

Avaliação do sistema brasileiro de vigilância de eventos adversos pós-vacinação

Evaluation of the Brazilian surveillance system for adverse events following vaccination

Sandra Aparecida Moreira Gomes Monteiro^I

Olga Akiko Takano^I

Eliseu Alves Waldman^{II}

^IInstituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso – Cuiabá (MT), Brasil

^{II}Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil

Trabalho realizado no Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso – Cuiabá (MT), Brasil.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Correspondência: Sandra Aparecida Moreira Gomes Monteiro – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso. Av. Fernando Correia da Costa, s/n, Campus Universitário – CEP 78060-900 – Cuiabá (MT) – Brasil – E-mail: sandramoreiramonteiro@gmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar.

Resumo

Objetivos: Descrever e avaliar o Sistema brasileiro de vigilância passiva de eventos adversos pós-vacinação (SPVEAPV). **Métodos:** A descrição e avaliação do SPVEAPV fundamentaram-se nas notificações de eventos adversos pós-vacina Tetravalente ou DTwP/Hib – vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis e *Haemophilus influenzae* b (conjugada) - (EAPV-T), durante o período de 2002 a 2005. Empregou-se a metodologia proposta pelo *Centers for Disease Control and Prevention*. **Resultados:** O SPVEAPV apresenta abrangência nacional, tem por objetivos identificar e padronizar condutas frente a casos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) e identificar lotes reatogênicos. A vigilância é útil, simples e flexível, sua sensibilidade é baixa, superestima os eventos mais graves, mas descreve de forma consistente os EAPV-T, identificando a convulsão, a febre e o episódio hipotônico-hiporresponsivo como os mais frequentes, apontando a maior proporção de EAPV na primeira dose (49,7%) e nas primeiras seis horas após a vacinação (72,8%); é útil ao subsidiar decisões e investigações complementares; 46,1% das notificações são feitas até 10 dias após a vacinação; sua completude varia de 70% a 90%, conforme o item. **Conclusões:** O SPVEAPV mostra-se útil no monitoramento da segurança da vacina DTwP/Hib, sendo, porém, recomendável a incorporação de novas metodologias como a de municípios e/ou hospitais sentinelas e a de sistemas informatizados de registros de imunização com a finalidade de elevar sua sensibilidade.

Palavras-chave: programas de imunização; vacinação; vigilância de produtos comercializados; vigilância epidemiológica; ensaio clínico fase IV.

Abstract

Objectives: To describe and evaluate the Brazilian system of passive surveillance of adverse events following immunization (PSAEFI). **Methods:** The description and evaluation of PSAEFI were undertaken using the reported cases of adverse events following immunization with DTwP-Hib vaccine (AEFI-T), during the period from 2002 to 2005, using the Centers for Disease Control methodology. **Results:** The PSAEFI system, which provides national coverage, is designed to standardize practices in cases of adverse events following immunization (AEFI) and to identify highly reactogenic lots of vaccine. The PSAEFI system proved its usefulness, simplicity and flexibility; despite low sensitivity, overestimate the proportion of severe events, but it consistently described AEFI-T, identifying fever, convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes as the most common events. It showed that 49.7% of AEFI-T occur after the first dose, and that 72.8% occur within the first six hours after vaccination. It facilitates public health decisions and epidemiological investigations. It is timely, 46.1% of all AEFI-T being reported within 10 days after vaccination and its completeness ranges from 70 to 90%, depending on the item evaluated. **Conclusions:** The PSAEFI system proved useful for monitoring DTwP-Hib vaccine safety. We recommended the incorporation of new methodologies, such the use of sentinel cities/hospitals and computerized immunization registries in order to increase its sensitivity.

Keywords: immunization program; vaccination; product surveillance, postmarketing; epidemiologic surveillance; clinical trial, phase IV.

Introdução

O Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado no Brasil em 1973, constituiu um marco da saúde pública do país pelo seu elevado grau de organização e sucesso em controlar doenças que, àquela época, apresentavam altas taxas de morbi-mortalidade na infância^{1,2}.

À semelhança de outros países^{3,4}, o Brasil preocupado em manter a segurança e o elevado grau de adesão à vacinação de rotina, implantou em 1998 um sistema passivo de vigilância de eventos adversos pós-vacinação (SPVEAPV). Este sistema é de âmbito nacional, com a finalidade de monitorar a segurança das vacinas e investigar oportunamente casos suspeitos de reações adversas, para fundamentar medidas adequadas diante desses eventos⁵.

Além das limitações próprias dos sistemas passivos de vigilância de eventos adversos pós-vacinação⁶, a ampla extensão territorial do Brasil e suas diferenças regionais constituem desafios adicionais à operacionalização do SPVEAPV, se comparado aos existentes em países desenvolvidos.

