

## Uso de registro informatizado de imunização na vigilância de eventos adversos pós-vacina

Ana Paula Sayuri Sato<sup>I</sup>, Vinícius Leati de Rossi Ferreira<sup>I</sup>, Márcia de Cantuária Tauil<sup>I</sup>, Laura Cunha Rodrigues<sup>II</sup>, Mariana Bernardes Barros<sup>I</sup>, Edmar Martineli<sup>III</sup>, Ângela Aparecida Costa<sup>IV</sup>, Marta Inenami<sup>IV</sup>, Eliseu Alves Waldman<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Epidemiologia. São Paulo, SP, Brasil

<sup>II</sup> Faculty of Epidemiology and Population Health. London School of Hygiene and Tropical Medicine. London, UK

<sup>III</sup> Universidade de São Paulo. Centro de Tecnologia da Informação de São Carlos. São Carlos, SP, Brasil

<sup>IV</sup> Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Serviço Especial de Saúde de Araraquara. Araraquara, SP, Brasil

### RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever os eventos adversos pós-vacina ocorridos em crianças com até dois anos de idade e analisar a tendência desses eventos, entre 2000 e 2013, em Araraquara, SP, Brasil.

**MÉTODOS:** Estudo descritivo com dados da vigilância passiva de eventos adversos pós-vacina, disponíveis no registro informatizado de imunização do prontuário eletrônico do serviço municipal de saúde (Sistema Juarez). As variáveis de estudo foram: idade, sexo, vacina, dose, manifestações clínicas e hospitalização. As taxas foram estimadas tomando-se os casos de eventos adversos pós-vacina como numerador e as doses aplicadas, como denominador. Estimou-se a sensibilidade da vigilância de eventos adversos pós-vacina aplicando-se o método proposto pelo *Centers for Disease Control and Prevention*. Para análise de tendência utilizou-se a regressão de Prais-Winsten, considerando o nível de significância de 5,0%.

**RESULTADOS:** A taxa anual média de eventos adversos pós-vacina foi de 11,3/10.000 doses aplicadas, porém, sem tendência no período estudado ( $p = 0,491$ ). Houve predomínio de casos após a primeira dose (41,7%) e entre menores de um ano de idade (72,6%). As vacinas com componente *pertussis*, de febre amarela e de sarampo-caxumba-rubéola foram as mais reatogênicas. Destacou-se a frequência de episódio hipotônico hiporresponsivo e convulsão, com taxas de 4,1/10.000 e 1,5/10.000 doses de vacinas com componente *pertussis*, respectivamente, mais elevadas na primeira dose; 60,0% dos casos apresentaram sintomas nas primeiras 24 horas após a vacinação e 18,6% apresentaram-se após 96 horas. A sensibilidade da vigilância foi estimada em 71,9% e 78,9% para episódio hipotônico hiporresponsivo e convulsão, respectivamente.

**CONCLUSÕES:** O sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacina com base no registro informatizado de imunização mostrou-se útil e dotado de elevada sensibilidade para descrever o perfil de segurança das vacinas em um município de médio porte. Adicionalmente, a expressiva ampliação, na última década, das vacinas incluídas no esquema básico de vacinação na infância não alterou o elevado padrão de segurança do Programa Nacional de Imunizações.

**DESCRITORES:** Vacinas, efeitos adversos. Registros Eletrônicos de Saúde, utilização. Programas de Imunização. Vigilância Epidemiológica.

#### Correspondência:

Ana Paula Sayuri Sato  
Departamento de Epidemiologia –  
FSP/USP  
Av. Dr. Arnaldo, 715  
01246-904 São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: sah@usp.br

Recebido: 21 out 2016

Aprovado: 12 jan 2017

**Como citar:** Sato APS, Ferreira VLR, Tauil MC, Rodrigues LC, Barros MB, Martineli E, et al. Uso de registro informatizado de imunização na vigilância de eventos adversos pós-vacina. Rev Saude Publica. 2018;52:4.

**Copyright:** Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



## INTRODUÇÃO

As ações de vacinação junto ao Programa Nacional de Imunização (PNI) têm contribuído para redução expressiva da carga de doenças imunopreveníveis no Brasil<sup>8</sup>. À medida que a percepção de risco dessas doenças diminui em função de programas bem-sucedidos de imunização, a percepção de risco de eventos adversos pós-vacina (EAPV) pode aumentar, diminuindo a adesão à vacinação e, conseqüentemente, criando condições para o ressurgimento de doenças já controladas<sup>4</sup>.

