa etária, essa definição perderia especificidade. Isso não representaria grande problema para fins de vigilância, pois as doses das vacinas relacionadas ao EHH são aplicadas, em sua grande maioria, em menores de 10 anos de idade (faixa etária definida por Braun et al).

A definição de casos adotada no VIGAT é mais específica que a da Brighton de 2004, pois, por apresentar critérios de exclusão, descarta outras causas possíveis para a sintomatologia descrita. Por apresentar, em seu critério de inclusão, a delimitação do tempo de início dos sinais (primeiras 48 horas pós-vacinação) poderia perder em sensibilidade em relação à definição de caso de Brighton. Isso não ocorre, pois é sabido, por relatos anteriores, que a ocorrência de EHH se dá nas primeiras 48 horas após a aplicação da vacina DTP/Hib. A concordância entre elas é razoável, porém com o menor índice de Kappa ( $0,61$ ;  $p = 0,000$ ) de todas as comparações entre definições de caso deste estudo.

Em relação à categorização, se aplicarmos aos casos do VIGAT os níveis de certeza diagnóstica da definição da Brighton de 2004 observaríamos que 3 lactentes com o diagnóstico de EHH descartado pela definição de caso do VIGAT seriam enquadrados nos níveis 2 e 3 de certeza diagnóstica pela definição de caso da Brighton de 2004, o que reflete a maior sensibilidade e menor especificidade dessa definição de caso. Da mesma forma, 3 lactentes com o diagnóstico de EHH descartado pela definição de caso do VIGAT seriam enquadrados nos níveis 2 e 3 de certeza diagnóstica pela definição de caso da Brighton de 2004

A definição de Vermeer (2006) se assemelha à definição de caso de EHH adotada no VIGAT, porém um pouco mais sensível e menos específica ao permitir a inclusão de casos com a tríade incompleta. Isso se refletiu na concordância de  $0,84$ , com índice de  $kappa = 0,66$  ( $p =$

0,000). A definição de caso do VIGAT apresenta critérios de inclusão e exclusão semelhantes à de Vermeer, porém ao utilizar os “graus de certeza diagnóstica”, tende a conferir um aumento da sua especificidade.

A definição de caso de EHH da Brighton de 2007 representa um avanço em especificidade em relação às demais, inclusive a do VIGAT, pois considera a hiporresponsividade como fator mais importante da tríade de sinais, e permite que a ausência de dados sobre a cor da pele ou tônus muscular seja enquadrada no nível 2 (o que seria EHH Indeterminado no VIGAT). O mesmo não ocorre para hiporresponsividade, cuja falta de informação enquadra o caso em nível 3. Entretanto, ao considerarmos o tônus muscular, a definição da Brighton 2007 é mais sensível que a do VIGAT, à custa de perda de especificidade, pois considera o tônus normal como nível 3, o que descartaria o diagnóstico de EHH pelo VIGAT. Isto pode ser devido ao ganho de experiência do grupo que revisou a definição de caso da Brighton ao longo dos anos, demonstrando que a alteração da responsividade seja um fator mais decisivo para a caracterização do quadro de EHH do que a alteração do tônus muscular, visto a dificuldade de percepção deste sinal por indivíduo não profissional de saúde, o que ocorre na maioria dos casos de EHH, em função da fugacidade do quadro.

A concordância entre elas, considerando apenas o diagnóstico positivo ou negativo de EHH foi de 0,92, com índice de  $kappa = 0,92$  ( $p = 0,000$ ), ou seja, elevada e de fato superior às demais, demonstrando a aproximação entre as duas definições de caso.

Ao analisarmos a concordância entre as definições de caso do VIGAT e da Brighton de 2007, considerando os níveis de certeza diagnóstica, observamos uma aproximação dos casos indeterminados do VIGAT para o nível 3 de certeza diagnóstica da Brighton (07), se afastando do nível 1 (como se comportava em relação à definição de 2004), além de uma redução do número de casos que não foram diagnosticados pelo VIGAT mas seriam pela definição da Brighton de 2004 para 2007.

É possível sugerir que, ao longo do tempo, houve uma evolução das definições de caso de EHH, com ganho em especificidade sem grande perda de sensibilidade, muito em função do maior conhecimento da apresentação da síndrome. E consideramos o VIGAT com um estudo de potencial relevância para isto, muito em função da descrição sucinta de cada caso de EHH.

## **Perguntas de triagem para EHH**

Ao falarmos em desempenho da definição de caso de EHH adotada no VIGAT não podemos deixar de considerar que ela foi norteadada por perguntas de triagem, as quais selecionaram os casos a serem submetidos à sua aplicação pelo Coordenador Local, GRD e CME, sucessivamente. E é com a finalidade de discutir o comportamento dessas perguntas que se abre esta sessão.

No VIGAT, os casos suspeitos de EHH encaminhados ao Coordenador Local assim o foram a partir de duas perguntas contidas no questionário (1- “Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) em algum momento ficou sem reagir ou sem prestar atenção quando a senhora/senhor brincava ou falava com ele/a?”; 2- ”Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) em algum momento ficou com braços e pernas molinhos, largados?”) aplicadas pelos entrevistadores aos responsáveis cerca de 3 a 5 dias após a vacinação. A criança que apresentava resposta positiva a pelo menos uma pergunta de triagem era encaminhada imediatamente para avaliação pelo Coordenador Local. Desta forma, foram avaliadas por esse coordenador 323 lactentes, dos quais 25 receberam o diagnóstico de EHH (confirmado, suspeito ou indeterminado).

Essas perguntas de triagem para EHH foram concebidas no VIGAT, com o objetivo de maximizar a sensibilidade, mesmo que à custa da especificidade (Martins e col, 2005). Essa possível perda de especificidade conferida pelas perguntas de triagem seria compensada pela presença de critérios de exclusão na definição de caso do VIGAT, acarretando um aumento em especificidade (Martins e col, 2007).

