

# **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**

© 2007 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 2.ª edição – 2007 – xx exemplares

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Vigilância Epidemiológica

#### **Endereço**

Esplanada dos Ministérios, bloco G,

Edifício Sede, 1º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [svs@saude.gov.br](mailto:svs@saude.gov.br)

Home page: [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)

#### **Produção editorial**

Capa: Sabrina Lopes

Projeto Gráfico: Fabiano Camilo e Sabrina Lopes

Diagramação: Sabrina Lopes

Normalização: Vanessa Leitão

Revisão: Mara Pamplona

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

---

#### **Ficha Catalográfica**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.

Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação 2007 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2007.

188 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 85-334-1095-6

1. Vigilância Epidemiológica. 2. Saúde Pública. I. Título. II. Série

NLM WA 105

---

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2007/0882

#### **Títulos para indexação**

Em inglês: Handbook of Epidemiological Surveillance of Averse Events After Vaccination – 2007

Em espanhol: Manual de Vigilancia Epidemiológica de Eventos Adversos Posvacunación – 2007

**Ministério da Saúde**  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Vigilância Epidemiológica

## **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**

Série A. Manual e Normas Técnicas em Saúde  
**2<sup>a</sup> edição**



# Sumário

Lista de siglas **6**

Apresentação **7**

Introdução **9**

## Capítulos

Capítulo 1 Conceitos gerais e controle de qualidade **15**

Capítulo 2 Sistema de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação **20**

Capítulo 3 Vacina BCG **30**

Capítulo 4 Vacina contra a hepatite B **38**

Capítulo 5 Vacina tetravalente (DTP+Hib) **42**

Capítulo 6 Vacina oral contra a poliomielite **59**

Capítulo 7 Vacina contra rotavírus **65**

Capítulo 8 Vacina contra a febre amarela **73**

Capítulo 9 Vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) **80**

Capítulo 10 Vacina DT, dt **91**

Capítulo 11 Vacina Influenza **97**

Capítulo 12 Vacina pneumo 23 **101**

Capítulo 13 Vacina contra a raiva humana **105**

Capítulo 14 Vacinas utilizadas no Crie **113**

Capítulo 15 Vacinas de Uso Restrito (meningococos dos sorogrupos A e C, meningococos dos sorogrupos B e C e febre tifóide) **119**

Capítulo 16 Soros heterólogos **130**

Referências **139**

Glossário **144**

## Anexos

Anexo A Descrição e conduta frente a alguns eventos adversos comuns a vários Imunobiológicos **151**

Anexo B Protocolo Febre amarela **162**

Referências **184**

Glossário **191**

Equipe Técnica **195**

## **Lista de Siglas**

<b>ACIP</b>	Comitê Assessor em Práticas de Imunização do CDC
<b>ADEM</b>	Encefalomielite disseminada aguda
<b>CDC</b>	Centro de Controle de Doenças, dos Estados Unidos
<b>EHH</b>	Episódio hipotônico-hiporresponsivo
<b>ENEI</b>	Estudo Nacional de Encefalopatia Infantil
<b>Fiocruz</b>	Fundação Instituto Oswaldo Cruz, do Ministério da Saúde do Brasil
<b>HDCV</b>	Human Diploid Cell Vaccine – Vacina produzida em células diplóides humanas
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>IOM</b>	Instituto de Medicina da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos
<b>LCR</b>	Líquido Céfalo-Raquidiano (líquor)
<b>OPS ou OPAS</b>	Organização Pan-Americana da Saúde
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCECV</b>	Purified Chick-Embryo Cell Vaccine – Vacina purificada produzida em células de embrião de galinha
<b>PDEV</b>	Purified Duck-Embryo Vaccine – Vacina purificada produzida em embrião de pato
<b>PEESA</b>	Panencefalite Esclerosante Subaguda
<b>PNI</b>	Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde do Brasil
<b>PVCV</b>	Purified Vero Cell Vaccine – Vacina purificada produzida em cultivo de células Vero
<b>SC</b>	Subcutâneo
<b>SGB</b>	Síndrome de Guillain Barré
<b>SRSP</b>	Síndrome de Reação Sistêmica Precoce, associada à vacina meningocócica B/C
<b>TRO</b>	Terapia de Reidratação Oral

## Apresentação

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) é reconhecido como uma das iniciativas mais bem sucedidas do Brasil. Sucesso esse resultante do trabalho integrado das três esferas governamentais: federal, estadual e municipal e da sociedade brasileira. A credibilidade conferida ao PNI, que de um modo geral apresenta altas coberturas vacinais, depende de um sistema fortalecido de vigilância de eventos adversos pós-vacinação.

A ocorrência de eventos adversos pós-vacinação pode ser motivo de controvérsias entre os profissionais e também entre a população, pois o atual controle epidemiológico das doenças torna estas e suas complicações menos evidentes em comparação com os eventos indesejáveis das vacinas. As vacinas, como qualquer outro produto farmacêutico, não estão isentas de riscos, apesar de todo trabalho no controle de qualidade desses produtos. O importante na utilização de uma vacina é ter em mente que na balança do risco-benefício, os benefícios são muito superiores aos riscos. O propósito da vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação é estar continuamente avaliando os riscos.

A atividade de vacinação pode estar associada à ocorrência de eventos indesejáveis esperados e menos freqüentemente inesperados. Muitos eventos adversos ocorridos após aplicação de uma vacina não necessariamente têm relação de causa e efeito, são eventos que ocorreriam independente da vacinação. Neste caso, existe apenas uma associação temporal, o que não é suficiente para atribuir à vacina. Torna-se importante conferir qualidade à investigação clínica e epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação na tentativa de melhor esclarecer estas situações. Para que isso não comprometa a credibilidade do PNI, os eventos adversos necessitam ser registrados e avaliados adequadamente.

O presente Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação, amplamente revisto, tem como objetivo aperfeiçoar o sistema de vigilância de eventos adversos já implantado no Brasil, desde 1992, e implementado em 1998. Assim, estaremos contribuindo para o aprimoramento dos profissionais da área de saúde e disponibilizando informações quanto à segurança do uso dos imunizantes para crianças, adultos e idosos.

Agradecemos a colaboração do grupo de profissionais especializados que se dedicaram e tornaram possível a revisão e a atualização da presente publicação. Nossos agradecimentos são extensivos também a todos os profissionais de saúde que, ao se dedicarem a sua atividade diária de vacinar com segurança a população, contribuem para o crescimento e aperfeiçoamento do PNI.



## Introdução

Após mais de 200 anos de desenvolvimento da primeira vacina contra a varíola em 1796, por Edward Jenner, o mundo se encontra frente a uma série de avanços científicos que tem permitido a produção de vacinas mais eficazes e seguras.

No Brasil, histórias bem sucedidas de vacinação erradicaram a febre amarela urbana (1942) e a varíola (1973). A criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em 1973, levou à erradicação da poliomielite em 1989, ao controle do sarampo, do tétano neonatal e accidental, das formas graves de tuberculose, da difteria, e da coqueluche. A partir da década de 90, o PNI implementou medidas para o controle das infecções pelo *Haemophilus influenzae* tipo B, rubéola e consequentemente a síndrome da rubéola congênita, e hepatite B. Iniciou a vacinação contra a gripe em pessoas a partir de 60 anos, contribuindo para a redução da *influenza* e suas complicações nos idosos. Em março de 2006, foi implantada a vacina contra rotavírus no calendário básico de vacinação da criança.

Para a obtenção desses resultados, foram fundamentais a utilização de vacinas de qualidade adequada e o alcance de coberturas vacinais amplas. Como estamos vacinando mais, é esperado que tanto reações indesejáveis menores quanto eventos adversos graves e raros aconteçam. Isto se explica pelo fato, amplamente reforçado na literatura, de que as vacinas assim como não são 100% eficazes, também não são 100% seguras e, portanto, eventos adversos podem ocorrer após a aplicação das mesmas.

Vale lembrar que, enquanto existia grande incidência de doenças imunopreveníveis, pouco se discutia acerca da segurança das vacinas e sobre os eventos adversos decorrentes da vacinação. Portanto, eventos adversos mesmo raros, crescem em importância na medida em que as doenças são controladas pelo uso de vacinas. Dentro dessa realidade, a vacinação deixa de ser uma área de risco/benefício claramente definida, obrigando a uma análise permanente sobre os eventuais riscos do seu uso.

É preciso que os relatos dos eventos adversos pós-vacinais sejam apreciados numa perspectiva adequada, como instrumento de busca de qualidade dos programas de imunização, sabendo-se que muitos deles consistem em associações temporais em que a vacina muitas vezes não é a responsável. A grande freqüência de quadros infecciosos e de natureza alérgica na população, bem como os quadros neurológicos que eclodem com ou sem vacinação, tornam inevitáveis essas associações temporais, especialmente em crianças.

Controvérsias sobre se um evento auto-imune (artrite reumatóide, vasculites, neuropatias, trombocitopenia, etc.) é coincidência ou consequência da administração de vacinas virais (principalmente relacionadas às vacinas de hepatite A, hepatite B, tríplice viral, *influenza*, varicela e poliomielite), levou a uma ampla revisão de

todas as publicações sobre o assunto desde 1966 até junho de 2004. Como resultado dessa ampla revisão, os autores concluíram que para a maioria das pessoas (estimado em 99,99%), as vacinas vírais não acarretam risco de doenças sistêmicas auto-imunes e devem ser administradas com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade de todos os grupos etários (SCHATTNER, 2005 [Luciana vai verificar](#)).

De acordo com a Academia Americana de Pediatria (RED BOOK, 2006) “A ocorrência de um evento adverso após imunização não prova que a vacina provocou os sinais ou sintomas. As vacinas são aplicadas em lactentes e crianças durante um período de suas vidas em que certas condições clínicas tornam-se manifestas com maior freqüência (por exemplo, distúrbios convulsivos). Uma vez que a associação de um evento adverso com o momento da administração de uma vacina específica, comumente ocorre ao acaso, a verdadeira associação causal requer que o evento ocorra numa taxa significativamente maior em receptores da vacina do que em grupos não vacinados de idade e local de residência semelhantes. Acúmulo fora do habitual, em associação temporal, de um determinado evento adverso com vacinação anterior, reforça a hipótese de associação causal”.

Por isso o termo “evento adverso”, temporalmente relacionado com a vacina é geralmente utilizado, em vez de “reação adversa”, pois a palavra “reação” implica em uma relação de causa com a vacina.

É, portanto, indispensável uma criteriosa avaliação clínica e laboratorial desses casos, para a busca rigorosa do diagnóstico etiológico, com a finalidade de que o evento adverso, a seqüela ou mesmo o óbito não sejam atribuídos à vacina, sem fundamentação científica.

Serve de exemplo o que aconteceu na Inglaterra (KULENKAMPFF et al., 1974) (ARCH DIS CHILD, 1974), onde foram descritos 36 casos de doença neurológica grave após a vacinação DTP, sem que tivesse sido estabelecida relação causal indiscutível, que deu margem a noticiário alarmista na imprensa leiga. Houve queda na cobertura vacinal de 80% (1974) para 31% (1978). Em 1977-79 ocorreu uma grande epidemia de coqueluche, a maior em 20 anos, com 36 óbitos, 5.000 internações, 200 casos de pneumonia e 83 de convulsões por coqueluche. Uma segunda epidemia (1981) registrou 100.000 casos adicionais de coqueluche. Quando a confiança pública na vacina foi restaurada, houve uma queda correspondente na incidência da doença e do número de mortes.

Mais recentemente (1998), levantou-se uma suspeita em relação à vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) como causa de autismo. Estudos realizados não demonstraram evidência de associação, porém a suspeita levou a uma perda de confiança na vacina e queda das coberturas vacinais na Inglaterra, de 93% para 88%, deixando o país vulnerável a novas epidemias.

Nenhuma vacina está livre totalmente de provocar eventos adversos, porém os riscos de complicações graves causadas pelas vacinas do calendário de imunizações são muito menores do que os das doenças contra as quais elas protegem. Serve de exemplo a poliomielite, cujo vírus selvagem provoca paralisia com seqüela em aproximadamente 1/250 infecções e no caso do vírus vacinal, o risco é de aproximadamente um caso para 3,2 milhões de doses (OMS).

Mesmo no caso de vacinas mais reatogênicas, como é o caso da tríplice bacteriana (DTP), análise dos riscos comparativos entre a vacina e as doenças correspondentes mostram claramente os benefícios da vacinação.

É preciso ainda grande cuidado em contra-indicar as vacinações, em virtude da ocorrência de eventos adversos. A pessoa não imunizada corre riscos de adoecer, além disso, representa um risco para a comunidade.

O público deve ser informado corretamente sobre a ocorrência dos eventos adversos pós-vacinação, evitando-se noticiários sensacionalistas e precipitados, que podem abalar a confiança no programa de imunizações e diminuir as coberturas vacinais, com resultados desastrosos.

Nos últimos anos, eventos graves (inclusive óbitos) foram atribuídos ao uso de vacinas. O Programa Nacional de Imunizações tem realizado um trabalho intenso no sentido de investigar e elucidar todos os casos, oferecendo esclarecimentos à população e mantendo a credibilidade do programa. Para isso investiu na implementação do Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação, unificando as condutas e procedimentos no País, com a criação deste manual e promovendo cursos de capacitação para profissionais de saúde. Os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie), implantados gradativamente em todos os estados, desde 1993, vieram contribuir para o fortalecimento do sistema, oferecendo um suporte para o acompanhamento dos casos mais graves e disponibilizando produtos especiais para os que são impedidos de dar continuidade em esquemas já iniciados com as vacinas de rotina.

O primeiro passo para a solução de um problema é reconhecer a sua existência e entender a sua dimensão. Não é possível reduzir esses riscos a zero, mas é possível torná-los identificáveis e previsíveis. Não é tarefa fácil, mas necessária e prioritária frente à importância da imunização para o controle de muitas doenças.

A revisão do manual representa mais um esforço para atingir os objetivos acima, dentro das possibilidades atuais em área cujo conhecimento está em evolução e longe de ser completo e isento de dúvidas. Esse manual poderá ser complementado com documentos técnicos sempre que necessário.



## Capítulos



# Capítulo 1

## Conceitos gerais e controle de qualidade

### Conceitos gerais

Os eventos adversos que podem ser imputados às vacinações são apenas uma fração dos que ocorrem após as vacinações. Muitos desses eventos são doenças intercorrentes que ocorrem em associação temporal com a vacinação. Aumento da frequência ou intensidade habitual dos eventos adversos (“surtos”) deve levar a uma investigação.

Os eventos adversos podem ser os esperados, tendo em vista a natureza e as características do imunobiológico, bem como o conhecimento já disponível pela experiência acumulada, ou inesperados.

Entre os eventos esperados, podemos ter eventos relativamente triviais, como febre, dor e edema local, ou eventos mais graves, como convulsões febris, episódio hipotônico-hiporresponsivo, choque anafilático, etc.

Eventos inesperados são aqueles não identificados anteriormente, às vezes com vacinas de uso recente, como ocorreu com a vacina contra rotavírus *rhesus/humana* (invaginação intestinal), ou mesmo com vacinas de uso mais antigo, como por exemplo, visceralização e falência múltipla de órgãos, observada muito raramente após vacina contra a febre amarela.

São ainda eventos inesperados aqueles decorrentes de problemas ligados à qualidade do produto como, por exemplo, contaminação de lotes provocando abscessos locais, ou teor indevido de endotoxina em certas vacinas, levando a reações febris e sintomatologia semelhante à sepsis.

Uma distinção também importante é entre vacinas vivas e não-vivas. As vacinas virais vivas apresentam imunogenicidade ótima, pois em geral provocam imunidade duradoura, talvez por toda a vida, com uma única dose. Entretanto, têm o potencial de causar eventos adversos graves quando são dadas a pessoas com deficiência imunológica grave.

As vacinas não-vivas podem ser imunógenos potentes, como a vacina contra o tétano, mas a repetição exagerada do número de doses pode provocar eventos adversos ligados à hiperimunidade.

Busca-se obter vacinas cada vez mais eficazes e menos reatogênicas. Vale lembrar que o desenvolvimento de uma nova vacina é extremamente laborioso, objetivando o maior grau possível de proteção (eficácia) com o menor número pos-

sível de eventos adversos (inocuidade). Este processo costuma levar oito anos ou mais, para cumprir as três fases recomendadas pela OMS, como se pode ver no quadro seguinte.

**Quadro 1. Processo de desenvolvimento de novas vacinas**

Etapa	Ensaios pré-clínicos		Fase I	Fase II		Fase III		
	1	2		4	5	6	7	8
População	Animais de laboratório		10 a 100 voluntários	100 a 300 voluntários		1.000 ou mais voluntários sãos		
Objetivo	Ensaios de segurança e atividade biológica		Determinação de segurança e dosificação	Avaliação de efetividade e efeitos secundários		Verificação de efetividade e monitoração das reações adversas		

Após a fase III, cerca de dois anos são ainda consumidos na revisão, pelas autoridades nacionais de saúde pública, dos estudos do produto e da documentação apresentada para o registro. Mesmo após o registro e sua fabricação e distribuição em larga escala, mantém-se um sistema de vigilância de eventos adversos, e realizam-se os estudos de fase IV, que investigam a ocorrência de eventos adversos mais raros, que seria impossível de apurar nas fases anteriores.

Uma das ferramentas essenciais para o sucesso dos programas de imunização é a avaliação da qualidade dos imunobiológicos. No Brasil, o responsável por essa atividade é o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz, e que está diretamente articulada com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Para atender à missão relacionada ao controle de qualidade dos produtos sujeitos a vigilância sanitária e, principalmente, aos imunobiológicos, o INCQS conta com uma estrutura física adequada, equipamentos modernos, profissionais especializados e pós-graduados em instituições de reconhecimento nacional e internacional.

Desde 1983, todos os lotes de imunobiológicos adquiridos pelos programas oficiais de imunização vêm sendo analisados pelo INCQS, antes de serem utilizados na população. Esta análise tem como objetivo, a verificação dos requisitos mínimos de qualidade descritos em normas oficiais, e esta avaliação é realizada por meio de análise de documentação (protocolo de produção e controle de qualidade emitida pelo produtor) e ou análise laboratorial. Com base nessas avaliações é emitido um laudo de análise para orientação aos programas de imunizações, quanto à qualidade do produto. Na análise laboratorial, são realizados ensaios específicos para cada

tipo de imunobiológico, e, em geral, podemos classificar esses ensaios em biológicos (potência, termoestabilidade, identidade, toxicidade inespecífica, toxicidade específica e pirogênio), microbiológicos (esterilidade bacteriana e fúngica, contagem de bactérias viáveis) e químicos e/ou físico-químicos (pH, concentração de proteínas, concentração de conservantes, concentração de adjuvantes, conteúdo de polissacarídeo, entre outros). Na análise documental é avaliado se o imunobiológico foi produzido e controlado de acordo com as normas oficiais de produção e com controle de qualidade.

Outra atuação importante do INCQS é na avaliação das condições dos produtos que passaram por situações inadequadas de conservação, devido a falhas na rede de frio ou durante o transporte. Além disso, as análises laboratoriais podem auxiliar na elucidação das causas de eventos adversos supostamente atribuídos à vacina. Também, a participação na análise dos processos de solicitação de registro enviados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

É fundamental o apoio de uma estrutura laboratorial aos programas de saúde coletiva. Ao longo destes 21 anos foram analisados cerca de 26.000 lotes de diferentes produtos imunobiológicos, distribuídos entre imunoglobulinas humanas, soros heterólogos e vacinas. Em alguns destes detectou-se desvio de qualidade, em que as principais ocorrências foram: contaminação por bactérias e/ou fungos, toxicidade, potência inadequada, presença de pirogênio e pH inadequado. É importante ressaltar que o controle permanente de todos os lotes adquiridos pelos programas oficiais de imunização levou a uma diminuição contínua do percentual de rejeição dos soros e vacinas. Na década de 80, o percentual de lotes rejeitados para uso estava em torno de 12%, diminuindo para 4% em média, nos anos 90, e recentemente a rejeição já é inferior a 1% dos lotes analisados. Sem dúvida, a detecção da falta de qualidade desses lotes evita prováveis problemas com eventos adversos diretamente associados aos imunobiológicos.

Apesar de todas essas precauções, os eventos adversos ocorrem, pois não dispomos ainda da vacina ideal, que seria aquela 100% eficaz e totalmente isenta dos mesmos. Além disso, sabemos que muitos dos eventos adversos são meramente associações temporais, não se devendo à aplicação das vacinas. Assim, quando eles ocorrem, há necessidade de cuidadosa investigação, visando ao diagnóstico diferencial e ao possível tratamento. Se eles forem realmente causados pela vacina, são três os pontos básicos para a investigação:

1. Fatores relacionados à vacina: inclui o tipo (viva ou não-viva), a cepa, o meio de cultura dos microrganismos, o processo de inativação ou atenuação, adjuvantes, estabilizadores ou substâncias conservadoras, o lote da vacina;

2. Fatores relacionados aos vacinados: idade, sexo, número de doses e datas das doses anteriores da vacina, eventos adversos às doses prévias, doenças concomitantes, doenças alérgicas, auto-imunidade, deficiência imunológica;
3. Fatores relacionados à administração: agulha e seringa, local de inoculação, via de inoculação (vacinação intradérmica, subcutânea ou intramuscular).

Dois tipos de eventos adversos merecem atenção especial:

**Eventos adversos decorrentes de depressão imunológica:** podem ocorrer em pacientes com deficiência imunológica primária, isto é, com deficiências congênitas da imunidade, que são doenças raras, ou secundárias, decorrentes de doenças ou tratamentos que comprometem a imunidade, como leucemia, linfoma, etc. O risco de complicações se manifesta nas vacinas vivas, como a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola, poliomielite, tuberculose etc. No caso das vacinas não-vivas, como a tríplice bacteriana, contra difteria, tétano e coqueluche, o risco é da resposta imunológica não se processar adequadamente, continuando o receptor da vacina suscetível às doenças contra as quais se vacinou. Deve-se levar em conta que as deficiências imunológicas podem ter diversos graus de gravidade, acarretando riscos insignificantes ou importantes após a aplicação de vacinas vivas. Em muitas dessas situações justifica-se utilizá-las, pois o risco da doença é maior do que o da vacina. Em outras situações, pode-se substituir a vacina viva por uma não-viva, como no caso da vacina contra a poliomielite.

**Eventos adversos por reações de hipersensibilidade:** estão ligados às chamadas reações de hipersensibilidade, descritas por Gell e Coombs:

- **Reações de tipo I**, anafiláticas, mediadas por IgE, mais freqüentes em indivíduos alérgicos. Podem ocorrer após qualquer vacina ou soro, especialmente os de origem não-humana (eqüina). Elas podem ser relacionadas a determinadas substâncias presentes nas vacinas, como:
  - » Resíduos de linhas celulares ou embriões em que se cultivam os vírus vacinais;
  - » Substâncias utilizadas nos meios de cultura;
  - » Outras substâncias, agregadas durante a preparação e purificação da vacina (por exemplo, antibióticos, conservantes, estabilizantes ou adjuvantes).

- **Reações de tipo II**, ligadas à formação de anticorpos que se fixam a células do organismo, levando à sua destruição por ação do complemento e por linfócitos que se fixam aos anticorpos provocando destruição celular. Esse mecanismo provavelmente está envolvido na destruição da bainha de mielina dos nervos que pode ocorrer após certas vacinas víricas vivas ou após vacina anti-rábica preparada em tecido nervoso, ocasionando doenças como a encefalomielite pós-infecciosa aguda ou Síndrome de Guillain Barré.
- **Reações de tipo III**, provocadas pela formação de complexos imunes, que levam à vasculite e à necrose tecidual no sítio da aplicação, como pode ocorrer após número exagerado de doses de vacinas contra difteria e tétano (fenômeno de Arthus), ou generalizadas, como na doença do soro.
- **Reações de tipo IV**, chamadas de hipersensibilidade tardia, que envolvem a imunidade celular, com linfócitos T citotóxicos direcionados contra células do próprio corpo, como ocorre na síndrome de Guillain Barré e, provavelmente, também na encefalomielite pós-infecciosa aguda. As reações também podem ser localizadas, como em indivíduos que apresentam reações cutâneas à neomicina e ao timerosal, usados como conservantes em várias vacinas.

Para a ocorrência da maioria dessas reações de hipersensibilidade deve haver fatores individuais de suscetibilidade, que torna o indivíduo predisposto à sua ocorrência.

A diminuição das reações ou complicações pós-vacinais deve ser preocupação permanente e objeto de estudo de todos os responsáveis pelas imunizações, em todos os níveis. Novas vacinas, menos reatogênicas ou mais seguras, estão em desenvolvimento ou já aprovadas. A incorporação das mesmas à rotina das vacinações deve ser feita criteriosamente, levando-se em conta a avaliação de custo-benefício, a eficácia e a eficiência, o potencial de obter coberturas vacinais amplas, a necessidade de garantir o abastecimento regular etc.

## Capítulo 2

### Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (VEAPV)

#### 2.1 Introdução

De um modo geral, as vacinas figuram entre os produtos biológicos mais seguros para o uso humano, proporcionando benefícios indiscutíveis à saúde pública. No entanto, como qualquer outro produto farmacêutico, elas não estão isentas de risco. Sabe-se que a ocorrência de alguns eventos adversos é esperada. A tarefa da vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação é realizar o monitoramento desses eventos de forma a permitir que os benefícios alcançados com a utilização das vacinas sejam sempre superiores a seus possíveis riscos.

Diversos países mantêm sistemas de vigilância e investigação de eventos adversos pós-vacinação, considerando que o monitoramento adequado e a investigação oportuna e competente são de fundamental importância para a manutenção da confiança nos programas de imunizações. Essa confiança se pauta no cumprimento de seus objetivos que orienta a tomada de medidas que asseguram a melhor relação de risco-benefício para a população vacinada.

Mundialmente, os sistemas de vigilância dos eventos adversos associados às imunizações têm sido implementados, sendo os EUA e a Inglaterra pioneiros. A Organização Mundial da Saúde (OMS), a partir de 1991, recomendou a vigilância de eventos adversos pós-vacinação. O Brasil, em 1992, por meio do Programa Nacional de Imunizações, iniciou 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*, essa atividade passou a ser mais sistemática em todo o País. A partir do ano 2000, com a implantação do Sistema de Informação da Vigilância Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV), as informações provenientes dos estados puderam ser coletadas e analisadas de forma mais abrangente e consistente.

Reforçando a importância da VEAPV, em 15 de julho de 2005, foi publicada a Portaria nº 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, introduzindo os eventos adversos pós-vacinação como agravo de notificação compulsória.

## 2.2 Objetivos

O Ministério da Saúde/Programa Nacional de Imunizações estruturou o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação com os seguintes objetivos:

- Normatizar o reconhecimento e a conduta frente aos casos suspeitos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV);
- Permitir maior conhecimento sobre a natureza dos EAPV;
- Dar subsídios ou sinalizar a necessidade de realização de pesquisas pertinentes, bem como realizá-las;
- Identificar eventos novos e/ou raros;
- 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;
- Identificar possíveis falhas no transporte, armazenamento, manuseio ou administração (erros programáticos) que resultem em eventos adversos pós-vacinação;
- Estabelecer ou descartar, quando possível, a relação de causalidade com a vacina;
- Promover a consolidação e análise dos dados de EAPV ocorridos no País num sistema único e informatizado;
- Assessorar os processos de capacitação ligados à área de imunizações visando ao aspecto dos eventos adversos pós-vacinação, promovendo supervisões e atualizações científicas;
- Assessorar os profissionais da assistência para a avaliação, o diagnóstico e a conduta frente aos EAPV;
- Avaliar de forma continuada a relação de risco-benefício quanto ao uso dos imunobiológicos;
- Contribuir para a manutenção da credibilidade do Programa Nacional de Imunizações junto à população e aos profissionais de saúde;
- Prover, regularmente, informação pertinente à segurança dos imunobiológicos disponíveis no programa nacional.

## 2.3 Definição de caso de Evento Adverso Pós-Vacinação (EAPV)

Qualquer ocorrência clínica indesejável em indivíduo que tenha recebido algum imunobiológico. Um evento que está temporalmente associado ao uso da vacina, nem sempre tem relação causal com ela. A grande maioria dos eventos são locais e sistêmicos leves, por isso as ações de vigilância são voltadas para os eventos moderados e graves. Em raríssimas situações, o óbito pode ser em decorrência da vacinação. O objetivo da vigilância epidemiológica de óbitos é primordialmente afastar causas coincidentes indevidamente atribuídas às vacinas. Por exemplo, a síndrome da morte súbita infantil, que não tem qualquer relação com vacinação, podendo ocorrer no mesmo período de aplicação de vários imunobiológicos do calendário básico de vacinação da criança. Entretanto, vários estudos mostraram que as imunizações não aumentam o risco de morte súbita.

Os eventos podem ser classificados quanto à intensidade em: grave, moderado e leve.

### **Evento grave**

- Hospitalização por pelo menos 24 horas;
- Disfunção ou incapacidade significativa e/ou persistente (sequela);
- Evento que resulte em anomalia congênita;
- Risco de morte (necessidade de intervenção imediata para evitar o óbito);
- Óbito.

### **Evento moderado**

- Quando necessita de avaliação médica e exames complementares e/ou tratamento médico, não se incluindo na categoria grave.

### **Evento leve**

- Quando não necessita de exames complementares e tratamento médico.

#### **2.3.1 Definições de caso para investigação/notificação**

Todos os eventos adversos conhecidos definidos como de importância para a Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação listados abaixo devem ser notificados.

Lista de eventos para notificação	Códigos
Abscesso local frio	3
Abscesso local quente	2
Angioedema	59
Apnéia	60
Artralgia/Artrite	23
Broncoespasmo/Laringoespasmo	68
Choque Anafilático/Anafilactóide	28
Choro persistente	?
Convulsão afebril	12
Convulsão febril	11
Doença do soro	65
Doença viscerotrópica aguda após vacina contra FA	24
Encefalite	35
Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)	69
Encefalopatia aguda	36
Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo	13
Exantema generalizado	17
Febre – temperatura axilar $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$	10
Invaginação intestinal	61
Lesões localizadas decorrentes de disseminação do BCG	70
Lesões generalizadas decorrentes de disseminação do BCG (acometendo mais de um órgão)	71
Linfadenite não supurada $> 3\text{cm}$	6
Linfadenite supurada	8
Meningite	22
Mielite	42
Neurite braquial	62
Óbito*	63
Orquite	46
Osteite/Osteomielite	49
Outros eventos graves e/ou inusitados (especificar)**	47
Outros eventos neurológicos graves	64
Pólio pós-vacinal	38

continua

continuação

Lista de eventos para notificação	Códigos
Polirradiculoneurite (SGB)	48
Púrpura sem contagem	18
Púrpura não trombocitopênica	
Púrpura trombocitopênica	
Reação de Arthus	32
Reações locais intensas	66
Úlcera >1cm após BCG	4
Urticária generalizada	67

\*Todo óbito de causa definida ou não, cujos primeiros sintomas do quadro que levou ao óbito iniciaram até 15 dias depois da aplicação de uma vacina. (Exceto BCG, cujo tempo pode ser mais longo). Os procedimentos relacionados à investigação devem obedecer às recomendações gerais de acordo com a suspeita clínica e existe uma sugestão de roteiro em documento complementar.

\*\*Todo evento grave, moderado (conforme definição acima) e/ou inusitado não relacionado na lista, cuja causa não seja definida, deve ser notificado ao serviço de Vigilância de EAPV.

24

## 2.4 Instrumentos do Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação

O Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação, implantado nacionalmente, consta dos seguintes instrumentos:

- Formulário próprio de investigação/notificação (Anexo);
- Manual de Vigilância com informações sobre principais eventos associados às vacinas utilizadas na rede pública e instruções sobre a conduta a ser adotada frente à ocorrência desses agravos.
- Sistema informatizado SI-EAPV (Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação).

## 2.5 Fluxograma de notificação e investigação de Eventos Adversos

As unidades notificantes geralmente são as unidades básicas de saúde, de pronto atendimento e hospitalares. No entanto, qualquer unidade de saúde pública ou privada deve notificar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação.

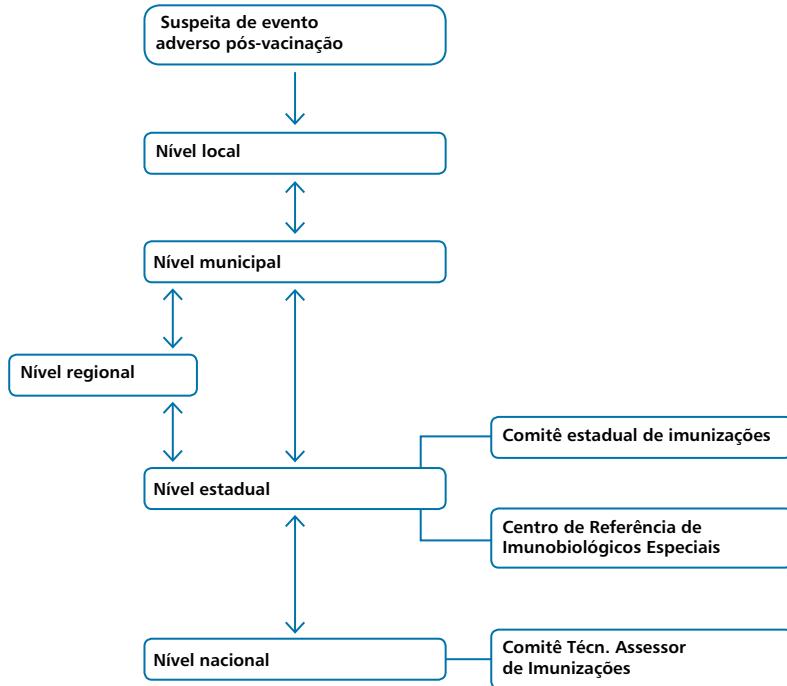
Após a identificação de um evento, a notificação/investigação deve ser iniciada prontamente com o formulário preenchido e encaminhado à Vigilância Epidemiológica local ou municipal. Para fins da vigilância epidemiológica, o tempo máximo para se considerar a investigação iniciada em tempo oportuno é de 48 horas após a notificação.

A notificação/investigação deverá ser encaminhada às regionais de saúde (formulário/meio eletrônico), que ao receberem dos municípios devem proceder a sua análise, realizar as complementações necessárias e encaminhar ao nível estadual (em unidades federadas sem regionais as notificações serão encaminhadas diretamente dos municípios para o nível estadual).

Os dados da investigação inicial devem ser digitados no sistema de informação e atualizados sempre que novas informações forem incorporadas à investigação.

**Obs.:** Os eventos adversos graves e/ou inusitados devem ser notificados por telefone imediatamente ao nível hierárquico superior, com a finalidade de alertar a vigilância e obter orientações quanto à investigação se necessário.

## Fluxograma de Informação



Fluxo Normal – Ficha de Notificação e Investigação de Eventos Adversos/SI-EAPV  
 Fluxo Imediato – Telefone

### 2.5.1 Atribuições dos diferentes níveis do Sistema de Saúde

Todos os eventos compatíveis com as definições de caso estabelecidas devem ser notificados, seguindo o fluxo abaixo:

#### 2.5.1.1 Nível local

- A unidade de saúde deverá identificar, investigar e notificar à Coordenação de Imunizações e/ou ao Serviço de Vigilância de referência do município.
- Orientar os vacinados, familiares e/ou responsáveis.
- Adotar as condutas clínicas pertinentes.
- Consolidar e analisar os casos notificados.

### **2.5.1.2 Nível municipal**

- Deverá receber as notificações das unidades de saúde.
- Notificar de imediato à regional de saúde ou ao nível estadual, os casos graves e/ou inusitados.
- Promover a investigação das notificações recebidas, analisando e estabelecendo a conduta adequada, no âmbito de sua competência.
- Detectar, notificar e definir conduta frente à eventual ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Consolidar e avaliar os dados municipais.
- Repassar cópias dos formulários corretamente preenchidos (bem como todo o material pertinente ao caso) e banco de dados eletrônico para as regionais de saúde (quando houver) ou secretarias estaduais de saúde, até o quinto dia útil de cada mês.
- Supervisionar as atividades da vigilância dos eventos adversos pós-vacinação no nível local.
- Promover a capacitação e a atualização de recursos humanos.
- Retroalimentar o nível local com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).

### **2.5.1.3 Nível regional (quando houver)**

- Receber, analisar e consolidar os dados dos municípios da sua abrangência.
- Notificar imediatamente ao nível estadual os casos graves e/ou inusitados.
- Assessorar os municípios na investigação dos casos quando necessário, orientando sobre a conduta adequada no âmbito de sua competência.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Repassar cópias dos formulários e banco de dados via eletrônica para as secretarias estaduais de saúde, até o décimo dia útil de cada mês.
- Supervisionar as atividades da vigilância dos eventos adversos pós-vacinação nos municípios de sua abrangência.
- Promover a capacitação e a atualização de recursos humanos.
- Incentivar e apoiar os municípios na análise de dados.
- Retroalimentar o nível municipal com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).

#### 2.5.1.4 Nível estadual

- Receber, consolidar e analisar as notificações regionais ou municipais.
- Notificar imediatamente ao nível nacional os casos graves e/ou inusitados.
- Garantir, com a participação dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries), os mecanismos necessários para a investigação, o acompanhamento e a elucidação de eventos adversos graves e/ou inusitados, associados temporalmente às aplicações de imunobiológicos (Portaria nº 48, de 28 de julho de 2004).
- Assessorar as regionais ou os municípios na investigação dos casos quando necessário, orientando condutas no âmbito de sua competência.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Consolidar e analisar os dados do estado.
- Repassar o consolidado para o nível nacional até o 15º dia útil de cada mês. A base deverá ser encaminhada mensalmente, mesmo que novos eventos não tenham sido notificados.
- Realizar supervisões nas regionais e municípios.
- Promover a capacitação e a atualização de recursos humanos e/ou apoiar as regionais e municípios nesta área.
- Incentivar e apoiar as regionais e/ou os municípios na análise de dados.
- Consultar o Comitê Estadual de Imunizações para auxiliar na investigação, esclarecimento e discussão de todos os casos de EAPV graves e/ou inusitados.
- Retroalimentar o nível regional e/ou municipal com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).

#### 2.5.1.5 Nível nacional

- Receber e analisar os consolidados estaduais.
- Garantir aos estados, com a participação dos Cries, apoio técnico, participando inclusive da investigação epidemiológica de campo, quando necessário, orientando a conduta adequada no âmbito de sua competência.
- Elaborar e manter atualizados os protocolos e demais instrumentos de investigação dos eventos adversos.
- Adotar medidas imediatas frente à ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Realizar supervisões sistemáticas nos estados.
- Promover e apoiar os estados na capacitação e atualização de recursos humanos.
- Incentivar e apoiar os Estados na análise de dados.
- Consultar o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) e grupos técnicos de apoio para auxiliar na investigação, no esclarecimento e na discussão de todos os casos de EAPV graves e/ou inusitados não encerrados nos estados.

- Retroalimentar o nível estadual com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).