Em 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu um amplo sistema de vigilância para garantir a segurança das vacinas aplicadas em programas nacionais de imunizações<sup>22</sup>. No Brasil, o estado de São Paulo avalia os EAPV desde 1984, iniciativa que se tornou nacional em 1998 com a implementação do sistema passivo de vigilância de EAPV pelo PNI. A vigilância de EAPV tem o objetivo de corrigir erros programáticos, identificar a existência de lotes específicos mais reatogênicos, investigar eventos raros ou desconhecidos, e estudar fatores associados, com o intuito de manter a confiança da população no programa de imunização<sup>22</sup>.

Atualmente, está em processo de implantação no Brasil o Sistema de Informação do PNI (SI-PNI), uma base de dados individuais de vacinação que agrega também o Sistema de Informação de EAPV (SI-EAPV), com registro *on-line* de notificação, investigação, conduta e classificação final desses eventos.

Desde 1987, o município de Araraquara (SP) possui, por iniciativa do Serviço Especial de Saúde de Araraquara (SESA) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e apoio técnico do Centro de Tecnologia da Informação de São Carlos (CeTI-SC), um registro informatizado de imunização (RII), por meio do qual são armazenados dados individuais de vacinação e notificações de EAPV. Esse RII é um dos componentes do prontuário eletrônico denominado Sistema Juarez e o primeiro RII do Brasil; porém, apesar das quase três décadas de uso, foi objeto de poucas publicações. Sua avaliação é útil para fornecer subsídios a outros RII municipais que desenvolvem iniciativas semelhantes, bem como para o SI-EAPV do PNI.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo descrever os EAPV em crianças com idade  $\leq 24$  meses e analisar sua tendência, no município de Araraquara, no período de 2000 a 2013, utilizando o RII do Sistema Juarez.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo com foco na análise da frequência e distribuição dos casos notificados e confirmados ao sistema de vigilância passiva de EAPV, em crianças com até 24 meses de idade, residentes no município de Araraquara, SP, abrangendo o período de 2000 a 2013, e de uma análise de tendência.

O município de Araraquara conta com uma população de cerca de 210.000 habitantes, com aproximadamente 3.000 nascidos vivos por ano, 97,2% de sua população é urbana e o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal é de 0,815. Em relação aos equipamentos de saúde, Araraquara conta com 11 unidades primárias de saúde tradicionais, 16 unidades com Estratégia Saúde da Família (cobertura de cerca de 40,0% da população), três hospitais gerais, dois prontos-socorros, um hospital psiquiátrico e um ambulatório de especialidades. O município tem um programa de vacinação bem-sucedido e conta com altas coberturas vacinais, de forma que as doenças imunopreveníveis estão controladas desde a década de 1990<sup>a</sup>.

O SESA é responsável pela gestão do prontuário eletrônico do sistema municipal de saúde (Sistema Juarez), que inclui como um dos seus componentes o RII, por meio do qual é possível identificar indivíduos com esquema de vacinação atrasado e, assim, convocá-los para atualizá-lo. O RII do Sistema Juarez é utilizado por todos os serviços de saúde de Araraquara, com acesso online desde 2012, de forma que permite que os profissionais de saúde verifiquem e registrem as ações de vacinação, incluindo notificações de EAPV, em

<sup>a</sup>Ministério da Saúde (BR). Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações –SI-PNI. Brasília (DF); s.d. [citado 6 jan 2016]. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/>

tempo real. No período anterior à 2012, os registros de EAPV eram realizados exclusivamente pela equipe (enfermeiros, técnicos de enfermagem e administrativos) do SESA. Atualmente, o SESA ainda recebe, verifica e armazena todas as fichas de notificação de EAPV do município de Araraquara e registra a notificação no Sistema Juarez, sempre que esse procedimento não for feito pela unidade de atendimento.

Os dados desta pesquisa foram coletados do sistema de vigilância passiva de EAPV do município de Araraquara, SP, e estão disponíveis na base de dados do Sistema Juarez (data de nascimento, sexo, data da vacinação, data de início dos sintomas, vacina e dose). Os dados sobre manifestações clínicas e hospitalização só constavam nas fichas de notificação de EAPV, que foram buscadas a fim de complementar informações ausentes na base de dados do Sistema Juarez.

Para a confirmação de casos, a vigilância municipal de EAPV observou os critérios específicos para cada tipo de evento estabelecidos em documento técnico do PNI – Ministério da Saúde<sup>b</sup>. Os EAPV graves eram avaliados e confirmados por um médico do SESA e, os demais, por profissionais da rede de serviços de saúde do município.

Neste estudo, após a análise das fichas de notificação, os casos confirmados de EAPV foram classificados como eventos com manifestações locais ou sistêmicas. Na ocorrência da notificação de mais de um EAPV para a mesma criança e dose de vacina, consideraram-se como um único caso com dois ou menos eventos.