Nesta dissertação, foi analisado também o desempenho dessas duas perguntas de triagem, cuja combinação teve o VPP de 17/47 (36,2%). Ou seja, se o indivíduo vacinado com DTP/Hib for reavaliado cerca de 3 a 5 dias após a vacinação e apresentar resposta positiva a pelo menos uma das duas perguntas de triagem descritas acima, a probabilidade dele ser um caso de EHH, de acordo com a avaliação do CME (nosso padrão-ouro). E se ele apresentar resposta positiva às duas perguntas de triagem, a probabilidade de ser um caso de EHH se eleva para 55,2% (VPP de 16/29). Como a síndrome do EHH, por definição, apresenta os dois sinais/sintomas contidos nas perguntas de triagem, a combinação “ou uma ou outra” dessas duas perguntas, indicativa do encaminhamento à avaliação pelo coordenador local do estudo, pode ser considerada como um critério de 100% de sensibilidade, sendo uma consideração pré-definida pelo estudo. Coube ao

coordenador local do estudo, e sucessivamente, ao GRD e CME, através da aplicação da definição de caso, principalmente, pelos seus critérios de exclusão, e da experiência profissional de cada um, elevar a especificidade do processo de diagnóstico do EHH, que já havia partido de um critério de elevada sensibilidade.

Assim, estas perguntas de triagem possivelmente teriam um valor relevante se fossem usadas rotineiramente para triagem de possíveis casos de EHH, os quais seriam encaminhados por profissionais treinados que, com base em uma definição de caso padrão, fariam ou não o diagnóstico de EHH, cujo produto final seria notificado ao PNI. De fato, como foi apontada por Freitas (2005), a definição prévia de um evento na ficha de notificação (Anexo IV) em vez dos sinais e sintomas deixa para o notificador, e não para uma equipe de vigilância treinada, confirmar um caso. Através dessa equipe, pelo menos em âmbito nacional, teríamos uma padronização do diagnóstico de EHH, favorecendo a comparabilidade de dados e a detecção de possíveis surtos. Nesse sentido, versões revisadas das fichas de notificação de EAPV já apresentam os itens “palidez e/ou cianose”, “hipotonia” e “redução da resposta a estímulos”, representando um avanço em relação ao modelo anterior (Ministério da Saúde, 1998), onde estava contemplado apenas o EHH, sem relatar os seus sinais clínicos. Essa evolução é importante, pois, se considerarmos toda a dificuldade observada no estudo do VIGAT, mesmo usando uma definição de caso padronizada, aplicada por uma equipe treinada, em vários níveis de avaliação, num estudo de vigilância ativa, imaginemos o que não ocorre no dia-dia das unidades de vacinação, utilizando-se uma ficha de notificação já com o diagnóstico definitivo de EHH, sem a aplicação de uma definição de caso e sem um processo de revisão de diagnóstico. Em função do exposto, é necessário critério na avaliação dos resultados relativos ao EHH apresentados pelos estudos de vigilância passiva, cujos dados foram obtidos a partir desse sistema de notificação. É sabido que critérios sem homogeneidade nas respostas limitam a reprodutibilidade e, conseqüentemente, a acurácia do diagnóstico, afetando a comparabilidade desses estudos, como o de Lemos (2007) e Monteiro (2007), por exemplo.

E o comportamento dessas perguntas de triagem, como pré-seleção para a aplicação da definição de caso de EHH, contribuiu para o entendimento das implicações dessa definição de caso para a vigilância de EAPV, descrita a seguir.

### **Implicações da definição de caso de EHH para a vigilância de eventos adversos associados à vacina contra DTP/Hib.**

A incidência de EHH observada no VIGAT é semelhante à encontrada em outros estudos com a vacina DTP, de metodologia semelhante (Edwards e Decker, 2004; Heijbel H e col, 1997; Cody e col, 1981; Stehr e col, 1998; Greco e col, 1996; Gustafsson e col, 1996; Olin e col, 1997; Simondon e col, 1997), excetuando-se o fato da vacina DTP ter combinada com o componente Hib.

No entanto, como o VIGAT foi um estudo de vigilância ativa, onde uma *coorte* foi vacinada e questionada quanto à ocorrência de eventos adversos, com uma baixa frequência de perda de seguimento (0,8% de entrevista pós-vacinação não realizada), os seus resultados foram diferentes dos observados em estudos realizados a partir de dados obtidos por vigilância passiva de eventos adversos pós-vacinais (Lemos, 2007; Monteiro, 2007; Freitas, 2005).

Lemos (2007), ao analisar os dados obtidos por vigilância passiva, no município do Rio de Janeiro, no período de 2002 a 2005, encontrou um coeficiente de incidência de EHH após vacina DTP/Hib quatro vezes maior que o relacionado à DTP, no período anterior à introdução da Tetravalente (1998 a 2001) o que pode refletir a expectativa da população e dos profissionais de saúde em relação à introdução de uma nova vacina no calendário básico de imunizações. Por outro lado, nesse mesmo estudo, para o mesmo período (2004) e município de realização do VIGAT, foi encontrada uma frequência de EHH pós-DTP/Hib de 1/4644, ou seja, inferior à encontrada no estudo de vigilância ativa (1 caso para 1230 lactentes vacinados) representando a sub-notificação característica dos estudos de vigilância passiva, aliada à dificuldade de diagnóstico de EHH, muitas vezes feito a partir do relato dos pais, por demanda espontânea, sem avaliação por profissionais treinados para tal.