## 2.6 Sistema de Informação SI-EAPV

A VEAPV vem sendo aprimorada gradativamente, passando a contar a partir de 2000 com o SI-EAPV – Sistema Informatizado de Eventos Adversos Pós-Vacinais, que tem permitido uma análise mais rápida e contemplando maior número de variáveis provenientes do formulário de notificação/investigação de EAPV. O sistema é flexível, possibilitando contínuas atualizações para atender às necessidades dos profissionais de saúde que lidam com a VEAPV no Brasil.

Formulário de Notificação e Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinais (em anexo).

## Capítulo 3

### Vacina contra tuberculose – BCG

#### 3.1 Introdução

O BCG (bacilo de Calmette e Guérin) vem sendo utilizado há várias décadas e tem por finalidade evitar que a primo-infecção natural, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, evolua para doença.

A vacina BCG-ID provoca primo-infecção artificial, ocasionada por bacilos não-virulentos, com o objetivo de que essa infecção artificial contribua para aumentar a resistência do indivíduo em face de uma infecção ulterior, causada por bacilos virulentos.

A vacina BCG-ID brasileira é reconhecida como de alta qualidade pelos laboratórios internacionais.

No Brasil, seu uso durante muitos anos demonstrou a eficiência da vacinação, com o mínimo de reações indesejáveis, só raramente induzindo complicações sistêmicas e fatais que, quando ocorrem, quase sempre estão associadas com imunodepressão.

#### 3.2 Composição

A vacina BCG é preparada com bacilos vivos de cepa de *Mycobacterium bovis* com virulência atenuada, contendo glutamato de sódio.

A subcepa utilizada no Brasil é a Moreau – Rio de Janeiro, mantida sob o sistema de lote semente no Statens Serum Institut de Copenhagen, a qual é encaminhada, periodicamente, aos laboratórios da Fundação Ataulpho de Paiva e do Butantan, no Brasil.

#### 3.3 Precauções e contra-indicações gerais

##### 3.3.1 Contra-indicações

- Imunodeficiência congênita ou adquirida.
- Acometidas de neoplasias malignas.
- Em tratamento com corticosteróides em dose elevada (equivalente a prednisona na dose de 2mg/kg/dia ou mais, para crianças, ou de 20mg/dia ou mais,

para adultos, por mais de duas semanas) ou submetidas a outras terapêuticas imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, etc.).

- Grávidas.

### 3.3.2 Precaução

- A vacina deverá ser adiada até três meses após o tratamento com imunodepressores ou com corticosteróides em dose elevada.
- Adiar a vacinação quando o peso ao nascer for inferior a 2.000g.

### 3.4 Evolução normal da lesão vacinal

A vacina BCG liofilizada, após diluição com solução de cloreto de sódio e completa homogeneização, é aplicada por via intradérmica na dose indicada de 0,1ml, na inserção inferior do músculo deltóide do braço direito. A lesão vacinal evolui da seguinte forma:

- da 1<sup>a</sup> à 2<sup>a</sup> semana: mácula avermelhada com enduração de 5 a 15mm de diâmetro.
- da 3<sup>a</sup> à 4<sup>a</sup> semana: pústula que se forma com o amolecimento do centro da lesão, seguida pelo aparecimento de crosta.
- da 4<sup>a</sup> à 5<sup>a</sup> semana: úlcera com 4 a 10mm de diâmetro.
- da 6<sup>a</sup> à 12<sup>a</sup> semana: cicatriz com 4 a 7mm de diâmetro, encontrada em cerca de 95% dos vacinados. Não se deve cobrir a úlcera ou colocar qualquer tipo de medicamento.

31

O tempo dessa evolução é de seis a 12 semanas, podendo prolongar-se raramente até a 24<sup>a</sup> semana. Eventualmente pode haver recorrência da lesão, mesmo depois de ter ocorrido a completa cicatrização.

Quando aplicado em indivíduos anteriormente infectados, quer por infecção natural, quer pela vacinação, o BCG determina lesões geralmente um pouco maiores e de evolução mais acelerada (fenômeno de Koch), com cicatrização precoce. Em um estudo realizado no Brasil (2003), entre 71.341 escolares revacinados, 25 apresentaram manifestações loco-regionais, resultando numa taxa de 1/2.845 vacinados, ou 0,35/1.000 vacinados, muito semelhante à observada nos lactentes primovacinados.

Durante a evolução normal da lesão vacinal, pode ocorrer enfartamento ganglionar axilar e supra ou infraclavicular, único ou múltiplo, não-supurado.

Aparece três a seis semanas após a vacinação, é homolateral ao local da aplicação, firme, móvel, clinicamente bem perceptível, frio, indolor, medindo até 3cm de diâmetro, e não acompanhado de sintomatologia geral. Pode evoluir por tempo variável, geralmente em torno de quatro semanas e permanece estacionário durante um a três meses. Desaparece espontaneamente, sem necessidade de tratamento. O aparecimento desses gânglios ocorre em até 10% dos vacinados.

Pode ocorrer linfadenopatia regional com mais de 3cm de diâmetro, sem evidências de supuração (flutuação e/ou fistulização); como conduta, deve-se observar e acompanhar o paciente, até que ocorra regressão expressiva da adenomegalia. Não puncionar e não administrar isoniazida. Notificar.

### 3.5 Eventos adversos

A vacina BCG-ID pode causar eventos adversos locais, regionais ou sistêmicos, que na maioria das vezes são decorrentes do tipo de cepa utilizada, da quantidade de bacilos atenuados administrada, da técnica de aplicação e da presença de imunodepressão congênita ou adquirida.

Dependendo de localização, extensão e gravidade, as complicações podem ser classificadas da seguinte forma:

#### I – Lesões locais e regionais mais freqüentes

- a) úlcera com diâmetro maior que 1cm;
- b) abscesso subcutâneo frio;
- c) abscesso subcutâneo quente;
- d) linfadenopatia regional supurada;
- e) cicatriz quelóide;
- f) reação lupóide.

**Obs.:** Os eventos adversos locais e regionais (úlcera com diâmetro maior que 1cm, abscesso e linfadenopatia regional supurada) são decorrentes, na maioria dos casos, de técnica incorreta na aplicação da vacina.

## II – Lesões resultantes de disseminação

Podem ser localizadas ou generalizadas e sua incidência é bastante rara.

a) lesões localizadas

- em pele;
- osteoarticulares;
- em linfonodos;
- em um único órgão.

b) lesões generalizadas, acometendo mais de um órgão.

### 3.6 Acidentes com profissionais de saúde durante a aplicação da vacina BCG

Nas situações de contato acidental com a vacina BCG na mucosa ocular, como precaução, recomendamos lavar com soro fisiológico ou água o olho acometido. Solicitar avaliação do oftalmologista após o acidente e retornar em 30 dias para reavaliação, caso necessário.

Nas situações de acidente perfurocortante com a vacina BCG, recomenda-se a limpeza local com água ou soro fisiológico. Procurar assistência médica, se necessário.

**Quadro 2. Eventos adversos à vacinação BCG (I) – Lesões locais e regionais**

Evento adverso	Descrição	Tempo Evento	Freqüência	Conduta	Exame
Úlcera com diâmetro maior que 1cm	Úlcera grande e profunda que aparece no local da aplicação e que não está evoluindo para cicatrização após 12 semanas.	Ocorre com mais freqüência nos seis primeiros meses.	O risco médio descrito para efeitos locais e regionais (úlcera, abscesso e linfadenopatia regional supurada) é de 0,387 por mil vacinados.	Notificar, investigar e acompanhar. No caso da não cicatrização: isoniazida, na dose de 10mg/kg/dia-dose máxima de 400mg, até a regressão completa da lesão. Garantir limpeza local e não usar pomadas, antibióticos ou antissépticos.	
Abscessos subcutâneos frios	São frios, indolores e tardios e têm como causa a aplicação subcutânea, por erro na técnica de administração da vacina. Em torno do local da aplicação da vacina aparece uma área de flutuação ou não (dependendo do tempo de evolução). Podem fistulizar.	Nos primeiros três meses.	Ídem	Notificar, investigar e acompanhar. Isoniazida na dose de 10mg/kg/dia-dose máxima de 400mg/dia, até a regressão completa da lesão.	
Abscessos subcutâneos quentes	São quentes, vermelhos e dolorosos. Em torno do local da aplicação podem aparecer sinais de flutuação e fistulização. Neste caso, houve contaminação por germes piogênicos.	Podem ocorrer precoemente, até o 15º dia.	Ídem	Notificar, investigar e acompanhar. Indicar antimicrobiano para processo infeccioso agudo, inespecífico de pele.	
Linfadenopatia regional não supurada	Linfonodos hipertrofiados com mais de 3cm sem evidência de supuração (flutuação e/ou fistulização).	Em média nos três primeiros meses.	Ídem	Notificar e acompanhar. Orientar retorno, pois pode ocorrer supuração. Não puncionar e não administrar isoniazida	

Obs.: Em caso de aparecimento de gânglios em outras regiões, proceder a investigação criteriosa visando ao descarte de tuberculose ganglionar.

**Quadro 3. Eventos adversos à vacinação BCG (II) – Lesões locais e regionais**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/ evento	Freqüência	Conduta	Exame
Linfadenopatia regional supurada	Caracteriza-se por linfonodos hiper-trofiados axilares, supra ou infraclaviculares, inicialmente endurecidos, podem atingir mais de 3cm de diâmetro, seguindo-se a formação de abscesso com amolecimento central que poderá sofrer drenagem espontânea, podendo originar um trajeto sinusal residual (fístula).	Em média nos 3 primeiros meses.	Ídem	Notificar, investigar e acompanhar.  Isoniazida na dose de 10mg/kg dia-dose máxima de 400mg/dia, até o desaparecimento da supuração e diminuição significativa do tamanho do gânglio. Esses gânglios não devem ser incisados; não fazer exerese.	
Reação quelóide	Trata-se de processo de cicatrização anormal, independente da presença de BCG no local.	Após a cicatrização		Conduta expectante. Se necessário indicar avaliação com especialista.	
Reação lupóide	Seu aparecimento é muito raro. Surge após a cicatrização da úlcera, formando grandes placas com características lupóides.	Tardia	Menos de 1 por 10 milhões de vacinados	Notificar, investigar e acompanhar.  Esquema tríplice com:  Isoniazida: 10mg/kg/dia Rifampicina: 10mg/kg/dia Etambutol: 25mg/kg/dia.  Durante 2 meses Seguido de:  Isoniazida: 10mg/kg/dia Rifampicina: 10mg/kg/dia.  Durante 4 meses.	Biópsia de fragmentos de pele:  Exame bacteriológico: <ul style="list-style-type: none"><li>• Direto</li><li>• Cultura</li><li>• Tipificação</li><li>• Exame histopatológico</li></ul>

Obs.: O BCG é naturalmente resistente a PIRAZINAMIDA.

**Quadro 4. Eventos adversos à vacinação BCG (III) – Lesões resultantes de disseminação**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/Evento	Freqüência	Conduta	Exame
Pele	São semelhantes às da tuberculose cutânea	Varia de 3 meses a 30 anos	1,56 por milhão de vacinados	Notificar, investigar e acompanhar. Esquema tríplice com: Isoniazida: 10mg/kg/dia Rifampicina: 10mg/kg/dia Etambutol: 25mg/kg/dia. Durante 2 meses Seguido de: • Isoniazida: 10mg/kg/dia • Rifampicina: 10mg/kg/dia. • Durante 4 meses.	Biópsia de fragmentos de pele* Hemocultura e/ou mielocultura** Avaliação imunológica do paciente
Osteoarticulares	Lesões de osso ou articulações que ao RX se descreve como lesão lacunar limitada ou cavidade grande, com ou sem reação periostal.  Geralmente acomete membros inferiores, comprometendo metáfise ou epífise. Os sinais e os sintomas mais freqüentes são: dor local, edema e algumas vezes restrições à movimentação. Em geral, não há deficiência imunitária associada.  Devem-se excluir outras causas possíveis de osteomielite granulomatosa.	Seu aparecimento varia de 6 a 36 meses após a vacinação	0,39 por milhão de vacinados (osteoarticulares e órgãos do tórax, abdômen e linfonodos).	Idem	Exame radiológico Biópsia do tecido acometido* Hemocultura e/ou mielocultura** Avaliação imunológica do paciente

\*Realizar exame bacteriológico: bacilosкопia, cultura, tipificação e antibiograma e exame histopatológico.

\*\*Realizar exame bacteriológico: bacilosкопия, cultura, tipificação e antibiograma. Quando possível realizar cultura automatizada (Bac-Tec).

**Quadro 5. Eventos adversos à vacinação BCG (IV) – Lesões resultantes de disseminação**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/ Evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Linfonodos e acometimento de um único órgão</b>	Lesões semelhantes às da tuberculose em pulmões, rins, órgãos genitais, etc. São extremamente raras.	Seu aparecimento se dá entre 6 e 36 meses após a vacinação.	0,39 por milhão de vacinados (Osteoarticulares e órgãos do tórax, abdômen e linfonodos).	<p>Notificar, investigar e acompanhar.</p> <p>Esquema tríplice com:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniazida: 10mg/kg/dia</li> <li>• Rifampicina: 10mg/kg/dia</li> <li>• Etambutol: 25mg/kg/dia.</li> </ul> <p>Durante 2 meses. Seguido de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniazida: 10mg/kg/dia</li> <li>• Rifampicina: 10mg/kg/dia.</li> </ul> <p>• Durante 4 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame será feito com material proveniente do órgão acometido.</li> <li>• Exame bacteriológico*</li> <li>• Exame histopatológico*</li> <li>• Exame radiológico</li> <li>• Mielocultura e/o hemocultura**</li> <li>• Avaliação imunológica</li> </ul>
<b>Lesões generalizadas acometendo mais de um órgão</b>	<p>Semelhantes às da tuberculose disseminada. Podem causar febre persistente, hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenite múltipla.</p> <p>Há casos que relatam que a lesão do BCG não cicatriza e a lesão não regide.</p> <p>Alguns pacientes, evoluem com rápida deterioração do estado geral.</p> <p>Nestes casos pode haver defeitos graves da imunidade celular.</p>	Após a aplicação da vacina (em geral, no decorrer do 1º ano).	1,9 por milhão de vacinados	<p>Ídem</p> <p>Obs.: o esquema acima deve ser prescrito por um período mínimo de seis meses</p>	<p>O exame será feito com material proveniente do órgão acometido.</p> <p>Exame bacteriológico*</p> <p>Exame histopatológico*</p> <p>Exame Radiológico</p> <p>Mielocultura e/o hemocultura**</p> <p>Avaliação imunológica</p>

\*Realizar exame bacteriológico: baciloskopía, cultura, tipificação e antibiograma, e exame histopatológico (encaminhar o tecido para exame bacteriológico).

\*\*Realizar exame bacteriológico: baciloskopía, cultura, tipificação e antibiograma. Quando possível realizar cultura automatizada (Bac-Tec).

Obs.: 1. A incidência refere-se a crianças com menos de 1 ano de idade, vacinadas com BCG de cepas diferentes das utilizadas no Brasil.

2. Os lactentes filhos de mães HIV+, deverão receber a vacina BCG, ao nascimento ou o mais precocemente possível. A vacina está indicada para os lactentes assintomáticos e/ou sem imunodepressão.

## Capítulo 4

### Vacina contra a hepatite B – HB

#### 4.1 Introdução

As vacinas disponíveis no Brasil são produzidas por tecnologia DNA recombinante e vêm apresentando altos índices de segurança, sendo bem toleradas e pouco reatogênicas. Quando os eventos se fazem presentes, geralmente são leves e transitórios, com duração menor que 24 horas.

#### 4.2 Composição

A vacina recombinante é produzida pela inserção do plasmídeo contendo o gene para o HbsAg (antígeno de superfície do vírus da hepatite B) no interior de leveduras. As células do levedo produzem, então, o antígeno recombinante de superfície (rHBsAg) que é purificado por vários métodos físico-químicos, adsorvido por hidróxido de alumínio e adicionado de timerosal como conservante.

#### 4.3 Contra-indicações e precauções gerais

##### 4.3.1 Contra-indicação

- Anafilaxia prévia a qualquer componente da vacina contra-indica o seu uso.
- Púrpura trombocitopênica pós-vacinal.

##### 4.3.2 Precaução

- O efeito do antígeno no desenvolvimento fetal é ainda desconhecido, porém, a gestação e/ou lactação não são contra-indicação para a utilização da vacina em situações de risco (abuso sexual, acidente punctório, etc.).
- Na ocorrência de doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

## 4.4 Eventos adversos

### 4.4.1 Manifestações locais

Pode ocorrer dor (3–29%) e enduração/ rubor (0,2–17%) no local da injeção.

Eventualmente podem ocorrer abscessos locais, decorrentes da contaminação bacteriana secundária por falha técnica de aplicação vacinal.

#### 4.4.1.1 Notificação e investigação (Anexo A)

- Notificar e investigar os casos com abscessos ou outras reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura).
- Notificar também o aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) locais, associada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surtos”).

#### 4.4.1.2 Conduta (Anexo A)

- Tratamento sintomático.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica, para conduta apropriada.
- Não há contra-indicação para a administração de doses subsequentes.

39

### 4.4.2 Manifestações sistêmicas

#### 4.4.2.1 Manifestações Gerais

- Febre (1–6%) nas primeiras 24 horas após a vacinação, geralmente é bem tolerada e autolimitada.
- Fadiga, tontura, cefaléia, irritabilidade, desconforto gastrintestinal leve (1–20%) podem estar presentes.

**Obs.:** Segundo a literatura, até o momento afasta-se a relação de causalidade entre a vacina contra a hepatite B e o surgimento de casos de Síndrome Guillain Barré, esclerose múltipla, síndrome de morte súbita infantil e artrite.

#### 4.4.2.1.1 Notificação e investigação

- Não.

#### **4.4.2.1.2 Conduta**

- a) Tratamento sintomático.
- b) Avaliação do caso para afastar outros diagnósticos diferenciais.
- c) Não há contra-indicação para doses subseqüentes.

#### **4.4.2.2 Púrpura Trombocitopênica**

A púrpura trombocitopênica idiopática após a vacina contra hepatite B é um evento raro cuja relação causal é difícil de ser comprovada. O tempo de latência entre a vacina e o aparecimento dos sintomas que geralmente é de alguns dias até dois meses, sugere esta relação.

#### **4.4.2.2.1 Notificação e investigação**

- Nos casos de púrpura, notificar e investigar todos os casos, com a finalidade de excluir outros diagnósticos diferenciais.

#### **4.4.2.2.2 Conduta**

- a) Avaliação especializada do caso para afastar outros diagnósticos diferenciais.
- b) Há contra indicação para as doses subseqüentes.

#### **4.4.2.3 Reações de hipersensibilidade**

Exceptionalmente podem ocorrer manifestações de hipersensibilidade a algum dos componentes da vacina, incluindo o timerosal e o levedo (risco teórico).

Ocorre em um caso para 600.000 vacinados e é raro em crianças e adolescentes.

A anafilaxia é imediata (reação de hipersensibilidade do tipo I de Gell & Coombs) e ocorre habitualmente na primeira hora após a exposição ao alérgeno. Apresenta-se com uma ou mais das seguintes manifestações: urticária, sibilos, laringospasmo, edema dos lábios, hipotensão e choque.

#### **4.4.2.3.1 Notificação e investigação**

- Notificar e investigar todos os casos.

#### **4.4.2.3.2 Conduta**

- a) Tratamento adequado da reação anafilática (Anexo A)
- b) Há contra-indicação para doses subseqüentes.

**Quadro 6. Eventos adversos pós-vacina contra a hepatite B**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
Locais	Dor, enduração e rubor	1º dia	1/3,5 a 1/50 doses	Notificar e investigar reações muito intensas ou “surtos”. V. Anexo A	
Manifestações Gerais	Febre, irritabilidade, fadiga, tontura, cefaléia, desconforto gastrintestinal leve	1º dia	1/10 a 1/100 doses	Não é necessário notificar e investigar. Tratamento sintomático. Não contra-indica doses subsequentes.	Clínico, para descartar intercorrência infecciosa
Púrpura trombocitopênica	Petéquias e equimoses disseminadas	Alguns dias a 2 meses	raro	Notificar e investigar. <b>Contra-indica doses subsequentes.</b> Avaliação do hematologista	Corticosteroide e ou imunoglobulina a critério médico
Reação anafilática	Ver anexo A	Nos primeiros 30 minutos e até 2 horas	1/600.000	Notificar e investigar. <b>Contra-indica doses subsequentes.</b> V. Anexo A	

## Capítulo 5

### **Vacina contra difteria, tétano e pertussis combinada com a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b – Tetravalente**

#### **5.1 Introdução**

A vacina DTP/Hib foi introduzida no calendário básico de rotina no Brasil a partir de 2002, sendo recomendada aos 2, 4 e 6 meses de idade. Pode provocar vários eventos adversos, em sua maioria de caráter benigno, ocorrendo nas primeiras 48–72 horas que se seguem à aplicação da vacina. Muitos dos eventos observados parecem conservar apenas a associação temporal com a vacinação. Neste sentido, diversos estudos têm procurado esclarecer essas situações.

A vacina tríplice (DTP) continua a ser utilizada para os reforços e/ou complementação de esquema, em crianças a partir de 1 ano.

Estudos de vigilância ativa, randomizados e controlados, permitiram concluir, em relação aos eventos adversos mais comuns, locais ou sistêmicos, como febre, irritabilidade, reações locais, que:

- as vacinas DTP e Hib, aplicadas numa única injeção, causam eventos adversos com freqüência semelhante à aplicação simultânea, em locais diferentes;
- a adição da vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b à DTP, aplicadas na mesma injeção ou em locais diferentes, não aumenta a freqüência e a gravidade dos eventos adversos em relação à aplicação isolada da vacina DTP;
- as vacinas contra Hib conjugadas ao toxóide tetânico ou ao CRM 197 têm perfis de reatogenicidade semelhantes.

Afirmam Decker e Edwards, no livro de Plotkin, capítulo sobre vacinas combinadas: “Nenhuma das combinações que incluem DTP celular e qualquer vacina contra Hib conjugada mostrou estar associada a aumento substancial de reações adversas. Tipicamente as reações adversas foram ligeiramente maiores com a combinação do que com a vacina DTP isolada; entretanto, elas foram menores do que a soma das reações das vacinas aplicadas separadamente, em locais diferentes”.

Os eventos adversos mais comuns após a aplicação da vacina DTP-Hib utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações foram avaliados em estudo realizado no Brasil (CLEMENS et al 2003). Os resultados foram os seguintes (Tabela 1):

**Tabela 1.** Freqüência de eventos adversos após a vacinação DTP/HIB (CLEMENS, et. al) e DTP isolada (CODY, et. al)

Sinais/Sintomas	Clemens N=145 %	Cody N=15.752 %
<b>Dor</b>	36,0	51,0
<b>Dor grau 3</b>	7,0	...
<b>Vermelhidão</b>	34,0	37,4
<b>Vermelhidão &gt;20mm</b>	2,0	...
<b>Edema</b>	28,0	40,4
<b>Edema &gt;20mm</b>	3,0	...
<b>Febre</b>	39,0	47,0
<b>Febre &gt;39°C</b>	1,0	...
<b>Irritabilidade</b>	34,0	53,0
<b>Irritabilidade grau 3</b>	1,0	...
<b>Sonolência</b>	21,0	32,0
<b>Sonolência grau 3</b>	0,0	...
<b>Choro persistente, 3 ou mais horas</b>	...	1,0
<b>Anorexia</b>	9,0	21,0
<b>Vômitos</b>	...	6,0

N = Número de doses.

Dor grau 3 = chora quando o membro é movido/espontaneamente doloroso.

Febre = temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (Clemens) e  $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$  (Cody).

Irritabilidade grau 3 = impede a atividade normal.

Sonolência grau 3 = sonolência que impede atividade normal.

Os dados de reatogenicidade no estudo de Clemens foram semelhantes aos encontrados no mesmo estudo com uma vacina de referência internacional (vacina DTP/Hib de GSK), e um pouco inferiores aos dados encontrados no estudo clássico de Cody com a vacina DTP, publicados com pequenas modificações no *Red Book* 1994 da Academia Americana de Pediatria (tabela 1) sendo considerada adequada a segurança da vacina utilizada no Brasil. A incidência de alguns eventos adversos é bastante alta. Apesar da alta freqüência, os eventos, em sua maioria, são leves e desprovidos de complicações maiores, não constituindo contra-indicações para a administração de doses subseqüentes da vacina.

Quanto aos eventos mais raros, estudo de vigilância ativa, realizado no Brasil (MARTINS, et al., 2005) com patrocínio do Ministério da Saúde, verificou que a

vacina DTP/Hib utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações apresenta eventos adversos mais raros, tais como episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) e convulsões, em freqüência similar à encontrada com a vacina DTP no estudo de Cody com a vacina DTP. Foram investigados esses eventos mais raros nas primeiras 48 horas após a vacinação, tendo sido entrevistadas 21.064 crianças antes e após a vacinação DTP/Hib. Foram adotadas as seguintes definições operacionais de caso para episódio hipotônico-hiporresponsivo:

**Episódio caracterizado pelos seguintes elementos, adaptado de (BRAUN et al., 1998):**

- Início súbito de:
  - » Hipotonia.
  - » Hiporresponsividade.
  - » Cianose ou palidez (ou coloração da pele não observada).

Ocorrência nas primeiras 48 horas pós-vacinação.

**Critérios de exclusão para o diagnóstico de EHH:**

- Pausa conhecida para as manifestações acima (por exemplo, pós-comicial).
  - » Evidência de anafilaxia, como urticária, sibilos, edema de Quincke e dificuldade respiratória durante o episódio.
  - » Sono normal.
  - » Coloração da pele normal (sem palidez ou cianose) durante o episódio.

**Grau de certeza diagnóstica para o EHH:**

- EHH confirmado: o caso preenche todos os critérios de inclusão e não apresenta nenhum critério de exclusão.
- EHH suspeito: o caso preenche todos os critérios de inclusão, não apresenta os critérios de exclusão 2, 3 e 4, mas não foi feita a investigação clínica de uma explicação alternativa para o episódio (critério de exclusão 1).
- EHH indeterminado: informações sugerem a ocorrência de episódio de hipotonia e hiporresponsividade, mas os dados disponíveis não permitem concluir sobre sua ocorrência ou não.

**Resultados:** foram encontrados 12 casos confirmados de EHH em 21.064 crianças (1/1.755); incluindo-se dois casos suspeitos, foram 14 casos de EHH (1/1.505). No estudo de Cody, com a vacina DTP, houve nove casos de EHH em 12.685 sujeitos nas três primeiras doses, ou seja, 1/1.409.

Semelhante ao que foi encontrado por Cody, os casos de EHH predominaram no sexo feminino, embora sem significância estatística, e não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de EHH de acordo com a dose.

O tempo de início do EHH (confirmados + suspeitos) variou de 30 minutos a 24 horas após a vacinação, com mediana de 2 horas, aproximadamente. A duração do EHH variou de 10 minutos a 4 horas com mediana de 45 minutos. Os casos confirmados ocorreram todos entre 30 minutos e 5 horas após a vacinação.

Houve quatro casos de convulsão (três febris, um afebril, 1/5.266), que ocorreram de 30 minutos a 24 horas após a vacinação. No estudo de Cody foram encontrados nas três primeiras doses 6 casos de convulsões em 12.685 vacinados, ou seja, 1/2.114.

Não houve casos de apnéia.

Os sete eventos adversos graves que ocorreram durante o estudo não tiveram relação causal com a vacinação, com exceção de uma convulsão febril, que teve necessidade de hospitalização por mais de 12 horas, com evolução benigna e sem seqüelas.

Baseados nos dados apresentados, concluiu-se, com aval de um Comitê de Monitoramento Externo composto por renomados especialistas, que a vacina DTP/Hib utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações/MS, apresenta freqüência de eventos adversos mais raros, como episódios hipotônico-hiporresponsivos e convulsões, de acordo com o esperado na literatura referente à vacina DTP.

## 5.2 Composição

Sua composição é apresentada a seguir (0,5ml por dose):

### 5.2.1 DTP de células inteiras

- Toxóide diftérico purificado: 10Lf
- Toxóide tetânico purificado: 10Lf
- Suspensão de células inteiras de *Bordetella pertussis* inativada: 16OU
- Hidróxido de alumínio (adjuvante): <1,25mg
- Timerosal como preservativo

### 5.2.2 Hib

- Polissacarídeo capsular de *Haemophilus influenzae* (PRP): 10µg
- Conjugado com Toxóide tetânico (carreador protéico): 20 a 40µg

## 5.3 Precauções e contra-indicações gerais

### 5.3.1 Contra-indicações

- A ocorrência de reação anafilática ou encefalopatia aguda grave subsequente à aplicação da vacina tetravalente constitui contra-indicação absoluta para a administração de outras doses dessa vacina.
- Após completar 7 anos de idade.

### 5.3.2 Precauções

- a) Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- b) Portadores de doenças neurológicas crônicas e com risco de descompensação devido à febre, tais como cardiopatas e pneumopatas graves.
- c) Recém-nascidos prematuros extremos (<31 semanas e/ou <1.000g).

## 5.4 Eventos Adversos

### 5.4.1 Manifestações locais

Independente do produto (vacina) a ser aplicado, há que se considerar que a introdução de uma agulha, por si só, é capaz de provocar lesão muscular e irritação local. Além disso, substâncias utilizadas nas vacinas como adjuvantes (hidróxido de alumínio) têm por finalidade estimular o sistema imunológico, promovendo uma reação local de inflamação que ajuda na resposta imunológica.

As reações locais (vermelhidão, calor, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor, pouco intensos e restritos ao local da aplicação) são muito freqüentes, podem comprometer transitoriamente a movimentação do membro e resultam provavelmente da ação irritativa dos componentes da vacina, em especial do adjuvante contendo alumínio.

Ocasionalmente pode aparecer nódulo indolor no local na injeção, que muitas vezes é reabsorvido lentamente ao longo de várias semanas.

Em alguns casos, pode haver formação de abscesso (tumor com conteúdo líquido) no local da aplicação, que pode ser: estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscu-

lar, ou séptico (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

O prognóstico dos eventos adversos locais é bom, com evolução para cura espontânea na grande maioria dos casos.

#### **5.4.1.1 Notificação e investigação**

- Todo caso de abscesso (frio ou quente) deve ser notificado e investigado.
- Notificar e investigar os casos com abscessos ou outras reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura). Notificar também o aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) locais, associada (s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surtos”).

#### **5.4.1.2 Conduta**

- a) Tratamento sintomático.
- b) Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e ou da inflamação.
- c) Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- d) Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para a conduta apropriada.
- e) Não há contra-indicação para administração de doses subseqüentes.

### **5.4.2 Manifestações Sistêmicas**

#### **5.4.2.1 Febre**

É muito freqüente, principalmente nas primeiras 24 horas (habitualmente entre três e seis horas) depois da administração da vacina. Crianças com febre alta, febre com duração de mais de 24 horas ou febre que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente, pela possibilidade de infecção intercorrente não relacionada à vacina. O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado.

#### **5.4.2.1.1 Notificação e investigação**

- Notificar e investigar os casos que tenham apresentado temperatura axilar igual ou superior a 39,0°C, nas primeiras 48 horas após a vacina.
- Afastar outros diagnósticos diferenciais (Anexo A).

#### 5.4.2.1.2 Conduta

- a) Tratamento sintomático: medicamentos antitérmicos nas doses recomendadas.
- b) Oferecer leite materno e/ou água.
- c) Não há contra-indicação para administração de doses subseqüentes.
- d) Nas crianças com história pessoal ou familiar de convulsão e nas que tenham apresentado febre maior ou igual a 39,5°C após a dose anterior da vacina, recomenda-se a administração de antitérmico no momento da vacinação nas doses subseqüentes e com intervalos regulares nas 24–48 horas seguintes (antitérmico profilático).

#### 5.4.2.2 Sonolência

Sonolência prolongada pode instalar-se após qualquer dose do esquema, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas depois da aplicação da vacina, podendo persistir por até 72 horas. O prognóstico é bom, não sendo necessária nenhuma conduta especial.

#### 5.4.2.2.1 Notificação e investigação

Habitualmente pouco intensa e transitória. O prognóstico é bom, não sendo necessária nenhuma conduta especial.

#### 5.4.2.3.1 Notificação e investigação

- Desnecessárias.

#### 5.4.2.3.2 Conduta

- a) Não há contra-indicação para administração de doses subseqüentes.

#### 5.4.2.3 Vômitos

É evento adverso freqüente. O prognóstico é bom, tomando-se cuidado para evitar bronco-aspiração. Não usar medicamentos antieméticos, que podem provocar sedação.

#### 5.4.2.3.1 Notificação e investigação

- Desnecessárias.

#### 5.4.2.3.2 Conduta

- a) Não há contra-indicação para administração de doses subseqüentes.

#### **5.4.2.4 Choro persistente (anormal)**

- Desnecessárias.

##### **5.4.2.4.1 Conduta**

- a) Observar nas 24 horas seguintes, procurando-se descartar outras causas.
- b) Não há contra-indicação para doses subseqüentes.

#### **5.4.2.5 Anorexia**

Choro persistente (duração igual ou maior que três horas) pode ocorrer após a vacinação com a DTP/Hib, manifestando-se geralmente nas primeiras 24 horas (usualmente nas primeiras duas a oito horas), de forma contínua e inconsolável. Às vezes assume característica de choro agudo e não-usual que os pais referem “nunca ter ouvido antes”, podendo persistir por até 24 horas. Não há explicação fisiopatológica determinada. O prognóstico é bom, apesar do susto que pode acarretar aos responsáveis pela criança, não havendo nenhum relato de complicações associadas a este quadro.

##### **5.4.2.5.1 Notificação e investigação**

- Notificar e investigar. Investigar a relação com outras possíveis causas.

| 49

##### **5.4.2.5.2 Conduta**

- a) Tratamento sintomático: analgésico, na dúvida quanto à possibilidade de dor no local da injeção. Observar nas 24 horas seguintes, procurando-se descartar outras causas de choro.
- b) Não há contra-indicação para as doses subseqüentes.

#### **5.4.2.6 Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo – EHH;**

#### **Síndrome Hipotônica-Hiporresponsiva**

O episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) se caracteriza pela instalação súbita de quadro clínico constituído por diminuição do tônus muscular (hipotonía), diminuição ou ausência de resposta a estímulos externos (hiporresponsividade) e palidez ou cianose, manifestando-se nas primeiras 48 horas (geralmente nas primeiras seis horas) que se seguem à aplicação da vacina. Na maioria das crianças, ocorre inicialmente irritabilidade e febre. O EHH pode durar desde alguns minutos até algumas horas.

Alguns casos descritos como EHH podem confundir-se com reação anafilática. No entanto, a presença de dificuldade respiratória, urticária ou angioedema, particularmente de laringe, indicam que se trata de reação alérgica. Também podem

ser confundidos com estados pós-convulsivos, crises de “perda de fôlego”, pausas respiratórias, etc.

O prognóstico do EHH é bom, geralmente transitório e auto limitado. Estudos prospectivos de crianças que tiveram EHH não demonstraram nenhuma seqüela neurológica nem tendência à repetição nas doses subseqüentes.

Apesar de o EHH estar mais freqüentemente associado à vacina com o componente *Pertussis* (DTP, DTPa, DTP/Hib), ele é descrito com outras vacinas cuja aplicação é intramuscular, como Hib isolado, DT, hepatite B e pneumocócica.

#### **5.4.2.6.1 Notificação e investigação**

- Notificar e investigar todos os casos.

#### **5.4.2.6.2 Conduta**

- a) Observação rigorosa até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas;
- b) Continuar o esquema com DTP acelular.

#### **5.4.2.7 Convulsão**

Crises tônico-clônicas generalizadas (contrações rítmicas da musculatura do corpo) associada à perda de consciência e disfunção autonômica (relaxamento de esfincteres, hipersecreção salivar e brônquica), geralmente associada à febre  $> 38^{\circ}\text{C}$ , especialmente em crianças entre 3 meses a 6 anos, nas primeiras 72 horas após aplicação da DPT/Hib. Tem duração de poucos minutos ou de até mais de 15 minutos. Na maioria dos casos notificados a convulsão ocorre nas primeiras 12 horas que se seguiram à vacinação. Tem-se relatado o aparecimento de convulsão tanto no esquema inicial quanto após a administração de dose de reforço. O prognóstico é bom, não havendo demonstração de seqüelas a curto ou a longo prazo.

#### **5.4.2.7.1 Notificação e investigação**

- Notificar e investigar todos os casos.
- Realizar a investigação neurológica de todos os casos, com a finalidade de esclarecer se a convulsão foi causada, ou não, por doença infecciosa ou de outra natureza, tendo ocorrido coincidentemente com a aplicação da vacina.

#### **5.4.2.7.2 Conduta**

- a) Tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (Anexo A).
- b) Continuar o esquema com DTP acelular.

#### 5.4.2.8 Encefalopatia

O termo “encefalopatia” é genérico, não designando nenhum quadro clínico-patológico específico. Neste sentido, encefalopatia significa qualquer doença que acometa o cérebro. O termo “encefalite” significa inflamação do cérebro e comumente designa uma síndrome clínica em que se observa a presença de processo inflamatório no cérebro e, freqüentemente, também nas meninges (meningoencefalite). Desta forma, o termo encefalopatia é utilizado quando a doença se assemelha clinicamente à encefalite, mas sem evidência de reação inflamatória.

O quadro clínico que tem início abrupto nos sete primeiros dias após a aplicação da vacina pode se caracterizar por sinais e sintomas mais leves até quadros mais graves. Outros eventos descritos neste capítulo podem estar associados a sintomas específicos do sistema nervoso central como alteração de comportamento, alteração do nível de consciência (sonolência e torpor), dor de cabeça, sinais neurológicos focais (paralisia de pares cranianos, déficit de força em membros), crises convulsivas focais ou generalizadas e sinais de irritação das meninges.

Segundo a padronização de definições para eventos adversos pós-imunização, proposta em reunião realizada no Canadá, em 1991, com a participação da Organização Mundial da Saúde, considera-se que a encefalopatia aguda é associada cronologicamente com a DTP quando ocorre até 7 dias após a aplicação da vacina e caracteriza-se pela presença de duas das seguintes manifestações: a) convulsões; b) alteração profunda do nível de consciência, com duração de um dia ou mais; c) nítida alteração do comportamento, que persiste por um dia ou mais.

O quadro da encefalopatia, assim caracterizado, é raro, com freqüência estimada variando de 0,0 a 10,5 casos por um milhão de doses aplicadas da vacina (de acordo com os dados obtidos no Estudo Nacional de Encefalopatia Infantil (Enei), investigação de grande porte do tipo caso-controle realizada na Grã-Bretanha, no período de 1976 a 1979. Outros estudos realizados posteriormente confirmaram esses achados.

O Comitê Assessor em Práticas de Imunização (Acip) do CDC (Centros de Controle de Doenças) dos EUA, em suas recomendações para o uso da vacina tríplice (DTP) (MMWR, 40 (RR-10): 1-28, 1991) concluiu: “Embora a DTP possa raramente causar sintomas que alguns têm classificado como encefalopatia aguda, não foi demonstrada relação causal entre a aplicação da vacina e lesão cerebral permanente. Se a vacina realmente causar lesão cerebral, a ocorrência desse evento deve ser extraordinariamente rara”. À conclusão similar, também chegaram o Comitê de Doenças Infecciosas da Academia Americana de Pediatria, a Sociedade de Neuropediatria Infantil dos EUA, o Comitê Assessor Nacional de Imunização do Canadá, o Comitê Britânico de Vacinação e Imunização, a Associação Pediátrica Britânica

e o Instituto de Medicina da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos (IOM).