A avaliação periódica de um sistema de vigilância é o procedimento que nos permite verificar em que grau as informações fornecidas pela vigilância são úteis, permitindo melhor conhecer a magnitude, estimar o risco e identificar grupos mais vulneráveis ao evento de interesse⁷.

A introdução em 2002, no calendário brasileiro de imunização de rotina, da vacina combinada DTwP/Hib - associação da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis com a vacina *Haemophilus influenzae b* (conjugada)⁸, constituiu uma oportunidade para analisarmos a experiência do SPVEAPV desenvolvido no Brasil. Justificamos também a escolha dessa vacina para analisar o SPVEAPV, pelo fato da vacina combinada DTwP-Hib utilizada no país ser de um único produtor⁹ e aquela associada a maioria das notificações de EAPV no Brasil¹⁰.

O objetivo deste artigo é o de avaliar o SPVEAPV desenvolvido no Brasil, descrevendo seu funcionamento e analisando

seus indicadores de desempenho no período de 2002 a 2005.

Materiais e métodos

A área de estudo compreendeu todo o território brasileiro, composto por 26 estados e um Distrito Federal, abrangendo área territorial de cerca de 8,5 milhões de km² com cerca de 190 milhões de habitantes¹¹. A população de interesse incluiu as crianças menores de um ano de idade que receberam, em qualquer ponto do país, ao menos uma dose da vacina DTwP/Hib no período de 2002 a 2005. A estimativa da população brasileira de menores de um ano de idade para o período de interesse variou de cerca de 3.300.000, em 2002, a 3.500.000, em 2005¹¹.

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (célula inteira) e *Haemophilus influenzae* b (conjugada) - vacina DTwP/Hib ou Tetravalente - utilizada no Brasil durante o período de interesse, e ainda hoje, é a produzida no país pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), em parceria com o Instituto Butantan, que produz a fração DTwP da vacina. As especificações dessa vacina podem ser encontradas em outra publicação⁹.

As fontes de dados foram: SPVEAPV para informações relativas aos casos de eventos adversos pós-vacina DTwP/Hib (EAPV-T); Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde (MS) para doses aplicadas e coberturas vacinais; e a Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para dados populacionais. A base de dados de casos de EAPV-T do SPVEAPV é armazenada no Sistema informatizado do SPVEAPV (SI-EAPV).

Para a avaliação do SPVEAPV, seguimos a metodologia proposta pelo *Centers for Disease Control and Prevention*⁷; descrevendo a magnitude e relevância do agravo e os seguintes componentes do sistema: objetivos, definição de caso, fontes de informação, tipo de vigilância, análise e disseminação das informações. Aplicando

a mesma metodologia, foram analisados indicadores qualitativos e quantitativos de desempenho.

Os conceitos utilizados foram os seguintes:

Tipos de vigilância:

- Vigilância passiva: quando a obtenção da informação se faz mediante a notificação espontânea;
- Vigilância ativa: a informação é obtida pelo contato direto, a intervalos regulares, entre a equipe da vigilância e as fontes de informação, ou ainda, por meio de registros informatizados de imunizações (RII) articulados a prontuários eletrônicos⁶.

Indicadores qualitativos:

- Utilidade: analisa o êxito com que a vigilância cumpriu seus objetivos, estimando sua magnitude e se contribuiu para a ampliação do conhecimento sobre o agravo, para a identificação de mudanças de tendência e se induziu pesquisas;
- Simplicidade: avalia a estrutura e forma de operacionalização;
- Flexibilidade: analisa a habilidade de um sistema de vigilância adaptar-se facilmente às novas necessidades como resposta às mudanças na natureza ou na importância do evento de interesse;
- Aceitabilidade: avalia a adesão dos profissionais e das instituições ao sistema de vigilância, tomando como um dos parâmetros a completude das informações registradas na ficha de notificação.

Indicadores quantitativos:

- Oportunidade: avalia a agilidade do sistema em cumprir todas as etapas no tempo previsto pela vigilância;
- Sensibilidade: avalia a proporção de casos verdadeiros identificados pelo sistema de vigilância.

Para a análise da consistência dos dados obtidos de EAPV-T seguiu-se a definição de caso adotada pelo SPVEAPV (apresentada e discutida nos itens Resultados e Discussão). Foram incluídos somente os casos confirmados pelo SPVEAPV ocorridos entre menores de um ano e excluídos aqueles associados a

outro imunobiológico e os que ainda estavam sendo investigados. Considerando que o episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) pode ser confundido com convulsão, em todas as notificações de EHH associado à convulsão, somente esta foi registrada como EAPV¹².

Foi definido como caso grave de EAPV-T qualquer evento pós-vacina combinada DTwP/Hib que tenha resultado em óbito, hospitalização por mais de 12 h e ainda, os casos de EHH, convulsão, encefalopatia, púrpura ou reação de hipersensibilidade até 2 h após a aplicação da vacina^{13,14}.