Da mesma forma, Monteiro (2007), em um estudo transversal, a partir de dados notificados e inseridos no SI-EAPV entre 2002 e 2005, avaliou os eventos adversos pós-vacina DTP/Hib em lactentes de todo o Brasil e encontrou resultado semelhante, com um coeficiente de incidência de EHH inferior ao encontrado no VIGAT, isto é, de 1 caso de EHH para 6536 vacinados com DTP/Hib. Observou também que a taxa média de EHH pós-vacina DTP/Hib, mesmo mais baixa que a do VIGAT, duplicou no primeiro ano da sua utilização pelo PNI (2002), em relação ao encontrado para a vacina DTP aplicada simultaneamente à Hib, em período imediatamente anterior (2000-2001).

Freitas FRM (2005), a partir de dados da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância do Estado de São Paulo, obtidos por notificação espontânea, descreveu os eventos adversos à vacina DTP no Estado de São Paulo, no período de 1984 a 2001, em crianças menores de 7 anos de idade. Encontrou um coeficiente de incidência de EHH de 0,4 por 10.000 vacinados, ou seja, bem inferior ao observado no VIGAT, diferença em parte explicada pela faixa etária de observação extensa, considerando ser o EHH mais freqüente entre as primeiras doses da vacina DTP, normalmente aplicadas no primeiro ano de vida.

Respeitando as particularidades metodológicas de cada estudo, a principal diferença nos coeficientes de incidência de EHH entre os estudos descritos acima e o VIGAT estão no fato de terem sido estudos de vigilância passiva, com todas as suas implicações.

Os sistemas de vigilância passiva, apesar do custo-efetividade altamente favorável, estão sujeitos à super ou sub-notificação, possibilidade de viés, indistinção entre eventos causados pelas vacinas e eventos coincidentes, e impossibilidade de determinação da incidência real de eventos adversos pós-vacinais, pois dependem do relato espontâneo de eventos adversos suspeitos. Por outro lado, os sistemas de vigilância ativa, mais exigentes de recursos, propiciam o acompanhamento de indivíduos vacinados, com identificação oportuna de eventos indesejáveis, e conseqüentemente maiores possibilidades de determinação da real incidência de eventos adversos pós-vacinais (Isaacs et al., 2005).

Aliada ao fato da coleta de dados ter sido por vigilância ativa, no VIGAT, o diagnóstico final de cada caso de EHH foi obtido a partir de um processo de avaliação constituído por várias etapas, partindo de um critério de elevado valor preditivo positivo (combinação das perguntas de triagem para EHH, VPP=36,2%), e provavelmente de elevada sensibilidade e baixa especificidade, aplicado por profissionais de saúde de nível médio, com definição do diagnóstico pelo coordenador local, a partir da aplicação de critérios contidos em uma definição de caso padronizada. Entretanto, esse diagnóstico não foi definitivo, mas sim revisto por um grupo formado por especialistas na avaliação de EAPV, em especial EHH, que utilizando a mesma definição de caso, determinava o diagnóstico de EHH, incluindo-o em suas 3 categorias (confirmado, suspeito e indeterminado). Durante o processo de revisão dos casos foi notória a dificuldade em estabelecer um diagnóstico, mesmo utilizando uma única definição de caso, aplicada por um grupo de alta experiência na avaliação desse evento, que foi o nosso padrão-ouro (CME), refletindo a subjetividade do diagnóstico. Além disso, a descrição dos casos apresentada no relatório final do VIGAT (Martins e col, 2005) revela a variabilidade de apresentação do EHH,

o que contribui para o conhecimento do comportamento desse EAPV e, conseqüentemente, para a atuação do SI-EAPV no diagnóstico desta síndrome.

## 8.CONCLUSÕES

- A inclusão da categoria de menor certeza diagnóstica em função da qualidade da informação (EHH indeterminado) não alterou as conclusões relativas às características dos casos de EHH (variáveis demográficas, antecedentes pessoais e familiares, dose da vacina e associação com febre ata) do trabalho original.
- Uma definição de caso de EHH baseada em duas perguntas simples, padronizadas na sua formulação, mostrou bom desempenho na vigilância ativa desta síndrome para a qual não há correlato anatômico ou laboratorial.
- Quando comparada a outras definições de caso de EHH presentes na literatura, a definição de caso de EHH adotada no VIGAT apresentou ganho teórico em especificidade, sem provável perda em sensibilidade, em relação à definição internacional vigente no ano de sua realização (Brighton, 2004), antecipando a evolução das definições de caso de EHH desde então (Vermeer, 2006 e Brighton, 2007).
- Em que pese o progresso que as diferentes abordagens têm propiciado na reprodutibilidade dos casos, o processo de análise dos casos no VIGAT evidenciou as limitações inerentes ao evento na caracterização e diagnóstico diferencial.
- Fica evidente também que os casos de EHH informados pela vigilância de eventos adversos sem o rigor na definição de caso, carecem de comparabilidade e podem justificar variações temporais e espaciais observadas.
- Antes de serem submetidos à definição de caso, os potenciais casos de EHH foram selecionados por perguntas de triagem, cuja combinação apresentou VPP compatível com elevada sensibilidade. Com isso, sugerimos o emprego dessas perguntas na avaliação

inicial dos lactentes que retornam à unidade de vacinação com queixa de EAPV, por demanda ativa ou passiva, como critério de seleção dos casos que deveriam ser encaminhados a um médico ou enfermeiro, ainda no nível local, os quais aplicariam a definição de caso de EHH, com ganho em especificidade através dos critérios de exclusão, notificando os casos suspeitos através dos seus sinais clínicos.

- O diagnóstico de EHH, por ser subjetivo e dependente do relato dos pais/responsáveis, deve ser baseado em uma definição de caso de elevada acurácia, aplicado por uma equipe experiente na avaliação de EAPV, e norteado por perguntas de triagem. E este aprendizado relativo ao EHH pode ser estendido aos outros eventos, também raros e de difícil caracterização, como o choro persistente e, em menor grau, as convulsões.
  