A grande dificuldade no esclarecimento desses casos é uma avaliação diagnóstica adequada, já que doenças coincidentes com quadro clínico semelhante são de difícil diagnóstico e muitas vezes o diagnóstico definitivo só acontece alguns meses ou anos depois do quadro, como mostrou o Enei.

#### 5.4.2.8.1 Notificação e investigação

- Notificar e investigar todos os casos.
- Realizar investigação neurológica de todos os casos.

#### 5.4.2.8.2 Conduta

- a) Tratamento imediato das manifestações neurológicas e encaminhamento para investigação neurológica.
- b) Contra-indica-se a administração do componente *pertussis* da vacina para as doses subsequentes, devendo completar-se o esquema com a vacina dupla tipo infantil (DT).

#### 5.4.2.9 Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade provocadas pela vacina tetravalente (DTP-Hib) podem ser do tipo anafilático ou não.

A anafilaxia é imediata (reação de hipersensibilidade do tipo I de Gell & Coombs) e ocorre habitualmente nas primeiras duas horas após a exposição ao alérgeno, mais freqüentemente nos primeiros 30 minutos, apresentando-se com uma ou mais das seguintes manifestações: urticária, sibilos, laringoespasmo, edema dos lábios, hipotensão e choque.

O choque anafilático provocado pela vacina tetravalente (DTP-Hib) ocorre raramente, podendo instalar-se logo após a vacinação e caracteriza-se por insuficiência circulatória (hipotensão arterial, pulsos periféricos finos ou ausentes, extremidades frias, face congesta, sudorese intensa e alteração do nível de consciência), acompanhada ou não de manifestações cutâneas (urticária, edema facial ou edema generalizado) e/ou de broncoespasmo e/ou laringoespasmo.

Ainda não se conseguiu identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina tetra (DTP-Hib), de tal modo que a ocorrência de anafilaxia após a administração da DTP-Hib contra-indica a aplicação de dose subsequente de vacinas que contenham um desses抗ígenos.

As alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou maculopapular) que podem surgir horas ou dias após a aplicação da vacina tetravalente (DTP-Hib)

são freqüentemente resultantes de reações antígeno-anticorpo, sem significado patológico importante, ou são devidas a outras causas (viroses, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina. Nestes casos não há contra-indicação para as doses seguintes.

#### **5.4.2.9.1 Notificação e investigação**

- Notificar e investigar todos os casos de reação anafilática. Investigar a possibilidade de que a reação tenha sido causada por outros alérgenos (medicamentos, por exemplo).

#### **5.4.2.9.2 Conduta**

- a) Tratamento adequado da reação alérgica presente (Anexo A)
- b) Nos casos de reação anafilática, contra-indicar a administração da vacina tetravalente (DTP-Hib), assim como da vacina tríplice (DTP), dupla (DT e dT), e das vacinas antitetânica (TT), Hib e DTPa.

#### **5.4.2.10 Apnéia**

Há vários estudos que mostram a associação entre vacinação e apnéia, bradicardia e insaturação arterial em prematuros extremos, ao serem vacinados aos 2 meses de idade pós-natal.

Esse eventos ocorreram após as vacinas DTP, DTP/ Hib ou DTP + Hib (vacinas combinadas ou em aplicação simultânea, respectivamente); após vacinação simultânea DTP (celular), Hib conjugada, vacina contra hepatite B (HB) e inativada contra poliomielite (VIP); após aplicação simultânea de Hib conjugada, HB e IPV; após vacinas pentavalentes ou hexavalentes com componente *pertussis* acelular.

Tais eventos foram benignos, mas muitos deles exigiram estimulação táctil ou suplementação de oxigênio, às vezes com assistência ventilatória.

#### **5.4.2.10.1 Notificação e investigação**

- Notificar e investigar todos os casos.

#### **5.4.2.10.2 Conduta**

- a) Na vacinação de prematuros extremos (<1.000 g de peso de nascimento e/ou <31 semanas de gestação) aos 2 meses de idade, utilizar preferencialmente a vacina DTP acelular isolada, administrando-se a vacina Hib 15 dias após;
- b) Mesmo com a utilização da vacina acelular, manter observação médica cuidadosa durante 48 horas após a aplicação da vacina;

- c) Caso ocorra a apnêa, aplicar estimulação táctil, oxigenoterapia, ou assistência ventilatória, de acordo com as indicações de cada caso.
- d) As doses seguintes podem ser feitas com a vacina tetravalente DTP/Hib da rotina.

#### 5.4.2.11 Outras manifestações

Evidências laboratoriais de processo inflamatório sistêmico têm sido observadas, como leucocitose, neutrofilia, aumento de interleucina-6 e proteína C reativa nos primeiros dias após a vacina DTP.

Um relatório do Instituto de Medicina (IOM) dos EUA, em uma ampla revisão das informações disponíveis sobre outras possíveis consequências associadas ao uso da vacina tríplice DTP registrados na literatura, concluiu não existir evidência de relação causal entre a DTP e os seguintes sintomas ou síndromes: autismo, diabete infanto-juvenil, síndrome de Guillain Barré, mononeuropatias periféricas, anemia hemolítica, plaquetopenia, espasmos infantis, arritmias, síndrome de Reye e síndrome da morte súbita do lactente.

Eventos neurológicos graves, tais como convulsão de duração prolongada ou encefalopatia crônica são, muitas vezes, indevidamente atribuídos ao componente *pertussis* da DTP. São condições clínicas raras e seu aparecimento pode corresponder apenas a um fenômeno coincidente, sem relação de causa e efeito com a vacina.

Há múltiplas situações que são relatadas ocasionalmente na literatura médica atribuindo determinados eventos ao uso da vacina tríplice (DTP), tais como abaulamento de fontanela e eritema polimorfo.

**Quadro 7. Eventos adversos após vacina DTP (1)**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Rubor, calor, dor, endurecimento local</b>	V. Anexo B	De 24 a 48 horas	De 1:3 a 1:2 doses	Notificar reações mais intensas ou "surtos". V. Anexo A	
<b>Febre</b>	Idem	Nas primeiras 24 horas	De 1:3 a 1:2 doses	V. Anexo A	
<b>Febre <math>\geq 39,0</math></b>	Idem		1:100 doses	Notificar e investigar. Tratamento: V. Anexo A. Não contra-indica doses subseqüentes. Recomenda-se anti-térmico profilático. Orientar quanto às complicações da coqueluche.	
<b>Sonolência</b>	Idem	Ocorre nas primeiras 24 horas	De 1:5 a 1:3 doses	Observar. Não contra-indica doses subseqüentes.	
<b>Choro persistente</b>	Choro contínuo e inconsolável durante 3 horas ou mais.	Inicia-se entre 2 a 8 horas, prolongando-se até 48 horas após a vacina.	1:100 doses	Notificar e investigar a existência de relação com outras causas. Tratamento sintomático. Não contra-indica doses subseqüentes. Orientar os pais quanto às complicações da doença coqueluche.	

**Quadro 8. Eventos adversos após a vacina DTP (2)**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Irritabilidade</b>	Ver Anexo B	Nas primeiras 24 horas	1:3 a 1:2 doses	Não há necessidade de notificar e investigar. Não contra-indica doses subseqüentes.	
<b>Vômito</b>	Idem	Idem	1:16 doses	Idem	
<b>Anorexia</b>	Idem	Idem	1:10 a 1:5 doses	Idem	
<b>Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)</b>	Palidez, diminuição do tônus muscular ou ausência de resposta a estímulos diminuída ou ausente. Pode ocorrer cianose, depressão respiratória, sono prolongado e perda de consciência.	Nas primeiras 48 horas, principalmente nas primeiras 6 horas após a vacina.	1:1500 doses	Notificar e investigar. Tratamento de suporte. Continuar esquema com DTP acelular.	Clínico, para diagnóstico diferencial

**Quadro 9. Eventos adversos após a vacina DTP (3)**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/ evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Encefalopatia</b>	Convulsões, alteração profunda da consciência e do comportamento.	Nos primeiros 7 dias.	1: 110.000 doses	Notificar e investigar. Tratamento a cargo do neurologista. Contra-indica as doses subseqüentes de DPT. Completar o esquema com a DT (dupla infantil). Notificar e investigar o caso e alertar os pais quanto às complicações da doença coqueluche.	Exame neurológico. Investigação clínica e laboratorial especializada.
<b>Convulsão</b>	Quadro convulsivo, geralmente generalizado, duração de poucos minutos até mais de 15 minutos, geralmente com febre e sem sinais neurológicos focais.	Até 72 horas, quase sempre primeiras 12 horas.	1/5.000 doses (observadas nas primeiras 48 horas).	Notificar e investigar. Tratamento: V. Anexo A. Continuar esquema com DTP acelular.	No caso de convulsões de mais de 15 minutos, exame neurológico e investigação clínica e laboratorial.
<b>Anafilaxia</b>	V. Anexo B.	De imediato a 2 horas	Extremamente rara	Notificar e investigar. Tratamento: V. Anexo A. Contra-indica DTP, DT e TT.	

**Quadro 10. Eventos adversos pós-vacinação DTP (4)**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Reações imuno-alérgicas</b>	Urticária, exantema macular, papular, maculopapular ou aparecimento de petéquias.	Mais de 2 horas até dias após a aplicação da vacina	Raras	Notificar e investigar. Tratamento: V. Anexo A. Não contra-indica doses subseqüentes.	Clínico, para diagnóstico diferencial.
<b>Apnéia</b>	Apnéia, bradicardia e insaturação arterial em prematuros extremos, ao serem vacinados aos 2 meses de idade pós-natal.	Nas primeiras 48 horas	Ainda não estabelecida, mas parece ser frequente, de 1:5 a 1:3, em prematuros extremos.	Estimulação táctil. Oxigenoterapia. Assistência ventilatória. Notificar e investigar.	

## Capítulo 6

### Vacina oral contra a poliomielite – VOP

#### 6.1 Introdução

A vacina oral contra a poliomielite (VOP) é a vacina utilizada na rotina no Brasil, com base em considerações sobre os riscos e os benefícios, que citamos a seguir:

- É simples de administrar, sendo bem aceita pelos vacinados;
- Induz imunidade humoral (sistêmica) e de mucosa (local);
- Resulta em imunização dos contatos das pessoas vacinadas; e
- Está viabilizando a erradicação global da doença causada pelo poliovírus selvagem.

Apesar dessas vantagens, alguns eventos indesejáveis podem ocorrer associados ao uso da VOP.

Os vírus vacinais são derivados de cepas de vírus selvagens com neurovirulência e transmissibilidade extremamente reduzida.

Durante a replicação, o vírus vacinal pode sofrer mutação reversa com aumento da neurovirulência, podendo ocasionar raros casos de paralisia associada à vacina, tanto no vacinado como nos contatos não vacinados.

Se, além da neurovirulência também a transmissibilidade é readquirida, como ocorre com o poliovírus circulante derivado da vacina, surtos de paralisias associadas à vacina podem ocorrer.

59

#### Poliovírus derivado da vacina

Os poliovírus derivados da vacina, após mutações, apresentam divergência genética 1% – 15% em relação à cepa Sabin original, indicando uma replicação prolongada do vírus vacinal no meio ambiente. Podem ser provenientes de imunodeficientes que se tornaram cronicamente infectados após exposição à VOP, excretando o vírus por longos períodos, ou serem vírus circulantes, podendo ocasionar surtos em comunidades com baixa imunidade para pólio. Exemplo disso é o surto de pólio paralítico ocorrido no Haiti e na República Dominicana em 2000, e posteriormente nas Filipinas e em Madagascar, onde o poliovírus vacinal circulante sofreu recombinações readquirindo neurovirulência e capacidade de transmitir de pessoa a pessoa, causando surto em uma comunidade com cobertura inadequada de VOP. Essa

ocorrência tem importantes implicações nas estratégias futuras após a erradicação global da pólio, sobretudo quanto à continuidade da administração da VOP.

### Poliomielite associada à vacina

O principal evento adverso associado à VOP é a paralisia pós-vacinal, tanto no vacinado como no contactante. O vírus vacinal pode sofrer mutação para neurovirulência. A taxa de paralisia é maior na primeira dose de VOP sendo o risco substancialmente maior que em doses subseqüentes. Nos imunocomprometidos, esse risco é mais elevado, cerca de 3.200 vezes maior que em imunocompetentes.

Estudo colaborativo conduzido pela Organização Mundial da Saúde em 13 países mostrou uma taxa de um caso de paralisia associada à vacina para cada 3,2 milhões de doses distribuídas, tanto em vacinados como em contactantes. Dados dos Estados Unidos estimam um caso para 2,4 milhões de doses distribuídas, sendo o risco de 1/750.000 nas primeiras doses e de 1/5,1 milhões nas doses subseqüentes.

No Brasil, a incidência da poliomielite associada à vacina tem sido baixa. Entre 1989 e 2003 (15 anos), foram registrados 40 casos confirmados de poliomielite associada à vacina oral, basicamente em crianças, com predomínio na primeira e na segunda dose. (Fonte: Cover/CGDT/Devep-SVS/MS). O risco estimado nos estudos, para a primeira dose variou de 1 caso para 1,2 milhões a 1 caso para 2,4 milhões de doses aplicadas e para todas as doses, variou de 1 caso para 3,6 milhões a 1 caso para 13 milhões de doses aplicadas.

## 6.2 Composição

Vacina de vírus atenuados, trivalente, contendo os três tipos de poliovírus (1, 2 e 3).

A vacina atualmente usada no Brasil tem a seguinte composição quanto à concentração de partículas virais :

- Poliovírus do tipo I – 1.000.000 DICT 50 (dose infectante em cultura de tecido);
- Poliovírus do tipo II – 100.000 DICT 50;
- Poliovírus do tipo III – 600.000 DICT 50.

O cloreto de magnésio (estabilizante) e o vermelho de amarante ou o roxo de fenol (corantes-indicadores de pH) também estão presentes. Conforme o laboratório produtor, a vacina pode conter ainda traços da neomicina, estreptomicina, kanamicina ou polimixina.

## 6.3 Precauções e contra-indicações

### 6.3.1 Contra-indicações

- Pessoas com imunodeficiência humoral ou mediada por células, neoplasias, uso de terapia imunossupressora.
- Alergia tipo anafilática a antibióticos contidos na vacina (neomicina, polimixina e estreptomicina).
- Pólio vacinal associada à dose anterior.

### 6.3.2 Precauções

- Infecção por HIV: raros casos de paralisia pós-vacinal foram relacionados ao HIV. Nesses pacientes a vacina recomendada é a pólio inativada (VIP).
- Devido à possibilidade de disseminação do vírus vacinal, a VOP não deve ser administrada a crianças que têm um imunocomprometido na família.
- Embora não exista relato de evento adverso à VOP quando administrada em grávidas, esta deve ser evitada na gestação devido a risco teórico. Quando necessário administrar VIP.
- Em doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

61

**Obs.:** Diarréia e vômitos não constituem contra-indicações. Idealmente deve-se adiar a vacinação ou repetir a dose após quatro semanas.

## 6.4 Eventos adversos

Em geral, a vacina oral contra poliomielite é bem tolerada e raramente está associada a evento adverso leve.

### 6.4.1 Manifestação sistêmica

#### 6.4.1.1 Poliomielite aguda associada com a vacina

Caracteriza-se por quadro agudo febril, que cursa com déficit motor flácido de intensidade variável, geralmente assimétrico. Há predileção pelo comprometimento dos membros inferiores, mas a musculatura respiratória pode ser acometida.

Não há diminuição da sensibilidade e podem ser encontrados sinais de comprometimento radicular, meníngeo ou dores espontâneas. Após alguns dias, desaparece o quadro álgico, há melhora do déficit motor e as atrofias começam a ser instaladas. A hipotonia e a diminuição ou abolição dos reflexos tornam-se evidentes.

Em reunião da Comissão do Programa de Erradicação da Poliomielite Pós-Certificado, após a análise e a avaliação dos critérios de classificação de casos associados à vacina, optou-se por adotar, a partir de 1997, o critério para definição dos casos de poliomielite associados à vacina, recomendado pela OPS/OMS, que citamos a seguir.

Há dois tipos de poliomielite relacionados com a vacina:

- **Caso de poliomielite associado à vacina:** paralisia flácida e aguda que se inicia entre 4 a 40 dias após o recebimento da VOP e que apresenta seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.
- **Caso de poliomielite associada à vacina em contatos (comunicantes):** paralisia flácida aguda que surge após contato com criança que tenha recebido VOP até 40 dias antes. A paralisia surge em 4 a 85 dias após a vacinação, e deve apresentar seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.

Em qualquer dos casos, o isolamento de poliovírus vacinal nas fezes é condição imprescindível para que o caso seja considerado associado à vacina. Insiste-se na necessidade de que se procure coletar as fezes adequadamente, isto é, o mais precocemente possível, nos primeiros 14 dias após o início do déficit motor. Mas, mesmo se a coleta for tardia, entre 15 e 40 dias após início do déficit motor, e haja isolamento de vírus vacinal, o caso será associado à vacina.

#### **6.4.1.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

#### **6.4.1.2 Conduta**

- a) Providenciar coleta de uma amostra de fezes o mais precocemente possível, para cultura, na tentativa do isolamento do vírus. A colheita do material deve ser realizada nos primeiros 14 dias após o início do déficit motor. Porém, mesmo notificações tardias devem ter as amostras coletadas. Enviar o material ao laboratório em caixa térmica com gelo.

- b) Eletroneuromiografia.
- c) Há contra-indicação para doses subseqüentes. Continuar a vacinação com a vacina inativada.
- d) Notificar o caso para o Programa de Erradicação da Poliomielite Pós-Certificado.

#### **6.4.1.2 Meningite asséptica e encefalite**

Em raras ocasiões, particularmente em crianças imunodeficientes, têm sido relatadas meningite asséptica e encefalite após a administração da VOP.

##### **6.4.1.2.1 Notificação e Investigação**

- Notificar e investigar todos os casos.

##### **6.4.1.3 Reação de hipersensibilidade**

Raramente pode ocorrer reação de hipersensibilidade de intensidade leve aos componentes da vacina: urticária, exantema pruriginoso.

##### **6.4.1.3.1 Notificação**

- Notificar e investigar.

63

##### **6.4.1.3.2 Conduta**

- a) Anti-histamínico, se necessário. Não contra-indica doses subseqüentes.

**Quadro 11. Eventos adversos pós-vacinação anti-pólio oral**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Poliomielite associada à vacina</b>	Doença aguda febril, com déficit motor flácido de intensidade variável, geralmente assimétrico, e que deixa seqüela neurológica.	Vacinado: 4-40 dias  Comunicante de vacinado: 4-85 dias após a vacinação.	Por dose administrada geral: 1/ 2,4 a 1/1 3 milhões  Na 1 <sup>a</sup> dose: 1/0,7 a 1/2,4 milhões	Notificar e investigar. Tratamento de suporte.  Encaminhar aos Centros de Referência para continuar a vacinação com vacina inativada.	Fezes: colher 1 amostra nos primeiros 14 dias após o início da deficiência motora.  Eletroneuromiografia.

## Capítulo 7

### Vacina oral de rotavírus humano – VORH

#### 7.1 Introdução

O Brasil deu mais um passo no avanço das ações de saúde pública para a população de todo o País com a introdução da vacina contra o rotavírus no Calendário Básico de Imunizações para crianças. Esta nova vacina é administrada em crianças aos 2 e 4 meses de idade para proteger antecipadamente a faixa etária em que se observa a maior incidência de complicações decorrentes da infecção pelo rotavírus (6 meses – 24 meses).

Dois tipos de vacina contra rotavírus estão disponíveis internacionalmente: uma vacina preparada com vírus humanos atenuados e outra por reagrupamento de rotavírus bovino e humano (pentavalente).

A vacina utilizada no Brasil é a de rotavírus humanos denominada vacina oral de rotavírus humano (VORH).

65

#### 7.2 Composição

<b>Constituinte 1</b> <b>Frasco com o pó liofilizado</b>	Cepa RIX4414 derivada da dose infecciosa mediana de cultura celular (CCID50) de 10 <sup>6,0</sup> da cepa da vacina 89-12 RHA
	Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) 3,7mg
	Sacarose 9mg
	Dextrana 18mg
	Sorbitol 13,5mg
	Aminoácidos 9mg
<b>Constituinte 2</b> <b>Aplicador com diluente</b>	Carbonato de cálcio 80mg
	Goma de xantana 3,5mg
	Água para injeção q.s.ad. 1,3ml

É uma vacina elaborada com vírus isolados de humanos e atenuada para manter a capacidade imunogênica, porém não patogênica. A vacina é monovalente, ou seja, a cepa utilizada possui apenas um sorotípico em sua composição que é o G1[P8] da cepa RIX4414.

A vacina é especialmente eficaz na prevenção de doença por rotavírus do sorotípo G1, mas os estudos mostraram que houve proteção cruzada para gastrorenterite e gastrorenterite grave causada por outros sorotípos não-G1 (G2, G3, G4 e G9).

## 7.3 Precauções e contra-indicações gerais

### 7.3.1 Contra-indicações

- **Imunodeficiência:** a vacina está contra-indicada em crianças com imunodeficiência primária ou secundária. Não há dados da segurança da vacina nesses indivíduos.
- **Uso de medicamentos imunossupressores:** a vacina não deve ser aplicada em indivíduos que fazem uso de medicamentos imunossupressores como corticosteróides (prednisona >2mg/kg/dia por duas semanas ou mais, ou dose equivalente para outros corticosteróides) e quimioterápicos.
- **Alergia:** a vacina não deve ser administrada a crianças que sabidamente tenham alguma forma de **alergia grave** (urticária disseminada, broncoespasmo, laringoespasmo e choque anafilático) a algum dos componentes da vacina, ou a dose prévia desta vacina.
- **Doença do aparelho gastrointestinal:** a vacina não deve ser administrada a crianças com história de alguma doença gastrointestinal crônica, malformação congênita do trato digestivo ou história prévia de invaginação intestinal.
- **Idade:** a vacina está licenciada para ser administrada nas seguintes faixas etárias:
  - » 1<sup>a</sup> dose: entre 1 mês e 15 dias a 3 meses e 7 dias.
  - » 2<sup>a</sup> dose: entre 3 meses e 7 dias a 5 meses e 15 dias.

Fora desses prazos, está contra-indicada a aplicação da vacina.

### 7.3.2 Precauções

- Doença febril: a vacina não deve ser administrada em indivíduos com quadro agudo febril moderado a grave. Contudo, um quadro febril leve não deve ser uma contra-indicação para seu uso.
- Crianças filhas de mãe soropositiva para HIV podem ser vacinadas desde que não haja sinais clínicos ou laboratoriais de imunodepressão.

**Obs.:** Não está contra-indicada a vacinação de crianças que convivem com portadores de imunodeficiência.

- Vômitos e diarréia: a criança com quadro de diarréia leve sem desidratação pode ser vacinada. Crianças com quadro de gastroenterite e vômitos devem ter a vacinação adiada.
- Em casos de regurgitação, **não revacinar.**

## 7.4 Eventos Adversos

### 7.4.1 Manifestações sistêmicas

#### 7.4.1.1 Gerais

Os estudos clínicos que avaliaram a ocorrência de eventos adversos em associação à vacina oral de rotavírus humano (VORH), cepa RIX 4414, foram realizados em mais de 60 mil crianças.

A avaliação da ocorrência de eventos adversos foi realizada considerando a aplicação concomitante ou não de outras vacinas, ou seja, comparando os eventos adversos relatados até 15 dias após a aplicação das vacinas de rotina mais a VORH ou placebo. Não houve aumento da freqüência de eventos adversos com a VORH em comparação com o placebo.

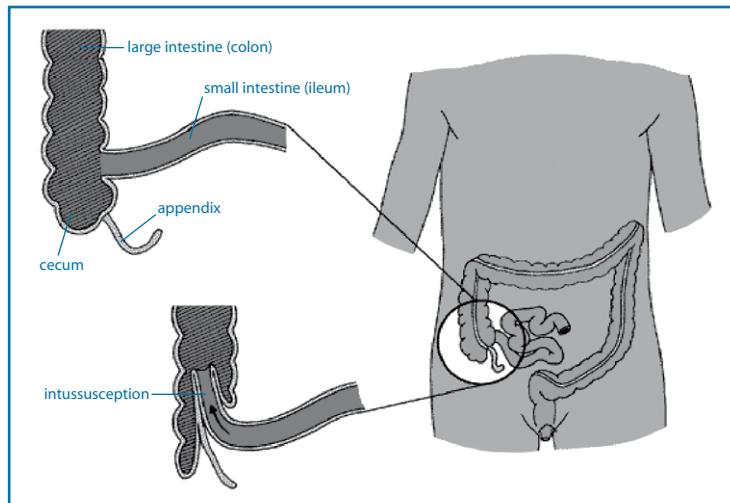
67

#### 7.4.1.2 Invaginação intestinal

Invaginação é uma forma de obstrução intestinal, em que um segmento do intestino penetra em outro segmento (figura a seguir). É mais freqüente em crianças entre 4 e 9 meses de idade, sendo a causa mais comum de emergência abdominal na faixa etária menor de 2 anos.

O quadro clínico que geralmente tem caráter de emergência médica é caracterizado por dor abdominal intensa e intermitente, evoluindo para obstrução intestinal com náuseas, vômitos e distensão abdominal. Devido ao processo isquêmico no segmento do intestino invaginado, a presença de sangue nas fezes pode ocorrer e nos casos mais graves pode haver necrose com perfuração intestinal. No exame físico, pode-se apalpar uma tumoração tipo “chouriço”. O diagnóstico, além de clínico, conta com exames de imagem, podendo ser desde radiografias simples do abdome, radiografias contrastadas (clister opaco), até ultra-sonografia. O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico dependendo da avaliação de cada caso.

### Diagrama explicativo do quadro de invaginação



68

A preocupação referente à invaginação é proveniente da situação ocorrida anteriormente com outro tipo de vacina contra rotavírus, de uso oral, tetravalente, por reagrupamento de rotavírus símio-humano. Foi licenciada nos Estados Unidos em 1998 e em menos de um ano de uso foi retirada devido ao aumento de casos de invaginação intestinal. Embora a patogênese desta associação permaneça desconhecida, as evidências epidemiológicas apontam uma relação causal, com um risco atribuído de 1 caso em 10.000 vacinados. O risco é significantemente maior na 1<sup>a</sup> dose, entre 3 a 7 dias após a administração da vacina (RR=37,27). Além disso, foi evidenciado que a incidência de invaginação aumentava com a idade, sobretudo em crianças que receberam a 1<sup>a</sup> dose acima de 90 dias (3 meses de vida).

Baseado nessas taxas, foram necessários estudos com grande número de indivíduos para demonstrar segurança de uma nova vacina contra rotavírus.

Os estudos clínicos com a atual vacina de rotavírus humano atenuado envolveram mais de 60.000 crianças e puderam concluir que a vacina é segura, não estando associada à invaginação intestinal. Não foi observado aumento de risco de invaginação no grupo vacinado comparado ao grupo placebo. Nos estudos, a vacina foi aplicada precocemente, antes do risco natural de invaginação, sendo a 1<sup>a</sup> dose aplicada no máximo até a 14<sup>a</sup> semana de vida.

Cabe ressaltar também que mesmo na infecção natural por rotavírus selvagem não foi demonstrada associação com invaginação intestinal.

Apesar de a amostra utilizada nos estudos clínicos ser ampla, este é um produto novo no mercado e será utilizada em milhões de crianças, por isso, uma avaliação cuidadosa de qualquer situação clínica temporalmente associada à vacina, incluindo o diagnóstico de invaginação, deve ser realizada. Um diagnóstico diferencial deve ser realizado de forma adequada para que situações não relacionadas à vacinação não sejam imputadas à mesma.

No Brasil, cerca de 3.000 casos de íleo paralítico e obstrução intestinal ocorrem todos os anos em crianças menores de um ano. A principal causa de obstrução intestinal nesta faixa etária é a invaginação. Estes casos continuarão a ocorrer independentemente do uso ou não da vacina contra rotavírus.

#### **7.4.1.3 Notificação**

Notificar e investigar todos os casos de invaginação que ocorram até 30 dias após a vacina, em ficha própria.

#### **7.4.1.4 Conduta**

- a) Avaliação clínico-cirúrgica;
- b) Contra-indica dose subsequente.

**Ficha de Investigação de Invaginação Intestinal**

<b>Dados da Fonte Notificadora</b>		
Estado:	Regional:	Município:
Unidade de Saúde: _____		Nº CNES*: _____ Nº do Prontuário: _____
Data de Notificação: ____ / ____ / ____		Data de início da investigação: ____ / ____ / ____
<b>Informações Pessoais</b>		
Nome completo: _____		
Nome do responsável: _____		
Data de nascimento: ____ / ____ / ____	Sexo: masculino <input type="checkbox"/> feminino <input type="checkbox"/>	
Etnia: Caucásiana (branca) <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Asiática <input type="checkbox"/> Mista <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/>		
Endereço: _____		
Cidade: _____	Estado: _____	Telefone para contato: ( ) _____
<b>Informações do Nascimento</b>		
Idade gestacional ao nascer: _____ semanas	Peso ao nascer (gramas) _____ Estatura _____ Peso ao diagnóstico (gramas) _____ Estatura: _____	

<b>Histórico Alimentar</b>			
Aleitamento materno exclusivo: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Se não, listar alimentos introduzidos na dieta: _____ _____		
<b>Informações Clínicas</b>			
Data 1ª dose: ____ / ____ / ____ Data 2ª dose: ____ / ____ / ____ Data início dos sintomas: ____ / ____ / ____			
Vômitos: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se vômitos, biliosos? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Dor Abdominal: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
Eliminação de sangue pelo reto: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Eliminação de fezes com sangue (geléia de morango): Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
Letargia: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Palidez: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
Hipotensão: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Choque: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Presença de sangue ao toque retal: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
Presença de massa abdominal: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Distensão abdominal: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Presença de massa retal: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
Atendimento Médico? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>	Data do atendimento: ____ / ____ / ____		
Ficou em observação? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>	Data da Observação: ____ / ____ / ____		Quantas Horas?
Hospitalização (+ 24h)? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>	Data Internação: ____ / ____ / ____		
Enfermaria: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>	Data Entrada: ____ / ____ / ____		Data Saída: ____ / ____ / ____
UTI: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>	Data Entrada: ____ / ____ / ____		Data Saída: ____ / ____ / ____
Fez uso de alguma medicação durante o atendimento? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>			
Se Sim, qual?			
Foi realizado procedimento cirúrgico? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Data do procedimento: ____ / ____ / ____			
Tipo de cirurgia:			
<b>Exames por imagem</b>			
Tipo	Realização	Data do Exame	Resultados Relevantes
Rx Simples de Abdome	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>		
Enema Opaco	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>		
Ultra-sonografia	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>		
Histopatologia (depois da cirurgia)	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>		
Outros (Especifique)	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/>		



## Capítulo 8

### Vacina contra febre amarela – FA

#### 8.1 Introdução

A vacina contra a febre amarela é altamente imunogênica (confere imunidade em 95% a 99% dos vacinados), bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves. A vacina é recomendada a partir dos 9 meses de idade para residentes ou visitantes de áreas endêmicas, áreas de transição e áreas de risco potencial para febre amarela definidas pelo programa de controle de febre amarela. A revacinação é indicada a cada 10 anos. Além do uso na rotina de imunizações em unidades básicas de saúde e em unidades da Vigilância Sanitária, a vacina tem sido usada em campanhas de imunização em massa para conter surtos epidêmicos.

Entre 2001 e 2003, 172 notificações de eventos adversos, com gravidade variando de reações no local da aplicação à falência múltipla de órgãos com morte, foram encaminhadas ao Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) do Programa Nacional de Imunizações. Considerando as 22,8 milhões de doses da vacina aplicadas naquele triênio, a freqüência foi de 7,6 eventos por milhão de doses. Nos Estados Unidos, no período de 1990 a 1998, a taxa de eventos não graves foi de 38,5 por milhão de doses distribuídas. Estes dados indicaram também que o risco de eventos adversos graves aumenta entre os idosos chegando a 90 por 1.000.000 nos indivíduos com mais de 75 anos.

As taxas acima são baseadas em notificações espontâneas que provavelmente distorcem a freqüência de ocorrência de eventos adversos, ora subestimando ora superestimando. Em campanhas de imunização em massa, a freqüência de notificações de EAPV associadas à vacina contra febre amarela tem sido maior do que na rotina, particularmente em áreas onde a vacina não era realizada anteriormente. Inúmeros relatos ao PNI e ao produtor da vacina contra febre amarela têm revelado que eventos adversos podem ser decorrentes de problemas técnicos, tais como superdosagem e vacinação de crianças com menos de 6 meses de idade, que podem expor os vacinados a um risco maior de eventos adversos.

## 8.2 Composição

A vacina contra a febre amarela é constituída de vírus vivos atenuados, derivados da linhagem 17D, cultivados em ovos embrionados de galinha. No Brasil, utiliza-se a vacina produzida na Fundação Oswaldo Cruz – Bio-Manguinhos, cuja composição inclui vírus vivos atenuados da subcpe 17DD, sacarose, glutamato, sorbitol, gelatina bovina, eritromicina e *kanamicina*.

## 8.3 Precauções e contra-indicações gerais

### 8.3.1 Contra-indicações

- A vacina contra febre amarela é contra-indicada em crianças com menos de 6 meses de idade;
- Imunodepressão transitória ou permanente, induzida por doenças (neoplasias, aids e infecção pelo HIV com comprometimento da imunidade) ou pelo tratamento (drogas imunossupressoras acima de 2mg/kg/dia por mais de duas semanas, radioterapia etc.);
- Gestação em qualquer fase constitui contra-indicação relativa a ser analisada para cada caso na vigência de surtos;
- Reações anafiláticas relacionadas a ovo de galinha e seus derivados ou a outras substâncias presentes na vacina (ver composição) constituem contra-indicação para a vacina contra febre amarela.

### 8.3.2 Precaução

- Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Indivíduos soropositivos para HIV, em regiões de médio e alto risco para a febre amarela, devem ter sua vacinação avaliada levando-se em conta sua contagem de CD4 e carga viral.

## 8.4 Eventos adversos

### 8.4.1 Manifestações locais

A vacina contra a febre amarela é administrada pela via subcutânea e a manifestação mais freqüentemente referida é a dor no local de aplicação (aproximadamente 4% em adultos, e um pouco menos em crianças pequenas), de curta duração (primeiro e segundo dias depois da aplicação), autolimitada e de intensidade leve ou moderada.

#### 8.4.1.1 Notificação e investigação

- Notificar e investigar os casos com abscessos ou outras reações locais muito intensas tais como edema e/ou vermelhidão extensos, linfadenopatia, limitação acentuada e duradoura de movimentos do membro em que foi injetada da vacina. Notificar também freqüência aumentada (“surtos”) de reações locais, e promover a investigação de associação com erros de técnica ou com lote vacinal.
- Nos casos de desvios importantes nas técnicas de aplicação, por exemplo, aplicação intramuscular, superdosagem etc., providenciar o acompanhamento médico do vacinado para a detecção precoce de eventos adversos e pronta intervenção.

75

#### 8.4.1.2 Conduta

- a) Tratamento sintomático ou específico segundo indicação do caso.
- b) Não há contra-indicação para doses subseqüentes.

### 8.4.2 Manifestações sistêmica

#### 8.4.2.1 Manifestações Gerais

Febre, cefaléia e mialgia têm sido os eventos mais freqüentemente relatados após a vacinação contra a febre amarela, mas constituem também sintomas de diversas doenças freqüentes na população. A combinação dos três sintomas foi atribuível à vacina contra febre amarela em aproximadamente 4% dos primovacinados. Os sintomas tiveram início nos primeiros dias após a vacinação durando de um a três dias na maior parte dos casos. Nos re-vacinados, menos de 2% das pessoas relataram esta combinação de sintomas atribuível à vacina.

Manifestações sistêmicas têm sido relatadas com freqüência variável dependendo do tipo de observação. Em adultos primovacinados acompanhados ativamente nos 30 primeiros dias após a vacinação, e comparados com grupo placebo, a freqüência de qualquer sinal ou sintoma atribuível à vacina foi de 6%, correspondendo a

aproximadamente 30% dos eventos em vacinados. Sendo assim, a maior parte dos eventos adversos em vacinados não foram causados pela vacina. Em indivíduos *re-vacinados*, a freqüência de eventos adversos atribuíveis à vacina foi inferior a 1%. A freqüência atribuível à vacina, de eventos adversos que levaram à busca por atendimento médico ou à interrupção das atividades de trabalho e lazer foi de aproximadamente 3%. Não é possível distinguir, a não ser em situações raras e especiais, os sinais e sintomas causados pela vacina e aqueles causados por outros problemas coincidentes.

Alguns estudos publicados registraram aumento limitado e reversível de enzimas hepáticas nas duas primeiras semanas de vacinação, sem manifestações clínicas. Dados de estudo controlado com placebo não confirmaram a hipótese de que a vacina induz formas leves de dano hepático.

#### **8.4.2.1.1 Notificação e investigação**

Esses eventos sistêmicos não graves devem ser notificados e investigados se detectados acima do percentual esperado (“surto”). Nos casos de desvios importantes nas técnicas de aplicação, como superdosagem por erro de diluição, providenciar o acompanhamento do vacinado para detecção de possíveis eventos adversos.

76

#### **8.4.2.1.2 Conduta**

- a) Medicamentos sintomáticos e observação.
- b) Não há contra-indicação para doses subseqüentes.

#### **8.4.2.2 Reações de hipersensibilidade**

Foram relatados raros casos de erupção cutânea, urticária, broncoespasmo e reações anafiláticas, inclusive com choque, surgindo após a aplicação da vacina contra a febre amarela. A taxa de incidência por milhão de doses aplicadas no SI-EAPV, no período 2001–2003 foi de 1,9 reações (hipersensibilidade de todos os tipos) e 0,2 choque anafilático. Em estudos de pós-comercialização a taxa de reações de hipersensibilidade foi de 7,7 por milhão de vacinados. Embora, ocorrendo geralmente em pessoas com história de alergia a proteínas do ovo, outros componentes também podem deflagrar reações de hipersensibilidade.

A vacina contra a febre amarela é cultivada em ovos embrionados de galinha e o seu uso na rotina dos centros de saúde está contra-indicado em pessoas com história de reação anafilática (reação de hipersensibilidade imediata), que ocorre habitualmente na primeira hora após a exposição ao alérgeno (ingestão de ovo), constituída de uma ou mais das seguintes manifestações: urticária, sibilos, laringo-espasmo, edema de lábios, hipotensão e, eventualmente, choque.

História de hipersensibilidade a ovo de galinha e seus derivados pode constituir indicação de aplicação da vacina nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (Crie) ou hospitais ou serviços de emergência com recursos materiais e humanos para lidar com reações de hipersensibilidade, considerando situações de risco elevado de febre amarela.