As vacinas utilizadas durante o período estudado, em geral, tiveram a mesma procedência, sendo a maioria produzidas no Brasil pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos – Fiocruz (difteria, tétano e coqueluche de células inteiras [DTPw], *Haemophilus influenzae b*, tetravalente, febre amarela, pneumocócica 10 valente, poliomielite oral e inativada, rotavírus e sarampo, caxumba e rubéola [SCR]), Instituto Butantan (DTPw, hepatite B e influenza) e Fundação Ataulpho de Paiva (BCG). A vacina de febre amarela é composta por vírus vivo atenuado da febre amarela da cepa 17D ou equivalente, cultivado em ovos embrionados de galinha. As vacinas mais recentemente introduzidas no calendário nacional seguem os processos de transferência de tecnologia.

Para a estimativa da sensibilidade da vigilância de EAPV de Araraquara, utilizou-se o método proposto pelos *Centers for Disease Control and Prevention*<sup>3</sup>. Com tal finalidade, tomaram-se as taxas de episódios hipotônicos hiporresponsivos e de convulsão após vacina com componente *pertussis* calculadas no presente estudo, comparando-as com as obtidas pelo estudo de Martins et al.<sup>18</sup>, o qual foi considerado como referência para essa comparação (padrão ouro). O referido estudo<sup>18</sup> estimou a incidência desses eventos por meio de uma vigilância ativa de 21.064 crianças, nas 48 horas após a aplicação da vacina de difteria, tétano, coqueluche de células inteiras e *Haemophilus influenzae* tipo b em centros de saúde na cidade do Rio de Janeiro. Martins et al.<sup>18</sup> utilizaram vacina da mesma procedência daquela aplicada em Araraquara no período deste estudo.

Os dados foram inseridos no banco de dados e posteriormente analisados utilizando o software Stata 13. Estimaram-se taxas de EAPV tomando-se os casos de eventos adversos como numerador e o número de doses aplicadas de vacina como denominador. Estimou-se também a razão entre o número de doses aplicadas e a ocorrência de um caso, pela divisão do número de doses pelo número de casos de EAPV.

A análise de tendência das taxas de EAPV foi realizada por meio de modelo de regressão linear para séries temporais com método de Prais-Winsten, a fim de minimizar a autocorrelação de primeira ordem dos resíduos<sup>1</sup>. A variável dependente foi a taxa de casos de EAPV, e a variável independente foi o ano calendário. Considerou-se um nível de significância de 5% e realizou-se a análise de resíduos para verificação da adequação do modelo final.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Processo 29516814.1.0000.5421), conforme as recomendações da Resolução 466 de 2012 – Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos.

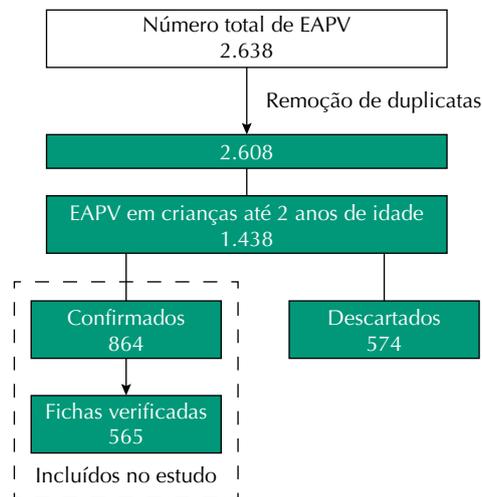
<sup>b</sup> Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3. ed. Brasília (DF); 2014.

## RESULTADOS

De 2000 a 2013, foram registradas no Sistema Juarez 42.735 crianças residentes em Araraquara, com média de 3.025 nascimentos por ano. Nesse período, foram aplicadas 763.548 doses de vacinas. O número de doses aplicadas, por ano, em crianças com até 24 meses de idade variou de 40.611 em 2007 a 77.247 em 2011.