- Mesmo quando utilizada uma definição de caso padrão, aplicada por uma equipe capacitada, em vários estágios de avaliação (coordenador local, GRD e CME), em um estudo de vigilância ativa, observa-se dificuldade no diagnóstico de EHH, chamamos então atenção para a necessidade de uma avaliação criteriosa dos resultados obtidos por estudos de vigilância passiva, em especial para o EHH, sem desmerecer esses estudos que são de suma importância para a vigilância epidemiológica.

Quadro 1: Definições de EHH

Braun, 1998	VIGAT	Brighton, 2004	Vermeer, 2006	Brighton, 2007
<p><u>Critérios de inclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Início súbito de hipotonia, hiporresponsividade, palidez ou cianose.</li> <li>• Idade &lt; 10 anos.</li> <li>• Início do evento dentro de 48 horas após a vacinação.</li> <li>• Duração do evento de 1 minuto a 48 horas.</li> </ul> <p><u>Critérios de exclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Causa conhecida para os sinais acima (Ex: pós-ictal).</li> <li>• Urticária, angioedema ou anafilaxia durante o episódio.</li> <li>• Sono.</li> <li>• Coloração normal da pele durante o episódio</li> </ul>	<p><u>Critérios de inclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Início súbito de hipotonia, hiporresponsividade e cianose ou palidez (ou coloração da pele não observada).</li> <li>• Ocorrência nas primeiras 48 horas pós-vacinação.</li> </ul> <p><u>Critérios de exclusão:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Outra causa conhecida (que não a vacina) para as manifestações acima.</li> <li>• Evidência de anafilaxia, como urticária, sibilos, edema de Quincke e dificuldade respiratória durante o episódio.</li> <li>• Sono normal.</li> <li>• Coloração da pele normal (sem palidez ou cianose) durante o episódio.</li> </ul> <p><u>Graus de certeza diagnóstica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EHH confirmado - caso que preenchia todos os critérios de inclusão e não apresentava nenhum critério de exclusão.</li> <li>• EHH suspeito - caso preenchia todos os critérios de inclusão, não apresentava os critérios de exclusão 2, 3 e 4 mas não havia sido feita investigação clínica de uma explicação alternativa para o episódio (critério de exclusão 1).</li> <li>• EHH indeterminado - informações sugeriam a ocorrência de episódio de hipotonia e hiporresponsividade, mas os dados disponíveis não permitiam concluir sobre sua ocorrência ou não.</li> </ul>	<p><u>Nível 1:</u> Início súbito de hipotonia muscular, hiporresponsividade ou não responsividade e palidez ou cianose.</p> <p><u>Nível 2:</u> Início súbito de dois dos três critérios de inclusão definidos no nível 1.</p> <p><u>Nível 3:</u> Início súbito de dois dos três critérios de inclusão definidos no nível 1 e o terceiro critério é conhecido ausente.</p> <p>Obs: Os casos que não preenchem os critérios acima, deverão ser classificados em categorias adicionais para análise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- relato de EHH sem evidência suficiente para enquadrá-lo na definição de caso;</li> <li>- não caso de EHH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início súbito da tríade (completa ou incompleta):</li> <li>- Palidez e/ou cianose.</li> <li>- Hipotonia muscular (incluir ausência de hipotonia, se tremores ou mioclonias ou hipertonidade estiverem presentes; neste caso, é considerado como um colapso atípico).</li> <li>- Perda da consciência (excluir os episódios sem palidez ou cianose; excluir os episódios sem marcada redução da responsividade; excluir o desmaio em crianças maiores, as pausas respiratórias sem palidez e os quadros com apenas uma muito curta perda da responsividade; excluir, também, se os sintomas fizerem parte de um outro diagnóstico, ex: estado pós-ictal, intoxicação, septicemia, sono, morte, etc.).</li> </ul>	<p><u>Nível 1:</u> Início súbito de hipotonia muscular, hiporresponsividade ou não responsividade e palidez ou cianose.</p> <p><u>Nível 2:</u> Início súbito de hiporresponsividade ou não responsividade e palidez ou cianose, com tônus muscular desconhecido.</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>Início súbito de hipotonia muscular e hiporresponsividade ou não responsividade, com cor da pele desconhecida.</p> <p><u>Nível 3:</u> Início súbito de hiporresponsividade ou não responsividade e palidez ou cianose, com tônus muscular normal.</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>Início súbito de hipotonia muscular e palidez ou cianose, com nível de responsividade desconhecido.</p> <p>Obs: Os casos que não se enquadram minimamente no Nível 3, deverão ser classificados em categorias adicionais para análise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- relato de EHH sem evidência suficiente para enquadrá-lo na definição de caso;</li> <li>- não caso de EHH.</li> </ul>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006; 117: 1444-1447.
2. American Academy of Pediatrics. Vaccine Safety and Contraindications. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27<sup>th</sup> ed.
3. Braun MM, Terracciano G, Salive MF et al. Report of a US Public Health Service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics* 1998; 102 (5).
4. [CDC] Centers for Disease Control and Prevention - Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems. Recommendations from the Guidelines Working Group - United States. *MMWR* 2001; 50 (Nº. RR-13).
5. [CDC] Centers for Disease Control and Prevention - Framework for Evaluating Public Health Surveillance Systems for Early Detection of Outbreaks. Recommendations from the CDC Working Group- United States. *MMWR* 2004; 53 (Nº. RR-05).
6. Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, Davis RL, Barlow EW, Thompson RS et al. Vaccine safety data link project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997; 99 (6): 765 –73.
7. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68 (5) 650-660.