#### **8.4.2.2.1 Notificação e investigação**

- Notificar e investigar todos os casos.

#### **8.4.2.2.2 Conduta**

- a) Tratamento sintomático (Anexo A).
- b) Há contra-indicação para doses subseqüentes.

#### **8.4.2.3 Manifestações neurológicas**

O mais grave dos eventos adversos neurotrópicos associados à vacina contra febre amarela é a encefalite, caracterizada por febre e manifestações neurológicas variadas (meningismo, convulsão, paresia) associadas a alterações liquóricas e iniciadas 7 a 21 dias após a vacinação. Os casos habitualmente evoluem para cura sem seqüelas e a incidência parece ser maior no sexo masculino. Casos de encefalite após a aplicação da vacina contra febre amarela da subcélula de vírus 17D eram registrados em lactentes, principalmente na África, com freqüência de até quatro por mil até a década de 1950, quando não havia restrições à idade de vacinação. Mais recentemente, a freqüência estimada de encefalite pós-vacinal durante campanhas vacinais foi de 5,8 por milhão no Quênia, enquanto na Costa do Marfim não foram observados casos após 2,6 milhão de doses em indivíduos com mais de 9 meses de idade. Nos EUA, a freqüência de eventos neurotrópicos (encefalite, síndrome de Guillain Barré e doença auto-imune com envolvimento de sistema nervoso central ou periférico), baseada em dados de vigilância passiva no período de 1990 e 2002, foi estimada em quatro por milhão de doses distribuídas.

Nos Estados Unidos, onde somente a subcélula 17D é utilizada e a idade mínima de vacinação é de 9 meses, mais de 34 milhões de pessoas já foram vacinadas, e somente dois casos de encefalite foram associados à vacina contra a febre amarela.

No Brasil, onde se preconiza a vacinação a partir de 9 meses de idade, apenas um caso de encefalite foi notificado ao SI-EAPV no triênio 2001–2003 (22,8 milhões de doses aplicadas). Quatro casos de meningite asséptica também foram notificados no mesmo período, e surtos da doença foram temporalmente associados a campanhas de vacinação em massa, mas a investigação não demonstrou associação causal.

Há também relatos de outras manifestações neurológicas, como síndrome de Guillain Barré, ataxia, paralisia de Bell e mononeurite, sem evidências de associação causal.

#### **8.4.2.3.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos. As notificações podem chegar por meio do sistema de vigilância das meningites, devendo ser investigados caso haja associação temporal com vacinação contra febre amarela.

#### **8.4.2.3.2 Conduta**

- a) Tratamento especializado da meningoencefalite.
- b) A investigação clínica e laboratorial nesses casos é imperiosa e fundamental para a elucidação do diagnóstico etiológico.
- c) Há contra-indicação para doses subseqüentes.

#### **8.4.2.4 Doença Viscerotrópica Aguda (DVA)**

Nos últimos seis anos, uma nova, rara e grave complicação tem sido descrita envolvendo vacinas contra a febre amarela de diferentes fabricantes e cepas. O quadro clínico se assemelha à febre amarela selvagem com início, na primeira semana após a vacinação, de febre, astenia, icterícia, oligúria, instabilidade cardiovascular, hemorragia e necrose hepática (na autópsia). Já foram relatados 19 casos (11 óbitos) em vários países, sendo 7 (5 óbitos) no Brasil. Todos os casos ocorreram após a primeira dose da vacina. Em quatro dos óbitos ocorridos no Brasil os dados clínicos e anátomo-patológicos indicaram tratar-se de infecção pelo vírus vacinal. Como não houve alteração do genoma viral a conclusão foi de que a complicação resultou de susceptibilidade individual. As estimativas de risco aproximadas colocam como pior cenário a freqüência de 1 óbito para 450.000 doses aplicadas.

#### **8.4.2.4.1 Notificação e investigação**

Notificar **imediatamente** ao setor de vigilância epidemiológica do município e/ou do estado, por telefone, fax e correio eletrônico. Investigar todos os casos suspeitos: indivíduos com pelo menos dois dos seguintes eventos clínicos, nos primeiros 15 dias após a vacinação contra a febre amarela: febre, hipotensão ou choque, icterícia e/ou hemorragia. A Secretaria de Vigilância em Saúde deve ser prontamente notificada para providenciar a coleta de sangue ou outros espécimes para análises laboratoriais especiais (ver protocolo de investigação, Anexo B).

#### 8.4.2.4.2 Conduta

- a) Trata-se de emergência médica a ser tratada em unidades de terapia intensiva.
- b) A investigação clínica e laboratorial nesses casos é imperiosa e fundamental para a elucidação do diagnóstico etiológico já que o quadro clínico tem múltiplas causas.
- c) Há contra-indicação para doses subseqüentes.

**Quadro 12. Eventos adversos pós-vacinação contra febre amarela**

Evento adverso (EAPV)	Descrição	Tempo entre vacinação e EAPV	Freqüência	Conduta	Observação
Manifestações locais	Dor, eritema e enduração por 1 a 2 dias	1-2 dias	~4%	Notificar abscessos, lesões extensas ou com limitação de movimentos, e casos não graves muito freqüentes; não contra-indica revacinação	
Manifestações gerais	Febre, mialgia e cefaléia Sintomas leves por 1-2 dias	A partir do 3º dia	<4% (menor em revacinados)	Notificar/investigar aglomerados de casos; não contra-indica revacinação	Buscar casos em não vacinados
Hipersensibilidade	urticária, sibilos, laringoespasmus, edema de lábios, hipotensão, choque	Menos de 2 horas	2 por milhão	Ver anexo A	Revacinação contra-indicada
Encefalite	Febre, meningismo, convulsões, torpor	7-21 dias	1 em 22 milhões	Notificar e investigar também outras síndromes neurológicas graves; diagnóstico diferencial	Revacinação contra-indicada
Doença viscerotrópica aguda	Síndrome ictero-hemorrágica	Primeiros 10 dias	< 1 para 450.000 doses	Notificação imediata e coleta urgente de espécimes (ver anexo)	Revacinação contra-indicada

## Capítulo 9

### Vacina tríplice viral e dupla viral – SCR e SR

#### 9.1 Introdução

A vacina tríplice viral é uma vacina combinada, contendo vírus vivos atenuados em cultivo celular, que protege contra sarampo, rubéola e caxumba. A vacina dupla viral contém vírus vivos atenuados de sarampo e rubéola.

De uma maneira geral as vacinas dupla e tríplice virais são pouco reatogênicas e bem toleradas. Os eventos adversos podem ser devidos a reações de hipersensibilidade a qualquer componente das vacinas ou manifestações clínicas semelhantes às causadas pelo vírus selvagem (replicação do vírus vacinal), geralmente com menor intensidade.

#### 9.2 Composição

##### 9.2.1 Cepas que compõem as diversas combinações existentes da tríplice viral

Vírus vacinal	Cepa	Células de cultivo	Dose mínima (CCID50*)
Sarampo	Schwarz	Embrião de galinha	1.000
	Moraten	Embrião de galinha	1.000
	Edmonston-Zagreb	Diplóides humanas	1.000
Caxumba	RIT 4385	Embrião de galinha	1.000
	Jeryl Lynn	Embrião de galinha	5.000
	Urabe AM 9	Embrião de galinha	5.000
	Leningrad-Zagreb	Embrião de galinha	5.000
Rubéola	Wistar RA 27/3	Diplóides humanas	1.000

\*Doses infectantes de 50% da cultura celular (CCID50)

## 9.2.2 Principais combinações de cepas nas apresentações das vacinas tríplices vírais disponíveis em nosso meio

Vacinas liofilizadas	Cepas			Outros componentes
	Sarampo	Caxumba	Rubéola	
Tríplice viral	*Schwarz	RIT 4385 (derivada da cepa Jeryl Lynn)	Wistar RA 27/3	Aminoácidos, albumina humana, sulfato de neomicina e sorbitol.
	Moraten	Jeryl Lynn	Wistar RA 27/3	Outro componente que pode ser encontrado é a gelatina.
	Schwarz	Urabe AM 9	Wistar RA 27/3	
	Edmonston-Zagreb	Leningrad-Zabreb	Wistar RA 27/3	
Dupla viral	Schwarz	–	Wistar RA 27/3	Deve-se sempre observar as informações do fabricante para se avaliar os componentes presentes na vacina.

\*Laboratório Bio-manguinhos/Fiocruz

## 9.3 Contra-indicações e precauções gerais

### 9.3.1 Contra-indicações

- Anafilaxia a dose anterior da vacina.
- Grávidas não devem ser vacinadas, pelo risco teórico de causar danos ao feto. Recomenda-se que a gravidez seja evitada por 30 dias após a administração da vacina. Caso a vacina seja aplicada inadvertidamente não é indicada a interrupção da gravidez.
- Pessoas com imunodeficiências congênitas ou adquiridas. Na possibilidade de exposição ao vírus selvagem avaliar risco benefício individual. Infecção assintomática pelo HIV não constitui contra-indicação.
- Pessoas em uso de corticosteróides em doses imunossupressoras – devem ser vacinadas com intervalo de pelo menos um mês após a suspensão da droga.
- Pessoas em uso de quimioterapia imunossupressora – só devem ser vacinadas três meses após a suspensão do tratamento.
- Transplantados de medula óssea – recomenda-se vacinar com intervalo de dois anos após o transplante.

### 9.3.2 Precauções

- Doenças agudas febris moderadas ou graves – recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Após uso de imunoglobulina, sangue e derivados – a vacinação deverá ser adiada por pelo menos três meses devido ao possível prejuízo na resposta imunológica.

## 9.4 Eventos adversos

### 9.4.1 Manifestações locais

As manifestações locais são pouco freqüentes, principalmente as de maior intensidade caracterizadas por edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura.

Podem ocorrer ardência de curta duração, eritema, hiperestesia, enduração e linfadenopatia regional. Nódulo ou pápula com rubor (reação imune do tipo tardio) podem ocorrer em indivíduos com hipersensibilidade aos componentes da vacina.

Os casos de abscesso geralmente encontram-se associados com infecção secundária e erros na técnica de aplicação.

#### 9.4.1.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar as reações de maior intensidade ou o aumento exagerado de determinadas reações locais associadas, eventualmente, a erros de técnica e lotes vacinais (“surtos”).

#### 9.4.1.2 Conduta

- a) Tratamento sintomático (Anexo A).
- b) Procurar diferenciar reações de hipersensibilidade aos componentes vacinais, erros de técnica ou associadas ao uso de lotes vacinais.
- c) Não há contra-indicação para doses subseqüentes.

### 9.4.2 Manifestações sistêmicas

#### 9.4.2.1 Manifestações gerais

- a) **Febre com temperatura de 39,5°C ou mais**, que surge entre o 5º e o 12º dia após a vacinação, em geral durando de um a dois dias, às vezes cinco dias, pode ocorrer em 5% a 15% nos primovacinados e está associada a qualquer

um dos componentes da vacina. Crianças predispostas podem apresentar **convulsão febril benigna**.

- b) **Cefaléia ocasional, irritabilidade, discreta elevação da temperatura, conjuntivite e/ou manifestações catarrais** ocorrem entre o 5º e o 12º dia após vacinação, em 0,5% a 4% dos primovacinados. A conjuntivite e as manifestações catarrais estão associadas aos componentes do sarampo e da rubéola.
- c) **Exantema** de extensão variável ocorre do 7º ao 14º dia após vacinação, durante em torno de dois dias, aparece em 5% dos primovacinados. e está associado ao componente do sarampo e da rubéola.
- d) **Linfadenopatia** pode aparecer do 7º ao 21º dia em menos de 1% dos primovacinados. É associada ao componente da rubéola.

#### **9.4.2.1.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar casos de febre e exantema associados ou não a manifestações catarrais.

**Obs.:** Avaliar e descartar sempre a possibilidade de processos infecciosos e investigar se está ocorrendo surto de alguma doença na área, que possa coincidir com o período da aplicação da vacina. Importante verificar se o período do aparecimento das manifestações apresentadas pelo paciente é o previsto para os eventos adversos da vacina.

183

#### **9.4.2.1.2 Conduta**

- a) Observação e tratamento sintomático.
- b) No caso de convulsão, pode ser necessária investigação clínica e laboratorial.
- c) Não há contra-indicação para doses subseqüentes.

#### **9.4.2.2 Manifestações do sistema nervoso**

- a) **Meningite** – pode ocorrer entre o 11º e o 32º dia após a vacinação sendo mais freqüente entre o 15º e o 21º dia, tendo geralmente evolução benigna. Está relacionada ao componente da caxumba e sua incidência varia dependendo da cepa utilizada. O risco de meningite viral associada à cepa Jeryl Lynn é bem menor quando comparada com a cepa Urabe e Leningrad-Zagreb. As incidências de meningites descritas na literatura variam muito para as várias cepas: cepa Jeryl Lynn de 1/250.000 a 1/1.800.000 doses; cepa Urabe de 1/11.000 a 1/400.000 doses e cepa Leningrad-Zagreb 1/3.390 (BRASIL/RS, 2002). No Brasil, quando a tríplice viral foi implantada na Bahia em 1997, utilizando a cepa Urabe AM9 e em menor proporção a cepa Leningrad-Za-

greb, observou-se uma incidência de meningite entre 1/10.800 e 1/15.700 doses aplicadas.

- b) **Encefalite ou encefalopatia** – surge em 15 a 30 dias após a vacinação, na proporção de 1/1.000.000 a 1/2.500.000 dos primovacinados. Relacionadas ao componente do sarampo e ao da caxumba, sendo que o risco não é maior do que o observado na população não vacinada.
- c) Em relação aos casos de pan-encefalite esclerosante subaguda pós-vacinal (PEESA), não há dados epidemiológicos documentados que realmente comprovem o risco vacinal. Entretanto, há casos de PEESA em crianças sem história de doença natural e que receberam a vacina. Alguns destes casos podem ter sido resultado de um sarampo não diagnosticado, mas a vacinação não pôde ser excluída como causa. Nos EUA, com base em estimativas nacionais de morbidade de sarampo e distribuição de vacina, o risco de PEESA pós-vacinal é de 0,7/1.000.000 de doses e após a doença natural é de 8,5/1.000.000 casos de sarampo.
- d) Há relatos também de outras manifestações neurológicas do tipo ataxia, mieelite transversa, neurite óptica, síndrome de Guillain Barré e paralisia ocular motora que são somente **associações temporais** com a vacina tríplice viral. Associações com autismo foram descartadas como eventos pós-vacina tríplice viral (componente sarampo).

#### 9.4.2.2.1 Notificação e investigação

- a) Notificar e investigar todos os casos.

A investigação visa descartar outros agentes etiológicos. Avaliar a situação epidemiológica do momento (doenças semelhantes em familiares e na área de convívio). Deve ser realizada a avaliação clínica e, se necessário, laboratorial para identificar as características das diferentes suspeitas etiológicas.

**Meningites virais** – diferenciar principalmente das causadas pelos enterovírus (*echo, coxsackie*) do herpes simples e outros. O LCR das meningites virais apresenta as mesmas características (predomínio de células linfomononucleares) das pós-vacinais, e o diagnóstico etiológico só será estabelecido pela cultura e sorologias específicas no LCR.

**Meningites bacterianas** – importante afastar a possibilidade de meningite bacteriana, já que nesses casos se faz necessário o uso de antibióticos. O LCR apresenta predomínio de polimorfonucleares. Lembrar que as meningites virais, na fase ini-

cial, apresentam aumento de polimorfonucleares. O diagnóstico etiológico se faz no LCR por meio da bacterioscopia direta, da cultura, da contra-imunoeletroforese (CIE) e do teste do látex.

#### **9.4.2.2 Conduta**

- b) Avaliação clínica para definição de conduta adequada.
- c) Há contra-indicação das doses subseqüentes no caso de meningites, encefalites ou encefalopatias.
- d) Nos outros envolvimentos neurológicos deve-se avaliar cada caso em particular.

#### **9.4.2.3 Púrpura trombocitopênica**

Casos de púrpura trombocitopênica foram descritos inicialmente após a vacinação contra o sarampo, posteriormente contra rubéola e mais comumente após a tríplice viral. Com o início entre duas a três semanas após a vacinação e com uma freqüência de 1/30.000 a 1/40.000 vacinados. Geralmente de evolução benigna.

#### **9.4.2.3.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

85

#### **9.4.2.3.2 Conduta**

- a) Tratamento com especialista.
- b) Contra-indicar doses subseqüentes em pacientes com púrpura pós-vacinal.
- c) Pessoas com história anterior de púrpura trombocitopênica podem ter um risco aumentado de apresentar púrpura pós-vacinal. A decisão de vacinar dependerá da relação risco-benefício. Na grande maioria das vezes o benefício da vacinação é maior porque o risco de ter um quadro de púrpura após a doença é maior do que após a vacina. Quando se optar pela revacinação após a ocorrência de púrpura, recomenda-se um intervalo mínimo de seis semanas entre a doença e a vacina.

#### **9.4.2.4 Artralgia e ou artrite**

São associadas ao componente da rubéola, sendo mais freqüente após a puberdade e no sexo feminino. Início entre uma a três semanas após a vacinação, e com duração variando de um a 21 dias. Aproximadamente, 25% das mulheres adultas vacinadas com a cepa RA 27/3 podem apresentar problemas articulares. As articulações mais afetadas são: interfalangeanas, metacarpo-falangeanas, joelhos, cotovelos e tornozelos. Artralgia caracteriza-se por dor articular e artrite, além da dor,

apresenta edema mais calor ou rubor nas articulações afetadas. A associação entre artropatia crônica e a vacina contra rubéola é controversa, não havendo provas suficientes da relação direta entre elas.

#### **9.4.2.4.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos de artrite.

#### **9.4.2.4.2 Conduta**

- a) Tratamento sintomático.
- b) Nos casos mais graves encaminhar para avaliação do especialista para afastar outros diagnósticos.
- c) Não contra-indica doses subseqüentes.

#### **9.4.2.5 Parotidite, pancreatite, orquite e ooforite**

São eventos associados à vacina da caxumba. Parotidite de curso benigno e de curta duração, 0,7% a 1,4% dos primovacinados poderá apresentar no 10º ao 21º dia após vacinação. Comparando percentuais em relação às cepas, observou-se: Jeryl Lynn em 1,6% dos vacinados e a cepa Urabe AM9 em 1% a 2%. Pancreatite, orquite e ooforite podem ocorrer, porém, são bastante raras e sem gravidade.

#### **9.4.2.5.1 Notificação e investigação**

Não notificar.

#### **9.4.2.5.2 Conduta**

- a) Tratamento sintomático.
- b) Não contra-indica doses subseqüentes.

#### **9.4.2.6 Reações de hipersensibilidade**

Raramente ocorrem reações de hipersensibilidade com a vacina tríplice. São reações menores e geralmente consistem em urticária no local da aplicação, podendo, menos freqüentemente, apresentar-se em outras áreas do corpo. Ocorre, geralmente, nas primeiras 24 a 48 horas após aplicação da vacina.

As reações de hipersensibilidade estão associadas à gelatina utilizada como estabilizante em algumas apresentações e aos antibióticos. A alergia à neomicina ou outros antibióticos existente em traços na vacina é geralmente de contato, acarretando apenas pápula pruriginosa no local da aplicação. A maioria das crianças com história de reação anafilática a ovos não tem reações adversas à vacina.

As reações anafiláticas são extremamente raras e caracterizam-se por uma ou mais das seguintes manifestações: urticárias, sibilos, laringoespasmo, edema de lábios, hipotensão e choque. A anafilaxia é imediata, ocorrendo nas primeiras duas horas, sendo mais freqüente nos primeiros 30 minutos após a aplicação da vacina.

#### **9.4.2.6.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

#### **9.4.2.6.2 Conduta**

- a) Tratamento sintomático e orientação. No caso de anafilaxia, internamento.
- b) Contra-indicar doses subseqüentes quando a alergia for de natureza anafilática, sistêmica, grave (choque, obstrução respiratória etc.).
- c) Alergia ao ovo, mesmo quando grave, não contra-indica o uso da vacina tríplice e dupla viral. Foi demonstrado em muitos estudos que pessoas com alergia ao ovo, mesmo aquelas com hipersensibilidade grave, têm risco insignificante de reações anafiláticas a essas vacinas. Não se recomenda o teste cutâneo, pois ele não tem valor preditivo. Por precaução, as pessoas com anafilaxia grave ao ovo devem ser vacinadas em ambiente hospitalar.

No maior resumo da literatura sobre o assunto, nenhuma das 284 crianças com alergia a ovo confirmada (teste alimentar cego) mostrou qualquer evento adverso grave na rotina de vacinação contra o sarampo (intervalo de confiança de 95% [IC] 99,0% – 100%). A vacinação foi “tolerada” por todas as 1.209 crianças com teste cutâneo positivo para ovo (95% IC 99,75% – 100%) e por 1.225 (99,84%) de 1.227 crianças com história de alergia a ovo (95% IC 99,41% – 99,98%) (KELSO et al, 2003).

**Quadro 13. Eventos adversos pós-vacina tríplice viral – manifestações locais e regionais**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Ardência, hiperestesia, eritema, enduração</b>	Vermelhidão e edema no local da aplicação.	1º dia	Pouco freqüentes	Investigar e acompanhar. Notificar apenas os casos de maior intensidade ou “surtos” de reações locais.	
<b>Nódulo ou pápula com rubor</b>	Podem ocorrer em indivíduos com hipersensibilidade aos componentes da vacina.			Investigar e acompanhar	
<b>Linfadenopatia regional</b>	Linfonodos hipertrofiados		Raro		
<b>Abscesso quente</b>	São quentes, vermelhos e dolorosos. Podem aparecer sinais de flutuação e fistulação. Neste caso, houve contaminação por germes pio-gênicos.	Até 15º dia		Investigar e acompanhar. Indicar antimicrobiano para processo infeccioso agudo, inespecífico de pele.	

**Quadro 14. Eventos adversos pós-vacina tríplice viral – manifestações sistêmicas I**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Febre <math>\geq 39,5^{\circ}\text{C}</math></b>	Está associada a qualquer um dos componentes da vacina	Entre o 5º e o 12º dia após a vacinação	5 a 15% dos primovacinados	Notificar, investigar e acompanhar, quando associado à exantema. <sup>1</sup>	
<b>Cefaléia, irritabilidade, febre baixa, conjuntivite e/ou manifestações catarrais</b>	Estão associadas aos componentes do sarampo e da rubéola	Entre o 5º e o 12º dia após a vacinação	0,5 a 4% dos primovacinados	Notificar, investigar e acompanhar. <sup>7</sup>	
<b>Exantema</b>	Pode ter extensão variável. Dura em torno de dois dias	Entre o 7º e o 14º dia após vacinação	5% dos primovacinados	Notificar, investigar e acompanhar. <sup>7</sup>	
<b>Linfadenopatia</b>	Associada ao componente da rubéola	Entre o 7º e 21º dia após a vacinação	Menos de 1% dos primovacinados	Investigar e acompanhar. <sup>7</sup>	
<b>Meningite</b>	Está relacionada ao componente da caxumba	Entre o 15º e 21º dia após a vacinação	Cepa Jeryl Lynn: 1/250.000 a 1/1.800.000. Cepa Uрабе: 1/11.000 a 1/400.000. Cepa Leningrad-Zagreb: 1/3.390.	Notificar, investigar e acompanhar. Avaliação clínica e, se necessário, laboratorial. Contra-indicar doses subsequentes.	Exame de LCR <sup>2</sup>
<b>Encefalite</b>	Relacionado ao componente do sarampo e ao da caxumba	Entre 15 a 30 dias após a vacinação	Semelhante ao da população não vacinada: 1/1.000.000 - 1/2.500.000	Notificar, investigar e acompanhar. Contra-indicar doses subsequentes.	

<sup>1</sup> Avaliar sempre a possibilidade de processos infecciosos e investigar se está ocorrendo surto de alguma doença na área, no mesmo período da aplicação da vacina. Importante verificar se o período de aparecimento das manifestações coincide com o previsto os EAPV em questão.

<sup>2</sup> Exame de LCR: incluindo bacterioscopia direta, cultura, sorologias específicas, contra-imunoelétroforese e látex.

**Quadro 15. Eventos adversos pós-vacina tríplice viral – manifestações sistêmicas II**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Pan-encefalite esclero-sante subaguda pós-vacinal (PEESA)</b>	Não há dados epidemiológicos documentados que realmente comprovem o risco vacinal.	Entre 15 a 30 dias após a vacinação	Estimativa de 0,7/1.000.000 de doses nos EUA.	Notificar, investigar e acompanhar. Contra-indicar doses subseqüentes.	
<b>Outras manifestações neurológicas</b>	Ataxia, mielite transversa, neurite ótica, síndrome de Guillain Barré e paralisia ocular motora. São consideradas associações temporais à vacina tríplice viral.			Notificar, investigar e acompanhar. Avaliar cada caso em particular, para decidir indicação de doses subseqüentes.	
<b>Púrpura trombocitopênica</b>	Geralmente de evolução benigna.	2 a 3 semanas após a vacinação	1/30.000 a 1/40.000 vacinados	Notificar, investigar e acompanhar. Contra-indicar doses subseqüentes. <sup>3</sup>	
<b>Artralgia e/ou artrite</b>	As articulações mais afetadas são: interfalangeanas, metacarpo-falangeanas, joelhos, cotovelos e tornozelos. Associado ao componente da rubéola, com duração de 1 a 3 semanas.	Entre 1 a 3 semanas após a vacinação.	25% das mulheres vacinadas com a cepa RA 27/3.	Notificar, investigar e acompanhar, apenas os casos de artrite. Tratamento sintomático, nos casos mais graves indicar avaliação de especialista.	
<b>Parotidite, pancreatite, orquite e ooforite</b>	Associado aos componentes da caxumba.	10º ao 21º dia após a vacinação (parotidite).	Parotidite: com cepa Jeryl Lynn: 1,6%, com cepa Urabe AM9 1 a 2% dos vacinados. Outros: bastante raros.	Investigar e acompanhar. Não contra-indica doses subseqüentes.	
<b>Reações de hipersensibilidade</b>	Urticária no local ou, menos freqüentemente, em outras áreas do corpo.	Geralmente nas primeiras 24 a 72 horas após a vacinação.	Raras	Notificar, investigar e acompanhar. Não contra-indica doses subseqüentes.	
<b>Reação anafilática</b>	Urticárias, sibilos, laringospasmo, edema de lábios, hipotensão e choque.	Habitualmente na primeira hora após a aplicação da vacina.	Extremamente raras	Notificar, investigar e acompanhar. Contra-indicar doses subseqüentes.	

<sup>3</sup>Pessoas com história anterior de púrpura trombocitopênica podem ter um risco aumentado de apresentar púrpura pós-vacinal. A decisão de vacinar dependerá da avaliação do risco-benefício (vide texto).

## Capítulo 10

### Vacinas contra tétano e difteria – dT e DT

#### 10.1 Introdução

A vacina antitetânica e antidiflárica é a única vacina de uso rotineiro na gestante sendo indicada como imunização primária ou como reforço, no intuito de prevenir o tétano neonatal pela transferência passiva transplacentária de anticorpos da mãe para o feto.

A incidência e gravidade das reações adversas causadas pela vacina dupla bacteriana, particularmente reações locais, podem ser influenciadas pelo número anterior de doses aplicadas, nível prévio de antitoxina, tipo e quantidade do adjuvante, via e método de administração da vacina, presença de outros抗ígenos na preparação escolhida e talvez pela concentração do toxóide ou pela presença de organo-mercuriais pesados usados como preservativo.

91

#### 10.2 Composição

A vacina dupla bacteriana é composta pelos toxóides tetânico e diflárico adsorvidos em hidróxido de alumínio, tendo o timerosal como conservante.

A apresentação do tipo infantil (DT) diferencia-se do tipo adulto (dT) pela concentração da dose imunizante do toxóide diflárico: 2UI/ml (por dose) na vacina tipo infantil (especificamente utilizada para a vacinação de crianças de 2 meses a 6 anos e 11 meses que tenham contra-indicação médica formal de receber o componente *pertussis*) e 0,5UI/ml (por dose) na vacina tipo adulto (indicado a partir dos 7 anos de idade). Ambas as apresentações contém 2UI/ml por dose do toxóide tetânico.

Atualmente a apresentação do toxóide tetânico puro (TT) não está disponível no mercado.

## 10.3 Contra-indicações e precauções gerais

### 10.3.1 Contra-indicações

A ocorrência de reação anafilática ou eventos neurológicos subseqüentes à aplicação da vacina dupla bacteriana constitui contra-indicação absoluta para administração de outras doses dessa vacina.

### 10.3.2 Precauções

Se ocorrer uma reação local grave compatível com reação tipo Arthus, é importante observar o intervalo de dez anos após a aplicação da última dose da vacina para se fazer a dose de reforço.

Doenças agudas febris moderadas ou graves recomendam adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

## 10.4 Eventos adversos

### 10.4.1 Manifestações locais

As mais importantes reações adversas são as que ocorrem no local de aplicação. Diversos estudos correlacionam o aumento de incidência de reações locais com o número de doses aplicadas, sendo que ambos os toxóides diftérico e tetânico contribuem para a reatogenicidade local. Em geral, 50 a 85% dos receptores de doses de reforço apresentam dor e aumento da sensibilidade no local da vacina e em 25 a 30% pode ocorrer edema e eritema. Reações locais mais significativas, tais como edema acentuado, são encontradas em menos de 2% dos vacinados. Geralmente essas reações manifestam-se nas primeiras duas a oito horas após a administração da vacina e o quadro costuma ser mais intenso entre o segundo e o terceiro dia, quando pode haver incapacidade funcional transitória do membro em que foi aplicada, com melhora parcial no quarto dia e desaparecimento da sintomatologia ao final da primeira semana, sem seqüelas.

Os adjuvantes que contêm alumínio, em produtos adsorvidos, podem teoricamente causar alterações inflamatórias locais com maior freqüência que os toxóides fluidos, devido à ativação do sistema complemento e estimulação de macrófagos induzidos pelo adjuvante.

A freqüência de reações locais pode aumentar com a administração subcutânea do toxóide, sendo superior à verificada com sua aplicação por via intramuscular.

Injeções subcutâneas de toxóides contendo adjuvante com alumínio podem induzir o aparecimento de abscessos estéreis no local em que a vacina foi aplicada, que raramente são dolorosos e pruriginosos. Os nódulos subcutâneos resolvem-se em semanas a meses e dificilmente podem durar anos ou necessitar de remoção cirúrgica.

Em alguns estudos, verificou-se a associação entre os níveis de antitoxina tetânica circulante e a intensidade das reações locais: se o título preexistente for elevado, a incidência de reações locais é maior.

Há relatos de reações locais muito intensas, como, por exemplo, edema que se estende do cotovelo até o ombro, após a inoculação do toxóide tetânico no deltóide, particularmente em pessoas que receberam múltiplas doses dessa vacina.

Essas pessoas possuem níveis de antitoxina sérica mais elevados (de 2 a 160 UI/ml) do que os detectados naquelas que não apresentam reações ou apresentam apenas reações sistêmicas leves. Admite-se que anticorpos pré-formados formam complexos com o toxóide depositado, induzindo intensa resposta inflamatória (reação ou **fenômeno de Arthus** ou reação de hipersensibilidade do tipo III). Os principais sintomas são: dor, tumefação e rubor podendo estender-se e afetar todo o membro. A reação tem um pico de evolução entre 4 e 6 horas, é autolimitada, benigna e evolui bem após alguns dias. Em alguns casos, o infiltrado afeta os tecidos profundos, podendo causar necrose. Na pele observam-se bolhas e vesículas cheias de serosidade e pústulas que evoluem para crostas, que ao caírem, deixam uma úlcera profunda.

Em alguns indivíduos, o timerosal pode estar implicado na reação local (hipersensibilidade tardia – tipo IV), porém é um evento raro e ocorre se a vacina for administrada via subcutânea.

#### **10.4.1.1 Notificação e investigação (Anexo A)**

Notificar e investigar os casos com abscessos, reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura) e também o aumento exagerado da freqüência de reações locais associadas eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surtos”).

#### **10.4.1.2 Conduta (Anexo A)**

- a) Tratamento sintomático.
- b) Abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- c) Não há contra-indicação para a administração de doses subseqüentes.
- d) Se houver história de reação local grave, condizente com reação tipo Arthus, a dose de reforço só poderá ser administrada com um intervalo de dez anos após a aplicação da última dose.

## 10.5.2 Manifestações sistêmicas

### 10.5.2.1 Manifestações gerais

Doses de reforço de dT associam-se com febre em 0,5 a 7% dos casos, sendo raramente observadas temperaturas superiores a 39°C.

A febre pode ou não acompanhar as reações locais, quando a associação está presente as manifestações locais são acentuadas, isto se observa nos indivíduos com altas concentrações de antitoxina tetânica. Cefaléia, irritabilidade, sonolência, perda do apetite, vômitos e linfonodomegalia podem ocorrer, embora com menor freqüência.

#### 10.5.2.1.1 Notificação e investigação

Desnecessários.

#### 10.5.2.1.2 Conduta

- a) Tratamento sintomático.
- b) Avaliação do caso para afastar patologia concomitante.
- c) Não há contra-indicação para doses subseqüentes

### 10.5.2.2 Reações de hipersensibilidade

Nos EUA, de 1991 a 1995, foram relatadas 1,6 reações alérgicas importantes (estridor, broncoespasmo ou anafilaxia) por milhão de doses distribuídas de dT (1,6/1.000.000).

Pode haver reação local grave compatível com reação do tipo Arthus (hipersensibilidade tipo III).

#### 10.5.2.2.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

#### 10.5.2.2.2 Conduta

- a) Tratamento adequado da reação anafilática (Anexo A).
- b) Em caso de anafilaxia há contra-indicação de doses subseqüentes. Em situações de risco esses indivíduos deverão receber imunização passiva.

### 10.5.2.3 Neurológicas

A neuropatia do plexo braquial relaciona-se com a aplicação de doses repetidas do toxóide tetânico, de que resulta a formação de imunocomplexos, responsáveis pela reação inflamatória que se instala, de modo semelhante ao que se observa com

a administração do soro antitetânico. Sua incidência é de 0,5–1 caso/100.000 vacinados e manifesta-se dentro de um mês da administração do toxóide tetânico (2–28 dias).

A plexopatia pode estar presente no mesmo lado ou do lado oposto à injeção da vacina e, algumas vezes, pode ser bilateral. Caracteriza-se por um quadro doloroso constante, profundo e freqüentemente severo na região superior do braço e cotovelo, seguido de fraqueza e atrofia muscular proximal, após alguns dias ou semanas. A perda da sensibilidade pode acompanhar o déficit motor, mas em geral é menos notada.

Contudo, a mononeuropatia, definida como disfunção limitada da área inervada por um nervo periférico, não se correlaciona especificamente à vacina dupla bacteriana, podendo ocorrer quando outros agentes forem administrados inadvertidamente (técnica incorreta ou variante anatômica do trajeto nervoso). O dano nervoso resulta da irritação química ou ação tóxica da solução injetada resultando em processo inflamatório e fibrose locais, existindo, portanto, um período de latência entre a administração do injetável e a apresentação clínica. Por exemplo: lesão do nervo radial decorrente da injeção profunda no músculo deltóide resultando em queda do punho.

A Síndrome de Guillain Barré (SGB), também conhecida como polirradiculoneurite inflamatória com lesão de desmielinização segmentar, edema, infiltração linfocitária intersticial e perivenosa com dissociação albuminocitológica no líquido cefalorraquidiano (proteinorraquia com discreto aumento de linfócitos). A estimativa de ocorrência da SGB após a administração do toxóide tetânico é de 0,4/1.000.000 de doses distribuídas.

Os sintomas aparecem normalmente de cinco dias a semanas após o início da vacina. O paciente apresenta febre, câimbras, formigamentos e parestesias que evoluem para déficit motor de intensidade variável iniciando, geralmente, nos membros inferiores e se estendendo para os superiores. O déficit motor é simétrico homogêneo e normalmente transitório. A atrofia muscular é ausente ou discreta. A síndrome evolui em 12 a 15 dias quando começa a regressão dos sintomas. O período de convalescência dura de uma a duas semanas e as seqüelas são raras.

É desconhecido, até o momento, se a vacina dupla bacteriana pode aumentar o risco de recorrência da SGB em indivíduos com história pregressa dessa patologia, associada ou não com vacina.

#### **10.5.2.3.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

### 10.5.2.3.2 Conduta

- a) Avaliação por neurologista.
- b) Contra-indicação à aplicação de doses subseqüentes.
- c) Avaliação criteriosa do risco-benefício da vacina para pessoas com história pregressa de SGB.

**Quadro 16. Eventos adversos após a vacina contra tétano e difteria**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Local</b>	Dor, edema, eritema.	1º dia	1/2 a 1/4 doses Aumenta com a repetição das doses.	Notificar e investigar reações muito intensas ou "surtos". Manter esquema, exceto se houver reação tipo Arthus (obedecer intervalo de 10 anos). V. Anexo A.	
<b>Gerais</b>	Febre,cefaléia, irritabilidade, sonolência, perda do apetite e vômito.	24–48 horas	1/14 a 1/200 doses	Não notificar. Tratamento sintomático. Manter esquema.	
<b>Reação anafilática</b>	V. Anexo 1	Menos de 2 horas, geralmente primeiros 30 minutos	1,6/1.000.000 doses	Notificar e investigar. Contra-indica doses subseqüentes. Usar imunização passiva, em situações de risco. V. Anexo A.	
<b>Síndrome de Guillain Barré</b>	Paralisia flácida ascendente, dissociação albumino-citológico no líquor.	5 dias–6 semanas	Extremamente rara (0,4/1.000.000 doses)	Notificar e investigar. Tratamento especializado. Contra-indica doses subseqüentes.	Investigação clínica e laboratorial especializada.
<b>Neurite do Plexo Braquial (Plexopatia)</b>	Dor, fraqueza e atrofia muscular em braço(s)/ cotovelo(s)	2–28 dias	0,5–1,0/ 1.000.000	Notificar e investigar. Avaliação neurológica. Contra-indica doses subseqüentes.	Ídem

## Capítulo 11

### Vacina contra a influenza – INF

#### 11.1 Introdução

A vacina contra a *influenza* (gripe) tem um perfil de segurança excelente sendo utilizada no Brasil em estratégia de campanha anual para a população com 60 anos ou mais e para adultos e crianças acima de 6 meses, em situações clínicas especiais, de acordo com as indicações do Crie. É inativada contendo vírus mortos, fracionados ou em subunidades não podendo, portanto, causar *influenza* (gripe). Quadros respiratórios simultâneos podem ocorrer sem relação causa-efeito com a vacina.

#### 11.2 Composição

São obtidas por meio de culturas de vírus em líquido alantóide de embriões de galinha, contendo 15mcg de dois subtipos de sorotipo A e 15mcg de uma cepa de sorotipo B. Variam anualmente conforme a identificação das cepas circulantes. Na sua composição entram, ainda, antibióticos, como a neomicina ou polimixina e timerosal como conservantes.