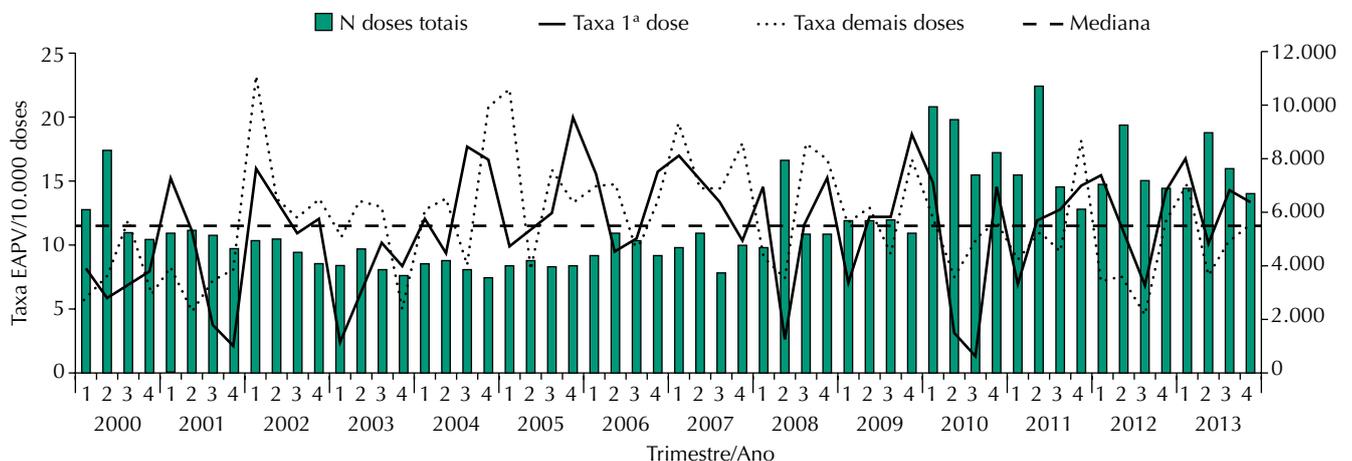
A Figura 1 apresenta o esquema da seleção dos casos de EAPV registrados no Sistema Juarez e incluídos neste estudo. Identificamos 2.638 notificações no período de 2000 a 2013 e, após análise de consistência do banco de dados (remoção de duplicatas), foram consideradas 2.608 notificações entre pessoas de todas as faixas etárias. Em crianças com até 24 meses de idade, foram encontradas 1.438 notificações, sendo 864 (60,1%) casos confirmados (taxa anual média de 11,3/10.000 doses de qualquer vacina, sem tendência –  $p = 0,491$ ), com 54,0% dos casos ocorridos no sexo masculino e 72,6%, em crianças menores de 12 meses de idade. Dos casos confirmados, 360 (41,7%) ocorreram após a primeira dose da vacina.

A Figura 2 apresenta a distribuição por trimestre/ano do número de doses aplicadas e taxas de casos de EAPV por 10.000 doses, especificando se a mesma referia-se à primeira dose ou às demais doses aplicadas. De forma geral, o segundo trimestre de cada ano é aquele com



EAPV: eventos adversos pós-vacina

**Figura 1.** Esquema da seleção dos casos de EAPV registrados no Sistema Juarez e incluídos no estudo. Araraquara, SP, 2000 a 2013.



EAPV: eventos adversos pós-vacina

**Figura 2.** Distribuição do número de doses aplicadas e taxas de casos de EAPV na 1ª dose e demais doses por 10.000, segundo trimestre/ano de ocorrência em crianças com até 24 meses de idade. Araraquara, SP, 2000 a 2013. (n = 864)

o maior número de doses aplicadas. Verificou-se tendência crescente do número de doses aplicadas ( $p = 0,041$ ), especialmente a partir de 2010, ano em que houve a introdução de duas novas vacinas de rotina (vacina conjugada contra o meningococo C e vacina pneumocócica 10 valente) e da vacina de campanha de influenza. As taxas de casos de EAPV tanto para as primeiras doses quanto para as demais doses apresentaram variação sazonal.

Para 565/864 (65,4%) casos de EAPV, foi possível encontrar as fichas de notificação, as quais foram analisadas manualmente, com foco em informações relativas às manifestações clínicas e hospitalizações dos casos. Não houve diferença da distribuição de sexo e idade entre aquelas com e sem ficha verificada. Os 565 casos com fichas analisadas apresentaram 1.251 manifestações clínicas (mediana = 2 manifestações por caso), sendo 419 (33,5%) locais e 832 (66,5%) sistêmicas.

Em relação às vacinas mais frequentemente associadas aos casos de EAPV, destacaram-se as seguintes: as que possuem o componente *pertussis* de células inteiras (DTPw, DTPw-Hib [tetravalente] e DTPw-Hib-Hepatite B [pentavalente]), com taxa de aproximadamente 25/10.000 doses; a vacina de febre amarela, com taxa em torno de 6,9/10.000 doses; a vacina SCR, com taxa de aproximadamente 11,1/10.000 doses; e a combinação dessa última com a vacina de varicela, com taxa de aproximadamente 14,1 por 10.000 doses (Tabela 1).

Entre os 14 casos de EAPV de febre amarela, 13 (92,8%) ocorreram em crianças com até 12 meses de idade. As principais manifestações clínicas foram febre, exantema e hipersensibilidade, e não houve internação. Em relação à vacina SCR, foram notificados 53 casos de EAPV, dos quais 50 (94,3%) ocorreram em crianças com idade entre 12 e 24 meses e 51 (96,2%), em crianças primovacinadas. Desses 53 casos, 25 (47,2%) apresentaram exantema, 20 (37,7%) parotidite, 27 (50,9%) febre e seis (11,3%) adenopatia (dados não apresentados em tabelas), ressaltando-se que um único caso pode ter apresentado mais de um evento.