Para o cálculo das taxas de casos notificados, tomamos o número de doses aplicadas como denominador. Sempre que ocorreu mais de um EAPV-T notificado referente a uma única criança e dose, esses eventos foram considerados como um único caso com dois ou mais eventos.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso (Protocolo N° 276/CEP-HUJM/06).

Resultados

Magnitude do agravo e descrição do sistema

Entre 2002 e 2005 foram aplicados cerca de 34 milhões de doses da vacina DTwP/Hib em todo o país. Com base em dados administrativos, as coberturas anuais médias para a terceira dose dessa vacina, durante esse período, ficaram em torno de 85,0% para o país, variando de 81,0% a 89,0%, conforme a macrorregião (Norte, Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste) e de 66,0% a 100,0% entre as 27 Unidades da Federação (UF)¹⁵.

Foram notificados 14.241 EAPV-T, correspondendo a 11.558 crianças, de acordo com a definição de caso e critérios de inclusão e de exclusão adotados. O número anual médio de casos notificados no período foi de 2.890, mas mostrou-se crescente em

todo o período, variando de 2.126 a 3.383, respectivamente, em 2002 e 2005.

Os objetivos do SPVEAPV abrangem: i) Elaboração de normas para a identificação e padronização de condutas frente aos casos de EAPV; ii) Análise das informações de âmbito nacional relativas à EAPV; iii) Identificação dos lotes mais reatogênicos e decisão quanto à conduta; iv) Manter a confiabilidade dos imunobiológicos utilizados no PNI junto à população e aos profissionais de saúde⁵.

O SPVEAPV, criado pelo PNI em 1998, é um sistema de vigilância passivo, de abrangência nacional, que recebe notificações da rede básica de saúde e de hospitais, públicos e privados, de todo o país, com predomínio dos públicos. Inicialmente vinculado exclusivamente ao PNI, desde 2008 tem ações articuladas entre este, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz¹.

O SPVEAPV define como caso confirmado de EAPV-T toda criança menor de um ano de idade que, após receber qualquer dose da vacina DTwP/Hib em território brasileiro, tenha apresentado um ou mais eventos adversos notificados ao sistema passivo de vigilância de EAPV. São excluídos os EAPV-T mais leves e os ocorridos 72 horas após a vacinação, a exceção da encefalopatia quando identificada até sete dias após a vacinação^{5,16}.

As notificações são feitas no município, em formulário específico do SPVEAPV, que as envia mensalmente ou imediatamente - em casos graves, inusitados ou na ocorrência de surto - ao nível estadual, onde os dados são analisados por equipe técnica treinada. Os casos confirmados são registrados no SI-EAPV e encaminhados mensalmente ao PNI (Figura 1). O SI-EAPV é um *software* desenvolvido especialmente com a finalidade de armazenar eletronicamente informações relativas a casos notificados de EAPV, tomando como fonte as fichas

¹ Ministério da Saúde. Portaria Conjunta N° 92 de 10 de agosto de 2008. DOU N° 197, Seção 1:112.

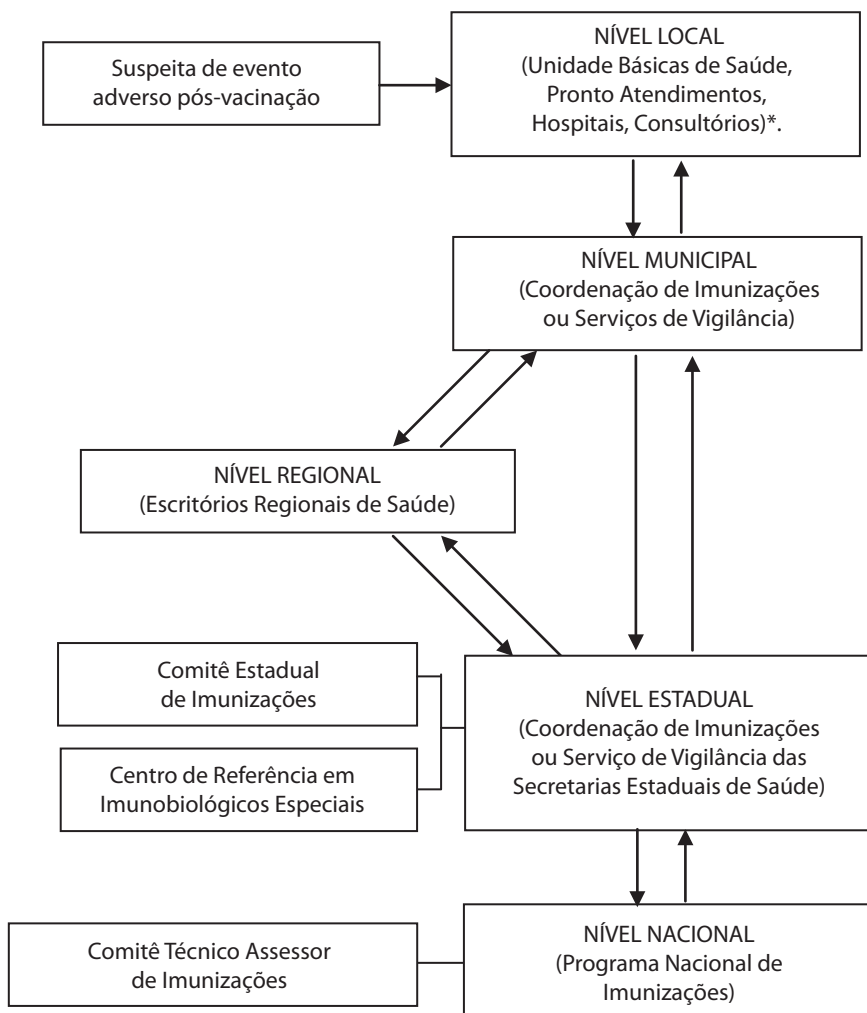
padronizadas de notificação. Ele é utilizado para o registro e transmissão das notificações dos Estados para o PNI e também para a análise dos dados.