97

#### 11.3 Precauções e contra-indicações gerais

##### 11.3.1 Contra-indicações

Reação anafilática prévia, relacionada a ovo de galinha e seus derivados, assim como, a qualquer componente da vacina. A vacina inativada contra *influenza* está contra-indicada em pessoas com história de alergia severa à proteína do ovo de galinha, assim como a qualquer componente da vacina. Dessa forma, reações anafiláticas graves a doses anteriores também contra-indicam doses subsequentes.

##### 11.3.2 Precauções

Em doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

## 11.4 Eventos adversos

### 11.4.1 Manifestações locais

Manifestações locais como dor no local da injeção, eritema e enduração ocorrem em 10% a 64% dos pacientes, sendo benignas autolimitadas geralmente resolvidas em 48 horas.

Os abscessos geralmente encontram-se associados com infecção secundária ou erros de técnica de aplicação.

#### 11.4.1.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar casos como abscesso quente, reações locais muito extensas com limitação de movimentos ou “surtos” de reações locais que podem estar associados a erro de técnicas ou lote vacinal.

#### 11.4.1.2 Conduta

- a) Analgésico, se necessário.
- b) Eventos locais graves e abscessos devem ser avaliados pelo médico assistente.
- c) Não há contra-indicação para administração de doses subseqüentes.

### 11.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre, mal-estar e mialgia que podem começar 6 a 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias.

Essas manifestações são mais freqüentes em pessoas que não tiveram contato anterior com os antígenos da vacina.

#### 11.4.2.1 Notificação e investigação

Não há necessidade, pois na grande maioria são reações benignas e autolimitadas.

#### 11.4.2.2 Conduta

- a) Tratamento sintomático.
- b) Avaliar o caso para afastar outros diagnósticos diferenciais.
- c) Não há contra-indicação formal para doses subseqüentes.

### 11.4.3 Reações de hipersensibilidade

Reações anafiláticas (hipersensibilidade do tipo I de Gell e Coombs) são raras com a vacina contra *influenza* e podem ser devidas à hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.

Reações anafiláticas graves a doses anteriores também contra-indicam doses subsequentes.

#### 11.4.3.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

#### 11.4.3.2 Conduta

- a) Tratamento rápido e adequado (Anexo A).
- b) Contra-indicar doses subsequentes quando a alergia for de natureza anafilática, sistêmica grave.

**Obs.:** História de hipersensibilidade a ovo de galinha e seus derivados pode constituir indicação de aplicação da vacina nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (Crie), hospitais ou serviços de emergência com recursos materiais e humanos para lidar com reações de hipersensibilidade, considerando situações de risco elevado de *influenza*.

99

### 11.4.4 Manifestações neurológicas

Raramente algumas vacinas de vírus vivos atenuados ou mortos podem anteceder a Síndrome de Guillain Barré (SGB). Geralmente, os sintomas aparecem entre 7 a 21 dias, no máximo até seis semanas após a exposição ao possível agente desencadeante. Muitos estudos vêm sendo realizados sobre as possíveis causas da SGB, no entanto, nenhum comprovou a relação dos raros casos com o uso das vacinas atuais contra *influenza*.

Em um estudo realizado no EUA entre 1992 e 1994, observou-se um ligeiro aumento da freqüência de SGB da ordem de um caso por milhão de pessoas imunizadas. Mesmo assim, essa freqüência é muito menor do que o risco de complicações da *influenza* que poderiam ser prevenidas pela imunização (REDBOOK, 2006).

É desconhecido até o momento se a vacina da *influenza* pode aumentar o risco de recorrência da SGB em indivíduos com história pregressa desta patologia.

#### 11.4.4.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar todo o indivíduo que desenvolver quadro neurológico compatível com a SGB de sete dias até seis semanas após receber a vacina contra a *influenza*.

#### 11.4.4.2 Conduta

- Avaliação e acompanhamento neurológico dos casos.
- Avaliação criteriosa do risco-benefício da vacina para pessoas com história pregressa de SGB.

**Quadro 17. Eventos adversos pós-vacinação da vacina contra influenza (gripe)**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Observação
<b>Locais</b>	Dor local Eritema Enduração	1–2 dias após a vacinação durando 48 horas.	10–64% dos vacinados	Notificar e investigar abscesso quente e reações locais muito extensas com limitações de movimento. Analgésicos, se necessário	Não contra-indica doses subseqüentes. Eventos locais graves devem ser avaliados pelo médico.
<b>Manifestações gerais</b>	Febre, mialgias, e cefaléia leves.	6–12 horas após a vacinação durando 48 horas.	–	Tratamento sintomático. Afastar diagnósticos diferenciais.	Não há contra-indicação formal para doses subseqüentes.
<b>Reações anafiláticas</b>	Urticária, sibilos, laringoespasmo, edema de lábio, hipotensão arterial e choque.	Menos de 2 horas após a aplicação da vacina.	–	Tratamento rápido e adequado (ver anexo A)	Contra-indicação formal para doses subseqüentes.
<b>Síndrome de Guillain Barré (SGB) temporalmente associado à vacina</b>	Polirradiculoneurite inflamatória com lesão de des-mielinização, pararestesias e déficit motor ascendente de intensidade variável.	7–21 dias até 6 semanas após a vacinação.	–	Notificar e investigar. Acompanhamento especializado.	Avaliar risco-benefício da revacinação.

Os eventos do quadro não têm necessariamente relação de causalidade com a vacina.

## Capítulo 12

### Vacina contra pneumococo 23-valente – Pn23

#### 12.1 Introdução

A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente é utilizada no Brasil com o propósito de imunizar pessoas com 60 anos de idade ou mais, residentes em instituições fechadas como asilos, casas geriátricas, hospitais e casas de repouso. Nesta população, a vacina é aplicada em dose única com apenas um reforço cinco anos após a dose inicial.

A vacina pneumocócica 23-valente é bem tolerada e pouco reatogênica<sup>o</sup>. Os eventos adversos quando ocorrem, em geral, são leves e de curta duração e limitados ao local de aplicação da vacina. Reações locais mais intensas são observadas com maior freqüência após revacinação precoce, especialmente em pessoas com altos títulos de anticorpos para o pneumococo.

Esta vacina também está disponível no Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (Crie) para crianças a partir de 2 anos de idade e adultos, em situações clínicas especiais que determinam maior risco de infecção invasiva pelo pneumococo (vide Manual do Crie).

101

#### 12.2 Composição

É uma vacina polivalente, preparada a partir de polissacarídeos capsulares bacterianos purificados, contendo 23 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo). Cada dose de 0,5ml da vacina contém 0,025mg de cada um dos seguintes sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Contém ainda fenol como conservante e solução tampão isotônica composta de cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico e água para injeção.

## 12.3 Contra-indicações e precauções gerais

### 12.3.1 Contra-indicação

Reações graves e de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina pneumocócica 23-valente contra-indicam dose subsequente.

### 12.3.2 Precauções gerais

A carência de estudos acerca dos efeitos da vacina pneumocócica 23-valente sobre o feto é o motivo pelo qual esta vacina não é recomendada para gestantes, especialmente no primeiro trimestre de gestação.

Doses de reforço devem ser evitadas em pessoas vacinadas há menos de três anos, pelo risco de desenvolver reações locais e sistêmicas.

Em doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

102

## 12.4 Eventos adversos

### 12.4.1 Manifestações locais

Vermelhidão, enduração e dor no local da injeção podem ocorrer em 30% a 50% das pessoas vacinadas. Em geral, essas manifestações são leves e bem toleradas, com duração de 24 a 48 horas. De acordo com a literatura, os eventos locais são mais proeminentes em adultos jovens, mas sua gravidade diminui com a idade, de forma que pessoas mais idosas geralmente têm pouco ou nenhum desconforto local.

Reações locais mais intensas (do tipo Arthus) têm sido relatadas após revacinação precoce e parecem estar relacionadas à presença de altos títulos de anticorpos contra os sorotipos vacinais. Os principais sintomas são dor, tumefação e rubor. O infiltrado afeta os tecidos profundos causando necrose. Na pele observam-se bolhas e vesículas cheias de serosidade e pústulas que evoluem para crostas. As crostas, ao cair, deixam uma úlcera profunda. Esta reação inicia-se várias horas após a imunização, usualmente atinge um pico de 12 a 36 horas. São autolimitadas e resolvem-se após alguns dias.

### **12.4.1.1 Notificação e investigação**

Notificar reações locais graves, os casos de abscesso e “surtos” de reações locais eventualmente associados a lote vacinal e/ou erro de técnica. Manter sistema local de registro para verificação de surto.

### **12.4.1.2 Conduta**

- a) Tratamento sintomático ou segundo indicação para o caso (Anexo A).

## **12.4.2 Manifestações Sistêmicas**

### **12.4.2.1 Manifestações Gerais**

Febre baixa, astenia, mialgia, dor nas articulações e cefaléia também podem ocorrer, embora raramente, em menos de 1% dos vacinados. Essas manifestações são leves e transitórias, desaparecendo em aproximadamente 24 horas.

### **12.4.2.1.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar somente os casos graves ou surtos. Manter sistema local de registro para a verificação de surto.

103

### **12.4.2.1.2 Conduta**

- a) Tratamento – sintomático, se necessário (Anexo A).

### **12.4.2.2 Reações de hipersensibilidade**

Anafilaxia e manifestações alérgicas são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina. A anafilaxia ou reação de hipersensibilidade do tipo I de Gell & Coombs ocorre nas primeiras duas horas após a exposição ao alérgeno, mais freqüentemente nos primeiros 30 minutos, apresentando-se com uma ou mais das seguintes manifestações: urticária, sibilos, laringo-espasmo, edema de lábios, hipotensão e choque.

### **12.4.2.2.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

### 12.4.2.2.2 Conduta

**Quadro 18. Eventos adversos pós-vacinação contra pneumococo 23-valente**

Evento adverso	Descrição	Tempo aplicação Evento	Freqüência	Conduta	Observação
<b>Manifestações locais</b>	Eritema, dor, enduração.	1º dia	30%-50%	Tratamento sintomático (ver Anexo A). Não notificar	Manter sistema local de registro para verificação de surto.
<b>Manifestações sistêmicas</b>	Febre ≥ 38,5º, mialgia, artralgia, cefaléia, astenia.	1º dia	<1%	Tratamento sintomático (ver Anexo A). Notificar febre acima de 39,5ºC	Manter sistema local de registro para verificação de surto.
<b>Reação anafilática</b>	Urticária, sibilos, laringoespasmo, edema de lábios, hipotensão e choque.	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	–	Tratamento imediato (ver Anexo A). Notificar e investigar.	Contra-indicação subsequente.

## Capítulo 13

### **Vacina contra a raiva humana – RC/RD (cultivo celular/diplóide), RV (cultivo celular/vero), RG (cultivo celular/embrião de galinha)**

#### 13.1 Introdução

A vacina contra a raiva em uso rotineiro no Brasil, a partir de 2002, é a vacina de cultivo celular.

As vacinas de cultivo celular são produzidas por meio de cultura de tecidos isentos de tecido nervoso, as mais comuns são as de células diplóides humanas (*human diploid cell vaccine* – HDCV), de células Vero (*purified vero cell vaccine* – PVCV), de embrião de galinha (*purified chick embryo cell vaccine* – PCECV), e de embrião de pato (*purified duck embryo vaccine* – PDEV).

Essas vacinas são mais imunogênicas e menos reatogênicas que a vacina Fuenzalida e Palacios, que é cultivada em cérebro de camundongos recém-nascidos e foi utilizada rotineiramente no Brasil até 2002.

105

#### 13.2 Composição

Toda vacina contra raiva de uso humano é constituída por suspensão de vírus rágicos inativados e purificados:

##### **13.2.1 Vacinas cultivadas em cultura de células**

Vacina produzida em células diplóides humanas (*human diploid cell vaccine* – HDCV) – vírus da raiva cepa PM/WI 38-1503-3M cultivada sobre células diplóide humana (fibroblastos humanos). Os vírus sofrem filtração, ultrafiltração e inativação pela  $\beta$ -propiolactona. Contém 5% de albumina humana, fenolsufonftaleína e sultato de neomicina (<150 $\mu$ g). Apresentada na forma liofilizada o diluente é a água estéril.

Vacina purificada produzida em cultivo de células Vero (*purified Vero cell vaccine* – PVCV) – cepa Pitman-Moore cultivada em rim de macaco verde africanos, inativada pela  $\beta$  próprio lactona. Possui maltose e albumina humana, o diluente é o cloreto de sódio a 4%.

Vacina purificada produzida em células de embrião de galinha (*purified chick - embryo cell vaccine* – PCECV) – CEPA Flury Lep-C25 desenvolvida em fibroblastos de embrião de galinha, inativa pela  $\beta$ -propiolactona contém albumina humana e traços de neomicina, clortetraciclina e anfotericina B.

Vacina purificada produzida em embrião de pato (*purified duck - embryo vaccine* – PDEV – Cultivo em embrião de pato) – CEPA Pitman-Moore, inativada pela  $\beta$ -propiolactona. Possui lactose, sucrose, timerosal, gelatina, L cisteína, HCL,  $K_2HPO_4$  e NACL, o diluente é água destilada.

### 13.2.2 Vacinas cultivadas em culturas de tecido nervoso

Vacina Fuenzalida & Palácios modificada – vacina produzida em cérebro de camundongos recém-nascidos inoculados com a cepa Pasteur de vírus fixo, posteriormente os vírus são inativados pela  $\beta$ -propiolactona, alto poder antigênico e contém cerca de 2% de substância nervosa.

Observações:

- A vacina em produção pelo Instituto Butantan, cultivada em Células Vero, não tem na sua composição albumina humana.
- É imperiosa a leitura das bulas devido a possíveis alterações dos componentes da vacina.

## 3.3 Contra-indicações e precauções gerais

### 13.3.1 Contra-indicações

Não há contra indicação para a vacina anti-rábica devido à gravidade da doença que apresenta letalidade igual a 100%;

### 13.3.2 Precauções

Em eventos adversos neurológicos ou de hipersensibilidade grave, após reavaliação da necessidade da manutenção do tratamento profilático, a vacina deve ser substituída por outra que não contenha albumina humana. Na impossibilidade de troca da vacina, administrá-la sob tratamento específico prévio. Diferenciar os eventos neurológicos dos de hipersensibilidade.

Evitar o uso de álcool e exercícios físicos exacerbados durante todo tratamento profilático da raiva.

## 13.4 Manifestações locais

Caracterizadas por dor, prurido, edema, enduração e pápulas urticariformes são relatadas em 15 a 25% dos vacinados. Outras manifestações locais relatadas são: abscesso no local da injeção e linfadenopatia regional.

Essas reações são consequência da introdução da agulha e do conteúdo vacinal no tecido muscular. A hiperestesia se produz pela irritação dos terminais nervosos locais. O eritema se deve a vasodilatação reativa, que favorece a absorção.

O prurido e as pápulas urticariformes são consequências da liberação de histamina e serotoninas e outras substâncias vasoativas

O enfartamento ganglionar revela a atividade das células retículo endoteliais e dos macrófagos para eliminar os restos da vacina.

Os abscessos ocorrem quando há a contaminação no local de inoculação e estão normalmente relacionados a erro de técnica.

107

### 13.4.1 Notificação e investigação

- Não notificar.
- Investigar somente os casos graves de manifestações locais e os surtos.
- Manter sistema local de registro para a verificação de surtos.

### 13.4.2 Conduta

- a) Avaliação clínica.
- b) Tratamento com analgésico, se necessário.
- c) Compressas frias, se necessário (vide anexo).
- d) Não há contra-indicação para doses subseqüentes.

## 13.5 Manifestações sistêmicas

### 13.5.1 Manifestações gerais

Febre, mal-estar, cefaléia, náuseas, dor abdominal, dores musculares e tonturas são referidas de 10% a 20% dos casos e podem ocorrer durante ou após a administração do esquema vacinal.

#### 13.5.1.1 Notificação e investigação

- Não notificar.
- Investigar somente os casos graves e os surtos.
- Manter sistema local de registro para a verificação de surtos.

#### 13.5.1.2 Conduta

- a) Tratamento sintomático.
- b) Não há contra-indicação para doses subseqüentes.
- c) Afastar outros diagnósticos diferenciais.

108 |

### 13.5.2 Manifestações de hipersensibilidade

A incidência dessas reações é de 11 casos para cada 10.000 vacinados. As manifestações alérgicas são mais freqüentes em indivíduos que recebem doses de reforço para profilaxia da pré-exposição e reexposição aumentando para aproximadamente 6% dos vacinados. As manifestações alérgicas têm sido associadas à presença de albumina humana (conservante), alterada pela  $\beta$  - propiolactona substância utilizada para a inativação do vírus.

As manifestações alérgicas mais freqüentes são: exantema pruriginoso generalizado, urticária, artralgia, artrites, angioedema, e raramente anafilaxia (vide Anexo A).

#### 13.5.2.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

#### 13.5.2.2 Conduta

- a) A maioria dos casos é revertida com o uso de anti-histamínicos. Somente em casos esporádicos há necessidade de uso de corticóides ou adrenalina. Necessidade de tratamento específico (Anexo A)
- b) Avaliar a necessidade da manutenção do esquema anti-rábico

- c) Nas reações leves ou moderadas fazer a vacina PVCV após avaliação do caso e se necessário sob uso de anti-histamínico.
- d) Nas reações graves, incluindo a anafilaxia, havendo a necessidade de continuidade do tratamento ou em nova exposição de risco, substituir a vacina por outra com composição distinta das vacinas PVCV e HDCV (ambas contém albumina humana como conservante).

### 13.5.3 Manifestações neurológicas

Foram referidos vários casos de doença neurológica semelhantes à Síndrome de Guillain Barré (SBG), que evoluíram sem seqüelas com duração de 12 semanas. Também foi referido síndrome neurológica aguda sem comprovação de relação causal. Nas vacinas de cultivo de células isentas de tecido nervoso, usadas atualmente, a incidência desses eventos é muito baixa e a literatura refere um caso para cada 500.000 vacinados. A incidência de acidentes neurológicos quando se utilizam vacinas preparadas em tecido nervoso é de um caso para 80.000 vacinados.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), até junho de 1990 foram registrados seis casos de reações neurológicas temporalmente associadas à vacina produzida em cultivo de célula diplóide humana. Quanto à vacina produzida em cultivo de célula vero, apesar de não haver relato de casos, acredita-se que sejam semelhantes às da HDCV. Outro estudo publicado em Presse Med 1991 (Paris e Moulins) relata mais cinco casos de acidentes neurológicos pós-vacinação anti-rábica cultivada em célula diplóide humana.

Apesar da baixa freqüência desses eventos, é importante que se avalie e acompanhe todos os indivíduos com sinais e sintomas inespecíficos que podem estar relacionados com comprometimento do sistema nervoso.

- a) **Fraqueza e parestesias** – A OMS refere cinco casos. Destes, quatro evoluíram sem seqüela. Um paciente apresentou seqüela do músculo deltóide.
- b) **Síndrome de Guillain Barré** – Polirradiculoneurite inflamatória com lesão de desmielinização segmentar, edema, infiltração linfocitária intersticial e perivenosa com dissociação albuminocitológica no líquido cefalorraquidiano (proteinorraquia com discreto aumento de linfócitos). Os sintomas aparecem normalmente de cinco dias a semanas após o início da série vacinal.

O paciente apresenta febre, câimbras, formigamentos e parestesias, que evoluí para déficit motor de intensidade variável, começando geralmente nos membros

inferiores e se estendendo para os membros superiores. O déficit motor é simétrico, homogêneo e normalmente transitório. A atrofia muscular é ausente ou discreta. A síndrome evolui em 12 a 15 dias, quando começa a regressão dos sintomas. O período de convalescença dura de uma a duas semanas. As seqüelas são raras.

A paralisia pode cursar com o comprometimento do bulbo, o que caracteriza formas clínicas mais graves como predomínio de paralisias e complicações respiratórias (paralisia ascendente tipo Landry), tem sentido cefálico e ascendente das pernas ao tronco, braços, músculos do pescoço e crânio com o acometimento da face, língua e outros músculos comandados pelo bulbo. Há a necessidade de assistência respiratória.

**c) Neurite** – A neurite pode acometer um ou vários feixes nervosos. Tem início normalmente com febre alta e, em geral, paralisia temporária facial, oculomotora, glossofaríngea e/ou dos nervos vagos.

**d) Encefalopatia** – Encefalite perivascular. Os pacientes apresentam febre, lombalgia obnubilação, estupor, confusão mental, convulsões e sintomas meníngeos como rigidez de nuca, cefaléia e vômitos.

Outros sintomas como ataxia, atetose e outros movimentos involuntários, indicam o comprometimento do cerebelo. Há um caso relatado na literatura.

**e) Reação tipo esclerose múltipla** – leucoencefalite desmielinizante recorrente semelhante à esclerose em placas. Um caso relatado.

Os principais sintomas da esclerose múltipla dependem dos locais anatômicos envolvidos. Alguns sintomas relatados são diplopia, perda visual monocular; distúrbio da marcha; fraqueza espástica das pernas; perda sensorial nas extremidades inferiores; espasticidade; perda da agilidade; ataxia cerebelar, problemas neuropsicológicos que incluem depressão; habilidade emocional e alteração cognitiva.

#### 13.5.3.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos de doença neurológica. Devido à raridade do evento a investigação tem como principal objetivo esclarecer o diagnóstico etiológico incluindo o diagnóstico diferencial com a encefalite rágica.

#### 13.5.3.2 Conduta

a) Avaliação e tratamento imediato e específico das manifestações neurológicas.

- b) Avaliar a necessidade da continuação do esquema, se necessário, utilizar vacina isenta de albumina humana.

**Quadro 19. Eventos adversos pós-vacinação contra raiva humana**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente da aplicação	Freqüência	Conduta	Exames
<b>Local</b>	Dor, prurido, edema, enduração, pápulas urticári-formes	No momento da aplicação e poucas horas após. O eritema pode diminuir de intensidade ou desaparecer após 6 a 8 horas surgindo após nova dose.	15% a 25% dos vacinados	Notificar e investigar os casos graves e surtos. Tratar com analgésicos e/ou compressas frias – se necessário, manter esquema.	Clínico
<b>Manifestações gerais</b>	Febre, mal-estar, cefaléia, náuseas, dor abdominal, dores musculares e tonturas.	Durante ou após o término do esquema.	10% a 20% dos vacinados	Não notificar. Tratamento sintomático. Manter esquema.	Clínico
<b>Hipersensibilidade</b>	Exantema pruriginoso generalizado, urticária, artralgia, artrites, angioedema, e raramente anafilaxia.	Manifestações tardias – mais de 2 horas após a vacinação geralmente 2 a 21 dias pós-vacina. Manifestações imediatas – nos primeiros 30 minutos até 2 horas após a vacina.	11/10.000 vacinados  Nas revacinações a incidência aumenta para 6%.	Notificar e investigar os casos graves. Tratamento específico (vide anexo)  Na anafilaxia e reações graves, substituir a vacina.	Clínico

continuação

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente da aplicação	Freqüência	Conduta	Exames
<b>Fraqueza e parestesias</b> <b>Síndrome de Guillain Barré</b> <b>Neurite Encefalopatia</b>	Fraqueza e parestesias que podem acometer um ou mais membros e área do corpo.	7 a 21 dias após o início do esquema vacinal. Até 6 semanas.	Cinco casos relatados até 1990	Notificar e investigar todos os casos. Tratamento específico.	Clínico, neurológico e laboratorial visando ao diagnóstico diferencial.
	O paciente apresenta febre, câimbras, formigamentos e parestesias, que evolui para déficit motor de intensidade variável, começando geralmente nos membros inferiores e se estendendo para os membros superiores. O déficit motor é simétrico, homogêneo e normalmente transitório. A atrofia muscular é ausente ou discreta.		Três casos até 1990	Notificar e investigar todos os casos. Tratamento específico.	Clínico, neurológico e laboratorial visando ao diagnóstico diferencial.
	Inicia normalmente com febre alta e, em geral, paralisia temporária facial, oculomotora, glossofaringea e/ou dos nervos vagos.		Idem	Notificar e investigar todos os casos. Tratamento específico.	Clínico, neurológico e laboratorial visando ao diagnóstico diferencial.
	Os pacientes apresentam febre, lombalgia obnubilação, estupor, confusão mental, convulsões e sintomas meningeos como rigidez de nuca, cefaléia e vômitos. Outros sintomas como ataxia, atetose e outros movimentos involuntários, indicam o comprometimento do cerebelo. Há um caso relatado na literatura.		Um, caso relatado até 1990	Notificar e investigar todos os casos. Tratamento específico.	Clínico, neurológico e laboratorial visando ao diagnóstico diferencial.
	Os principais sintomas dependem dos locais anatômicos envolvidos. São relatados diplopia, perda visual monocular, distúrbio da marcha, fraqueza espástica das pernas, perda sensorial nas extremidades inferiores, espasticidade, perda da agilidade, ataxia cerebelar, problemas neuropsicológicos que incluem depressão, habilidade emocional e alteração cognitiva.		Um caso relatado	Notificar e investigar todos os casos. Tratamento específico.	Clínico, neurológico e laboratorial visando ao diagnóstico diferencial.

## Capítulo 14

### Imunobiológicos disponíveis nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais – CRIE

#### 14.1 Introdução

O Ministério da Saúde há pouco mais de uma década tem investido na aquisição de produtos imunobiológicos de moderna tecnologia e alto custo, disponibilizados nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (Crie). O objetivo é beneficiar uma parcela da população brasileira que necessita desses imunobiológicos por apresentar suscetibilidade aumentada às doenças contra as quais eles protegem e/ou risco aumentado de complicações para si ou para outros. Essas circunstâncias decorrem de motivos biológicos (imunodepressão, asplenia, transplante e aids) ou por motivo de contato com pessoas imunodeprimidas (como profissionais de saúde e conviventes de imunodeprimidos) ou por intolerância aos imunobiológicos comuns (alergia ou evento adverso grave) ou ainda por exposição inadvertida a agentes infecciosos (acidente profissional ou violência contra a pessoa).

Atualmente os imunobiológicos distribuídos pelos Crie são:

- Vacina inativada contra a poliomielite (VIP).
- Vacina contra a hepatite B (HB).
- Vacina contra a hepatite A (HA).
- Vacina contra a varicela (VZ).
- Vacina contra a influenza (INF).
- Vacina de polissacarídeos contra o pneumococo (Pn23).
- Vacina conjugada contra o pneumococo (Pnc7).
- Vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib).
- Vacina tríplice bacteriana, contra difteria, tétano e coqueluche acelular (DTPa).
- Vacina dupla tipo infantil (DT).
- Vacina conjugada contra o meningococo C (MncC).
- Imunoglobulinas humanas hiperimunes específicas contra tétano (IGAHT), hepatite B (IGHAHB), raiva (IGHAR) e varicela-zoster (IGHAVZ).

Os eventos adversos associados a alguns desses imunobiológicos, tais como as vacinas contra hepatite B, DT, pneumococo (Pn23) e *influenza* já foram abordadas nos capítulos específicos deste manual.

Trataremos sucintamente dos eventos adversos, associados às demais vacinas que costumam ser de pequena intensidade e repercussão, cujo tratamento, notificação e investigação são abordados no anexo 1 deste manual.

Recomendamos aos interessados em saber detalhes das indicações dessas vacinas que consultem o Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais.

## 14.2 Vacina inativada contra a poliomielite

Contém vírus inativados da poliomielite dos tipos 1, 2 e 3, de elevada potência imunogênica. Indicada a partir dos 2 meses de idade, geralmente é usada por via IM, podendo ser aplicada também por via SC. Não há limite de idade para a sua aplicação. Além dos vírus, contém 2-fenoxietanol e formaldeído, além de traços de neomicina, estreptomicina e polimixina B.

Sua utilização nos Cries está relacionada a pacientes imunodeprimidos e conviventes de imunodeprimidos. Está indicada para crianças menores de 5 anos que convivem com pacientes com aids e para adultos pós-transplante de medula óssea, por exemplo.

114

### 14.2.1 Eventos adversos

Locais: eritema (<3%), enduração (<12%) e dor (<30%), geralmente de intensidade leve.

Sistêmicos: raramente febre.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

## 14.3 Vacina contra a hepatite A

Contém vírus da hepatite A inativados, hidróxido de alumínio e albumina bovina. Indicada a partir de 1 ano de idade, é utilizada por via IM. Não há limite de idade para a sua aplicação.

Sua utilização nos Cries está relacionada a pacientes com hepatopatia ou doenças que possam evoluir para hepatopatia e algumas subpopulações, como os portadores de trissomia, por exemplo.

### 14.3.1 Eventos adversos

Locais: eritema, enduração e dor, todos de intensidade leve, em menos de 25% das crianças e 60% dos adultos.

Sistêmicos: cefaléia, mal-estar geral, fadiga e febre relatados em aproximadamente 15% dos vacinados, mais freqüentes em adultos.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

## 14.4 Vacina contra a varicela

Contém vírus varicela-zoster atenuados, derivados da cepa OKA e traços de neomicina e gelatina. Está indicada a partir de 12 meses de idade sendo utilizada por via SC. Não há limite de idade para a sua aplicação.

Sua utilização nos Crie está relacionada à proteção de crianças expostas em ambientes hospitalares, a profissionais de saúde, a pessoas que convivem com imunodeprimidos, a pessoas que fazem uso prolongado de ácido acetil salicílico e em pessoas com doenças que podem conduzir à imunodepressão, desde que atendidas algumas condições específicas para a sua utilização.

115

### 14.4.1 Eventos adversos

A vacina contra varicela é bem tolerada em indivíduos imunocompetentes; imunodeprimidos podem apresentar eventos adversos mais intensos, embora raramente graves.

#### 14.4.1.1 Em indivíduos imunocompetentes

Locais: eritema, enduração e dor em 20% das crianças e aproximadamente 30% dos adultos. Em alguns casos, podem-se observar de duas a quatro vesículas no local da injeção.

Sistêmicos: febre (<15%); exantema similar ao da varicela (<10%), com menos de dez vesículas, ocorrendo de 7 a 21 dias após a vacinação. Embora a transmisibilidade possa ocorrer apenas em raros casos, deve-se evitar o contato entre o vacinado com exantema e o imunodeprimido. Herpes zoster é infreqüente após a vacinação.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

#### 14.4.1.2 Em indivíduos imunocomprometidos

Locais: semelhante aos que ocorrem em imunocompetentes. Eritema, enduração e dor em 20% das crianças e aproximadamente 30% dos adultos. Em alguns casos, podem-se observar de duas a quatro vesículas no local da injeção.

Sistêmicos: exantema similar ao da varicela, a intensidade e o risco aumentam conforme a intensidade da imunodepressão, podendo chegar a 50% dos vacinados em quimioterapia. Nesses casos, a evolução pode ser arrastada. A transmissibilidade do vírus vacinal é maior entre crianças leucêmicas vacinadas. Presença de mais de 50 lesões vesiculares ou exantema com mais de sete dias de duração são indicativos de terapêutica antiviral com aciclovir. Herpes zoster é mais comum do que em imunocompetentes, mas muito menos freqüente do que após a doença natural.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

### 14.5 Vacina conjugada contra o pneumococo 7-valente

Contém polissacarídeos de 7 dos 90 sorotipos de pneumococos conjugados a uma proteína carreadora. Indicada a partir dos 2 meses de idade, deve ser aplicada por via IM. Nos Cries o limite superior de idade para seu uso é de 5 anos.

Sua utilização nos Cries está relacionada à proteção de crianças particularmente suscetíveis a doenças invasivas pelo pneumococo, em particular indivíduos com asplenia e doenças relacionadas, mas também outros grupos com imunodepressão, tais como pacientes com infecção pelo HIV, câncer e em terapia imunossupressora; também está indicada em pacientes com debilidade devido a outras doenças de base (cardiopatias, pneumopatias e nefropatias crônicas graves, doenças metabólicas graves).

#### 14.5.1 Eventos adversos

Locais: rubor, enduração e dor de intensidade leve.

Sistêmicos: irritabilidade, sonolência e choro excessivo são descritos, porém de intensidade leve.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

## 14.6 Vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* de tipo B

Contém polissacarídeos (PRP) conjugados a proteínas carreadoras. Indicada a partir dos 2 meses de idade, por via IM. Nos Cries o limite superior de idade para seu uso é de 19 anos, exceto para transplantados de medula óssea, quando não há limite.

### 14.6.1 Eventos adversos

Locais: geralmente limitados às primeiras 24 horas após a vacinação apresentando eritema, enduração e dor em <10% dos vacinados.

Sistêmicos: febre, irritabilidade e sonolência em <10%.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

## 14.7 Vacina tríplice bacteriana acelular

Contém toxóides diftérico e tetânico e componentes purificados da bactéria *Bordetella pertussis*. Na composição da vacina, a toxina *pertussis* inativada está sempre presente em associação a um número variável de outros componentes da bactéria, dependendo do laboratório produtor. Contém também sais de alumínio como adjuvante, além de conservantes. Pode ser feita em menores de 7 anos, a partir dos 2 meses de idade, por via IM. Não é recomendada a partir de 7 anos.

Sua utilização nos Cries ocorre principalmente em substituição à vacina DTP celular em caso de convulsão ou episódio hipotônico-hiporresponsivo após dose anterior desta vacina. Também está indicada para crianças com doenças neurológicas crônicas e para crianças com risco de descompensação devido à febre, tais como cardiopatas e pneumopatas graves e recém-nascidos prematuros extremos (<31 semanas e/ou < 1.000g).

### 14.7.1 Eventos adversos

Locais: eritema, enduração e dor são menos freqüentes e mais leves que com a vacina DTP celular.

Sistêmicos: febre baixa pode ocorrer, mas febre elevada, convulsões febris, choro prolongado e episódios hipotônico-hiporresponsivos são bem menos freqüentes quando comparados à vacina DTP celular.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

## 14.8 Vacina conjugada contra o meningococo C

Contém polissacarídeos da cápsula do menigococo C conjugados ao toxóide tetânico ou CRM197 e hidróxido de alumínio como adjuvante. Pode ser aplicada a partir dos 2 meses de idade, por via IM. Não há limite superior de idade para a sua aplicação.

Sua utilização nos Cries está relacionada principalmente a condições de particular suscetibilidade ao meningococo, como asplenia e a deficiência congênita do complemento.

### 14.8.1 Eventos adversos

Locais: eritema, enduração e dor.

Sistêmicos: febre baixa e irritabilidade.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

## 14.9 Imunoglobulinas humanas

118 |  
Todas as imunoglobulinas disponíveis no Crie têm a mesma proporção de seus diversos componentes: uma solução de imunoglobulinas a 16,5%, destes 95% de imunoglobulina G e 5% de traços de outras imunoglobulinas e demais proteínas séricas. Essas proteínas são obtidas do plasma de doadores. A diferença entre as várias preparações consiste na concentração específica de anticorpos para doenças determinadas, para os quais os doadores têm imunidade prévia. Podem ser usadas a partir do nascimento, por via IM, sem limite superior de idade para sua aplicação.

Sua utilização nos Crie está principalmente relacionada às reações de hipersensibilidade a doses anteriores de soro heterólogo, no caso das imunoglobulinas anti-tetânica e anti-rábica; a algumas formas de exposição de indivíduos susceptíveis à hepatite B, no caso da imunoglobulina anti-hepatite B; e à exposição de imunodeprimidos à varicela no caso da imunoglobulina antivaricela zoster.

### 14.9.1 Eventos adversos

Locais: eritema, enduração e dor de intensidade leve são comuns.

Sistêmicos: febre, sintomas gastrointestinais, mal-estar, cefaléia, exantema, ocasionalmente.

Alérgicos: anafilaxia é rara.

## Capítulo 15

### Vacinas de uso restrito (contra meningococo dos sorogrupo A e C, meningococo dos sorogrupo B e C e contra febre tifóide)

#### 15.1 Vacina contra meningococo dos sorogrupo A e C

##### 15.1.1 Introdução

A utilização de vacinas, no caso da doença meningocócica, deve sempre ser avaliada considerando-se cada situação epidemiológica, uma vez que os imunógenos são sorogrupo específicos e não conferem imunidade prolongada.

As vacinas contra meningococo normalmente têm por base a reação imunogênica do hospedeiro ao polissacarídeo capsular dos meningococos e, portanto, são sorogrupo específicos.

No Brasil, as vacinas contra o meningococo A, B e C não estão disponíveis na rotina dos serviços de saúde, sendo indicadas em situações específicas de surtos, quando, após análise do sorogrupo predominante, há decisão conjunta das três esferas (SMS, SES, CGPNI/SVS), visando à indicação correta da vacina específica.

A vacina contra meningococo A/C é uma vacina constituída por polissacarídeos capsulares purificados dos meningococos dos sorogrupo A e C, pouco reatogênica e bem tolerada. A eficácia em adultos é alta, porém é baixa no grupo etário abaixo de 2 anos.

119

##### 15.1.2 Composição

As vacinas antimeningocócicas A/C são apresentadas sob forma isolada (A ou C) ou combinada (A+C) e contêm 50mcg do polissacarídeo capsular purificado correspondente a cada sorogrupo.

##### 15.1.3 Eventos adversos

###### 15.1.3.1 Manifestações locais

Algumas pessoas poderão apresentar manifestações locais com dor, edema e eritema local com duração de um a dois dias.

### **15.1.3.1.1 Notificação e investigação**

Nos casos de abscesso, reação local grave, “surto” de reações locais eventualmente associáveis a lote vacinal e/ou erro de técnica (Anexo A).

### **15.1.3.1.2 Conduta**

- a) Tratamento sintomático ou segundo indicado para o caso.
- b) Não há contra-indicação para a administração de doses subseqüentes.

### **15.1.3.2 Manifestações sistêmicas**

As manifestações sistêmicas são leves e pouco freqüentes, consistindo-se principalmente de febre baixa, com início até 48 horas após a aplicação da vacina e persistindo por 24 a 48 horas, cefaléia, irritabilidade ou sonolência, principalmente em crianças.

### **15.1.3.2.1 Notificação e investigação**

Não há necessidade, exceto nas situações de elevada incidência dessas manifestações (surtos). Ver Anexo A.

### **15.1.3.2.2 Conduta**

- Tratamento – sintomático, se necessário.
- Não há contra-indicação para as doses subseqüentes, se indicadas.

### **15.1.3.3 Reações de hipersensibilidade graves**

Reações alérgicas têm sido raras.

### **15.1.3.3.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

### **15.1.3.3.2 Conduta**

- Tratamento: tratamento específico da anafilaxia (Anexo A).
- Contra-indicar doses subseqüentes da vacina.

**Quadro 20. Eventos adversos pós-vacinação contra meningococo A/C**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Eritema</b>	Vermelhidão menor que 2,5 cm	1º dia	1/3,3 doses	Compressa no local Ver Anexo A	
<b>Eritema intenso</b>	Vermelhidão maior que 2,5 cm	Idem	1/8,3 doses	Idem	
<b>Dor</b>	Ver Anexo B	Idem	1/4 doses	Idem	
<b>Edema e eritema</b>	Idem	Idem	1/7,1 doses	Idem	
<b>Sonolência, hipoatividade</b>			1/11 doses		
<b>Febre <math>\geq 38,5^\circ</math></b>			1/56 doses	Uso de antitérmico	
<b>Reação anafilática</b>	Ver Anexo B	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas.	Um caso descrito na literatura	Notificar e investigar. Contra-indica doses subseqüentes. Ver Anexo A	

## 15.2 Vacina contra meningococo dos sorogrupos B e C

121

### 15.2.1 Introdução

Os eventos adversos após a vacina contra o meningococo B e as incidências descritas neste capítulo foram baseados em 17 estudos realizados, envolvendo cerca de 9 milhões de pessoas, sendo 16 prospectivos e um retrospectivo, três com grupo controle e seis com vigilância ativa. Quanto à idade, foram estudados desde crianças com 3 meses de idade até adultos. As diferentes metodologias utilizadas nos diversos estudos dificultam a determinação precisa da freqüência dos eventos. Para muitos dos eventos notificados, é impossível saber se são reações adversas à vacina ou eventos coincidentes. Mas, de modo geral, verifica-se que é uma vacina pouco reatogênica e bem tolerada.