**Tabela 1.** Distribuição de casos de EAPV, número de doses aplicadas, número de doses por caso e taxa por 10.000 doses, segundo vacina e via de administração, em crianças com até 24 meses de idade. Araraquara, SP, 2000 a 2013. (n = 565)

Variável	Número de casos de EAPV	Total de doses	Número de doses por caso	Taxa por 10.000 doses
<b>Vacina</b>				
BCG	41	42.767	1.043	9,6
Hepatite B	25	120.819	4.833	2,1
DTPw-Hib e Pentavalente <sup>a</sup>	252	102.689	407	24,5
DTPw	161	62.980	391	25,6
Pneumo 10/13V	28	45.903	1.639	6,1
Meningo C/ACW	17	36.289	2.135	4,7
VIP <sup>b</sup>	7	8.634	1.233	8,1
VOP <sup>c</sup>	47	158.367	3.369	3,0
Rotavírus	38	42.974	1.131	8,8
SCR	53	47.718	900	11,1
Tetraviral <sup>d</sup>	1	711	711	14,1
Influenza	15	26.152	1.743	5,7
Febre amarela	14	20.170	1.441	6,9
<b>Via de administração<sup>e</sup></b>				
Intramuscular	505	403.466	799	12,5
Intradérmica	41	42.767	1.043	9,6
Subcutânea	68	68.599	1.009	9,9
Oral	85	201.341	2.369	4,2

<sup>a</sup> DTPw-Hib ou tetravalente: difteria-tétano e coqueluche de células inteiras e *Haemophilus influenzae b*. Pentavalente: difteria-tétano e coqueluche de células inteiras e *Haemophilus influenzae b* e Hepatite B.

<sup>b</sup> VIP: vacina de vírus inativado contra a poliomielite.

<sup>c</sup> VOP: vacina de vírus atenuado contra a poliomielite.

<sup>d</sup> Tetraviral: sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

<sup>e</sup> Um mesmo indivíduo pode ter mais de uma vacina associada ao EAPV.

Entre as manifestações clínicas, as reações locais foram frequentes em todas as vacinas, com taxa global de 5,5/10.000 doses, incluindo todas as vacinas (1:1.825 doses), variando de 12,0/10.000 doses de vacinas com componente *pertussis* a 1,0/10.000 doses de vacina febre amarela. A dor (2,5/10.000 doses) e o nódulo (2,1/10.000 doses) foram as reações locais mais frequentes (Tabela 2).

Entre as reações sistêmicas, destacam-se: a febre (taxa de 4,5/10.000 doses, incluindo todas as vacinas); o episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH) (taxa de 4,1/10.000 doses de vacinas com componente *pertussis*); e a parotidite (taxa de 4,2/10.000 doses de vacina de sarampo-caxumba-rubéola). A taxa de convulsão foi de 1,5/10.000 doses de vacina com componente *pertussis* e a taxa de hospitalização foi de 0,2/10.000 doses, incluindo todas as vacinas (16 crianças), associadas principalmente a EHH e convulsão (Tabela 2).

Em relação à ocorrência de EHH (n = 67), não houve diferença segundo o sexo. Crianças com menos de 12 meses de idade apresentaram maior frequência (n = 54; 80,6%), principalmente após a primeira dose da vacina com componente *pertussis* (n = 29; 43,3%). As convulsões

**Tabela 2.** Manifestações clínicas (n = 1.251<sup>a</sup>) e hospitalização dos eventos adversos pós-vacina, número de doses por evento e taxa por 10.000 doses, em crianças com até 24 meses de idade. Araraquara, SP, 2000 a 2013.

Manifestações clínicas/Hospitalização	Número de eventos	Número de doses por evento	Taxa por 10.000 doses <sup>b</sup>
<b>Local</b>			
Dor	189	4.040	2,5
Nódulo	163	4.684	2,1
Abscesso	33	23.138	0,4
Linfadenite	33	23.138	0,4
Úlcera	1	763.548	0,1
<b>Sistêmica</b>			
Cefaleia	1	763.548	0,1
Náusea	10	76.355	0,1
Diarreia	23	33.198	0,3
Vômito	54	14.140	0,7
Cianose	27	28.280	0,4
Mal-estar	23	33.198	0,3
Irritabilidade	102	7.486	1,3
Sonolência	44	17.353	0,6
Mialgia	7	109.078	0,1
Exantema	46	16.599	0,6
Icterícia	1	763.548	0,1
Parotidite	20	38.177	0,3
Febre	344	2.220	4,5
< 38°C	51	14.971	0,7
38F39,4°C	196	3.896	2,6
≥ 39,5°C	68	11.229	0,9
Episódio hipotônico hiporresponsivo	67	11.396	0,9
Adenoidite	18	42.419	0,2
Artralgia	1	763.548	0,1
Hipersensibilidade	11	69.413	0,1
Convulsão	25	30.542	0,3
Perda de consciência	6	127.258	0,1
Mielite	1	763.548	0,1
Paresia	1	763.548	0,1
Hospitalização	16	47.722	0,2

<sup>a</sup> Os 565 casos para os quais dispúnhamos de informação apresentaram 1.251 tipos de manifestação clínica.