8. Davis RL, Kolczak M, Lewis E, et al. Active Surveillance of Vaccine Safety: A System to Detect Early Signs of Adverse Events. *Epidemiology* 2005; 16: 336-41.
9. Decker Michael D, Edwards Kathryn M. Combination Vaccines. In: Plotkin Stanley A, Orenstein Walter A . Vaccines. 4<sup>th</sup>. ed. Philadelphia, Saunders, 2004, p. 836; p. 847.
10. Edwards K, Decker MD. Pertussis Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004, p. 515.
11. Fernandes GC, Camacho LAB, Carvalho MS. Surveillance system of vaccine adverse events and local data analysis – the experience in middle-sized city in Brazil, 1999-2001. *Vaccine* 2005; 23:2349-53.
12. Fletcher RH, Fletcher SW & Wagner EH. Clinical Epidemiology. The Essentials. Third Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
13. Freitas FRM. Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina DPT e Preditores de Gravidade. Estado de São Paulo 1984-2001. São Paulo, 2005.
14. FUNASA (Fundação Nacional de Saúde). Imunizações – Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: <URL: <http://www.funasa.gov.br/imu/imu01.htm>> [2003 mai 05].
15. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med.* 1996;334:341-8.
16. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med.* 1996;334:349-55.

17. Heijbel H, Ciofi degli Atti M, Harzer E, Liese J, Preziosi MP, Rasmussen F, et al. Hypotonic hyporesponsive episodes in eight pertussis vaccine studies. *Dev Biol Stand.* 1997;89:101-3.
18. Isaacs D, Lawrence G, Boyd I, Ronaldson K, McEwen J. Reporting of adverse events following immunization in Austrália. *J. Paediatr. Child Health* (2005) 41, 163-166.
19. Lemos, MSF. Vigilância de Eventos Adversos após Vacinação contra Difteria, Tétano, Coqueluche e *Haemophilus influenzae* Tipo b no Município do Rio de Janeiro, 1998-2005. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 2007.
20. Martins, RM, Camacho LAB, Lemos C, Noronha T et al. Relatório do estudo de vigilância ativa de eventos adversos associados à vacina DTP/Hib utilizada no Programa Nacional de Imunizações, agosto de 2005.
21. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffe N, Silva MM, Périssé AR, Maia MLS, Homma A. Incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes associated to the combined DTP/Hib vaccine used in Brazilian National Immunizations Program. *J Pediatr (RioJ)* 83 (6):523-8, 2007.
22. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de eventos adversos pós-vacinação*. Brasília; 2007 (em consulta pública).
23. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Programa Nacional de Imunizações: Manual de Normas de Vacinação*. Brasília; 2001. p. 29-30.
24. Monteiro, SAMG. Avaliação dos Eventos Adversos Pós-vacina Tetravalente. Brasil, 2002 – 2005. [Dissertação de Mestrado]. Cuiabá: Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso; 2007.

25. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*. 1997; 350:1569-77.
26. Postila V, Kilpi T. Use of vaccine surveillance data in the evaluation of safety of vaccines. *Vaccine* 2004; 22: 2076-79.
27. Siegel S, Castellan N. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. 2.ed. New York: McGraw-Hill, 1988. p 284-285.
28. Simondon F, Preziosi MP, YamA, Kane CT, Chabirand L, Iteman I, et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*. 1997;15:1606-12.
29. Smeeth L, Rodrigues LC, Hall AJ, Fombonne E, Smith PG. Evaluation of adverse effects of vaccines: the case-control approach. *Vaccine* 2002; 20: 2611-7.
30. Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohé S, Überall M, Laussucq S, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics*. 1998;101(1 Pt 1):1-11.
31. Thacker SB, Berkelman R, L. Surveillance of Medical Technologies. *J Public Health Policy* 1986; 7 (1): 363-76.
32. The Brighton Collaboration HHE Working Group. Hypotonic-Hypo-responsive (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* (2004) 22, 563-568.

33. VAERS Working Group. Hypotonic-Hyporesponsive Episodes Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*. Vol. 106 N°4 October 2000, p. e52.
  
34. Vasconcelos P, Luna E, Galler R, Silva L, Coimbra T, Barros V, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358(9276):91-7.

## ANEXOS

### Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde – FIOCRUZ – SMS/RJ

#### Estudo de vigilância ativa de eventos adversos associados à vacina DTP/HIB utilizada no Programa Nacional de Imunizações

As vacinas representam um grande benefício e as reações que podem ocorrer após sua aplicação são de muito menor frequência e gravidade do que os problemas causados pelas doenças que elas evitam. Entretanto, é importante estudar essas reações para que elas possam ser tratadas de forma mais adequada e, se possível, para melhorar as vacinas.

Este documento tem por objetivo dar à Senhora/Senhor informações sobre uma pesquisa do Ministério da Saúde para medir a frequência de reações mais raras que podem ocorrer após a aplicação da vacina combinada contra difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenzae* do tipo b (chamada vacina Tetravalente) e pedir sua autorização para que seu filho/a participe da pesquisa. As vacinas contra difteria, tétano e coqueluche (vacina tríplice) e a vacina contra *Haemophilus* passaram a ser aplicadas em uma mesma injeção depois que os estudos com essa combinação mostraram boa proteção e segurança. Agora, é preciso verificar se a vacina combinada tem reações tão raras quanto as vacinas aplicadas separadamente. A melhor forma de avaliar isso é verificar os sintomas que aparecerem depois que as crianças tomarem a vacina no Posto de Saúde.

Para participar do estudo é preciso apenas responder a algumas perguntas sobre a saúde da criança que recebeu a vacina Tetravalente. Uma entrevista será feita hoje no próprio Posto de Saúde mas a Senhora/Senhor precisará voltar ao Posto três dias depois para uma segunda entrevista. Se, nos próximos dias, seu filho/a for levado a algum hospital, uma enfermeira ou médico da pesquisa precisará consultar o prontuário do seu filho/a para saber o que aconteceu.