### 15.2.2 Composição

É constituída de proteínas purificadas da membrana externa do meningococo B, conjugadas com polissacarídeos capsulares do meningococo C e adsorvidos em gel de hidróxido de alumínio, tendo o timerosal como conservante.

### 15.2.3 Eventos adversos

#### 15.2.3.1 Manifestações locais

Sendo uma vacina que contém adsorvente, a sua aplicação é relativamente dolorosa. A dor aparece no primeiro dia, descrita com freqüência de 1/1,6 vacinados, com duração média de três dias. Em 1/200 dos vacinados tem duração superior a sete dias.

Dor e tumefação em 1/20 vacinados, rubor local em 1/7,2 e enduração em 1/54; abscessos e linfadenite foram referidos com freqüência muito baixa.

##### 15.2.3.1.1 Investigação e notificação

Notificar e investigar os casos de reações locais muito intensas e/ou duradouras e também o aumento exagerado da ocorrência de algumas reações (surtos). Ver Anexo A.

##### 15.2.3.1.2 Conduta (Anexo A)

- Tratamento sintomático.
- Compressas frias.
- Os abscessos devem ser avaliados quanto à necessidade de antibióticoterapia.
- Não há contra-indicação para administração de doses subsequentes.

#### 15.2.3.2 Manifestações sistêmicas

##### 15.2.3.2.1 Manifestações gerais

A febre é a mais comum das manifestações gerais, ocorrendo em aproximadamente 1/4,3 dos vacinados, na maioria das vezes nas primeiras 48 horas após a vacinação. Geralmente é moderada, mas às vezes pode ser elevada. Pode aparecer nos primeiros 15 minutos em 1/30.002, nos primeiros 30 minutos em 1/8.321, nos primeiros 45 minutos em 1/6.500, na primeira hora em 1/6.142 e nas primeiras 3 horas em 1/3.074 vacinados. Em cerca de 2/3 dos casos dura apenas um dia e em cerca de 20% mais de três dias.

Foi descrita como “síndrome de reação sistêmica precoce” (SRSP) o aparecimento dentro de 3 horas após a aplicação da vacina de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tremores, calafrios, febre, cefaléia intensa, vômitos, sonolência, prostração, cianose perioral ou de dedos.

A cefaléia ocorre em 1/13 vacinados e pode estar associada com febre e vômitos.

##### 15.2.3.2.1.1 Notificação e investigação.

Notificar e investigar apenas os casos de SRSP.

### **15.2.3.2.1.2 Conduta**

- Medicamentos sintomáticos. O quadro é fugaz e de evolução benigna.
- Não há contra-indicação para doses subseqüentes. Nos casos de SRSP, recomenda-se a utilização de antitérmico profilático.

## **15.2.4 Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)**

O EHH caracteriza-se por quadro clínico de palidez, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência de resposta a estímulos de instalação súbita, que pode ocorrer até 48 horas após a aplicação da vacina. Essa síndrome foi relatada na freqüência de 1/82.953 e 1/414.000 vacinados.

### **15.2.4.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos. (Anexo A).

### **15.2.4.2 Conduta**

- Observação rigorosa até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas.
- Adotar medidas apropriadas, quando ocorrer hipotensão, cianose ou depressão respiratória. (Anexo A).

123

## **15.2.5 Manifestações neurológicas**

Foram notificados casos de convulsões febris, na freqüência de 1/80.000 doses aplicadas, convulsões afebris em 1/500.000, e ataxia cerebelar associada temporalmente à aplicação da vacina em aproximadamente 1/680.000 doses aplicadas. Essas manifestações ocorreram nas primeiras 72 horas após a aplicação da vacina e tiveram boa evolução.

### **15.2.5.1 Notificação e investigação**

- Todos os casos deverão ser notificados e investigados.
- Realizar investigação neurológica de todos os casos, com a finalidade de esclarecer se o quadro foi causado pela vacina ou por outra natureza ou doença infeciosa.

### **15.2.5.2 Conduta**

- Tratamento apropriado da convulsão. (Anexo A).
- Contra-indica doses subseqüentes.

## 15.2.6 Manifestações hematológicas

Foram notadas manifestações purpúricas associadas temporalmente à aplicação da vacina, no local de aplicação ou disseminadas, na freqüência média de 1/38.850 doses aplicadas.

### 15.2.6.1 Notificação e investigação

Todos os casos deverão ser notificados e investigados.

### 15.2.6.2 Conduta

- Nas manifestações locais, sem outros sintomas, apenas observação. Nas formas disseminadas, solicitar avaliação do hematologista.
- Nas formas disseminadas, as doses subseqüentes estão contra-indicadas.

## 15.2.7 Manifestações de hipersensibilidade

Foram notificados casos de urticária, na freqüência média de 1/19.638 doses aplicadas, edema de Quinck com freqüência de 1/37.091 e de 1/95.802, choque anafilático de 1/500.000 e 1/910.117. Não houve relato de eventos adversos nas crianças alérgicas ao timerosal que foram vacinadas.

124

### 15.2.7.1 Notificação e investigação

Todos os casos deverão ser notificados e investigados.

### 15.2.7.2 Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica apresentada. (Anexo A).
- Nos casos de urticária, edema de Quink e choque anafilático estarão contra-indicadas as doses subseqüentes.
- Nos casos de alergia ao timerosal não há contra-indicação da vacinação. (Anexo A).

**Quadro 21. Eventos adversos pós-vacina contra meningococo B/C (1)**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Dor, tumefação, enduração, rubor</b>		1º dia	1/1,6 a 1/54, dependendo do evento.	Notificar e investigar reações muito intensas ou "surtos". Não contra-indica doses subseqüentes. Ver Anexo A.	
<b>Abscessos e linfadenites</b>	Idem	Primeiros dias	Raros	Notificar e investigar. Tratamento local ou sistêmico, como indicado. Não contra-indica doses subseqüentes.	

**Quadro 22. Eventos adversos pós-vacina contra meningococo B/C (2)**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Febre</b>	Temperatura axilar >37,5 Geralmente moderada. Em 2/3 dos casos dura 1 dia, em 20% mais de 3 dias.	15 minutos até as primeiras 3 horas	1/4,3 (média)	Medicamentos sintomáticos. Não há contra-indicação para doses subseqüentes.	
<b>Cefaléia</b>	Pode ser intensa, muitas vezes associada à febre e vômitos	Primeiras 72 horas	1/13 doses	Medicamentos sintomáticos. Não há contra-indicação para doses subseqüentes.	
<b>Síndrome de reação sistêmica precoce</b>	Aparecimento de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tremores, calafrios, febre, cefaléia intensa, vômitos, sonolência, prostração, cianose perioral ou de dedos.	Até 3 horas	1/3.074	Notificar e investigar. Utilizar medicamentos sintomáticos. Não há contra-indicação para doses subseqüentes. Antitérmico profilático.	

**Quadro 23. Eventos adversos pós-vacina contra meningococo B/C (3)**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Convulsões febris</b>	Ver Anexo B	Primeiras 72 horas	1/80.000	Notificar e investigar. Ver Anexo A	Neurológico
<b>Convulsões afebris</b>	Idem	Primeiras 72 horas	1/500.000	Notificar e investigar. Ver Anexo A. Contra-indica doses subseqüentes.	Neurológico
<b>Ataxia cerebelar</b>	Instabilidade na marcha	Primeiras 72 horas	1/680.000	Notificar e investigar. Medicação sintomática. Contra-indica dose subseqüente.	Idem
<b>Episódio hipotônico-hiporesponsivo</b>	Palidez, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência da resposta a estímulos, de instalação súbita.	Até 48 horas	1/82.953 a 1/414.000	Notificar e investigar. Tratamento de acordo com cada caso, em geral apenas sintomático. Ver Anexo A	

126

**Quadro 24. Eventos adversos pós-vacina contra meningococo B/C (4)**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Púrpura</b>	Ver Anexo 3		1/38.850	Notificar e investigar. Contra-indica doses subseqüentes.	Investigação clínica e laboratorial especializada.
<b>Exantema</b>	Idem		1/15.983	Notificar e investigar (diagnóstico diferencial). Não contra-indica doses subseqüentes.	
<b>Urticária</b>	Idem		1/19.638	Investigar e notificar. Tratamento específico (ver anexo A). Contra-indica doses subseqüentes.	
<b>Edema de Quinck</b>	Idem		1/95.802 e 1/37.091	Idem	
<b>Choque anafilático</b>	Idem	Ver Anexo B	1/910.117 e 1/500.000	Idem	

## 15.3 Vacina contra a febre tifóide

### 15.3.1 Introdução

A vacina contra febre tifóide não apresenta valor no controle da doença ou de seus surtos, sendo para isto mais importante as medidas de higiene pessoal e a melhoria do saneamento básico.

Segundo a OMS, nenhum país exige a vacinação contra febre tifóide para concessão de vistos. Quando o risco de infecção é muito elevado, a utilização da vacina contra a febre tifóide como medida complementar deve ser avaliada individualmente, após consulta clínica.

### 15.3.2 Composição e via de administração

Existem atualmente dois tipos de vacina contra febre tifóide licenciadas:

- Composta de *Salmonella typhi* viva, atenuada, tendo como estabilizante a lactose e a sacarose. De uso oral.
- Composta de polissacarídeo purificado extraído do antígeno de superfície da *Salmonella typhi*, inativada pelo formol ou pelo calor, e tem como conservante o fenol. De uso subcutâneo. Atualmente disponibilizada pelo PNI.

Tipo de vacina	Aplicação	Doses	Intervalo	Eficácia	Idade mínima para vacinação
Inativada, contendo polissacarídeo Vi ( <b>Typhim Vi®</b> )	Subcutânea	Dose única	–	64-72%	2 anos
Atenuada, contendo bactérias da cepa Ty 21 a ( <b>Vivotif®</b> )	Oral (cápsulas)	3	1 dia	40-90%	6 anos

### 15.3.4 Contra-indicações e precauções gerais

#### 15.3.4.1 Contra-indicações

- Como regra geral, gestantes e imunodeficientes (aids, infecção pelo HIV, neoplasias ou em uso de corticoterapia, quimioterapia ou radioterapia) não podem utilizar vacinas vivas atenuadas, portanto não devem usar a vacina oral contra a febre tifóide. Quando da necessidade de uso de vacina contra febre tifóide nesse grupo de imunodeprimidos, utilizar a vacina inativada (uso subcutâneo).
- Reação anafilática em dose anterior.

#### 15.3.4.2 Precauções

- É prudente adiar a vacinação de pessoas com febre (até que esta desapareça), em casos de doenças agudas ainda sem diagnóstico e doenças crônicas descompensadas.
- O uso de antibióticos ou drogas antimaláricas podem reduzir a eficácia da vacina oral contra febre tifóide.

#### 15.3.5 Eventos adversos

Apenas raramente ocorrem efeitos colaterais com o uso da vacina oral, basicamente manifestações gastrointestinais discretas (náuseas, desconforto abdominal e diarréia leve). Mais raramente febre (0-5%) e dor de cabeça (0-5%).

A vacina polissararídica, subcutânea, é bem tolerada. Os eventos mais comuns são dor no local da aplicação (7%), febre (0-1%) e dor de cabeça (16-20%).

Eventos mais graves, com características de reação anafilática (hipotensão e choque), ocorrem muito raramente.

##### 15.3.5.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos com reações locais e sistêmicas muito intensas. (Anexo A).

##### 15.3.5.2 Conduta

- Reações locais e anafilaxia. (Anexo A).
- Outras reações sistêmicas: geralmente se indicam apenas analgésicos e anti-térmicos. (Anexo A).

**Quadro 25. Eventos adversos pós-vacinação contra a febre tifóide**

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Freqüência	Conduta	Exame
<b>Dor local (quando utilizada a vacina de uso subcutâneo)</b>	Sinais inflamatórios locais que regredem geralmente nas primeiras 24 horas após a aplicação da vacina.	Nas primeiras 24 horas	Em torno de 7% dos vacinados	Ver Anexo A Não contra-indica doses subseqüentes.	
<b>Sistêmico</b>	Febre, dor de cabeça e manifestações gastrointestinais (náuseas, desconforto abdominal e diarréia leve) no uso da vacina oral.	Idem	Febre: 0-5 % Dor de cabeça: 16-20 %	Tratamento sintomático. Não contra-indica dose subseqüente.	
<b>Reação anafilática</b>	Hipotensão, choque	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Muito rara	V. Anexo A Contra-indica doses subseqüentes	

## Capítulo 16

### Soros heterólogos

#### 16.1 Introdução

Os soros heterólogos utilizados pelo Programa Nacional de Imunização são: soro anti-rábico (RB), antitetânico (SAT), antidiflátrico (SAD). O soro antibutúlico (BTU) e os soros para tratamento de acidentes por animais peçonhentos: soro antibotrópico (BO), antielapídico (LP), anticrotálico (CR), antilaquético, antiescorpiônico (ES), antiaracnídeo (AC), antilonômia (LN), antiatrodectus (LT) e antiloxocélico (LX) são disponibilizados pelo PNI e obedecem à normatização específica abordada em documentos técnicos específicos (Ex.: Manual de Acidentes por Animais Peçonhentos da SVS/MS).

Apesar do baixo índice de acidentes causados pelo uso de soros heterólogos e geralmente da pouca gravidade da maioria dessas reações, esses devem ser administrados em unidades de saúde que tenham condições para o atendimento de uma possível reação anafilática.

O Manual de Normas Técnicas de Tratamento Profilático Anti-Rábico Humano recomenda que na tentativa de prevenir ou atenuar as possíveis reações adversas imediatas em pacientes de risco, podem ser utilizadas as drogas bloqueadoras dos receptores de H1 e H2 da histamina e corticosteróide em dose antiinflamatória (vide protocolo pré-medicação ao final do capítulo).

O teste de sensibilidade, pelo seu baixo valor preditivo e preventivo, não é utilizado no Brasil.

#### 16.2 Composição

- Os soros heterólogos são compostos de imunoglobulinas específicas obtidas do plasma de cavalos hiperimunizados com o antígeno para o qual se deseja a proteção. É purificado por digestão enzimática.
- O conservante, na maioria das vezes, é o fenol, timerosal ou tricresol.
- Solvente – solução de cloreto de sódio.

## 16.3 Contra-indicação e precauções gerais

### 16.3.1 Contra-indicações

Não há contra-indicação à administração dos soros heterólogos por ser imperiosa a sua administração. Nos casos de reações graves imediatas, o soro, na medida do possível, deve ser substituído por soro homólogo. Na impossibilidade desta substituição, o soro heterólogo deverá ser administrado sob cuidados médicos.

### 16.3.2 Precauções

A conduta mais importante antes da administração do soro é o interrogatório rigoroso sobre os antecedentes do paciente, avaliando:

- a) a ocorrência e a gravidade de quadros anteriores de hipersensibilidade;
- b) o uso prévio de soro heterólogo de origem equínea;
- c) a existência de contatos freqüentes com animais, principalmente com eqüídeos, por exemplo, nos casos de contato profissional (veterinários) ou por lazer.

Em caso de resposta afirmativa a um dos itens anteriores, classificar o paciente como de risco e considerar a possibilidade de substituição do soro heterólogo pelo soro homólogo, se disponível. Caso não haja disponibilidade de soro homólogo, recomenda-se a pré-medicação desse paciente antes da aplicação do soro heterólogo.

Recomenda-se a seguinte rotina antes da administração do soro heterólogo, para qualquer paciente:

1. garantir bom acesso venoso, mantendo-o com soro fisiológico a 0,9% (gotejamento lento);
2. dentro das possibilidades, é conveniente deixar preparado: laringoscópio com lâminas e tubos traqueais adequados para o peso e a idade;
  - frasco de soro fisiológico e/ou solução de ringer lactato;
  - solução aquosa de adrenalina (preparada na diluição de 1:1000) e de aminofilina (10ml = 240mg).

Obs.: Após receber o soro, o paciente deverá ser observado pelo prazo mínimo de duas horas.

## 16.4 Eventos adversos

### 16.4.1 Manifestações locais

A administração do soro, assim como qualquer administração, pode provocar reações locais de caráter benigno com dor, edema e hiperemia e mais raramente a presença de abscesso.

#### 16.4.1.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos graves

#### 16.4.1.2 Conduta

- Avaliação clínica.
- Tratamento com analgésico, se necessário.
- Compressas frias, se necessário (vide anexo).
- Não há contra-indicação para doses subseqüentes.

### 16.4.2 Reação de Arthus ou Fenômeno de Arthus

132  
É uma manifestação de hipersensibilidade que ocorre normalmente de 2 a 8 horas após a administração de um antígeno, em um indivíduo com anticorpos prévios.

Caracteriza-se pelo aparecimento de um processo inflamatório agudo no local da inoculação. Os principais sintomas são: dor, tumefação e rubor podendo estender-se e afetar todo o membro. A reação tem um pico de evolução entre 4 e 6 horas, é autolimitada e benigna e evolui bem após alguns dias. Em alguns casos, o infiltrado afeta os tecidos profundos, podendo causar necrose. Na pele se observam bolhas e vesículas cheias de serosidade e pústulas que evoluem para crostas, que, ao caírem, deixam uma úlcera profunda.

#### 16.4.2.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

#### 16.4.2.2 Conduta

- Tratamento sintomático
- Evitar o uso de soro heterólogo nos próximos dez anos. Se necessário usar soro homólogo. Na indisponibilidade deste, fazer o soro heterólogo sob medicação como, corticóides e antiinflamatórios.

## 16.5 Manifestações sistêmicas

### 16.5.1 Manifestações gerais

Os sinais e os sintomas mais freqüentes são: urticária, tremores, tosse, náuseas, dor abdominal, prurido e rubor facial.

#### 16.5.1.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar somente os casos graves.

#### 16.5.1.2 Conduta

a) Tratamento sintomático.

## 16.6 Doença do Soro

A doença do soro é uma reação de hipersensibilidade que tem quatro componentes: febre, reação cutânea, articular e linfoganglionar. Ocorre normalmente entre 6 e 12 dias após a administração do soro, mas pode haver grande variação neste intervalo.

Deve-se à presença de complexos antígeno-anticorpos circulantes que não podem ser eliminados pelo sistema retículo endotelial e se depositam nos vasos sanguíneos levando à vasculite e a outros problemas vinculados ao depósito de imunocomplexos.

Ocorre em 15 a 45% das pessoas que receberam soro de origem heteróloga.

A doença do soro começa com febrícula ou febre de até 39°C, que pode ser acompanhada de calafrio, anorexia, mioartralgias, astenia, cefaléia, sudorese e desidratação.

As manifestações cutâneas são exantema urticariforme, máculas-pápulas eritematosas e pruriginosas de diferentes tamanhos e distribuição irregular. Alguns pacientes apresentam edema localizado ou generalizado.

O componente articular é muito exuberante, geralmente atinge as grandes articulações onde aparecem edemas sem rubor, dor espontânea e à pressão. É uma artrite serosa que pode ser mono ou poliarticular. Podem ocorrer ainda vasculite e nefrite.

O componente linfoganglionar se apresenta com infartamento e inflamações que produzem adenopatias generalizadas de distinta intensidade em toda cadeia ganglionar.

Os gânglios são palpáveis, móveis e dolorosos. O estado geral do paciente é bom, comumente com dor articular e dificuldade de movimentação. Pode ocorrer ainda nefrite. Normalmente evoluem para a cura e sem seqüelas.

### 16.6.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

### 16.6.2 Conduta

#### a) Acompanhamento clínico

Obs.: Embora não exista um exame laboratorial que auxilie na confirmação diagnóstica, alguns exames comuns apresentam alterações freqüentes:

- o hemograma pode apresentar leucocitose ou leucopenia com ou sem eosinofilia;
- a velocidade de hemossedimentação (VHS) está levemente aumentada;
- a eletroforese de proteínas pode apresentar hipergamaglobulinemia;
- os níveis de complemento são variáveis;
- o exame de urina pode apresentar proteinúria e/ou hematúria.

134

#### b) Tratamento

- Nos casos de maior gravidade, administrar corticosteróide como a prednisona na dose de 1mg/kg/dia (máximo de 60mg) por cinco a sete dias.

## 16.7 Reações anafiláticas e anafilactóides

São raras, mas podem ocorrer quando da administração do soro heterólogo. Ocorrem em indivíduos previamente sensibilizados por um dos componentes do soro.

As reações anafiláticas são mediadas por IgE. Quadro clínico sempre dramático e de início súbito que ocorre habitualmente nas primeiras duas horas, geralmente nos primeiros 30 minutos após a exposição. Costuma ter início com uma sensação de formigamento nos lábios e se caracteriza por palidez, dispnéia, edema, exantema localizado ou generalizado, síbilos, laringoespasmo, hipotensão arterial e perda da consciência. Ao exame clínico mostra uma diminuição gradativa da pressão arterial. Evolui com vasodilatação periférica progressiva que agrava a hipotensão e podem ocorrer convulsões, falha circulatória e anóxia.

As reações anafilactóides, como o nome diz, são semelhantes às reações anafiláticas, porém, não são mediadas por IgE. A sua fisiopatologia não está bem estabelecida, admite-se que a proteína heteróloga poderia determinar a formação de agregados de proteínas ou imunocomplexos, ativando o Complemento. A ativação desse sistema levaria à formação de anafilatoxinas que, por sua vez, poderiam determinar a liberação direta de mediadores químicos dos mastócitos e basófilos, principalmente a histamina (Manual de Diagnóstico e Tratamento dos Acidentes por Animal Peçonhento – SVS/MS).

### **16.7.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

### **16.7.2 Conduta**

- a) Investigar algum antecedente que alerte sobre o risco da aplicação do soro heterólogo. Exemplo: uso anterior de soro heterólogo ou teste de hipersensibilidade ao soro positivo.
- b) Tratar prontamente a reação anafilática.
- c) Em pacientes com risco de reação, utilizar, quando existente, soro homólogo.
- d) Não havendo a disponibilidade do soro homólogo (a exemplo dos soros anti-peçonhentos) e sendo imperioso a sua utilização, orienta-se:
- e) suspender temporariamente a infusão do soro e tratar as reações conforme protocolo descrito no final do capítulo.
- f) reiniciar a infusão de soro uma vez controlada a reação.

**Quadro 26. Eventos adversos associados ao soro heterólogo**

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente da aplicação	Freqüência	Conduta	Exames
<b>Local</b>	Dor, edema e hiperemia, mais raramente abscesso.	Poucos minutos a horas	Freqüente	Não notificar. Tratamento local, com o objetivo de diminuir a dor, a tumefação e a vermelhidão (ex.: compressas frias).	Clínico
<b>Reação de Arthus</b>	Vasculite local acompanhada de necrose – dor, tumefação, rubor, necrose, úlceras profundas.	De 6 horas a 12 dias (na maioria dos casos, mas há grande variação).	Raro (mais freqüente em pessoas tratadas anteriormente com outros soros heterólogos).	Notificar e investigar. Acompanhamento clínico.	Clínico
<b>Geral</b>	Os sinais e sintomas mais freqüentes são: urticária, tremores, tosse, náuseas, dor abdominal, prurido e rubor facial.	Nas primeiras 24 horas		Notificar e investigar todos os casos graves. Tratamento sintomático.	Clínico
<b>Anafilaxia e reação anafilactóide</b>	Geralmente tem início com formigamento nos lábios, evolui com palidez, dispneia, edemas, exantemas, hipotensão e perda da consciência.	Nos primeiros 30 minutos até duas horas após a aplicação.	Idem	Notificar e investigar todos os casos. Tratamento imediato da anafilaxia. Substituir o soro heterólogo pelo soro homólogo.	Clínico
<b>Doença do Soro</b>	Febre, mioartralgia (poliartrite serosa), astenia,cefaléia, sudorese, desidratação, exantema com máculas e pápulas pruriginosas, infartamento e inflamações ganglionar, vasculite, nefrite.	De 6 a 12 dias (na maioria dos casos, mas há grande variação).	Idem	Notificar e investigar. Acompanhamento clínico.	Clínico

## Protocolo de pré-medicação ao uso de soros heterólogos

### Opção 1. Via Parenteral

Via Parenteral	Crianças	Adultos (dose máxima)
<b>Antagonistas dos receptores H1 da histamina</b>		
Maleato de dextroclorfeniramina ou		0,08mg/kg – 5mg
Prometazina		0,5mg/kg – 50mg
<b>Antagonistas dos receptores H2 da histamina</b>		
Cimetidina ou		10mg/kg – 300mg
Ranitidina		1,5mg/kg – 50mg
<b>Corticosteróide</b>		
Hidrocortisona		10 mg/kg – 500mg

**Atenção:** a aplicação do soro anti-rábico heterólogo deverá ser realizada 20 a 30 minutos após a aplicação da pré-medicação acima (*esquema parenteral*).

### Opção 2. Via Oral

137

- **Antagonistas dos receptores H1**

**Maleato de dextroclorfeniramina:** solução oral (xarope), contém 0,4mg/ml (genérico). Administrar 0,2mg/kg de peso, atingindo no máximo 5mg.

- **Antagonista dos receptores H2**

**Cimetidina:** comprimido revestido, contendo 200mg ou 400mg (genérico). Administrar 20 a 30mg/kg, atingindo no máximo 400mg *ou*

**Ranitidina:** comprimido revestido contendo 150 mg ou 300 mg (genérico) Administrar 1,0 a 2,0mg/kg de peso, atingindo no máximo 300mg.

- **Corticosteróide**

**Hidrocortisona:** na dose de 10mg/kg, com dose máxima de 1.000mg. Será sempre administrada por **via venosa** *ou*

**Dexametasona** (fosfato), na dose 2mg ou 4mg, com dose máxima de 20mg. Pode ser administrada por via **intramuscular**.

**Atenção:** a aplicação do soro anti-rábico heterólogo deverá ser realizada aproximadamente duas horas após a aplicação da pré-medicação acima (esquema oral).

### Opção 3. Esquema Misto

#### Por via Oral

- **Antagonista dos receptores H1:** Maleato de dextroclorfeniramina, solução oral (xarope), contém 0,4mg/ml (genérico). Administrar 0,2mg/kg de peso, atingindo no máximo 5mg.

Esta medicação pela via oral deverá ser administrada 60 minutos antes da soroterapia.

#### Por via Parenteral

- **Antagonistas dos receptores H2:** Cimetidina, na dose de 10mg/kg de peso, dose máxima de 300 mg *ou* Ranitidina, na dose de 3mg/kg, dose máxima de 100mg, pela via venosa, lentamente.
- **Hidrocortisona:** na dose de 10mg/kg por via venosa, dose máxima de 1.000mg, *ou* Dexametasona, na dose de 2mg ou 4mg, dose máxima de 20mg, por via intramuscular.

**Atenção:** As medicações, pela via parenteral, deverão ser administradas 20 a 30 minutos antes do soro heterólogo.

**Obs.:** O esquema que utiliza somente a via parenteral é o mais conhecido e o que acumula experiência clínica positiva já publicada.

## Referências

BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; ARVIN, A. M. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15. ed. Philadelphia: Saunders, 1996.

BONHOEFFER, J. et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*, [S.I.], v. 22, p. 563-568, 2004

BOTHAM, S.J.; ISAACS, D.; HENDERSON-SMART, D. J. Incidence of apnoea and bradycardia in reterm infants following DTPw and Hib immunization in a prospective study. *J Pediatr Child Health*, [S.I.], v. 33, n. 5, p. 418-21, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Ações de Prevenção e Controle da Febre Amarela*. Brasília: Ministério da Saúde, disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/fa/fa0.htm>. Acessado em: 5 set. 2005.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Informe técnico da Campanha Nacional de Vacinação do Idoso 2004*. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Programa Nacional de Imunizações 30 Anos*. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Measles, mumps and rubella – Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. *MMWR*, [S.I.], v. 47, n. RR-8, p. 1-57, 1998.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Laboratory surveillance for wild poliovirus and vaccine – derived poliovirus, 2000-2001. *MMWR*, [S.I.], v. 51, n. 17, p. 369-371, 2002.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevention and Control of Influenza Recomendation of the Advisory Committee on Imunization Practice (ACIP). *MMWR*, [S.I.], v. 53, n. RR-6, p. 14-15, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Yellow fever vaccine; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, [S.I.], v. 51, n. RR-17, p. 1-11, 2002.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Traveler's Health – 2003-2004 – The Yellow Book.

CLEMENS, S. A. C.; AZEVEDO, T.; HOMMA, A. Feasibility study of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) brasiliian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2, 4 and 6 months of age. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [S.l.], v. 36, n. 3, p.321-330, 2003.

CODY, C. L. et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*, [S.l.], v. 68, n. 5, p. 650-660, 1981.

COSTA, W. A. Aspectos práticos na prevenção da raiva humana. *Jornal de Pediatria*, [S.l.], 1999.

CRUSE, J. M.; LEWIS, R. E. *Atlas of Immunology*, 2. ed. New York: CRC Press, 2003.

CUNHA, S. et al. Meningite asséptica associada com a vacina MMR em Salvador. Conselho Federal de Medicina, fev 1998.

DOURADO, I. et al. Rates of adverse reactions to first and second doses of BCG vaccination: results of a large community trial in Brazilian schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis*, [S.l.], v. 7, n. 4, p. 399-402, 2003.

FARHAT, C. K. et al. *Imunizações: fundamentos e prática*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. *Guia de Campo: Plano de erradicação do sarampo. Plano de controle da rubéola*. Brasília: Ministério da Saúde, 1999.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. *Manual de Procedimentos para Vacinação*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. *Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. *Normas Técnicas de Profilático Anti-rábico humano*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Poliomielite. In: *GUIA de Vigilância Epidemiológica*. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

GOLDSBY, R. A. et al. *Immunology*. 5. ed. New York: WH Freeman, 2003.

GONZALES, B. et al. Clinical presentation of bacillus Calmette-Guerin infection in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr Infect Dis J*, [S.I.], v. 8, p. 201-6, 1989.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles, mumps, rubella vaccination. *Pediatrics*, [S.I.], v. 97, n. 5, p. 738-739, 1996.

INSTITUTO PASTEUR (São Paulo, SP). *Manual Técnico de Profilaxia da Raiva*. São Paulo, 2000.

JACKSON, L. A. et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*, [S.I.], v. 281, n. 3, p. 243-8, 1999.

KELSO, M. J.; CAPT, M. C.; YUNGINGER, W. J. Immunization of egg-allergic individuals with egg or chicken-derived vaccines. *Immunol Allergy Clin N Am*, [S.I.], v. 23, p. 635-648, 2003.

KRAMARZ, P. et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J*, [S.I.], v. 20, p. 410-6, 2001.

141

LOTTE, A. et al. BCG complication. Estimates of the risk among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res*, [S.I.], v. 21, p.107-193, 1984.

LOTTE, A.; HOCKERT, O. W.; POISSON, N. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*, [S.I.], v. 63, p. 47-59, 1988.

MADAAN, A.; DANIEL, E. M. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin N Am*, [S.I.], v. 23, p.555-588, 2003.

MAEZONO R, ESCOBAR AMU. Púrpura trombocitopênica após vacina de hepatite B. *Jornal de Pediatria*, [S.I.], v. 76, n. 4, p. 395-398, 2000.

MANSOOR, O. et al. Vaccine Adverse Events reported in New Zealand 1990-95. *NZ Med J*, [S.I.], v. 110, p. 270-2, 1997.

MARTINS, R.; M.; MAIA, M. L. Eventos Adversos Pós-Vacinais e Resposta Social. História, *Ciências e Saúde*, [S.I.], v.10, n. 2, p. 807-25, 2003.

MARTINS, R. M. 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.

MURPHY, T. V. et al The first rotavirus vaccine and intussusception: epidemiological studies and policy decisions. *J Infect Dis.*, [S.l.], v. 187, p.1309-13, 2003.

NATH, A.; BERGER, J. R. *Clinical Neurovirology*. New York: Marcel Dekker, 2003.

NICHOL, K. L.; MAC DONALD, R.; HAUGE, M. Side effects associated with pneumococcal vaccination. *Am J Infect Control*, [S.l.], v. 25, p. 223-8, 1997.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Guía para el Tratamiento de la Rabia em el Hombre. *Publicacion técnica*, [S.l.], n.2, 1994.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Case definition: Poliomyelitis. *Epidemiol. Bull/PAHO*, [S.l.], v. 20, n. 2, p.12-13, 1999. Disponível em: <http://www.paho.org/English/AD/FCH/IM/PolioCaseDefinition.htm>. Acessado em: 14.10.2004.

142 |  
RED Book 1994: Report of the committee on infectious diseases. 23 ed. [S.l.]: American Academy of Pediatrics, 1994.

RED Book 2006: Report of the committee on infectious diseases. 27 ed. [S.l.]: American Academy of Pediatrics 2006.

PLOTKIN, A. S.; ORESTEIN, W. A.; OFITT, P. A. *Vaccines*. 4 ed. USA: Saunders, 2004.

POLAND, G. A. et al. Vaccines in the 21st Century. *Immunology and Allergy Clin N Amer*, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 555-588. 2003

POURCYROUS, M. e al. Interleukin-6, C-reactive protein, and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in premature infants. *Pediatrics*, [S.l.], v. 101, p. 3-7, 1998.

RUIZ-PALACIOS, G. M. et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J med.*, [S.l.], v. 354, p. 11-22, 2006.

SANCHEZ, P. J. et al. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr*, [S.l.], v. 130, n. 5, p. 746-5, 1997.

SANKILAMPI, U. et al. Association of prevaccination antibody levels with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly. *Vaccine*, [S.l.], v. 15, p. 1133-6, 1997.

SCHATTNER, A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine*, [S.l.], p. 3876-3886, 2005.

SCHULZKE, S. et al. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr*, [S.l.], v. 164, n. 7, p. 432-435, 2005.

SEN, S. et al. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr*, [S.l.], v. 90, n. 8, p. 916-20, 2001.

SIMONSEN, L. et al. More on Rotashield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis*, [S.l.], v. 192, p. 536-43, 2005.

SLACK, M. H., SCHAPIRA, D. Severe apnoeas following immunisation in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, [S.l.], v. 81, n. 1, p. F67-8, 1999.

STRATTON, K. R.; HOWNE, C. J.; JOHNSTON JR., R. B. *Adverse Events Associated with Childhood Vaccines*: evidence bearing on causality. Washington: Nacinal Academy Press., 1994.

TRACY, S. et al. Hypotonic Hyporesponsive Episodes Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998.

VICTOR, M.; ROPPER, A. H. *Adam's and Victor's Principles of Neurology*. 7. ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Department of Vaccines and Biologicals. Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization. Geneva : WHO 2000. p.78-84.

## Glossário

**Abscesso** – Sinais inflamatórios localizados, com flutuação ou supuração.

**Adjuvante** – Trata-se de qualquer substância que incrementa a resposta imune face a um antígeno com o qual é misturada.

**Alérgeno** – Substância (alimento, medicamento, produto químico, etc.) que, introduzida no organismo, provoca reação alérgica ou de hipersensibilidade.

**Alergia** – Resposta imunológica exagerada e anormal, mais freqüente em indivíduos genéticamente predispostos (“atópicos”).

**Anafilaxia** – (choque anafilático, reação anafilática). Reação alérgica ou de hipersensibilidade grave, envolvendo dois ou mais sítios/sistemas e/ou reações envolvendo trato respiratório nas primeiras duas horas após qualquer vacinação, sendo mais freqüentes nos primeiros 30 minutos.

**Anafilactóide** – As reações anafilactóides, como o nome diz, são semelhantes às reações anafiláticas, porém, não são mediadas por IgE. A sua fisiopatologia não está bem estabelecida. Admite-se que a proteína heteróloga poderia determinar a formação de agregados de proteínas ou imunocomplexos, ativando o Complemento. A ativação deste sistema levaria à formação de anafilatoxinas que, por sua vez, poderiam determinar a liberação direta de mediadores químicos dos mastócitos e basófilos, principalmente a histamina.

**Anorexia** – Falta de apetite.

**Anticorpo** – Globulina encontrada em fluídos teciduais e no soro, produzida em resposta ao estímulo de antígenos específicos, sendo capaz de se combinar com os mesmos, neutralizando-os ou destruindo-os.

**Antígeno** – Substância que introduzida no organismo reage com os anticorpos.

**Artralgia** – Dor articular.

**Astenia** – Sensação de cansaço.

**Choque anafilático** – V. anafilaxia.

**Choro persistente** – Choro incontrolável, estridente, por três horas ou mais, diferente do choro habitual da criança, que os pais referem “nunca ter ouvido antes.”

**Contaminação** – Ato ou momento em que uma pessoa ou um objeto se converte em veículo mecânico de disseminação de um determinado agente patogênico.

**Convulsão** – Contrações musculares involuntárias, com alterações no estado de consciência. Apresentam-se geralmente como convulsões febris. Convulsões sem alterações no estado de consciência não devem ser atribuídas às vacinações.

**Eficácia** – Capacidade de atingir determinado objetivo, por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina pode conferir, em condições ideais.

**Efetividade** – Conceito que leva em conta as condições reais de trabalho no campo, como a aceitação, a termoestabilidade, facilidade de aplicação, etc.

**Encefalite** – V. encefalopatia.

**Encefalopatia** – Termo vago, não designando nenhum quadro clínico-patológico bem caracterizado. Deve-se distinguir de *encefalite*, inflamação do cérebro. Define-se como distúrbio grave, agudo, do SNC, não explicado por outra causa além da vacinação, com alterações importantes da consciência ou convulsões focais ou generalizadas, persistindo durante mais do que algumas horas, sem recuperação em 24 horas. Pode ocorrer nos primeiros sete dias, mas geralmente nas primeiras 72 horas após a vacinação DTP.

**Enduração** – Endurecimento difuso do tecido, percebido como uma área inchada e dura abaixo da superfície da pele.

**Episódio (Síndrome) hipotônico-hiporresponsivo** – Instalação súbita de quadro clínico constituído por palidez, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência de resposta a estímulos, manifestando-se nas 24 horas que se seguem à aplicação da vacina, geralmente nas primeiras 6 horas. Na maioria das crianças ocorre inicialmente irritabilidade e febre. Pode durar desde alguns minutos até um dia ou mais. Às vezes também estão presentes outros sinais, tais como cianose, depressão respiratória, sono prolongado com despertar difícil e, inclusive, perda de consciência.