<sup>b</sup> Taxa de EAPV para dose de qualquer vacina.

**Tabela 3.** Distribuição de eventos hipotônicos hiporresponsivos e convulsões em crianças com até 24 meses de vida que receberam vacinas com componente *pertussis*, de acordo com sexo, idade, dose aplicada e hospitalização. Araraquara, SP, 2000 a 2013.

Variável	EHH			Convulsões		
	n (%)	Taxa por 10.000 doses*	Doses por evento	n (%)	Taxa por 10.000 doses*	Doses por evento
Sexo						
Masculino	33 (49,3)	3,9	2.530	17 (68,0)	2,0	4.911
Feminino	34 (50,7)	4,1	2.418	8 (32,0)	1,0	10.274
Idade						
< 12 meses	54 (80,6)	4,3	2.320	25 (100)	2,0	5.011
12 - 24 meses	13 (19,4)	3,2	3.106	0 (0)	-	-
Mediana	4 meses			4 meses		
Dose aplicada						
1ª dose	29 (43,3)	6,9	1.451	2 (8,0)	0,5	21.041
2ª dose	16 (23,9)	3,8	2.634	7 (28,0)	1,7	6.020
3ª dose	13 (19,4)	3,1	3.218	7 (28,0)	1,7	5.977
1º reforço	9 (13,4)	2,3	4.400	9 (36,0)	2,3	4.400
Hospitalização	7 (10,5)	0,4	23.667	8 (32,0)	0,5	20.709
Total	67	4,1	2.473	25	1,5	6.626

EHH: episódio hipotônico hiporresponsivo

\* Taxa de EAPV para dose de vacinas com componente *pertussis* (n total de doses = 165.669; n masculino = 83.477; n feminino = 82.192; n < 12 meses = 125.291; n 12|-| 24 meses = 40.378; n 1ª dose = 42.082; n 2ª dose = 42.143; n 3ª dose = 41.839; n 1º reforço = 39.605).

(n = 25) foram mais frequentes em crianças do sexo masculino e após vacina com componente *pertussis* e primeiro reforço com DTPw, e oito (32,0%) casos foram hospitalizados. As medianas da idade de ocorrência para ambos os eventos foram de quatro meses (Tabela 3).

Para estimar a sensibilidade da vigilância de EAPV de Araraquara, compararam-se as taxas de EHH e convulsão (5,7/10.000 e 1,9/10.000 doses de vacina tetravalente, respectivamente) observadas em pesquisa publicada por Martins et al.<sup>18</sup> com as taxas identificadas no presente estudo (4,1/10.000 e 1,5/10.000 doses de vacina com componente *pertussis*). Assim, a sensibilidade encontrada foi de 71,9% para EHH e 78,9% para convulsões.

Em relação ao tempo até o início dos primeiros sintomas, foram encontrados 540 casos com essa informação, dos quais 60,0% (n = 324) apresentaram sinais e sintomas nas primeiras 24 horas após a vacinação. Nos casos de EHH e convulsão, essa proporção subiu para 82,0%. Os casos de EAPV tardios, ou seja, aqueles ocorridos após 96 horas da vacinação, representaram 18,6% (n = 100) do total estudado, com destaque para eventos após vacina SCR (n = 31), BCG (n = 28) e tetravalente (DTPw-Hib) (n = 11) (dados não apresentados em tabelas).

## DISCUSSÃO

Os RII são utilizados há décadas por programas nacionais de imunização de países desenvolvidos que se tornaram muito complexos em virtude da diversidade de vacinas e de esquemas adotados na rotina<sup>4,5</sup>. Nesses países, os RII constituem um importante instrumento para a promoção de coberturas vacinais elevadas e homogêneas, assim como para o monitoramento da segurança dos imunobiológicos<sup>2,22</sup>.

Este estudo, até onde é de nosso conhecimento, é o primeiro feito no Brasil analisando dados de um RII para a descrição de EAPV. Ele é especialmente oportuno, pois traz resultados que podem oferecer subsídios para a proposta atual de implantação, pelo PNI, de um RII articulado com um sistema de informação para EAPV.

Vários de seus resultados são relevantes, entre eles, o aumento expressivo de doses aplicadas decorrente da rápida ampliação dos tipos de vacinas incluídas no esquema básico de vacinação, inclusive na forma combinada<sup>8</sup>. Por outro lado, a estabilidade das taxas de casos de EAPV,

verificada no período, sugere que a maior complexidade alcançada pelo PNI, resultante das mudanças do esquema básico de imunização, não alterou o perfil de segurança das vacinas incluídas no calendário do PNI.