O PNI tem atualizado com regularidade os manuais de normas técnicas utilizados para treinamento de pessoal e padronização de condutas^{5,16}, um deles é exclusivo para treinamento de equipes locais de saúde que atuam em salas de vacinação¹⁷.

Avaliação de indicadores de desempenho do sistema

Utilidade

O SPVEAPV-T mostrou-se útil, pois estimou a magnitude dos principais tipos de EAPV-T, destacando-se a convulsão, febre e o EEH (Tabela 1); descreveu suas principais características, ao mostrar o predomínio dos



Fonte: Adaptado de Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação – Ministério da Saúde, Brasil, 2008.

Source: Adapted from the Handbook of Adverse Events Following Immunization – Ministry of Health, Brazil, 2008.

*Fluxo de rotina: Ficha de Notificação e Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinação/FNIEAPV. Fluxo imediato: telefone

*Routine flow: Adverse Events Following Immunization Reporting Form/AEFI-IS. Immediate flow: phone

Figura 1. Sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação do Programa Nacional de Imunizações. Ministério da Saúde, Brasil

Figure 1. Surveillance system for adverse events following vaccination of the Brazilian National Immunization Program. Ministry of Health, Brazil

Tabela 1. Número, distribuição percentual e taxa* dos principais eventos adversos pós-vacina Tetravalente (DTwP/Hib) notificados. Brasil, 2002–2005

Table 1. Number, percentage distribution and rate* of reported cases of major adverse events following diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis-Haemophilus influenzae type b (DTwP-Hib) vaccination. Brazil, 2002–2005

Tipo de evento adverso pós-vacinal	Número de eventos (%)	Taxa/100.000 doses aplicadas
EHH	5208 (36,6)	15,3
Febre	4052 (28,4)	11,9
Febre>39,5	2822 (19,8)	8,3
Febre<39,5	1230 (8,6)	3,6
Convulsão	1992 (14,0)	5,9
Convulsão febril	1578 (11,1)	4,6
Convulsão afebril	414 (2,9)	1,2
Dor, rubor e calor	462 (3,2)	1,4
Outros eventos graves e/ou inusitados	356 (2,5)	1,0
Abscesso	333 (2,3)	1,0
Hipersensibilidade>2 h	266 (1,9)	0,8
Outras reações locais	248 (1,7)	0,7
Nódulo	246 (1,7)	0,7
Exantema generalizado	196 (1,3)	0,6
Enduração	156 (1,1)	0,5
Hipersensibilidade<2 h	133 (0,9)	0,4
Cefaleia e vômitos	115 (0,8)	0,3
Choque anafilático/anafilactóide	26 (0,2)	0,1
Púrpura	7 (0,05)	0,0
Encefalopatia aguda	2 (0,01)	0,0
Total de eventos	14.241 (100,0)	41,9

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Programa Nacional de Imunizações – 2006.

*por 100.000 doses aplicadas; EHH: episódio hipotônico-hiporresponsivo

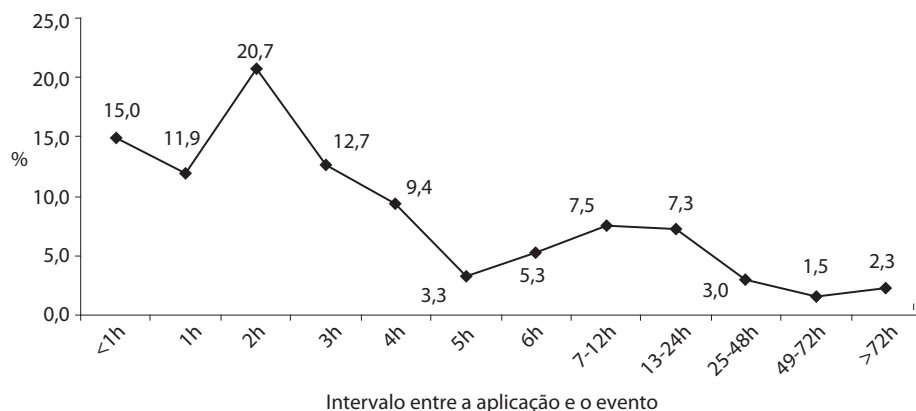
Source: Brazil, Ministry of Health, National Immunization Program – 2006.