**Equimose** – V. púrpura.

**Eritema** – Vermelhidão no local de aplicação da vacina.

**Exantema** – V. rash.

**Febre** – Temperatura axilar acima de 37,5°C. É uma resposta fisiológica à administração de抗原s, com produção de citocinas inflamatórias que atuam no hipotálamo, com liberação de prostaglandinas e elevação da temperatura. Promove a resposta imunológica. Pode também ocorrer pela administração de substâncias tóxicas contaminantes, como a endotoxina, ou ser secundária a processos inflamatórios inespecíficos, como abscessos locais.

**Hiperestesia** – Sensibilidade excessiva e dolorosa ao toque da pele.

**Hipersensibilidade** – Processo de sensibilização imuno-alérgica, após exposição a um agente (droga, vacina, alimento, etc.).

**Imunidade** – Resistência, usualmente associada à presença de anticorpos, que tem o efeito de inibir microorganismos específicos, ou suas toxinas, responsáveis por doenças infecciosas particulares.

**Imunobiológico** – termo genérico, que designa substâncias que atuam induzindo proteção imediata (imunoglobulina e soros hiperimunes), sem produção de memória imunológica ou proteção a longo prazo com produção de memória imunológica (vacinas).

Palavra genérica, que designa vacinas, imunoglobulinas, etc.

**Intussuscepção** – quando uma parte do intestino desliza ou fica embutida para dentro da parte imediatamente adjacente (se invagina). Causa obstrução e geralmente o tratamento é cirúrgico.

**Irritabilidade** – Mudança de conduta, com tendência ao choro e a lamentações.

**Linfadenite** – inflamação de um ou mais linfonodos, geralmente produzida por bactérias ou seus produtos.

**Mialgia** – Dor muscular.

**Nódulo** – É uma área elevada pequena, sólida, palpável que se estende mais profundamente na derme que uma pápula, e que se move quando a pele é palpada. Endurecimento localizado, “caroço”.

**Petéquias** – V. púrpura.

**Poliomielite associada à vacina** – Paralisia flácida e aguda que se inicia entre 4 e 40 dias após o recebimento da VOP e que apresenta seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.

**Poliomielite associada à vacina de contatos (comunicantes)** – Paralisia flácida aguda que surge após contato com criança que tenha recebido VOP até 40 dias antes. A paralisia surge de 4 a 85 dias após a vacinação, e deve apresentar seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após início do déficit motor.

**Púrpura** – Aparecimento de manchas vermelhas ou violáceas, não pruriginosas, que não desaparecem à pressão. Quando pequenas, denominam-se petéquias, quando maiores, equimoses.

**Rash ou exantema** – erupção generalizada com ou sem prurido, edema ou calor.

**Reação alérgica grave** – V. anafilaxia.

**Reação de Arthus** – É uma manifestação de hipersensibilidade que ocorre normalmente de 2 a 8 horas após a administração de um antígeno em um indivíduo com anticorpos prévios. Caracteriza-se pelo aparecimento de um processo inflamatório agudo no local da inoculação. Os principais sintomas são: dor, tumefação e rubor podendo estender-se e afetar todo o membro. A reação tem um pico de evolução entre 4 e 6 horas, é autolimitada e benigna e evolui bem após alguns dias. Em alguns casos, o infiltrado afeta os tecidos profundos, podendo causar necrose. Na pele observam-se bolhas e vesículas cheias de serosidade e pústulas que evoluem para crostas que, ao caírem, deixam uma úlcera profunda.

**Reação vaso-vagal** – É caracterizada por náusea, palidez, sudorese, bradicardia, hipotensão, fraqueza e, às vezes, desmaio, mas sem prurido, urticária, angioedema, taquicardia e broncoespasmo. É mais freqüente em adolescentes.

**Reatogenicidade** – O conjunto das reações às vacinas.

**Rubor** – V. eritema.

**Síndrome de Guillain Barré (SGB)** – É uma enfermidade bastante rara que se caracteriza por polirradiculoneurite inflamatória com lesão de desmielinização segmentar, edema, infiltração linfocitária intersticial e perivenosa com dissociação albuminocitológica no líquido cefalorraquidiano (hiperproteinorraquia com discreto aumento de

linfócitos). O paciente apresenta febre, formigamento e parestesias que evoluem para déficit motor de intensidade variável, começando geralmente nos membros inferiores e se estendendo para os membros superiores. O déficit motor é simétrico, homogêneo e normalmente transitório. A atrofia muscular é ausente ou discreta. A síndrome evolui em 12 a 15 dias, quando começa a regressão dos sintomas. O período de convalescência dura de uma a duas semanas. As seqüelas são raras. Mais da metade dos pacientes descreve uma infecção viral antecedente. São mais comuns as infecções do trato respiratório e o restante trata-se principalmente de infecções gastrointestinais. Enterite causada por cepas específicas do *Campylobacter jejuni* é a doença desencadeante em até 18% dos casos. Certas infecções virais como as causadas por citomegalovírus e Epstein-Barr são fortemente associados à SGB.

**Sonolência** – Tendência não habitual ao sono e dificuldade de ser despertado.

**Suscetível** – Não protegido contra a doença. O contrário de imune.

**Tumefação** – Edema com aumento de temperatura no local de aplicação da vacina.

**Urticária** – Placas um pouco elevadas, de dimensões e formas variadas, duram de alguns minutos a várias horas ou dias, sempre acompanhadas de prurido.

**Vômito** – Emissão de alimentos pela boca, acompanhada de mal-estar e náuseas. Deve ser distinguida, assim, da regurgitação, comum em bebês, que não se acompanha de outros sintomas.



## Anexos



## Anexo A

### Descrição e conduta frente a alguns eventos adversos comuns a vários imunobiológicos

#### 1. Introdução

As vacinas estão entre os produtos de maior segurança de uso. Entretanto, é possível que ocorram reações até mesmo graves, com a sua utilização. No que se refere à utilização de imunização passiva, os eventos adversos são muito mais freqüentes após a aplicação de produtos de origem não-humana (soros preparados em eqüinos). A orientação dada a seguir destina-se aos serviços de rotina de imunização, com os seus recursos habituais. Não é orientação impositiva, devendo ser adaptada às circunstâncias operacionais e à experiência e treinamento de cada grupo.

#### 2. Manifestações locais

151

Podem ocorrer após a aplicação de qualquer vacina. Os casos de abscesso geralmente encontram-se associados com infecção secundária e erros na técnica de aplicação. Estas reações são consequência da introdução da agulha e do conteúdo vacinal no tecido muscular. A hiperestesia se produz pela irritação dos terminais nervosos locais. O eritema se deve à vasodilatação reativa, que favorece a absorção.

O prurido e as pápulas urticariformes são consequências da liberação de histamina, serotonina e outras substâncias vasoativas. O enfartamento ganglionar revela a atividade das células reticulo-endoteliais e dos macrófagos para eliminar os restos da vacina.

Os abscessos ocorrem quando há a contaminação no local de inoculação e estão normalmente relacionados a erro de técnica.

##### 2.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos com abscessos ou outras reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura); notificar também o aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) locais associada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surtos”).

## 2.2 Conduta

### a) Tratamento

1. Analgésico, se necessário;
2. Compressas frias, nas primeiras 24-48 horas após a aplicação, nos casos de dor e reação locais intensas.
3. Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica, para a conduta apropriada.

### b) Contra-indicação para doses subseqüentes

Não há.

## 3. Febre

Elevação da temperatura axilar acima de 37,5°C. É uma resposta fisiológica à administração de抗ígenos, com produção de citocinas inflamatórias que atuam no hipotálamo, com liberação de prostaglandinas e elevação da temperatura. Promove a resposta imunológica. Pode também ocorrer pela administração de substâncias tóxicas contaminantes, como a endotoxina, ou ser secundária a processos inflamatórios inespecíficos, como abscessos locais.

A febre pode ocorrer logo após a aplicação de vacinas não vivas (como na vacina tetravalente, vacina meningocócica B/C etc.) ou alguns dias depois de vacinas vivas (como na vacina tríplice viral). É possível que se deva a alguma infecção intercorrente ou desidratação, portanto, a criança deve ser examinada quando a febre for alta ou fugir do padrão esperado para o tipo de vacina aplicada.

### 3.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar se detectada com intensidade maior ou igual a 39,0°C e freqüência acima do esperado (“surtos”) ou associadas eventualmente a lotes.

## 3.2 Conduta

### a) Tratamento

Quando a febre se deve à vacinação, o quadro geralmente é benigno e autolimitado.

Manter a pessoa em repouso, em ambiente bem ventilado, administrar água e outros líquidos apropriados, tais como o leite materno, terapia de reidratação oral e considerar o uso de antitérmico.

**Antitérmicos:** paracetamol, de preferência.

**Dosagem (crianças e adultos):** 10 a 15mg/kg/dose (dose máxima 750mg) até de 6/6 horas.

Nos casos de febre muito alta sem resposta ao paracetamol, pode-se usar dipyrona, 15mg/kg/dose, por via oral.

**Antitérmico profilático:** utilizá-lo quando na dose anterior houve febre elevada ou história prévia de convulsão febril. Administrar no momento da vacinação e depois repetir de 6/6 horas durante 24 a 48 horas. Usar de preferência o paracetamol, na dose já indicada.

Ficar atento para a possibilidade de infecção intercorrente, que pode necessitar de tratamento apropriado.

### **b) Contra-indicação para doses subsequentes**

Não há. Considerar a conveniência de antitérmico profilático.

## **4. Convulsão**

### **4.1 Febril**

É um problema neurológico comum na infância. As crises convulsivas agudas febris são observadas geralmente entre os 3 meses e os 6 anos de idade, com maior freqüência entre os 12 e 18 meses, incidindo em cerca de 3% da população infantil, sem evidência de infecção intracraniana, de doença neurológica aguda ou de lesão neurológica prévia. Freqüentemente está associada a processo infeccioso fora do sistema nervoso central. As infecções mais comuns são as das vias aéreas superiores, de etiologia viral. Pode ocorrer após a vacinação, principalmente contra a coqueluche e o sarampo, devido à febre que eventualmente sucede a aplicação desses imunobiológicos.

O cérebro imaturo é muito sensível às mudanças bruscas de temperatura. A crise convulsiva pode se manifestar no início da febre podendo ser o primeiro sinal clínico da doença de base. Ocorre principalmente com febre elevada, porém acontece também em febre baixa.

O exame neurológico é geralmente normal. A crise convulsiva febril é, em geral, do tipo clônico, tônico-clônico generalizada e com manifestações neurológicas

pós-convulsivas discretas. É geralmente de curta duração, podendo, entretanto, ocorrer crises múltiplas e prolongadas, circunstâncias em que a pesquisa de doença neurológica, especialmente meningite, é obrigatória. O fator preditivo mais importante para a ocorrência da primeira crise é a história familiar de crises convulsivas agudas febris.

O diagnóstico é essencialmente clínico. Os exames complementares são úteis para o diagnóstico etiológico da febre. Na presença de sintomas ou sinais sugestivos de meningite ou estado clínico muito comprometido e na ausência de etiologia demonstrável, principalmente em crianças com menos de 18 meses de idade, aconselha-se exame de líquido cefalorraquidiano.

## 4.1. Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

### 4.1.1 Conduta

Deve-se oferecer, repetidamente, água, leite materno e outros líquidos apropriados às crianças com febre, sobretudo nos dias muito quentes. Mantê-las em ambiente ventilado e longe do sol ou de outras fontes de calor.

A fase aguda da crise febril deve ser tratada como qualquer outra convulsão. Embora a maioria das crises cesse espontaneamente em poucos minutos existem aquelas mais prolongadas que exigem tratamento. Nestes casos, devem ser adotadas as medidas básicas de suporte, ao mesmo tempo em que se combate a febre com antitérmicos e a crise com drogas anticonvulsivantes.

### Tratamento

1. Colocar o paciente em decúbito lateral, com o corpo inclinado, de modo que a cabeça fique abaixo do nível do restante do corpo (Trendelenburg);
2. Aspirar secreções;
3. Afrouxar as roupas;
4. Proteger a língua, com gaze dobrada entre os dentes;
5. Aplicar anticonvulsivante: o medicamento de escolha para a terapêutica inicial é o **diazepam**, administrado por via intravenosa, lentamente, na dose de 0,04 a 0,2mg/kg, velocidade de 1mg por minuto. Esse medicamento não deverá ser aplicado caso a crise tenha cessado espontaneamente. Pode também ser utilizada a via retal, na dose de 0,5mg/kg. Dose máxima: 10mg/dose. É droga de meia-vida curta, com duração pequena de ação terapêutica. O **fenobarbital** pode ser utilizado como alternativa inicial quando não houver

diazepínico disponível ou para dar continuidade ao tratamento. Sua atividade é duradoura, por ter meia-vida prolongada. Dose de ataque: 10mg/kg, por via intramuscular;

6. Oxigênio úmido, se necessário (cianose, mesmo após aspiração);
7. É comum a criança dormir, após a crise, mesmo sem medicação; não se deve acordá-la;
8. Encaminhar para avaliação neurológica, se for o primeiro episódio de crise convulsiva.

### **Contra-indicação para doses subseqüentes**

Quando a convulsão for associada à vacina tríplice DTP/Tetravalente, completar o esquema vacinal com a vacina tríplice acelular (DTaP), com administração de antitérmico profilático e demais precauções indicadas.

## **4.2 Afebril**

É rara em associação com vacina e necessita de avaliação e acompanhamento neurológico. O tratamento da fase aguda é semelhante ao da convulsão febril, com exceção do uso do antitérmico.

155

## **5. Reações de hipersensibilidade**

### **5.1 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo I (imediata)**

São as reações mediadas por IgE, alérgicas, também denominadas anafilaxia e reações anafiláticas.

A reação anafilática induzida pela aplicação da vacina pode estar associada com:

- Reações ao ovo de galinha, como as vacinas contra febre amarela e *influenza*;
- Reação à gelatina, usada como estabilizador em algumas vacinas, como a tríplice viral;
- Reação a alguns antibióticos (por exemplo, *kanamicina*) contidos em algumas vacinas;
- Reação a alguns dos componentes do próprio imunógeno.

A anafilaxia é uma reação alérgica generalizada e aguda, podendo haver comprometimento simultâneo de vários sistemas orgânicos. Apresenta-se com as seguintes manifestações:

- Dermatológicas (prurido, angioedema, urticária generalizada e/ou eritema);
- Cardiocirculatórias (hipotensão, arritmias, choque, etc.);
- Respiratórias (edema de laringe com estridor, dificuldade respiratória, tosse, espirros, dispneia, sibilos, sintomas nasais ou oculares: congestão nasal, rinorréia, congestão conjuntival);
- Gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarréia).

Quanto à gravidade podem ser classificadas em reações alérgicas graves e não graves.

### **5.1.1 Manifestações alérgicas graves: choque anafilático**

São reações alérgicas que ocorrem geralmente em menos de duas horas após a aplicação de vacinas e soros (ou medicamento), principalmente na primeira meia hora, sendo extremamente raras em associação com as vacinações. Contra-indicam doses subseqüentes com qualquer um dos componentes do agente imunizante que provocou o choque anafilático.

O choque anafilático caracteriza-se por instalação súbita de sinais de colapso circulatório com diminuição ou abolição do tônus muscular, palidez, cianose, resposta diminuída ou ausente aos estímulos, depressão ou perda do estado de consciência, hipotensão ou choque, e algumas vezes, parada cardíaca associada ou não a alterações respiratórias.

Diagnóstico diferencial importante deve ser feito com a reação vaso-vagal, caracterizada por náusea, palidez, sudorese, bradicardia, hipotensão, fraqueza e às vezes desmaio, mas sem prurido, urticária, angioedema, taquicardia e broncoespasmo, mais freqüente em adolescentes. Deve ser feito também o diagnóstico diferencial com episódio hipotônico-hiporresponsivo (ver item 4.2.6. Capítulo 5).

#### **5.1.1.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

#### **5.1.1.2 Conduta**

Toda unidade que aplica imunobiológicos (ou medicamentos) deve ter material de reanimação cardiorrespiratória, com os medicamentos dentro do prazo de validade. É preciso que o pessoal médico e de enfermagem esteja treinado em relação às condutas para tratamento do choque anafilático. A rapidez do tratamento

é fundamental, devendo ser feito no local do primeiro atendimento, pelo menos inicialmente. O medicamento mais importante e que deve ser usado inicialmente é a adrenalina, em segundo lugar a prometazina.

**a) Tratamento das reações alérgicas graves**

As ações descritas abaixo devem ser realizadas rápida e simultaneamente:

1. Entre em contato com o serviço de emergência, chamando inclusive uma ambulância.
2. Coloque o paciente em local apropriado em posição de Trendelenburg, se possível.
3. Administrar 0,01ml/kg (máximo de 0,3ml em crianças e 0,5ml em adultos) de adrenalina a 1:1.000 por via subcutânea ou intramuscular, repetido a cada 10-15 minutos, se necessário.
4. Mantenha as vias aéreas desobstruídas.
5. O<sup>2</sup> sob máscara ou Ambu ou intubação, segundo indicado e possível.
6. Prometazina (Fenergan) 0,5 a 1,0mg/kg IM ou difenidramina (Benadryl) 1 a 2mg/kg IV lento.
7. Encaminhar para ambiente hospitalar e deixar em observação por 24 horas devido ao risco de recorrência (bi-fásico).

157

Quando houver o risco aumentado de reação de hipersensibilidade (história prévia de hipersensibilidade após uso de um imunobiológico ou algum de seus componentes), recomenda-se a administração em ambiente hospitalar.

**b) Contra-indicação para doses subseqüentes**

Sim, de todos os componentes vacinais do imunobiológico causador.

**5.1.2 Manifestações alérgicas menos graves**

São reações alérgicas sem sinais de insuficiência respiratória e ou colapso circulatório.

**5.1.2.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

### 5.1.2.2 Conduta

#### a) Tratamento

- Anti-histamínicos via oral no caso de urticária ou exantema pruriginoso.
- Corticoesteróides, na dependência da intensidade e tipo das manifestações alérgicas.

#### b) Contra-indicação para doses subseqüentes

As doses subseqüentes devem ser aplicadas com precauções, preferencialmente em ambiente hospitalar.

## 5.2 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo II (citotóxica)

É uma reação imunológica anômala e indesejável, em que anticorpos fixam-se a células do próprio corpo (auto-imunidade), provocando sua destruição.

Nos eventos neurológicos pós-vacinais, como por exemplo, na Síndrome de Guillain Barré, provavelmente esse mecanismo imunológico está envolvido.

### 5.2.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

### 5.2.2 Conduta

#### a) Tratamento

Encaminhar para o especialista.

#### b) Contra-indicação para doses subseqüentes

Sim.

## 5.3 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo III (por complexo imune)

A magnitude da reação depende da quantidade de complexos imunes formados, bem como de sua distribuição no organismo. Quando os complexos são depositados próximos ao local de aplicação da vacina ou soro, denomina-se *reação de Arthus*. Ocorre quando o antígeno injetado forma complexos imunes com anticorpos pré-existentes no local de aplicação. Surgem eritema, edema, enduração e petéquias que podem aparecer cerca de duas horas após a injeção, alcançam máxima intensidade entre 4 e 6 horas e em geral diminuem progressivamente. Quando os

complexos imunes depositam-se em muitos tecidos, denomina-se *doença do soro*, pois são mais comuns após a aplicação de soros, geralmente de origem não-humana (eqüina). Aparecem febre, aumento de gânglios linfáticos, lesões urticariformes com prurido discreto (eritema polimorfo), às vezes petequias, artrite e glomerulonefrite. Pode haver plaquetopenia e a velocidade de hemossedimentação costuma ser elevada. Essas manifestações ocorrem de 5 a 21 dias após a administração do soro, mais comumente de 7 a 12 dias.

Em geral, as petequias que às vezes ocorrem alguns dias após a aplicação de algumas vacinas, como a tríplice DTP ou a vacina meningocócica do sorogrupo B, devem-se à formação de complexos imunes.

### **5.3.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

### **5.3.2 Conduta**

#### **a) Tratamento**

Anti-histamínicos, e nos casos mais graves corticosteróides.

Oferecer líquidos com freqüência.

159

#### **b) Contra-indicação para doses subsequentes**

Não administrar dose de reforço até dez anos depois dessa última dose.

Nos casos de reação à aplicação de soros de origem eqüina, se for necessário repetir imunização passiva, devem ser utilizadas as imunoglobulinas humanas, quando possível. Na impossibilidade destas, fazer administração de soro heterólogo com pré-medicação e acompanhar o paciente nos 10 dias seguintes.

## **5.4 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo IV (tardia)**

### **5.4.1 Doenças desmielinizantes**

Reações de hipersensibilidade anômala e indesejável, em que linfócitos T citotóxicos agredem a bainha de mielina dos nervos, com a participação de outros mecanismos imunológicos, como anticorpos.

Podem ocorrer raramente, após o uso de algumas vacinas, como a vacina contra raiva preparada em tecido nervoso (Síndrome de Guillain Barré), ou mesmo a tríplice viral (encefalomielite aguda disseminada, ADEM).

#### **5.4.1.1 Notificação e investigação**

Notificar e investigar todos os casos.

O neurologista deve participar da investigação.

#### **5.4.1.2 Conduta**

##### **a) Tratamento**

A ser orientado pelo neurologista.

##### **b) Contra-indicação para doses subseqüentes**

Sim.

#### **5.4.2 Alergia de tipo tardia local**

O timerosal é usado como conservante de várias vacinas, como DTP, DT, dT, TT, meningocócica B/C, etc. O timerosal pode provocar dermatite de contato mediada por células (hipersensibilidade de tipo IV, tardia). Caso uma pessoa tenha alergia cutânea ao timerosal, pode apresentar após a vacinação um discreto aumento do processo inflamatório local nos primeiros dias após a vacinação.

A alergia à neomicina, contida em algumas vacinas, em geral segue o mesmo padrão da alergia ao timerosal.

#### **5.4.2.1 Notificação e investigação**

Desnecessárias.

#### **5.4.2.2 Conduta**

##### **a) Tratamento**

Geralmente desnecessário.

##### **b) Contra-indicação para doses subseqüentes**

Não. Orientar a família.

## 6. Eventos adversos de natureza mal definida

### 6.1 Episódio hipotônico-hiporresponsivo

Admite-se que seja uma reação sistêmica inflamatória exagerada a componentes vacinais, especialmente à endotoxina, que existe principalmente na vacina celular contra coqueluche. A endotoxina também pode existir por problemas de contaminação de qualquer vacina por germes gram-negativos. Ocorre nas primeiras horas após a aplicação da vacina e o seu prognóstico é benigno (ver item 4.2.6. Capítulo 5).

#### 6.1.1 Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Deve-se considerar a possibilidade de intercorrência infecciosa (diagnóstico diferencial).

#### 6.1.2 Conduta

##### a) Tratamento

Conservador, oferecendo água e leite materno, ambiente ventilado. Precauções especiais para evitar broncoaspiração e, se necessário, antitérmicos. Observação rigorosa, até a resolução do quadro.

##### b) Contra-indicação para doses subseqüentes

Utilizar preferencialmente a vacina DTP acelular em dose subseqüente.

## Anexo B

### Protocolo Febre Amarela

**Orientação frente a eventos adversos graves  
(visceralização) associados temporalmente à vacina 17 dd  
contra a febre amarela (atualização: 2/7/2005)**

#### Índice

1. Introdução **164**
2. Sumário dos procedimentos de identificação, coleta, envio de materiais biológicos e orientação para o diagnóstico diferencial laboratorial **168**
- 2.1. Introdução **168**
  - 2.2. Objetivos **168**
  - 2.3. Metodologia **168**
3. Fluxograma **169**
4. Encaminhamentos e endereços **171**
5. Esquema dos procedimentos laboratoriais **171**
- 5.1. Diagnóstico etiológico e diferencial – sorologia **171**
  - 5.2. Estudo virológico **171**
  - 5.3. Identificação genética do vírus **172**
  - 5.4. Estudo imunológico e genético do paciente **172**
  - 5.5. Estudo imunológico do paciente **172**
  - 5.6. Histopatologia **172**

6. Dados clínicos mais freqüentes em casos de visceralização (literatura) **173**

7. Anexos

Anexo 1. Ficha de vigilância epidemiológica da febre amarela **175**

Anexo 2. Diagnóstico diferencial laboratorial das doenças febris ictero-hemorrágicas **177**

7.2.1. Febre amarela **177**

7.2.2. Dengue **178**

7.2.3. Leptospirose **179**

7.2.4. Malária **180**

7.2.5. Hepatites virais **180**

7.2.6. Sépsis **181**

7.3.7. Febre purpúrica brasileira **181**

7.3.8. Alguns valores laboratoriais normais **182**

8. Referências **183**

## 1. Introdução

A Febre Amarela é uma doença infecciosa aguda febril, de natureza viral, que ocorre essencialmente nas áreas tropicais da América Central, América do Sul e África subsaariana, e apresenta alta taxa de mortalidade, que varia de 20% a 50% nas formas graves. A doença pode ser prevenida por uma vacina de vírus vivo e atenuado, preparada a partir da linhagem 17DD, que induz soroconversão em mais de 95% dos indivíduos vacinados. Entretanto, observa-se uma re-emergência da doença. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, ocorreram 18.735 casos, com 4.522 mortes na América Central e do Sul, durante o período de 1987-1991 (ROBERTSON et al, 1996).

A forma urbana da febre amarela, que era transmitida pelo *Aedes aegypti*, não registra casos em nosso país desde 1942. Uma extensa faixa do território brasileiro, que inclui todos os estados das regiões Norte e Centro Oeste, além do Estado do Maranhão, é considerada como área endêmica para a febre amarela silvestre. O vírus amarílico tem circulado também nas regiões oeste de Minas Gerais e sul da Bahia, bem como no Estado de São Paulo e no Rio Grande do Sul. Na análise dos indicadores epidemiológicos da incidência da febre amarela para o período de 1982 a 1999, observa-se uma variação cíclica, com picos nos anos de 1993 e 1994 e nova ascensão a partir de 1998. Destaca-se também a elevada letalidade em todo o período, situada em torno de 45% a 50%, o que pode estar associado à baixa detecção de casos assintomáticos ou oligossintomáticos.

Os municípios brasileiros foram classificados em alto, médio e baixo risco quanto à ocorrência de febre amarela. Em 12 estados brasileiros: Rondônia, Acre, Amazonas, Pará, Roraima, Amapá, Tocantins, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Minas Gerais e parte do Maranhão há municípios que registraram casos de febre amarela silvestre em humanos nos últimos dez anos.

A vacina correntemente em uso no país é produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz e consiste de vírus vivos atenuados da linhagem 17DD, derivada da linhagem original desenvolvida por Theiler e Smith, em 1937. Em humanos, a melhor evidência da eficácia vacinal está baseada nas evidências epidemiológicas que mostram uma redução dramática na incidência da infecção após a introdução da vacina. Nas atividades de rotina das áreas endêmicas, de transição e de risco potencial, a vacinação é recomendada a partir dos 9 meses de idade, para a população residente. Para os viajantes, a conduta deverá ser norteada pelas normas da região para onde o mesmo se dirige. Não é recomendada para: pessoas abaixo de 6 meses de idade, ou com história de reação anafilática após ingestão de ovo, ou com imunossupressão. No caso de mulheres grávidas, deve-se avaliar o risco da possível exposição face ao benefício da vacinação.

Apesar de tratar-se de uma das mais seguras e eficazes vacinas em uso, relatos recentes descrevem a ocorrência de eventos adversos graves, com invasão visceral pelo vírus vacinal e falência múltipla de órgãos, até fatais, em indivíduos previamente saudáveis, e reivindicam uma revisão crítica dos efeitos da vacinação e dos fatores de risco envolvidos (CDC 2002; MARIANNEAU et al, 2001; CHAN et al, 2001; MARTIN et al, 2001).

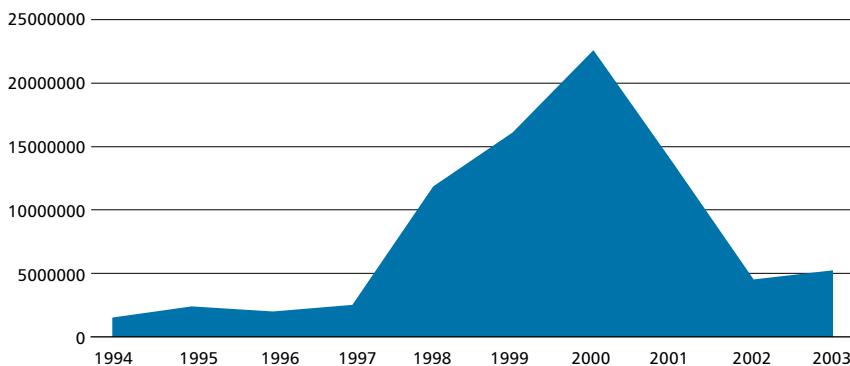
No Brasil, já foram identificados sete casos confirmados ou suspeitos desses eventos adversos graves, com quatro óbitos (quadro 1). Tais eventos foram exaustivamente estudados, com a participação de especialistas brasileiros e internacionais, que concluíram pela associação entre o vírus vacinal e o quadro apresentado por duas pessoas acometidas (VASCONCELOS et al, 2003; VASCONCELOS et al, 2001). Estudos complementares não demonstraram mutação significativa no genoma viral nem viscerotropismo do vírus vacinal, quando inoculado em modelos animais. Esses achados reforçaram a hipótese de tratar-se de suscetibilidade individual relacionada com uma resposta idiossincrásica ao vírus vacinal (GALLER et al, 2001).

O risco de eventos adversos fatais após vacinação contra a febre amarela ainda não está bem estabelecido. No Brasil, foi calculado que o mesmo pode variar entre 0,043 e 2,131 (95 % IC 0,109-12,071) por milhão de doses administradas (STRU-CHINER et al, 2004).

Outros eventos adversos incluem: cefaléia, mialgia e febre, em 2% a 5% das pessoas após 5-10 dias de uso da vacina. Risco de anafilaxia estimado em um caso para 130.000 doses. A encefalite pós-vacinal é rara e de acordo com estimativas dos Estados Unidos em pessoas acima de 9 meses é de um caso em 8 milhões de vacinados.

Entre 1994 e 2004, foram aplicadas 82.327.966 de doses de vacina contra febre amarela em todo o país. A figura 1 mostra que entre 1997 e 2002 houve intensa vacinação contra febre amarela no Brasil, incluindo áreas urbanas, o que pode ter contribuído para a identificação de eventos adversos graves e raros, que anteriormente podem não ter sido percebidos, ainda mais que o Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos também é recente e tem sido aprimorado nos últimos anos.

**Figura 1. Distribuição anual das doses de vacina contra febre amarela aplicadas no Brasil entre 1994 e 2003, Ministério da Saúde**



O quadro seguinte resume alguns dados clínicos dos casos notificados no Brasil.

**Quadro 1.** Casos suspeitos ou confirmados de visceralização após a vacinação contra a febre amarela no Brasil

Caso	UF, ano	Idade, anos	Sexo	Tempo após vacinação, dias	Clínica e laboratório	Evolução
1	Goiânia, 1999	5	F	3	Febre, dispneia, hiperemia orofaringe. AST e ALT: 4 x. Bilirrubina 1,1mg. Leucocitose, anemia. R-X tórax: infiltrado intersticial difuso à esquerda.	Óbito 5º dia
2	São Paulo, 1999	11	M	3	Febre, mal-estar, diarréia, icterícia, petéquias e epistaxe. AST: 162; ALT: 150; Bilirrubina total 13,5; Cr 3,2.	Óbito 5º dia
3	São Paulo, 2000	22	F	4	Febre, mialgia, hiperemia orofaringe. Icterícia. AST e ALT: 10,5 x. Leucopenia com desvio à esquerda. Insuficiência renal. Distúrbio de coagulação.	Óbito 6º dia
4	Minas Gerais, 1999	12	F	3	Febre, astenia, mialgia. Hiperemia oral, icterícia, hipotensão e hemorragia. Leucopenia; plaquetopenia e aumento de uréia e creatinina.	Alta 9º dia
5	Minas Gerais, 2001	19	F	3	Febre, mialgia, cefaléia. AST e ALT 12 e 6 x. Bilirrubina 6,0. Leucopenia com desvio à esquerda. Distúrbio de coagulação.	Óbito 10º dia
6	Rio Grande do Sul, 2001	4	M	4	Febre, prostração, petéquias. Linfadenomegalia. AST e ALT 20 x; Bilirrubina 7,01. Leucopenia com desvio à esquerda. Insuficiência renal.	Óbito 10º dia
7	Rio de Janeiro, 2003	67	M	4	Febre, astenia, mialgia, cefaléia e prostração. AST: 2572; TGP: 2525. Leucopenia. Insuficiência respiratória. Anticorpos neutralizantes contra febre amarela: 3.533mUI/mL (10 dias após vacinação); 43.875mUI/mL (23 dias após a vacinação).	Alta 48º dia

Em reunião realizada entre os dias 19 e 20 de junho de 2004, um grupo de estudos brasileiro composto por representantes das seguintes instituições – Departamento de Vigilância Epidemiológica SVS/MS; Fundação Osvaldo Cruz/RJ, Instituto Evandro Chagas/PA, Centro de Pesquisas René Rachou/MG; Faculdade de Medicina da UFMG e Secretarias Estaduais de São Paulo e Rio Grande do Sul realizou uma revisão dos casos ocorridos no Brasil e de todo o processo de investigação realizado – identificação e isolamento viral, seqüenciamento do vírus vacinal, análise da histopatologia dos casos e em animais de laboratório e pesquisas para a avaliação da resposta imunológica de primovacinados. Também participaram da reunião representantes do Centro de Controle de Doenças de Atlanta/EUA e da Aventis Pasteur (o responsável pela investigação de casos suspeitos de eventos adversos associados à vacina contra febre amarela produzida por este laboratório).

Como produtos dessa reunião, foram aprovadas as orientações para a investigação de casos suspeitos de eventos adversos graves associados à vacina contra a febre amarela que venham a ocorrer no Brasil, descritas a seguir.

## **2. Sumário dos procedimentos de identificação, coleta, envio de materiais biológicos e orientação para o diagnóstico diferencial laboratorial**

### **2.1 Introdução**

O presente documento procura orientar de maneira prática a conduta frente a eventos adversos graves após a vacinação contra a febre amarela (visceralização), facilitando ainda o trabalho integrado de todos os laboratórios envolvidos com pesquisas nesta área.

### **2.2 Objetivos**

1. Identificar casos de eventos adversos graves (visceralização) após a vacina contra a febre amarela.
2. Normatizar procedimentos operacionais para estudo dos casos acima.

### **2.3 Metodologia**

Identificar casos suspeitos de eventos adversos graves associados à vacina contra a febre amarela por meio de vigilância ativa em serviços de saúde (hospitais, emergências, unidades mistas), para onde os casos de visceralização serão mais provavelmente encaminhados, se ocorrerem.

Identificar casos com pelo menos dois dos seguintes eventos clínicos, nos primeiros 15 dias após a vacinação contra febre amarela: (1) febre, (2) hipotensão ou choque, (3) icterícia e/ou hemorragia. Ver quadro 2.

Em crianças, especialmente menores de 1 ano, os sinais e sintomas podem ser bastante inespecíficos e manifestarem-se um quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

- Notificar por telefone ou fax ao posto de saúde mais próximo.
- Preencher as Fichas de Investigação dos Eventos Adversos Pós-Vacinais (cap. 2) e de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela (Anexo 1) e notificar à unidade de saúde para iniciar o seguinte fluxo:

**Unidade de Saúde → SMS → DRS → SES → SVS**

Reforçar a vigilância de eventos graves nas áreas onde forem conduzidas intensificações vacinais ou campanhas.

- Seguir investigação clínica e laboratorial de acordo com a suspeita de síndrome íctero-hemorrágica com diagnóstico diferencial pertinente (Anexo 3). É de fundamental importância tentar excluir outros diagnósticos que possam justificar o quadro clínico apresentado.
- Coletar as amostras de sangue para as investigações laboratoriais, em quatro tubos (ver fluxograma).
- Identificar os tubos com nome completo do paciente, local e hora da coleta, diagnóstico de evento adverso grave após vacina contra febre amarela.
- Acondicionar as amostras em caixas de isopor, uma para cada tubo, de acordo com as instruções.
- Colocar os endereços dos laboratórios de destino nas caixas de isopor, o nome, endereço e telefone/fax de contato do remetente e avisar por telefone aos laboratórios de destino sobre o envio do material.
- Enviar as amostras para os laboratórios de destino, com a recomendação de que sejam entregues, na medida do possível, até 24 horas após a coleta.

169

### **3. Fluxograma**

#### **Fluxograma para estudo de eventos adversos graves após a vacinação a contra febre amarela**

##### **Em caso de suspeita de viscerotropismo**

1. Identificação de paciente com pelo menos dois dos seguintes eventos clínicos, nos primeiros 15 dias após a vacinação contra a febre amarela: (1) febre, (2) hipotensão ou choque, (3) icterícia e/ou hemorragia; no caso de lactentes, casos com sintomatologia de sépsis no mesmo período após a vacinação contra a febre amarela.

2. Entrar em contato com nome e telefone do responsável na V. Epidemiológica.

**A unidade de destino deve ter uma escala de sobreaviso para recebimento das amostras.**

**Amostras 1 e 2**

Coletar sangue total em dois tubos com 6ml cada (sem anticoagulante).  
Extrair o soro e conservar em gelo seco ou freezer a -70°C\*.

Coágulos: enviar em temperatura ambiente para o Lacen.

**Amostra 3**

Coletar 9,0ml de sangue total em dois tubos com 4,5ml cada um, contendo citrato, conservar e transportar em temperatura ambiente. Deve chegar ao destino o mais rapidamente possível, no máximo 48 horas após a coleta.

**Amostra 4**

Coletar 5ml de sangue total em tubo com heparina, conservar e transportar em temperatura ambiente, devendo chegar ao destino em até 24 horas após a coleta.

**Amostra 1**

**Lacen Estadual**

Realizar sorologias: dengue, febre amarela, hepatites A, B e C, leptospirose, rickettsioses, citomegalovírus, mononucleose e outras pertinentes.

Encaminhar aos laboratórios de referência conforme área de abrangência.

**Amostras de vísceras**

Em caso de óbito coletar quatro amostras de vísceras (2cm<sup>3</sup> cada) incluindo fígado e cérebro (prioridades), pulmão, timo, coração, baço, linfonodo, rim e cérebro. Duas amostras devem ser conservadas em solução de formalina a 10% em tampão fosfato (PBS), mantidas à temperatura ambiente e duas amostras em frascos estéreis conservadas e transportadas a -70°C ou em gelo seco.

\*Caso não se disponha de gelo seco, é aceitável a utilização de gelo reciclável ou gelo comum envolto em papel (como jornal) na caixa térmica, para evitar contato direto do gelo com os tubos, enviando a imediatamente para o destino. A temperatura de acondicionamento dessas amostras deverá estar entre 4 e 8°C ou abaixo de -70°C. A pior temperatura para as mesmas é em torno de 20°C.