Um resultado interessante é a clara variação sazonal das taxas de casos de EAPV encontrada neste estudo. Vale salientar que ela não decorre do uso de lotes de vacinas mais reatogênicos, pois não identificamos alteração das taxas anuais médias de EAPV. Na verdade, ela reflete a elevação brusca do número de doses aplicadas em campanhas anuais de vacinação (como a de poliomielite e de influenza, esta última a partir de 2010) ou específicas (como a campanha de seguimento do sarampo em 2000), determinando, conseqüentemente, uma concentração maior do número de EAPV no tempo. Comportamento semelhante tem sido encontrado em vários estudos, inclusive alguns realizados no Brasil<sup>9,11,12</sup>. Esse aumento de EAPV em um curto intervalo de tempo, geralmente cria um alerta aos profissionais de saúde, elevando a sensibilidade da vigilância<sup>22</sup>.

Este estudo mostrou também o predomínio de EAPV no primeiro ano de vida e taxas mais elevadas de EAPV associadas às vacinas com componente *pertussis* de células inteiras, vacina SCR e vacina da febre amarela. Tais resultados são consistentes com a literatura, que indica maior frequência de EHH e de convulsão após a administração do componente *pertussis*, de parotidite pós-vacina de sarampo-caxumba-rubéola e de reações como febre e exantema pós-vacina da febre amarela<sup>10,13,15,18</sup>. Por sua vez, considerando que o risco de EAPV é mais elevado na primeira dose<sup>6,13,18</sup> e que a aplicação da maioria das vacinas concentra-se nos primeiros meses de vida, explica-se o predomínio de EAPV nesse grupo etário.

Um dado importante foi a elevada sensibilidade da vigilância de EAPV de Araraquara, situando-se em 71,9% para EHH e 78,9% para convulsão. Um estudo de abrangência nacional que realizou essa avaliação, considerando o mesmo estudo como “padrão ouro”<sup>18</sup>, encontrou sensibilidade média de 22,3% e 31,6% para EHH e convulsão, respectivamente, com elevada variação entre os estados (cerca de 3,0% a 100,0% para EHH e 5,0% a 90,0% para convulsões)<sup>19</sup>. Dessa forma, mostra-se a potencialidade do RII do Sistema Juarez na vigilância de EAPV.

O fato de o sistema passivo de vigilância de EAPV utilizar como fonte o RII compensa em parte as desvantagens próprias desse tipo de vigilância. Além de dispor de numerador e denominador mais precisos para as estimativas de incidência dos EAPV, o RII dispõe de informações sobre o histórico anterior de vacinação da criança e de exposições simultâneas a múltiplas vacinas<sup>22</sup>. Ademais, o RII permite a descrição mais acurada dos EAPV por registrar a data de início dos sintomas, possibilitando a identificação de EAPV tardios. Por sua vez, é possível avaliar a indicação ou não da revacinação de indivíduos que apresentaram EAPV na primeira dose.

Uma vantagem adicional do uso do RII é a possibilidade de implantação de sistemas ativos de vigilância quando o RII é articulado a um prontuário eletrônico<sup>5,14</sup>, à semelhança do *Vaccine Safety Datalink* dos EUA<sup>23</sup>, ou, ainda, de definição e detecção de EAPV sentinelas<sup>7</sup>. Além disso, os RII podem ser usados na geração de hipóteses em estudos epidemiológicos e na articulação com outras bases de dados<sup>2,5,16,17,20,21</sup>.

Este estudo apresenta limitações em relação ao uso de dados secundários; porém, consideramos essa ferramenta uma forma viável de captação da quantidade de informações necessárias para avaliação de uma série temporal de dados nominais de vacinação de crianças em um curto período de tempo. Ademais, como o registro de EAPV no RII do Sistema Juarez ainda é recente, pode ocorrer aprimoramento da disponibilidade dos dados no sistema, como daqueles referentes às manifestações clínicas que precisaram ser buscados nas fichas de notificação no serviço de saúde. Entretanto, o sistema apresentou boa sensibilidade na vigilância de EAPV e os resultados são consistentes com a literatura.

Conclui-se que não houve alteração do perfil de segurança das vacinas do esquema básico durante o período de 2000 a 2013. Este estudo descreve o uso de RII para uma melhor avaliação de EAPV em um município de médio porte, destacando as suas potencialidades na vigilância desses eventos. Essas informações são relevantes para a contínua atualização de normas de

vacinação a fim de garantir a segurança e confiabilidade do PNI, além de ampliar o acervo acadêmico sobre o assunto. Pretende-se contribuir para o aperfeiçoamento de RII no país, seja para iniciativas municipais de prontuários eletrônicos com componente de vacinação, seja para implantação do SI-PNI.