*per 100,000 doses administered; EHH: hypotonic-hyporesponsive episodes

eventos na primeira dose (49,7%) se comparada com a segunda (35,1%) e a terceira dose (15,2%); e verificou que 13,6% deles ocorrem na primeira hora após a vacinação, 59,2% entre 1 e 6 h após a aplicação da vacina e somente 2,3% após 72 h (Figura 2).

A análise semanal dos dados permitiu identificar picos de notificações, especialmente nas macrorregiões do país onde a vigilância se mostrou mais sensível (Tabela 2). Porém, quando analisados separadamente os lotes com número mais expressivo de notificações, geralmente não se

conseguiu associá-los a tais picos, pois as notificações desses lotes distribuíram-se por longos períodos. Em análise individualizada os lotes com maior número de notificações apresentaram proporções de eventos adversos graves semelhantes à média dos demais lotes (EHH entre 25,0% e 55,9%, febre entre 11,8 e 45,7% e convulsão entre 0% e 20,6%). A dificuldade em identificar lotes mais reatogênicos já havia sido identificada em outro estudo¹³, tornando necessária a busca de novas estratégias para o seu monitoramento.



Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Programa Nacional de Imunizações – 2006.

*Total: 14.241 eventos

Source: Brazil, Ministry of Health, National Immunization Program – 2006.

*Total: 14,241 events

Figura 2. Distribuição proporcional dos intervalos entre a aplicação da vacina e o evento adverso pós-vacina Tetravalente (DTwP/Hib)*. Brasil, 2002–2005

Figure 2. Proportional distribution of time between vaccination and adverse events following diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis-Haemophilus influenzae type b (DTwP-Hib) immunization*. Brazil, 2002–2005

Tabela 2. Proporção de municípios com casos notificados, número de eventos adversos e proporção de casos graves pós-vacina Tetravalente (DTwP/Hib), por macrorregião. Brasil, 2002-2005

Table 2. Proportion of municipalities with reported cases, number and proportion of severe cases of adverse events following diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis-Haemophilus influenzae type b (DTwP-Hib) vaccination according to macroregion. Brazil, 2002–2005

Macrorregião	População <1 ano	Municípios		Número de eventos (%)	Taxa de eventos*	Casos graves (%)
		Total	Notificantes (%)			
Norte	1.396.594	449	138 (30,7)	991 (7,0)	28,2	503 (61,9)
Nordeste	4.158.867	1.792	462 (25,8)	1.957 (13,7)	18,4	1.057 (65,2)
Sul	1.832.141	1.189	538 (45,2)	4.127 (29,0)	97,1	1.631 (51,0)
Sudeste	5.215.959	1.668	724 (43,4)	5.755 (40,4)	43,8	3.636 (74,5)
Centro-Oeste	960.640	466	175 (37,6)	1.411 (9,9)	56,1	715 (68,6)
Brasil	13.564.201	5.564	2.037 (36,6)	14.241 (100,0)	41,9	7.542 (65,3)

Fonte: Programa Nacional de Imunizações – Ministério da Saúde, Brasil, 2006.

*Taxa de eventos adversos pós-vacina Tetravalente notificados por 100.000 doses aplicadas

Source: Brazil, Ministry of Health, National Immunization Program, 2006.

* Rate of adverse events following diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis-Haemophilus influenzae type b (DTwP-Hib) immunization reported per 100,000 doses administered

As bases de dados criadas pelo SPVEAPV propiciam informações que têm sido utilizadas em pesquisas visando melhor conhecer esses eventos^{18,19} e que podem servir de subsídio à elaboração e atualização periódica de normas e da legislação referentes à segurança do uso de vacinas no país.

Simplicidade

O SPVEAPV é simples, apresentando um fluxo das informações de pequena complexidade, não envolvendo exames laboratoriais ou outros serviços especializados (Figura 1)⁷. Contribui também para sua

simplicidade, o fato de ter como principal fonte de notificação a rede básica de serviços públicos de saúde, sendo esta também a responsável pela quase totalidade das aplicações da vacina DTwP/Hib-Hib, em todo o território nacional, e dos atendimentos médicos decorrentes do EAPV-T leves e de média gravidade^{18,19}.

A necessidade de equipes bem treinadas para a análise e confirmação dos casos notificados e a dificuldade para a caracterização do EAPV, pela ausência de sinais patognomônicos e inexistência de testes laboratoriais que permitam a confirmação do diagnóstico, conferem certo grau de complexidade ao sistema^{3,4,6}. Por outro lado, a identificação de um sinal que possa sugerir um evento adverso ainda não conhecido, implica em equipes treinadas para investigações complementares⁶.

Flexibilidade

O SPVEAPV-T mostrou-se flexível, pois a introdução da vacina DTwP/Hib, em substituição a DPT, não alterou seus custos, rotinas, fontes de informações ou o seu desempenho¹⁹.

Aceitabilidade

Do total de 5.564 municípios do país, 1.999 (35,9%) notificaram ao menos uma vez no período (Tabela 2), sendo que destes, apenas 230 (4,1%) o fizeram ao menos uma vez ao ano. No entanto, somente 11/5.564 (0,2%) municípios do país têm população de menores de um ano superior a 20.000 crianças, diminuindo a probabilidade de identificação de eventos raros.

Como o preenchimento dos campos referentes à identificação do paciente (nome, idade, sexo), data da aplicação e da notificação é obrigatório para o registro dos EAPV no SI-EAPV, essas informações estiveram presentes em 100% das notificações.

As informações relativas à evolução do EAPV-T, conduta, tipo de hospitalização, nome do laboratório produtor e número do lote da vacina estavam presentes,

respectivamente em 79,5%, 75,4%, 69,6%, 92,3% e 84,7% dos casos.

Oportunidade

Tomando os dados médios para o país, em 25,3% (variando de 21,8% a 32,5%) dos casos, o intervalo entre a data de aplicação da vacina e a da notificação foi de um dia e em 46,1% (variando de 41,5% a 53,3%) foi de até 10 dias. Para o país como um todo, em 17,0%, 20,0% e 27,0% dos casos, o EAPV foi registrado no SI-EAPV, respectivamente, na mesma data, 15 e até 30 dias após a notificação; porém, em 57,0% dos casos esse prazo foi igual ou superior a 60 dias.

Sensibilidade

A taxa média de EAPV-T notificada no país foi de 41,9/100.000 doses aplicadas, variando de 6 a 141/100.000 doses aplicadas conforme a UF. Por sua vez, a taxa média para o país de EHH foi 15/100.000 doses aplicadas, variando de 4 a 70, e para convulsão a taxa média foi de 6/100.000 doses aplicadas, variando de 1 a 17 nas diferentes UF. Comparando-se as taxas médias obtidas nesta pesquisa com estudos clássicos sobre o tema^{20,21}, verificamos que as mesmas estão bem abaixo do esperado, sugerindo uma baixa sensibilidade do SPVEAPV-T. Tal avaliação é confirmada por estudo recente, que estimou em 22,3% e 31,6%, respectivamente, a sensibilidade média para o país do SPVEAPV-T para EHH e convulsão; no entanto, esse mesmo estudo mostra grande heterogeneidade desse indicador conforme a UF, em algumas delas a sensibilidade ultrapassa os 90%¹⁴.

Discussão

Os dados apresentados sugerem um desempenho favorável da experiência brasileira com o SPVEAPV, pois a despeito da baixa sensibilidade, o mesmo mostrou-se útil em identificar e descrever, de forma consistente com a literatura, os EAPV-T

mais frequentemente associados às vacinas que contêm o componente *pertussis*^{20,21,22}.

Esse bom desempenho pode, em parte, ser explicado pelo fato do país dispor de ampla rede de serviços básicos de saúde e um programa de imunizações já consolidado, contando com equipes experientes e treinadas com material instrucional para EAPV atualizado, inclusive para profissionais que atuam em unidades locais de saúde^{1,5,16}.

Os resultados apontam também grau apreciável de oportunidade na notificação; no entanto, identificou-se para aproximadamente 50% das notificações, uma demora de 60 dias ou mais para o registro da notificação no SI-EAPV, que é a forma pela qual a notificação chega até o nível central do sistema. No entanto, apesar dessa limitação o SPEAPV tem sido bem sucedido na identificação de vacinas e lotes mais reatogênicos^{23,24}. Por sua vez, a aceitabilidade do SPVEAPV-T⁶ é boa, com a ressalva de que pode estar superestimada em virtude dos pré-requisitos para o registro dos casos notificados na base informatizada de dados.

A sensibilidade média do SPVEAPV é baixa, mas com ampla variação entre as UF, sendo mais elevada naqueles que apresentam melhores indicadores socioeconômicos e de qualidade da organização dos serviços de saúde, sem que nessas UF a sensibilidade mais elevada esteja associada a menores coberturas vacinais¹⁴, ou seja, o fato dos profissionais de saúde mostrarem-se mais atentos a ocorrência dos EAPV, não tem influído negativamente na adesão da população a vacinação.

É possível, a semelhança do que já ocorreu em outros países²², que o crescimento das notificações no período analisado, seja consequência da elevação da sensibilidade do SPVEAPV, decorrente do aprimoramento do sistema e do aumento da percepção do risco em alguns estratos da sociedade. Essa mesma tendência foi também assinalada por Freitas¹³, no Estado de São Paulo, durante intervalo de tempo mais amplo, analisando eventos pós-vacina DPT,

em período anterior a introdução da DTWP/Hib.

A definição de caso de EAPV também influencia a sensibilidade do SPVEAPV; a adotada no Brasil tem por foco, especialmente, os eventos mais graves e de maior relevância em saúde pública, como o EHH e convulsões, em detrimento de eventos mais leves, como febre. Essa opção, especialmente para um país em desenvolvimento, tem a vantagem de tornar a vigilância menos complexa e dispendiosa, pois analisa um número menor de dados¹³. No entanto, superestima a importância relativa das manifestações mais graves^{3,4}, o que se torna perceptível quando verificamos menos casos de febre do que de EHH; por outro lado, possivelmente subestima os eventos tardios, a exceção da encefalopatia⁵.

O fato de o SPVEAPV ser, em alguns quesitos, um sistema de vigilância complexo, pode trazer resultados favoráveis, pois é um fator indutor da formação de recursos humanos especializados e do fortalecimento de programas de educação continuada. Além disso, cria condições favoráveis à melhor articulação entre o SPVEAPV e redes de pesquisadores, permitindo respostas rápidas frente a situações que induzem preocupação e ansiedade da população em relação à segurança das vacinas⁹.

Boa parte das limitações identificadas na experiência brasileira com o SPVEAPV-T é própria dos sistemas passivos, independente das características dos serviços de saúde do país onde são desenvolvidos^{3,4,7}. Talvez a mais importante delas seja a baixa especificidade, pois frequentemente identificam reações adversas associadas temporalmente com vacinas, porém sem que exista nexos causal^{7,25}. A baixa sensibilidade constitui outra limitação, sendo decorrente de vários fatores já discutidos^{7,3}.

Suas limitações decorrem também da frequência com que temos exposições a múltiplas vacinas, especialmente entre menores de um ano; do número elevado de potenciais EAPV⁴, assim como, da dificuldade de identificarmos a reexposição à mesma vacina entre indivíduos com

relatos prévios de EAPV³. Por sua vez, a tendência à notificação preferencial dos casos de maior gravidade não só diminui a sensibilidade da vigilância, mas também sua representatividade²⁶.

O bom desempenho alcançado pelo PNI no Brasil resulta de um conjunto de políticas públicas com foco nos três pilares que lhe dão sustentação, quais sejam elevadas coberturas, equidade no acesso e segurança das vacinas utilizadas²⁷. Além disso, essas políticas públicas têm fortalecido os laboratórios nacionais de produção, assim como o controle de qualidade de vacinas, garantindo o suprimento regular de imunobiológicos no país²⁷. Com os mesmos objetivos, o PNI tem incentivado o desenvolvimento científico e tecnológico, inclusive a formação de equipes multidisciplinares de pesquisadores com a finalidade de garantir seu contínuo aperfeiçoamento^{9,28,29,30}. Por outro lado, tem apoiado a realização periódica de inquéritos populacionais com a finali-

dade de monitorar os níveis de cobertura e a equidade no acesso às vacinas³¹.

Os resultados apresentados mostram a utilidade de sistemas passivos de vigilância de EAPV, a despeito de suas limitações e dos desafios encontrados em países em desenvolvimento com extensos territórios e acentuadas diferenças regionais, como é o caso do Brasil. Tais dados fortalecem a compreensão da vigilância passiva de EAPV como componente estratégico para a manutenção de elevados níveis de adesão à vacinação, à medida que é um dos instrumentos indispensáveis de garantia da segurança e confiabilidade de um programa de imunização³². Por outro lado, apontam a necessidade de buscarmos novas estratégias para identificarmos de forma mais ágil lotes mais reatogênicos, assim como, introduzirmos novas metodologias como a de municípios e/ou hospitais sentinelas e a de sistemas informatizados de registros de imunização com a finalidade de elevar sua sensibilidade³³.