## 4. Encaminhamentos e endereços

Região	Amostra nº 1	Amostra nº 2	Amostra nº 3	Amostra nº 4	Amostras de vísceras
Norte, Centro-Oeste (-MS), PI e MA	Lacen	IEC	Adolfo Lutz Fiocruz	CPqRR e Bio-Manguinhos	IEC
SP, Sul e MS	Lacen	Adolfo Lutz	Adolfo Lutz Fiocruz	Adolfo Lutz	Adolfo Lutz
Sudeste (-SP) + Nordeste (-PI e MA)	Lacen	Fiocruz	Adolfo Lutz Fiocruz	CPqRR e Bio-Manguinhos	Fiocruz
Norte, Centro-Oeste (-MS), PI e MA	Lacen	IEC	Adolfo Lutz Fiocruz	CPqRR e Bio-Manguinhos	IEC
SP, Sul e MS	Lacen	Adolfo Lutz	Adolfo Lutz Fiocruz	Adolfo Lutz	Adolfo Lutz
Sudeste (-SP) + Nordeste (-PI e MA)	Lacen	Fiocruz	Adolfo Lutz Fiocruz	CPqRR e Bio-Manguinhos	Fiocruz

### Contatos

Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações – Devepcl/SVS/MS. Tel.: (61) 2107-4416 ou 2107-4421.

**Fiocruz – Departamento de Virologia – Laboratório de Flavivírus** – Dra. Rita Nogueira. Tel.: (21)2598-4373. Endereço postal: Av. Brasil, 4.365, Manguinhos, Pavilhão Cardoso Fontes. CEP: 21045-900 Rio de Janeiro, RJ.

**Centro de Pesquisas René Rachou – Fiocruz. Laboratório de Doença de Chagas.** Dr. Olindo Assis Martins Filho. Tel.: (31)295-3566 R. 165. Fax: (31)295-3115. Endereço postal: Av. Augusto de Lima, 1.715. CEP: 30190-002. Belo Horizonte, MG.

## 5. Esquema dos procedimentos laboratoriais

### 5.1 Diagnóstico etiológico e diferencial – sorologia

Febre amarela, hepatites A, B e C, leptospirose, rickettsioses, mononucleose, dengue, infecções por citomegalovírus, hantavírus e outras infecções ou condições mórbidas que sejam pertinentes.

### 5.2 Estudo virológico

- Isolamento viral em células C6/36, VERO e camundongos neonatos.
- Quantificação da viremia expressa por unidade formadora de placas de lise em células VERO e por PCR em tempo real.
- Detecção do genoma viral por RT-PCR. Sorologia específica para FA.
- Quantificação de anticorpos neutralizantes pelo teste de redução de placas de lise em células VERO.

### **5.3 Identificação genética do vírus**

A partir do vírus isolado ou suspensão de tecidos, realizar o isolamento do RNA viral e a amplificação do genoma por PCR. Determinação da seqüência de nucleotídeos dos produtos de PCR cobrindo regiões específicas ou o genoma inteiro.

### **5.4 Estudo imunológico e genético do paciente**

Citometria de fluxo:

- Imunofenotipagem de leucócitos do sangue periférico *ex vivo*.
- Imunofenotipagem de leucócitos após cultura rápida *in vitro* na presença do antígeno vacinal.
- Pesquisa de citocinas.

#### **Outros estudos**

- Identificação de situações de imunodeficiências primárias ou adquiridas.
- Tipagem de HLA e polimorfismo genético de *loci* específicos.
- Polimorfismo de genes envolvidos na resposta imune.

### **5.5 Estudo imunológico do paciente**

Citometria de fluxo:

- Imunofenotipagem de leucócitos do sangue periférico *ex vivo*.
- Imunofenotipagem de leucócitos após cultura rápida *in vitro* na presença do antígeno vacinal.
- Pesquisa de citocinas.

#### **Outros estudos**

- Identificação de situações de imunodeficiências primárias ou adquiridas.

### **5.5 Histopatologia**

- Técnica de hematoxilina-eosina e histoquímica.
- Imuno-histoquímica.
- Pesquisa de antígeno do vírus da FA.
- Pesquisa de citocinas teciduais.

## 6. Dados clínicos mais freqüentes em casos de viscerálização (literatura)

Os dados clínicos mais freqüentemente encontrados nos casos relatados de viscerálização são os seguintes:

### Quadro 2. Informação clínica de casos suspeitos de doença viscerotrópica associada a vírus vacinal da febre amarela

Doença viscerotrópica
Febre >39,0°C (>48 horas de duração)
Náusea
Vômitos
Astenia (duração >72 horas)
Mialgia (duração >24 horas)
Artralgia (duração >24 horas)
Dispneia
Ilcerícia (bilirrubinas >1.5 X o valor normal)
Disfunção hepática (elevação de AST e ALT 3 X normal)
Disfunção renal (diminuição da filtração glomerular, elevação de uréia e creatinina 1.5 X o normal sem história de doença renal prévia)
Taquicardia (freqüência cardíaca >100 bpm) ou bradicardia (<50 bpm)
Rabdomólise (>5 X o valor normal de CPK)
Insuficiência respiratória (respiração encurtada, disfunção de ventilação ou oxigenação)
Trombocitopenia (plaquetas <100,000/µL)
Hipotensão (pressão sistólica >90 mm Hg para adultos ou menor do que o 5º percentual para crianças com idade <16 anos; hipotensão postural com queda de >15 mm Hg na pressão diastólica, síncope ortostática ou tontura ostostática)
Miocardite (anormalidades compatíveis ao ECG, ECO, ou alteração de enzimas cardíacas, ou evidência de inflamação em biópsia de tecido)
Coagulação intravascular disseminada (elevação do tempo de protrombina ou do tempo de tromboplastina parcial ativada com elevação de produtos de degradação do fibrinogênio)
Hemorragia

## 7. Anexos

A **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, deve ser cuidadosamente preenchida e enviada ao nível central, junto com as amostras biológicas coletadas do paciente (ver capítulo 2). O mesmo se aplica à **Ficha de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela (Anexo 1)**.

## Anexo 1

## Ficha de vigilância epidemiológica da febre amarela

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO		Nº			
Dados Gerais	1) Tipo de Notificação 2- Individual	3) Data da Notificação 4) Município de Notificação 5) Unidade de Saúde (ou out)					
	6) Agervo FEBRE AMARELA	7) Nome do Paciente	8) Data dos Primeiros Sintomas A 9 5 9	9) Código (IBGE)			
Dados do Caso	10) Idade (idade: M- Menos de 1 mês; A- Mais de 1 mês)	11) Sexo F- Feminino M- Masculino	12) Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 a mais de 12 anos	13) Data de Nascimento			
	14) Número do Cartão SUS	15) Nome da mãe	16) Logradouro (rua, avenida,...)	17) Código 18) Número			
Dados de Residência	19) Complemento (apto., casa, ...)	20) Municipio de Residência	21) Bairro	22) Código (IBGE) 23) CEP			
	24) (DDD) Telefone	25) Zona 1- Urbana 2- Rural 3- Urbana/Rural 9- Ignorado	26) País (se residente fora do Brasil)	27) Código			
Dados Complementares do Caso							
Antecedentes Epidemiológicos	28) Data da Investigação	29) Ocupação e Ramo de Atividade					
	30) Deslocamento (datas e locais frequentados no período de 10 dias anteriores ao início de sinais e sintomas)	31) Data	32) Município	33) UF	34) País		
Antecedentes Clínicos	35) Dados Entomológicos e Ecossistemas Presença de Vetor Silvestre	36) 1- Sim 2- Não 3- Ignorado	37) Presença de Vetor Aedes Aegypti	38) Ocorrência de Ecossistemas (Mortandade de Macacos)			
	39) Vacinação Contra Febre Amarela 1-Sim 2-Não 3-Ignorado	40) Caso Afirmativo, Data	41) Local				
Dados Clínicos	42) UF	43) Município					
	44) Sinais e Sintomas Febre Cefaleia Calafrios Mialgia Ictericia Hematoma Hemostase Oncoporo Bradicardia Choque Anúria Coma Sinal de Fagot	45) 1-Sim 2- Não 3- Ignorado					
Anamnese	46) Origem do Caso Demandas Espontâneas	47) Busca Ativa	48) Resultado do Inquérito	49) Outro	50) Assistência Médica 1-Sim 2- Não 3- Ignorado		
	51) Ocorreu Hospitalização? 1-Sim 2- Não 3- Ignorado	52) Data da Internação	53) UF	54) Município do Hospital			
Fevereiro Amarela	55) Nome do Hospital	56) (DDD) Telefone	RN: 05/02/00				

Dados do Laboratório	<p><b>46</b> Exames Inespecíficos</p> <p>1 - Sim BT _____ mg/dl AST (TGO) _____ UI Albumina _____ mg/dl      2 - Não BD _____ mg/dl ALT (TGP) _____ UI Ureia _____ mg/dl      3 - Não Realizado BI _____ mg/dl Creatinina _____ mg/dl      9 - Ignorado</p>
Dados do Laboratório	<p><b>47</b> Data da Coleta (1ª Amostra)</p> <p><b>48</b> Data da Entrega (1ª Amostra)</p> <p><b>49</b> Data do Resultado (1ª Amostra)</p>
Dados do Laboratório	<p><b>50</b> Data da Coleta (2ª Amostra)</p> <p><b>49</b> Data da Entrega (2ª Amostra)</p> <p><b>51</b> Data do Resultado (2ª Amostra)</p>
Dados do Laboratório	<p><b>52</b> Resultado</p> <p>1 - Reagente S1 <input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG      2 - Não Reagente S2 <input type="checkbox"/>      3 - Inconclusivo <input type="checkbox"/>      4 - Não Realizado <input type="checkbox"/></p> <p><b>53</b> Títulos</p>
Dados do Laboratório	<p><b>54</b> Histopatologia</p> <p>1 - Compatível <input type="checkbox"/> 2 - Negativo <input type="checkbox"/> 3 - Não Realizado <input type="checkbox"/></p>
Dados do Laboratório	<p><b>55</b> Outros</p> <p>Resultante:</p> <p>Téc. Utilizada <input type="checkbox"/> 1 - Negativo      Téc. Utilizada <input type="checkbox"/> 2 - Positivo</p>
Isolamento Viral	<p><b>56</b> Material Colhido</p> <p><b>57</b> Caso Afirmativo, Qual?</p> <p>1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> Soro <input type="checkbox"/> Tecidos <input type="checkbox"/></p> <p><b>58</b> Resultado</p> <p>1 - Detectado <input type="checkbox"/> 2 - Não Detectado <input type="checkbox"/></p>
Medidas de Controle	<p><b>59</b> Realizadas</p> <p>1 - Sim <input type="checkbox"/>      2 - Não <input type="checkbox"/>      3 - Não Se Aplica <input type="checkbox"/>      4 - Ignorado <input type="checkbox"/> Bloqueio Vacinal <input type="checkbox"/> Controle do Vírus</p>
Classificação	<p><b>60</b> Classificação Final</p> <p>1 - Febre Amarela Urbana <input type="checkbox"/>      2 - Febre Amarela Silvestre <input type="checkbox"/>      3 - Descartado (especificar) <input type="checkbox"/></p> <p><b>61</b> Critério de Confirmação/Descarte</p> <p>1 - Laboratorial <input type="checkbox"/>      2 - Vínculo Epidemiológico <input type="checkbox"/>      3 - Clínico <input type="checkbox"/></p>
Local Provável da Infecção	<p><b>62</b> UF <b>63</b> País <b>64</b> Município</p> <p><b>65</b> Bairro <b>66</b> Distrito</p>
Observações:	<p><b>67</b> Doença Relacionada ao Trabalho</p> <p>1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado <input type="checkbox"/></p> <p><b>68</b> Evolução do Caso</p> <p>1 - Cura <input type="checkbox"/> 2 - Óbito <input type="checkbox"/> 3 - Ignorado <input type="checkbox"/></p> <p><b>69</b> Data do Óbito <b>70</b> Data do Encerramento</p>
Assinatura	<p><b>71</b> Município/Unidade de Saúde</p> <p><b>72</b> Código da Unid. de Saúde</p> <p><b>73</b> Nome <b>74</b> Função <b>75</b> Assinatura</p> <p>Febre Amarela</p>
Assinatura	<p>RSN 08/02/00</p>

## Anexo 2

### Diagnóstico diferencial laboratorial das doenças febris ictero-hemorrágicas

(Extraído, com pequenas modificações, do documento: *Treinamento Básico de Vigilância de Febre Amarela*, do Ministério da Saúde)

#### Febre amarela

##### 1. Hemograma

- Leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda (inicial).
- Leucopenia com linfocitose e desvio à esquerda (3º a 4º dia) + eosinopenia.
- Hematócrito elevado (hemoconcentração).

##### 2. Transaminases

TGO e TGP > 1.000 UI

177

##### 3. Uréia e creatinina

Aumentadas nas formas graves.

##### 4. Amilase

Aumento significativo.

##### 5. Urina

Proteinúria. Hematúria. Cilindrúria. Oligúria nas formas graves.

##### 6. Exames específicos

###### 6.1. Isolamento viral

- O soro deverá ser coletado até o 5º dia do início dos sintomas.
- Técnicas utilizadas: inoculação em camundongos e células (C6/36 e VERO).

###### 6.2. Diagnóstico sorológico

- ELISA – ensaio imunoenzimático de captura de IgM (padrão ouro). O soro deverá ser coletado a partir do 6º dia do início dos sintomas.
- Inibição da hemaglutinação.
- Fixação do complemento.
- Neutralização.

## 7. Diagnóstico histopatológico

- Fígado: necrose médio-zonal dos lóbulos hepáticos. Esteatose. Degeneração eosinofílica dos hepatócitos (corpúsculos de Councilman).

## 8. Imunohistoquímica

- Detecção de抗igenos vírais em tecidos, utilizando anticorpo marcado com enzima (fosfatase alcalina ou peroxidase).

## 9. Biologia molecular

- Reação em cadeia de polimerase (PCR).
- Permite detecção de fragmentos do ácido nucleico viral presentes nos tecidos.

## Dengue

### 1. Hemograma

- Leucopenia com linfocitose (dengue clássico).
- Hemoconcentração (hematócrito elevado >20%; plaquetopenia <100.000) na febre hemorrágica do dengue – FHD.

178 |

### 2. Transaminases

- TGO e TGP normais ou discretamente elevadas.

### 3. Exames específicos

#### 3.1 Isolamento viral

- Soro deverá ser coletado até o 5º dia do início dos sintomas.
- Técnicas utilizadas: inoculação em camundongos e células (C6/36 e VERO).

#### 3.2. Diagnóstico sorológico

- O soro deverá ser coletado a partir do 6º dia do início dos sintomas.
- ELISA – Ensaio imunoenzimático de captura de IgM (padrão ouro).
- Inibição da hemaglutinação.
- Fixação do complemento.
- Neutralização.

## 4. Diagnóstico histopatológico

## 5. Imunohistoquímica

## 6. Biologia molecular

- PCR.

### Leptospirose

#### 1. Hemograma

- Leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda + eosinopenia.

#### 2. Transaminases

- TGO e TGP aumentadas, mas geralmente <200 UI/dL.

#### 3. Uréia e creatinina

- Aumentadas.

#### 4. Bilirrubinas

- Hiperbilirrubinemia por aumento de BD.

#### 5. Urina

- Proteinúria. Hematúria. Leucocitúria.

179

## 6. Específicos

### 6.1. Cultura

- 1<sup>a</sup> semana (leptospiremia): sangue e líquor.
- 2<sup>a</sup> semana (leptospirúria): urina.

### 6.2. Exame microscópico

- Microscopia de campo escuro. Não recomendada por ser de difícil visualização.

### 6.3. Reações sorológicas

- Macroaglutinação (SAT).
- Soroaglutinação macroscópica (triagem). Antígenos de cepas mortas. Pouco sensível.
- Microaglutinação: padrão ouro da OMS.
  - » Soroaglutinação microscópica. Muito sensível e específica.
  - » Antígenos de cepas vivas.
  - » Requer amostra pareada sendo positivo um aumento de
  - » título de quatro vezes ou mais.
  - » ELISA – IgM e IgG.

## 7. Diagnóstico histopatológico

## 8. Imunohistoquímica

## 9. Biologia molecular

- PCR.

## Malária

### 1. Hemograma

- Anemia (30%), leucopenia (37%), plaquetopenia (56%) nas infecções por *P. falciparum*.

### 2. Transaminases

- TGO e TGP aumentadas discretamente.

### 3. Bilirrubinas

- Aumentadas nos quadros com icterícia (hemólise).

180 |

### 4. Exames específicos

#### 4.1. Pesquisa de plasmódio: gota espessa e Q.B.C. (Quantitative Buffy Coat)

#### 4.2. Imunotestes: Parasight (antígenos):

- Imunofluorescência (anticorpos);
- Imunoenzimático: ELISA.

## 5. Biologia molecular

- PCR.

## Hepatites virais

### 1. Transaminases

- TGO e TGP aumentadas.

### 2. Hemograma

- Inespecífico.

### 3. Bilirrubinas

- Hiperbilirrubinemia com predominância de BD.

## 4. Exames específicos

### 4.1. Marcadores virais

- Hepatite A: Anti-HAV IgM/IgG.
- Hepatite B: HBsAg; Anti-HBc IgM; Anti-HBc Total; Anti-HBs; Anti-HBe.
- Hepatite C: Anti-HCV.
- Hepatite D: Anti-HDV.

## 5. Biologia molecular

- PCR.

## Sépsis

### 1. Hemograma completo

- Leucocitose com desvio à esquerda ou leucopenia, plaquetopenia.

### 2. Provas de inflamação

- Proteína C reativa elevada
- Velocidade de hemossedimentação elevada

181

### 3. Alteração das provas de coagulação

### 4. Hemoculturas

### 5. Avaliação de fatores predisponentes como imunodeficiência

## Febre purpúrica brasileira

### 1. Hemograma

- Leucocitose com desvio a esquerda

### 2. Culturas

- Hemocultura e cultura de material de conjuntiva, de líquor e de raspado de lesão

### 3. Sorologia

- Reação de contra-imunoeletroforese de soro e líquor (V. *Guia de Vigilância Epidemiológica*, pág. 313).

## Alguns valores laboratoriais normais

<b>Bilirrubina total</b>	até 1,2mg/dL
<b>Bilirrubina indireta</b>	até 0,7mg/dL
<b>Bilirrubina direta</b>	até 0,5mg/dL
<b>Creatinina</b>	0,7 a 1,4mg/dL
<b>TGO/AST</b>	até 45U/L
<b>TGP/ALT</b>	até 50U/L
<b>Amilase</b>	até 195U/L
<b>Fosfatase alcalina</b>	até 320U/L (adultos)
<b>Uréia</b>	15 a 50mg/dL

## Referências

CDC. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination–United States, 2001–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:989-93.

CHAN RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet*. 2001; 358:121-2.

GALLER R, PUGACHEV KV, SANTOS CL, OCRAN SW, JABOR AV, RODRIGUES SG, MARCHEVSKY RS, FREIRE MS, ALMEIDA LF, CRUZ AC, YAMAMURA AM, ROCCO IM, DA ROSA ES, SOUZA LT, VASCONCELOS PF, GUILRAKHOO F, MONATH TP. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology*. 2001; 290:309-19.

MARIANNEAU P, GEORGES-COURBOT M, DEUBEL V. Rarity of adverse effects after 17D yellow-fever vaccination. *Lancet* 2001; 358:84-5.

183

MARTIN M, TSAI TF, CROPP B, CHANG GJ, HOLMES DA, TSENG J, SHIEH W, ZAKI SR, AL-SANOURI I, CUTRONA AF, RAY G, WELD LH, CETRON MS. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet*. 2001; 358:98-104.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela. Brasília, Fundação Nacional de Saúde, 1999. 60 p.

\_\_\_\_\_. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, Fundação Nacional de Saúde, 2002. 842 p.

ROBERTSON SE, HULL BP, TOMORI O, BELE O, LEDUC JW, ESTEVES K. Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA*. 1996; 276:1157-62.

STRUCHINER CJ, LUZ PM, DOURADO I, SATO HK, AGUIAR SG, RIBEIRO JG, SOARES RC, CODECO CT. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol Infect* 2004; 132:939-46.

VASCONCELOS PF. Yellow Fever. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36:275-93.

VASCONCELOS PF, LUNA EJ, GALLER R, SILVA LJ, COIMBRA TL, BARROS VL, MONATH TP, RODRIGUES SG, LAVAL C, COSTA ZG, VILELA MF, SANTOS CL, PAPAIORDANOU PM, ALVES VA, ANDRADE LD, SATO HK, ROSA ES, FROGUAS GB, LACAVA E, ALMEIDA LM, CRUZ AC, ROCCO IM, SANTOS RT, OLIVA OF, PAPAIORDANOU CM; Brazilian Yellow Fever Vaccine Evaluation Group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. Lancet. 2001; 358:91-7.

## Referências

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Red Book 1994: Report of the committee on infectious diseases. 23 ed. 1994.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Red Book 2006: Report of the committee on infectious diseases. 27 ed. 2006.

BEHRMAN, R. E.; KLEIGMAN, R. M.; ARVIN, A. M. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15. ed. Philadelphia: Saunders, 1996.

BONHOEFFER, J. et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*, [S.l.], v. 22, p. 563-568, 2004

BOTHAM, S.J.; ISAACS, D.; HENDERSON-SMART, D. J. Incidence of apnoea and bradycardia in reterm infants following DTPw and Hib immunization in a prospective study. *J Pediatr Child Health*, [S.l.], v. 33, n. 5, p. 418-21, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Guia de Campo – Plano de erradicação do Sarampo*. Plano de controle da rubéola. Brasília: Ministério da Saúde; 1999.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de Procedimentos para Vacinação*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde Fundação Nacional de Saúde. *Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde Fundação Nacional de Saúde. Normas Técnicas de Profilático Anti-Rábico Humano. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde Fundação Nacional de Saúde. Poliomielite. In: GUIA de Vigilância Epidemiológica. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Ações de Prevenção e Controle da Febre Amarela*. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/fa/fa0.htm> (acessado em 05 de setembro de 2005).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Informe Técnico da Campanha Nacional de Vacinação do Idoso 2004*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. *Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de imunizações 30 Anos. Brasília, 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Measles, mumps and rubella – Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. *MMWR*, [S.I.], v. 47, n. RR-8, p. 1-57, 1998.

\_\_\_\_\_. Laboratory surveillance for wild poliovirus and vaccine – derived poliovirus, 2000-2001. *MMWR*, [S.I.], v. 51, n. 17, p. 369-371, 2002.

\_\_\_\_\_. Prevention and Control of Influenza Recomendation of the Advisory Committee on Imunization Practice (ACIP). *MMWR*, [S.I.], v. 53, n. RR-6, p.14-15, 2004.

\_\_\_\_\_. Yellow fever vaccine; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, [S.I.], v. 51, n. RR-17, p.1-11, 2002.

\_\_\_\_\_. Traveler's Health – 2003-2004. The Yellow Book.

CLEMENS, S. A. C.; AZEVEDO, T.; HOMMA, A. Feasibility study of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) brasiliian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2, 4 and 6 months of age. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [S.I.], v. 36, n. 3, p.321-330, 2003.

CODY, C. L. et al, Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*, [S.I.], v. 68, n. 5, p. 650-660, 1981.

COSTA, W. A. Aspectos práticos na prevenção da raiva humana. *Jornal de Pediatria*, [S.I.], 1999.

CRUSE, J. M.; LEWIS, R. E. *Atlas of Immunology*, 2. ed. New York: CRC Press, 2003.

CUNHA, S. et al. Meningite asséptica associada com a vacina MMR em Salvador. Conselho Federal de Medicina, fev 1998.

DOURADO, I. et al. Rates of adverse reactions to first and second doses of BCG vaccination: results of a large community trial in Brazilian schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis*, [S.l.], v. 7, n. 4, p. 399-402, 2003.

FARHAT, C. K. et al. *Imunizações: fundamentos e prática*. 4 ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 2000.

GOLDSBY, R. A. et al. *Immunology*. 5. ed. New York: WH Freeman, 2003.

GONZALES, B. et al. Clinical presentation of bacillus Calmette-Guerin infection in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr Infect Dis J*, [S.l.], v. 8, p. 201-6, 1989.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles, mumps, rubella vaccination. *Pediatrics*, [S.l.], v. 97, n. 5, p. 738-739, 1996.

INSTITUTO PASTEUR. Manual Técnico de Profilaxia da Raiva. São Paulo, 2000.

187

JACKSON, L. A. et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*, [S.l.], v. 281, n. 3, p. 243-8, 1999.

KELSO, M. J.; CAPT, M. C.; YUNGINGER, W. J. Immunization of egg-allergic individuals with egg or chicken-derived vaccines. *Immunol Allergy Clin N Am.*, [S.l.], v. 23, p. 635-648, 2003.

KRAMARZ, P. et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J*, [S.l.], v. 20, p. 410-6, 2001.

LOTTE, A. et al. BCG complication. Estimates of the risk among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res.*, [S.l.], v. 21, p. 107-193, 1984.

LOTTE A, HOCKERT OW, POISSON N. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.*, [S.l.], v. 63, p. 47-59, 1988.

- MADAAN, A.; DANIEL, E. M. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin N Am*, [S.I.], v. 23, p.555-588, 2003.
- MAEZONO R, ESCOBAR AMU. Púrpura trombocitopênica após vacina de hepatite B. *Jornal de Pediatria*, [S.I.], v. 76, n. 4, p. 395-398, 2000.
- MANSOOR, O. et al. Vaccine Adverse Events reported in New Zealand 1990-95. *NZ Med J*, [S.I.], v. 110, p. 270-2, 1997.
- MARTINS, R.; M.; MAIA, M.L. Eventos Adversos Pós-vacinais e Resposta Social. História, *Ciências e Saúde*, [S.I.], v.10, n. 2, p. 807-25, 2003.
- MARTINS, R. M. 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.
- MURPHY, T. V. et al The first rotavirus vaccine and intussusception: epidemiological studies and policy decisions. *J Infect Dis.*, [S.I.], v. 187, p.1309-13, 2003.
- 188 NATH, A.; BERGER, J. R. *Clinical Neurovirology*. New York: Marcel Dekker, 2003.
- NICHOL, K. L.; MAC DONALD, R.; HAUGE, M. Side effects associated with pneumococcal vaccination. *Am J Infect Control*, [S.I.], v. 25, p. 223-8, 1997.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Guía para el Tratamiento de la Rabia en el hombre. *Publicacion técnica*, [S.I.], n.2, 1994.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Case definition: Poliomyelitis. Epidemiol. *Bull/PAHO*, [S.I.], v. 20, n. 2, p.12-13, 1999. Disponível em: <http://www.paho.org/English/AD/FCH/IM/PolioCaseDefinition.htm>. Acessado em: 14.10.2004.
- PLOTKIN, A. S.; ORESTEIN, W. A.; OFITT, P. A. *Vaccines*. 4 ed. USA: Saunders, 2004.
- POLAND, G. A. et al. Vaccines in the 21st Century. *Immunology and Allergy Clin N Amer*, [S.I.], v. 23, n. 4, p. 555-588. 2003
- POURCYROUS, M. et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in premature infants. *Pediatrics*, [S.I.], v. 101, p. 3-7, 1998.

RUIZ-PALACIOS, G. M. et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J med.*, [S.I.], v. 354, p. 11-22, 2006.

SANCHEZ, P. J. et al. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr.*, [S.I.], v. 130, n. 5, p. 746-5, 1997.

SANKILAMPI, U. et al. Association of prevaccination antibody levels with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly. *Vaccine*, [S.I.], v. 15, p. 1133-6, 1997.

SCHATTNER, A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine*, [S.I.], p. 3876-3886, 2005.

SCHULZKE, S. et al. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr*, [S.I.], v. 164, n. 7, p. 432-435, 2005.

SEN, S. et al. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr.*, [S.I.], v. 90, n. 8, p. 916-20, 2001.

SIMONSEN, L. et al. More on Rotashield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis.*, [S.I.], v. 192, p. 536-43, 2005.

SLACK, M. H., SCHAPIRA, D. Severe apnoeas following immunisation in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, [S.I.], v. 81, n. 1, p. F67-8, 1999.

STRATTON, K. R.; HOWNE, C. J.; JOHNSTON JR., R. B. *Adverse Events Associated with Childhood Vaccines*: evidence bearing on causality. Washington: Nacinal Academy Press., 1994.

TRACY, S. et al. Hypotonic Hyporesponsive Episodes Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998.

VICTOR, M.; ROPPER, A. H. *Adam's and Victor's Principles of Neurology*. 7. ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Department of Vaccines and Biologicals. Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization. Geneva; 2000. p. 78-84.

## Glossário

**Abscesso** – Sinais inflamatórios localizados, com flutuação ou supuração.

**Adjuvante** – Trata-se de qualquer substância que incrementa a resposta imune em face de um antígeno com o qual é misturada.

**Alérgeno** – Substância (alimento, medicamento, produto químico, etc.) que, introduzida no organismo, provoca reação alérgica ou de hipersensibilidade.

**Alergia** – Resposta imunológica exagerada e anormal, mais freqüente em indivíduos genéticamente predispostos (“atópicos”).

**Anafilaxia** – (choque anafilático, reação anafilática). Reação alérgica ou de hipersensibilidade grave, envolvendo dois ou mais sítios/sistemas e/ou reações envolvendo trato respiratório nas primeiras duas horas após qualquer vacinação, sendo mais freqüentes nos primeiros 30 minutos.

**Anafilactóide** – As reações anafilactóides, como o nome diz, são semelhantes às reações anafiláticas, porém, não são mediadas por IgE. A sua fisiopatologia não está bem estabelecida, admite-se que a proteína heteróloga poderia determinar a formação de agregados de proteínas ou imunocomplexos, ativando o Complemento. A ativação deste sistema levaria à formação de anafilatoxinas, que por sua vez, poderiam determinar a liberação direta de mediadores químicos dos mastócitos e basófilos, principalmente a histamina.

**Anorexia** – Falta de apetite.

**Anticorpo** – Globulina encontrada em fluídos teciduais e no soro, produzida em resposta ao estímulo de抗ígenos específicos, sendo capaz de se combinar com os mesmos, neutralizando-os ou destruindo-os.

**Antígeno** – Substância que, introduzida no organismo, reagem com os anticorpos.

**Artralgia** – Dor articular.

**Astenia** – Sensação de cansaço.

**Choque anafilático** – V. anafilaxia.

**Choro persistente** – Choro incontrolável, estridente, por três horas ou mais, diferente do choro habitual da criança, que os pais referem “nunca ter ouvido antes.”

**Contaminação** – Ato ou momento em que, uma pessoa ou um objeto, se converte em veículo mecânico de disseminação de um determinado agente patogênico.

**Convulsão** – Contrações musculares involuntárias, com alterações no estado de consciência. Apresentam-se geralmente como convulsões febris. Convulsões sem alterações no estado de consciência não devem ser atribuídas às vacinações.

**Eficácia** – Capacidade de atingir determinado objetivo, por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina pode conferir, em condições ideais.

**Efetividade** – Conceito que leva em conta as condições reais de trabalho no campo, como a aceitação, a termoestabilidade, facilidade de aplicação, etc.

**Encefalite** – V. encefalopatia.

**Encefalopatia** – Termo vago, não designando nenhum quadro clínico-patológico bem caracterizado. Deve-se distinguir de *encefalite*, inflamação do cérebro. Define-se como distúrbio grave, agudo, do SNC, não explicado por outra causa além da vacinação, com alterações importantes da consciência ou convulsões focais ou generalizadas, persistindo durante mais do que algumas horas, sem recuperação em 24 horas. Pode ocorrer nos primeiros sete dias, mas geralmente nas primeiras 72 horas após a vacinação DTP.

**Enduração** – Endurecimento difuso do tecido, percebido como uma área inchada e dura abaixo da superfície da pele.

**Episódio (Síndrome) hipotônico-hiporresponsivo** – Instalação súbita de quadro clínico constituído por palidez, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência de resposta a estímulos, manifestando-se nas 24 horas que se seguem à aplicação da vacina, geralmente nas primeiras seis horas. Na maioria das crianças ocorre inicialmente irritabilidade e febre. Pode durar desde alguns minutos até um dia ou mais. Às vezes também estão presentes outros sinais, tais como cianose, depressão respiratória, sono prolongado com despertar difícil e, inclusive, perda de consciência.

**Equimose** – V. púrpura.

**Eritema** – Vermelhidão no local de aplicação da vacina.

**Exantema** – V. rash.

**Febre** – Temperatura axilar acima de 37,5 °C. É uma resposta fisiológica à administração de抗ígenos, com produção de citocinas inflamatórias que atuam no hipotálamo, com liberação de prostaglandinas e elevação da temperatura. Promove a resposta imunológica. Pode também ocorrer pela administração de substâncias tóxicas contaminantes, como a endotoxina, ou ser secundária a processos inflamatórios inespecíficos, como abscessos locais.

**Hiperestesia** – Sensibilidade excessiva e dolorosa ao toque da pele.

**Hipersensibilidade** – Processo de sensibilização imuno-alérgica, após exposição a um agente (droga, vacina, alimento, etc.)

**Imunidade** – Resistência, usualmente associada à presença de anticorpos, que têm o efeito de inibir microorganismos específicos, ou suas toxinas, responsáveis por doenças infecciosas particulares.

**Imunobiológico** – Termo genérico, que designa substâncias que atuam induzindo proteção imediata (imunoglobulina e soros hiperimunes), sem produção de

memória imunológica ou proteção a longo prazo com produção de memória imunológica (vacinas).

**Palavra genérica**, que designa vacinas, imunoglobulinas, etc.

**Intussuscepção** – quando uma parte do intestino desliza ou fica embutida para dentro da parte imediatamente adjacente (se invagina). Causa obstrução e geralmente o tratamento é cirúrgico.

**Irritabilidade** – Mudança de conduta, com tendência ao choro e lamentações.

**Linfadenite** – inflamação de um ou mais linfonodos, geralmente produzida por bactérias ou seus produtos.

**Mialgia** – Dor muscular.

**Nódulo** – uma área elevada pequena, sólida, palpável que se estende mais profundamente na derme que uma pápula, e que se move quando a pele é palpada. Endurecimento localizado, “caroço”.

**Petéquias** – V. púrpura.

**Poliomielite associada à vacina** – Paralisia flácida e aguda que se inicia entre 4 e 40 dias após o recebimento da VOP e que apresenta seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.

**Poliomielite associada à vacina de contatos (comunicantes)** – Paralisia flácida aguda que surge após contato com criança que tenha recebido VOP até 40 dias antes. A paralisia surge 4 a 85 dias após a vacinação, e deve apresentar seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.

**Púrpura** – Aparecimento de manchas vermelhas ou violáceas, não pruriginosas, que não desaparecem à pressão. Quando pequenas denominam-se petéquias, quando maiores, equimoses.

**Rash ou exantema** – Erupção generalizada com ou sem prurido, edema ou calor.

**Reação alérgica grave** – V. anafilaxia.

**Reação de Arthus** – É uma manifestação de hipersensibilidade que ocorre normalmente de duas a oito horas após a administração de um antígeno, em um indivíduo com anticorpos prévios. Caracteriza-se pelo aparecimento de um processo inflamatório agudo no local da inoculação. Os principais sintomas são: dor, tumefação e rubor podendo estender-se e afetar todo o membro. A reação tem um pico de evolução entre quatro e seis horas, é autolimitada e benigna e evolui bem após alguns dias. Em alguns casos, o infiltrado afeta os tecidos profundos, podendo causar necrose. Na pele se observam bolhas e vesículas cheias de serosidade e pústulas que evoluem para crostas, que ao caírem, deixam uma úlcera profunda.

**Reação vaso-vagal** – caracterizada por náusea, palidez, sudorese, bradicardia, hipotensão, fraqueza e às vezes desmaio, mas sem prurido, urticária, angioedema, taquicardia e broncoespasmo. É mais frequente em adolescentes.

**Reatogenicidade** – O conjunto das reações às vacinas.

**Rubor** – V. eritema.

**Síndrome de Guillain Barré (SGB)** – É uma enfermidade bastante rara que se caracteriza por polirradiculoneurite inflamatória com lesão de desmielinização segmentar, edema, infiltração linfocitária intersticial e perivenosa com dissociação albuminocitológica no líquido cefalorraquidiano (hiperproteinorraquia com discreto aumento de linfócitos). O paciente apresenta febre, formigamento e parestesias que evoluem para déficit motor de intensidade variável, começando geralmente nos membros inferiores e se estendendo para os membros superiores. O déficit motor é simétrico, homogêneo e normalmente transitório. A atrofia muscular é ausente ou discreta. A síndrome evolui em 12 a 15 dias, quando começa a regressão dos sintomas. O período de convalescência dura de uma a duas semanas. As sequelas são raras. Mais da metade dos pacientes descreve uma infecção viral antecedente. São mais comuns as infecções do trato respiratório e o restante trata-se principalmente de infecções gastrointestinais. Enterite causada por cepas específicas do *Campylobacter jejuni* é a doença desencadeante em até 18% dos casos. Certas infecções virais como as causadas por citomegalovírus e Epstein-Barr são fortemente associados à SGB.

**Sonolência** – Tendência não habitual ao sono e dificuldade de ser despertado.

**Suscetível** – não protegido contra a doença. O contrário de imune.

**Tumefação** – Edema com aumento de temperatura no local de aplicação da vacina.

**Urticária** – Placas um pouco elevadas, de dimensões e formas variadas, duram de alguns minutos a várias horas ou dias, sempre acompanhadas de prurido.

**Vômito** – Emissão de alimentos pela boca, acompanhada de mal estar e náuseas. Deve ser distinguida, assim, da regurgitação, comum em bebês, que não se acompanha de outros sintomas.

## Equipe técnica

Este documento se fundamenta em muitas publicações, documentos, informações e contribuições inestimáveis de muitas pessoas e instituições. A sua enumeração seria virtualmente impossível e correria o risco de omissões até imperdoáveis.

A relação abaixo cita apenas as pessoas mais diretamente envolvidas com a presente publicação:

Jarbas Barbosa da Silva Júnior – SVS/MS  
Expedito Luna – SVS/MS  
Luiza de Marilac Meireles Barbosa – SVS/MS  
Reinaldo Menezes Martins – Fiocruz/RJ  
Alessandra Couto – CGPNI/SVS/MS  
Ana Carolina Santelli – CGPNI/SVS/MS  
Eduardo Leal – Fiocruz/RJ  
Elba Miranda – SES/RO  
Ernesto Renoiner – CGPNI/SVS/MS  
Flávio S. Araújo – Técnico CGPNI/SVS/MS  
Gerson Zanetta de Lima – Crie/Paraná/Londrina  
Helena Keico Sato – SES/SP  
Iolanda Maria Novadzki – SES/PR – UFPR  
Ivone Perez – SES/GDF  
Jacy Amaral Freire de Andrade – Crie/UFBA  
José Evóide de Moura Júnior – CGPNI/SVS/MS  
Lily Yin Weckx – Unifesp/EPM  
Luciana Amorim – SES/SC  
Luis Antonio Bastos Camacho – Fiocruz/RJ  
Maria Angela Wanderley Rocha – UPE/PE

Maria Lucelena Esteves – SES/RJ

Marta Heloisa Lopes – Crie/São Paulo/Hospital de Clínicas

Renate Mohrdieck – SES/RS

Robson Leite de Souza Cruz – Técnico CGPNI/SVS/MS

Sara Lacerda Almeida – CGPNI/SVS/MS

Solange Dourado de Andrade – Crie/Amazonas