Esta pesquisa está autorizada pelo Posto de Saúde mas, a participação do seu filho/a na pesquisa não tem a ver com o atendimento. Sua colaboração nesta pesquisa é muito importante mas, a Senhora/Senhor pode recusar que seu filho/a participe da pesquisa ou retirá-lo/a da pesquisa a qualquer momento, sem que isso traga qualquer prejuízo ao atendimento que seu filho/a recebe no Posto de Saúde. A Senhora/Senhor tem o direito de pedir outros esclarecimentos sobre esta pesquisa, agora ou mais tarde. Nos Postos de Saúde em que o estudo estiver sendo realizado haverá um responsável pelo estudo para esclarecer qualquer dúvida.

As informações sobre seu filho/a neste estudo serão tratadas com sigilo e os nomes das crianças não serão divulgados em nenhuma hipótese.

Declaro estar ciente das informações deste Termo de Consentimento, entendendo que poderei pedir esclarecimentos a qualquer tempo. Declaro dar meu consentimento para que meu filho/a participe nesta pesquisa, estando ciente de que uma outra cópia deste termo permanecerá arquivada neste posto de vacinação.

Estou ciente de que receberei vale transporte para o retorno à unidade de saúde, caso seja necessário.

Local: \_\_\_\_\_ Data: / /

Nome completo da criança: \_\_\_\_\_

Número de identificação na pesquisa: \_\_\_\_\_

Nome completo do(a) responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do(a) responsável \_\_\_\_\_

Assinatura do(a) Entrevistador(a): \_\_\_\_\_

Nome do(a) Entrevistador(a): \_\_\_\_\_

**Anexo II – Questionário de inclusão na pesquisa**

**Estado** \_\_\_\_\_ **Município** \_\_\_\_\_ **Posto de Saúde** \_\_\_\_\_

***QUESTIONÁRIO DE INCLUSÃO NA PESQUISA***

*Todos os itens devem ser respondidos afirmativamente para que a criança possa ser incluída na pesquisa.*

**1. Idade: menor de 12 meses?** ( ) Sim ( ) Não.

**2. Recebeu ou receberá a vacina DTP/Hib de Bio-Manguinhos em Unidade Pública de Saúde?**  
( ) Sim ( ) Não.

**3. O responsável concorda, após esclarecimento, em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido?** ( ) Sim ( ) Não.

**4. A coleta de informações após a vacinação é viável, levando em conta local de moradia, posse de telefone, etc?** ( ) Sim ( ) Não.

*Nota:* Os “questionários de inclusão na pesquisa” serão arquivados, após preenchimento. Não fazem parte do Formulário de Relato de Casos.

### Anexo III - Formulário de relato de casos (FRC)

1. Estado\_\_\_\_\_ 2. Município\_\_\_\_\_ 3. Posto de Saúde\_\_\_\_\_

4. N°. de identificação na pesquisa\_\_\_\_\_

#### **ESTUDO DE VIGILÂNCIA ATIVA DE EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS À VACINA DTP/Hib UTILIZADA NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES**

#### **FORMULÁRIO DE RELATO DE CASOS**

*Somente deve ser aplicado às crianças **elegíveis** para o estudo, de acordo com critérios de inclusão e exclusão listados abaixo:*

- *Idade: < 12 meses.*
- *Ter recebido a vacina DTP/Hib de Bio-Manguinhos em Unidade Pública de Saúde.*
- *Concordância do responsável com a participação da criança no estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo mesmo.*
- *Identificação pela equipe do estudo de que a coleta de informações sobre Eventos Adversos pós-vacinais é viável, levando em conta local de moradia, posse de telefone, etc.*

**Obs: se a Entrevista 1 for realizada antes da aplicação das vacinas e, por algum motivo a vacina DTP/Hib não for administrada, a criança deverá ser excluída do estudo. A ficha preenchida deverá ser entregue ao coordenador com a anotação do motivo da exclusão.**

## **ENTREVISTA 1**

*Nome do Entrevistador:* \_\_\_\_\_

**5. Data da Entrevista 1:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
dd mm aaaa

**6. Nome da CRIANÇA** \_\_\_\_\_

**7. Nome da MÃE** \_\_\_\_\_

*Nome do INFORMANTE (caso não seja mãe)* \_\_\_\_\_

*Parentesco* \_\_\_\_\_

**8. Endereço:**

(Rua/Av/Estrada) \_\_\_\_\_

Complemento (Aptº, lote, bloco) I I I I I I I I I I I I I I I

Bairro: \_\_\_\_\_ CEP I I I I I I I I I I I I

Telefone: ( I I ) I I I I I I I I I I I I

Ponto de Referência (exemplos: igreja, padaria, etc): \_\_\_\_\_

***Outros dados para contato (opcional):***

*Nome:* \_\_\_\_\_ *Parentesco* \_\_\_\_\_

TEL 1: ( I I ) I I I I I I I I I I I I I

TEL 2 ( I I ) I I I I I I I I I I I I I

**9. Sexo**

- 1 ( ) Masculino
- 2 ( ) Feminino

**10. Data de Nascimento** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
dd mm aaaa

*Antecedentes familiares e pessoais*

11. Os pais, irmãos ou avós da criança já tiveram convulsão ou fazem tratamento para convulsão ?

- 1 ( ) Sim
- 2 ( ) Não
- 3 ( ) Ignorado

**12. Caso sim, qual o parentesco?**

1 ( ) Pai    2 ( ) Irmão/ã    3 ( ) Mãe    4 ( ) Avô/avó

**13. A criança já teve convulsão ?**

1 ( ) Sim                      2 ( ) Não                      3 ( ) Ignorado

*Descrever (quando/número de episódios, tipo, febril/afebril, tratamento – v. Manual de Operações):*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**14. Caso sim, o médico disse qual era a causa da convulsão ?**

1 ( ) Sim                      2 ( ) Não                      3 ( ) Ignorado

*Caso sim, qual foi a causa ?* \_\_\_\_\_

**15. CID** |\_|\_|\_|\_|\_|

**16. Peso ao Nascer** (consultar Cartão da Criança):

                     gramas (Ignorado = 99999)