## REFERÊNCIAS

1. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol Serv Saude*. 2015;24(3):565-76. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300024>
2. Campanella P, Lovato E, Marone C, Fallacara L, Mancuso A, Ricciardi W, et al. The impact of electronic health records on healthcare quality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2016;26(1):60-4. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv122>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2001 [citado 6 jan 2016];50(RR13):1-35. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm>
4. Chen RT, Rastogi SC, Mullen JR, Hayes SW, Cochi SL, Donlon JA et al. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 1994;12(6):542-50. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(94\)90315-8](https://doi.org/10.1016/0264-410X(94)90315-8)
5. Chen RT, Shimabukuro TT, Martin DB, Zuber PL, Weibel DM, Sturkenboom M. Enhancing vaccine safety capacity globally: A lifecycle perspective. *Vaccine*. 2015;33 Suppl 4:D46-54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.073>
6. Cunha MPL, Dórea JG, Marques RC, Leão RS. Vaccine adverse events reported during the first ten years (1998-2008) after introduction in the State of Rondonia, Brazil. *BioMed Res Int*. 2013, Article ID 853083. <https://doi.org/10.1155/2013/853083>
7. Davis RL, Kolczak M, Lewis E, Nordin J, Goodman M, Shay DK, et al. Active surveillance of vaccine safety: a system to detect early signs of adverse events. *Epidemiology*. 2005;16(3):336-41. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000155506.05636.a4>
8. Domingues CMAS, Teixeira AMS. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Epidemiol Serv Saude*. 2013;22(1):9-27. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742013000100002>
9. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):524-30. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010239>
10. DuVernoy TS, Braun MM; The VAERS Working Group. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*. 2000 [citado 6 jan 2016];106(4):E52. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/106/4/e52.full.pdf>
11. Fernandes GC, Camacho LA, Carvalho MS. Surveillance system of vaccine adverse events and local data analysis: the experience in a middle-sized city in Brazil, 1999-2001. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2349-53. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.022>
12. Fernandes GC, Camacho LAB, Carvalho MS, Batista M, Almeida SMR. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005. *Vaccine*. 2007;25(16):3124-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.078>
13. Freitas FRM, Sato HK, Aranda CMSS, Arantes BAF, Pacheco MA, Waldman EA. Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. *Rev Saude Publica*. 2007;41(6):1032-41. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000600019>
14. Huang YL, Moon J, Segal JB. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide. *Drug Saf*. 2014;37(8):581-96. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0194-3>
15. Izurieta HS, Zuber P, Bonhoeffer J, Chen RT, Sankoh O, Laserson KF, et al. Roadmap for the international collaborative epidemiologic monitoring of safety and effectiveness of new high priority vaccines. *Vaccine*. 2013;31(35):3623-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.027>
16. Luhm KR, Waldman EA. Sistemas informatizados de registro de imunização: uma revisão com enfoque na saúde infantil. *Epidemiol Serv Saude*. 2009;18(1):65-78. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742009000100007>

17. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, Shanman R, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(2):325-37. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1079>
18. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffe N, et al. Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos associados à vacina combinada DTP/Hib usada no Programa Nacional de Imunizações. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):523-8. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572007000800008>
19. Monteiro SAMG, Takano OA, Waldman EA. Surveillance for adverse events after DTwP/Hib vaccination in Brazil: sensitivity and factors associated with reporting. *Vaccine*. 2010;28(18):3127-33. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.059>
20. Sato APS. Programa Nacional de Imunização: Sistema Informatizado como opção a novos desafios. *Rev Saude Publica*. 2015;49:39. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005925>
21. Smeeth L, Rodrigues LC, Hall AJ, Fombonne E, Smith PG. Evaluation of adverse effects of vaccines: the case-control approach. *Vaccine*. 2002;20(19-20):2611-7. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00147-0](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00147-0)
22. Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Rev Saude Publica*. 2011;45(1):173-84. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011000100020>
23. Yih WK, Kulldorff M, Fireman BH, Shui IM, Lewis EM, Klein NP, et al. Active surveillance for adverse events: the experience of the Vaccine Safety Datalink project. *Pediatrics*. 2011;127 Suppl 1:S54-64. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-17221>

---

**Financiamento:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp – Processos 2014/05183-9 e 2014/11714-7) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Processo 163921/2014-8).

**Contribuição dos Autores:** Concepção e planejamento do trabalho: APSS, EAW, MCT, LCR, EM, AAC, MI. Coleta e análise de dados: APSS, EAW, VLRF, MCT, MBB. Redação, revisão crítica e aprovação final do manuscrito: APSS, EAW, VLRF, MCT, LCR, MBB, EM, AAC, MI.

**Conflito de Interesses:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.