Referências

1. Brasil. Programa Nacional de Imunização - 30 anos. Secretaria de Vigilância a Saúde. Ministério da Saúde; 2003.
2. Waldman EA, Silva LJ, Monteiro CA. Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera. In: Monteiro CA. Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças. 2a. ed. São Paulo: Hucitec, Nupens/USP; 2000. p. 195-244.
3. Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT, VAERS Working Group. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. *Vaccine*. 1999;17(22):2908-17.
4. Lawrence G, Menzies R, Burgess M, McIntyre P, Word N, Boyd I, et al. Surveillance of adverse events following immunization: Australia, 2000-2002. *Commun Dis Intell*. 2003;27(3):307-23.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação. Brasília; 1998.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Iskande JK, Miller ER, Pless RP, Chen RT. Vaccine safety post-marketing surveillance: the vaccine adverse event reporting system. 2006.
7. Centers for Disease Control and Prevention - Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. Recommendations from the Guidelines Working Group - United States. *MMWR*. 2001;50 (Nº RR-13).
8. Araújo O, Forleo-Neto E, Vespa GNR, Puccini RF, Weckx LW, Carvalho ES, et al. Associated or combined vaccination of Brazilian infants with a conjugate Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine, a diphtheria-tetanus-whole-cell pertussis vaccine and IPV or OPV elicits protective levels of antibodies against Hib. *Vaccine*. 2001;19(2-3):367-75.
9. Martins RM, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffe N, et al. Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos associados à vacina combinada DTP/Hib usada no Programa Nacional de Imunizações. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):523-8.
10. Martins RM, Maia MLS. Eventos adversos pós-vacinais e resposta social. *Hist Cienc Saúde - Manguinhos*. 2003;10(2):807-25.
11. Brasil. Fundação IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Informações de saúde. Estatísticas vitais. Demográficas e sócio-econômicas. [internet]. [citado 02 jul 2006] Disponível em:< <http://www.datasus.gov.br>>.

12. DuVerney TS, Braun MM, VAERS Working Group. Hypotonic-hyporesponsive episodes Reported to Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998. *Pediatrics*. 2000;106(4):52-61.
13. Freitas FRM. Vigilância de eventos adversos associados à vacina DPT e preditores de gravidade. Estado de São Paulo. 1984-2001. (Dissertação de Mestrado). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2005.
14. Monteiro SAMG, Takano OA, Waldman EA. Surveillance for adverse events after DTWP/Hib vaccination in Brazil: Sensitivity and factors associated with reporting. *Vaccine*. 2010;28(18):3127-33.
15. Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) [internet]. [citado 8 maio 2009] Disponível em:<<http://www.datasus.gov.br>>.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de eventos adversos pós-vacinação. Brasília; 2008.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação: cartilha para trabalhadores de sala de vacinação. Brasília; 2003.
18. Monteiro SAMG. Avaliação dos eventos adversos pós-vacina Tetravalente. Brasil, 2002-2005. (Dissertação de Mestrado). Cuiabá (MT), Brasil: Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso; 2007.
19. Freitas FRM, Sato HK, Aranda CMS, Arantes BAF, Pacheco MA, Waldman EA. Eventos Adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(6):1032-41.
20. Baraff LJ, Shields WD, Beckwith L, Strome G, Marcy SM, Cherry JD, et al. Infants and children with convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes following diphtheria-tetanus-pertussis immunization: follow-up evaluation. *Pediatrics*. 1988;81(6):789-94.
21. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DPT and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*. 1981;68(5):650-60.
22. Chen RT. Evaluation of vaccine safety after the events of 11 September. 2001: role of cohort and case-control studies. *Vaccine*. 2004;22(15-16):2047-53.
23. Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for Immunization programs. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):524-30.
24. Silva LJ. Vacinação, segurança de imunobiológicos e direitos do cidadão [editorial]. *Rev Saude Publica*. 1996;30(4):297-8.
25. Begg N, Miller E. Role of epidemiology in vaccine policy. *Vaccine*. 1990;8(3):180-9.
26. Heininger U. The success of immunization - shoveling its own grave? *Vaccine*. 2004;22(15-16):2071-2.
27. Waldman EA. Elevadas coberturas, equidade e segurança. Desafios do Programa Nacional de imunizações. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(Suppl 1):129-32.
28. Martins RM, Bensabath G, Arraes LC, Oliveira MLA, Miguel JC, Barbosa GG, et al. Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(8):865-71.
29. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS, Leal MLE, Nascimento JP, Iguchi T, et al. Reatogenicidade de vacinas contra febre amarela em estudo randomizado, controlado com placebo. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(3):413-20.
30. Ioshimoto LM, Rissato ML, Bonilha VSJ, Miyaki C, Raw I Granovsky N. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine Butang in adults. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1999;41(3):191-3.
31. Moraes JC, Barata RB, Ribeiro MCSA, Castro PC. Cobertura vacinal no primeiro ano de vida em quatro cidades do estado de São Paulo, Brasil. *Rev Panam de Salud Publ*. 2000;8(5):332-41.
32. Duclos P, Delo A, Aguado T, Bilous J, Birmingham M, Kieny MP, et al. Immunization safety priority project at the World Health Organization. *Seminar Pediat Infect Dis*. 2003;14(3):233-9.
33. Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(1):173-84.

Recebido em: 15/03/2010

Versão final apresentada em: 20/01/2011

Aprovado em: 28/02/2011