**17. Comprimento ao Nascer** (**consultar Cartão da Criança**):

         cm (Ignorado = 99)

**18. APGAR no quinto minuto** (**consultar Cartão da Criança**)

         (Ignorado = 99)

**19. A criança já teve alguma reação grave às vacinas que ela tomou antes?**

1 ( ) Sim                      2 ( ) Não                      3 ( ) Ignorado

**20. Qual foi a vacina?**

1 ( ) BCG    2 ( ) Hepatite B    3 ( ) DTP/Hib    4 ( ) VOP    5 ( ) Outra



**31. Vacina contra Poliomielite**

1 ( ) Sim                      2 ( ) Não

**32. Qual foi a dose?**

1 ( ) 1ª. dose 2 ( ) 2ª. dose 3 ( ) 3ª. dose 4 ( ) Outra dose

**33. OUTRAS vacinas aplicadas hoje**

1 ( ) Sim            2 ( ) Não

**34. QUAIS outras?**

1 ( ) BCG 2 ( ) Febre amarela 3 ( ) Tríplice viral (MMR) 4 ( ) Outra(s)

***Informações sobre OUTRAS vacinas aplicadas hoje***

<i>Nome da VACINA</i>			
<i>Horário da aplicação *</i>	<u>  I  I  I  I  I  hs</u>	<u>  I  I  I  I  I  hs</u>	<u>  I  I  I  I  I  hs</u>
<i>Dose</i>	( ) 1ª dose ( ) 2ª dose ( ) 3ª dose ( ) Outra	( ) 1ª dose ( ) 2ª dose ( ) 3ª dose ( ) Outra	( ) 1ª dose ( ) 2ª dose ( ) 3ª dose ( ) Outra

*\* registrar horários da tarde com números maiores que 12*

**35. Algum problema na técnica de aplicação das vacinas administradas hoje?** (informação do profissional da sala de vacina)

1 ( ) Sim                      2 ( ) Não

└─→ *Descrição sumária do problema e vacina envolvida:*

---

---

---

---

## **ENTREVISTA 2 (questionário de triagem pós-vacinação)**

### **A. TIPO DE ENTREVISTA**

36. Entrevista 2 feita através de:

- 1 ( ) Comparecimento do responsável para a Entrevista 2
- 2 ( ) Contato telefônico
- 3 ( ) Visita domiciliar
- 4 ( ) Caso internado
- 5 ( ) Caso de óbito
- 6 ( ) Outro: \_\_\_\_\_
- 7 ( ) Não realizada → Por que? \_\_\_\_\_

### **B. ENTREVISTA 2**

*Obs: deve ser preenchida mesmo em casos hospitalizados ou óbitos*

**37. Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) ficou internado (a) ou em observação em algum hospital?**

- 1( ) Sim → encaminhar para avaliação pelo médico ou enfermeira.
- 2( ) Não

**38. Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) em algum momento ficou sem reagir ou sem prestar atenção quando a senhora/senhor brincava ou falava com ele/a?**

- 1( ) Sim → encaminhar para avaliação pelo médico ou enfermeira.
- 2( ) Não

**39. Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) em algum momento ficou com braços e pernas molinhos, largados?**

- 1( ) Sim → encaminhar para avaliação pelo médico ou enfermeira.
- 2( ) Não

**40. Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) teve convulsão? Convulsão é quando a criança fica desmaiada ou desacordada e com os braços e pernas sacudindo?**

- 1( ) Sim → encaminhar para avaliação pelo médico ou enfermeira.
- 2( ) Não

**41. Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/ criança) teve dificuldade para respirar ?**

- 1( ) Sim → encaminhar para avaliação pelo médico ou enfermeira.
- 2( ) Não

**42. Depois da aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) teve febre?**

1 ( ) Sim                      2 ( ) Não

**43. Em caso afirmativo, a senhora/senhor mediu a temperatura com termômetro?**

1 ( ) Sim    2 ( ) Não

**44. Qual foi a maior temperatura que a criança teve? \_\_\_\_\_ °C**

(se  $\geq 39^\circ\text{C}$  encaminhar para avaliação pelo médico ou enfermeira).

**45. Seu filho (sua filha/a criança) teve algum outro problema depois da aplicação da vacina?**

1 ( ) Sim                      2 ( ) Não

*Qual foi o problema? (Encaminhar para avaliação pelo médico ou enfermeira se relato sugerir algum dos eventos adversos de interesse para o estudo)*

---

---

---

**46. Desde a aplicação da vacina seu filho (sua filha/a criança) tomou algum remédio?**

1 ( ) Sim                      2 ( ) Não

*Em caso afirmativo, qual é o nome do remédio?*

<i>Nome (preferencialmente retirado de receituário ou bula)</i>

*Nome do Entrevistador:* \_\_\_\_\_

*Data:* \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_





*O início dos sintomas foi:*

Súbito     Gradual     Não sabe

*Durante o episódio de hipotonia e hiporresponsividade a pele estava:*

Normal     Cianótica     Pálida     Não sabe

*Durante o episódio de hipotonia e hiporresponsividade a criança estava dormindo normalmente?*

Sim  
 Não  
 Não sabe

*Durante o episódio de hipotonia e hiporresponsividade existiam manifestações sugerindo uma reação alérgica (urticária, dispnéia, sibilos) ?*

Sim  
 Não  
 Não sabe

*Existe a possibilidade de uma causa alternativa para o episódio de hipotonia e hiporresponsividade (como perda de fôlego, aspiração, perda da consciência precedendo o episódio; cardiopatia; intoxicação; outra) ?*

Sim  
 Não  
 Não sabe

*Caso sim na pergunta acima, qual a causa alternativa? \_\_\_\_\_*

---

## **D. RESUMO DO EVENTO ADVERSO**

*Diagnóstico Final (ou sinais e sintomas se não for possível um diagnóstico específico)*

### **47. EHH?**

1 ( ) EHH Confirmado    2 ( ) EHH Suspeito    3 ( ) Indeterminado    4 ( ) NÃO

### **48. Febre $\geq 39^{\circ}$ C (axilar) sem causa aparente/isolada?**

1 ( ) Sim    2 ( ) Não    3 ( ) Não sabe

### **49. Convulsão febril?**

1 ( ) Sim    2 ( ) Não    3 ( ) Não sabe

### **50. Convulsão afebril?**

1 ( ) Sim    2 ( ) Não    3 ( ) Não sabe

**51. Apnéia?**

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 3 ( ) Não sabe

**52. Outro evento adverso grave?**

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 3 ( ) Não sabe

**53. Qual?** \_\_\_\_\_

**54. Início dos sinais/sintomas após vacinação:** \_\_\_\_\_hs \_\_\_\_\_ min

**55. Assistência médica nas primeiras 48 hs**

- 1 ( ) Nenhuma
- 2 ( ) Consulta médica
- 3 ( ) Permanência em Unidade de Saúde para observação
- 4 ( ) Permanência em Unidade de Saúde para tratamento

**56. Tempo de permanência na Unidade de Saúde:** \_\_\_\_\_hs \_\_\_\_\_min

**57. Desfecho**

- 1 ( ) Curado e sem seqüelas
- 2 ( ) Com seqüelas
- 3 ( ) Óbito
- 4 ( ) não resolvido

**58. Duração do evento:** \_\_\_\_\_hs \_\_\_\_\_min

**59. Gravidade**

1 ( ) Grave (permanência em Unidade de Saúde por >12 horas e/ou presença de seqüelas e/ou ocorrência de óbito e/ou colocou a criança em risco de vida)

2 ( ) Não grave

**60. FRC completo?**

1 ( ) Sim 2 ( ) Não

*Nome do avaliador:* \_\_\_\_\_

*Data:*     /     /

**Anexo IV - Ficha de Notificação dos Eventos Adversos Pós-vacinais do Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância Epidemiológica – Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações.**

**Formulário de Notificação e Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinais**

<i>Fonte notificadora (US):</i>		<i>US de Aplicação:</i>				
UF:	Reg:	Município:	Data de notificação:			
<b>Identificação</b>						
Nome:			Data de nascimento: ____/____/____			
CPF do paciente (se disponível):		Nº CNS (se disponível):		Idade:		
Nome da mãe:			Sexo: Masculino    Feminino			
Endereço:			Tel. contato:			
<b>Imunobiológicos aplicados nos últimos 30 dias (não considerar estes limites para BCG e VOP)</b>						
Imunobiológico	Data da aplicação	Dose (1ª, 2ª, 3ª, 4ª, etc.)	Local de aplicação	Via de aplicação	Laboratório	Lote



<p><b>Outras reações de hipersensibilidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chiado ou dificuldade respiratória por broncoespasmo</li> <li>- edema de face ou de glote ou generalizado</li> <li>- urticária</li> <li>- Eritema/exantema</li> </ul> <p style="text-align: right;">Min. / Horas / Dias</p>	<p><b>Disseminação por BCG</b></p> <p>Linfonodos e acometimento de um único órgão Disseminação generalizada acometendo mais de um órgão</p> <p style="text-align: right;">Min. / Horas / Dias</p>
<p><b>Exantemas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Com início entre o 7º e o 21º dia</li> </ul> <p>Especificar características: _____</p> <p style="text-align: right;">Min. / Horas / Dias</p>	<p><b>Outros eventos graves e/ou inusitados</b></p> <p>Incluir um evento que se suspeite estar associado a vacinação e que não tenha sido encontrada outra causa Eventos de interesse clínico que requerem atenção médica e particularmente: 1. óbito; 2. risco de morte (necessidade de intervenção imediata para evitar o óbito); 3. hospitalização (≥ 24hs); 4. seqüela; 5. anomalia congênita</p> <p>Especificar qual: _____</p>
<p><b>Artrite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dor + edema + calor e/ou rubor articular com duração de mais de 24 hs.</li> </ul> <p style="text-align: right;">Min. / Horas / Dias</p>	
<p><b>Doença viscerotrópica aguda</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Febre</li> <li>- Hipotensão ou choque</li> <li>- icterícia</li> </ul> <p>complementar com resultados de exames laboratoriais</p> <p style="text-align: right;">Min. / Horas / Dias</p>	
<p><b>Evolução do caso na ocasião da notificação:</b></p> <p style="text-align: center;">Cura sem seqüelas      Cura com seqüelas      Óbito      Perda de acompanhamento      Pendente</p>	
<p><b>Procurou cuidados médicos (Emergência, posto de saúde, outros) :</b>      Sim      Não</p>	
<p><b>Hospitalização por causa do evento:</b>      Sim      Não</p>	<p><b>Duração (dias):</b> _____</p> <p><b>Data da admissão:</b> _____ / _____ / _____</p>
<p><b>Medicação em uso:</b></p> <p>(excluir as usadas para tratamento do evento)</p>	<p><b>Antecedentes patológicos:</b> (Incluir história médica relevante , doenças pré-existentes)</p>
<p><b>Informação suplementar (descrever o evento)</b></p>	

Encerramento do caso: Com evidência de causalidade (evidência laboratorial e/ou plausibilidade, descartadas outras hipóteses) Investigação não permite estabelecer causalidade (associação temporal) Investigação em andamento  Descartado	
Conduta frente ao esquema vacinal: Esquema completo Esquema mantido Esquema mantido com precaução (ambiente hospitalar) Contra-indicado sem substituição Contra-indicado com substituição	
Responsável pela Notificação: Tel.: ( ) _____	Assinatura: