

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE MATEMÁTICA  
CURSO DE BACHARELADO EM ESTATÍSTICA

JOÃO LUCAS DA ROSA PERIN

**Análise dos Eventos Adversos  
Pós-Vacinação Notificados no Período  
de 2005 a 2010**

Trabalho de Conclusão apresentado como  
requisito parcial para a obtenção do grau de  
Bacharel em Estatística

Prof. Dr. Guilherme Pumi  
Orientador

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sílvia Regina Costa Lopes  
Co-orientador

Porto Alegre, julho de 2014

## CIP – CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

Perin, João Lucas da Rosa

Análise dos Eventos Adversos Pós-Vacinação Notificados no Período de 2005 a 2010 / João Lucas da Rosa Perin. – Porto Alegre: Curso de Bacharelado em Estatística da UFRGS, 2014.

55 f.: il.

Orientador: Guilherme Pumi

Co-orientadora: Sílvia Regina Costa Lopes.

Trabalho de Conclusão de curso (Graduação)– Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Matemática, Curso de Bacharelado em Estatística, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Eventos Adversos Pós-Vacinação. 2. Vacinas. 3. Testes de Hipóteses. 4. Regressão Logística. I. Pumi, Guilherme, orient. II. Lopes, Sílvia Regina Costa, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Reitor: Prof. Carlos Alexandre Netto

Vice-Reitor: Prof. Rui Vicente Oppermann

Pró-Reitor de Graduação: Prof. Sérgio Roberto Kieling Franco

Diretor do Instituto de Matemática: Prof<sup>a</sup>. Suzi Alves Camey

Coordenador do Curso: Prof. Álvaro Vigo

Bibliotecária-Chefe do Instituto de Matemática: Sibila Binotto

*“A educação tem raízes amargas,  
mas os seus frutos são doces.”*

— ARISTÓTELES

## Agradecimentos

Agradeço e dedico este trabalho à minha mãe Maria da Glória que nunca poupou esforços para nos sustentar, educar e mostrar a importância da determinação e do respeito para com o próximo. Ao meu pai Bernardo Perin (*in memoriam*) por sempre nos mostrar o valor que há na fé em Deus e por toda a preocupação para comigo nos momentos difíceis.

Agradeço também aos meus irmãos Bernardo e Emerson, pela alegria e incentivo que despertam. Aos meus primos e tios pelo apoio e amizade.

À minha namorada Andréia, por todo o carinho, paciência e sorrisos proporcionados. À minha sogra Armandina pelo conhecimento compartilhado e pelo exemplo de vida que és. Aos cunhados pelo caráter e respeito sempre demonstrado.

Agradeço também aos meus colegas de classe e com certeza futuros excelentes profissionais.

Aos professores e funcionários da UFRGS que desempenharam com dedicação suas tarefas. Em especial à prof.<sup>a</sup> Luciana Nunes, por aceitar fazer parte da banca examinadora deste trabalho e por ser uma pessoa tão amigável em todos os momentos.

À minha co-orientadora e supervisora de bolsa de iniciação científica Sílvia Lopes, pela constante atenção e comprometimento. Ao casal Guilherme Pumi e Taiane Prass, por sempre se disporem a ajudar quando precisei.

Ao José Garrofe Dorea, professor do Departamento de Nutrição da UnB, pela cedência do banco de dados e disposição em dar sua contribuição.

E finalmente a Deus, que iluminou o meu caminho durante esta caminhada e me proporcionou uma família maravilhosa e amigos sinceros.

## Lista de Abreviaturas e Siglas

BCG	Bacilo de <i>Calmette e Guérin</i> (vacina contra formas graves de tuberculose)
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DTP	Tríplice bacteriana (vacina contra difteria, tétano e coqueluche)
EAPV	Evento Adverso Pós-Vacinação
EHH	Episódio Hipotônico Hiporresponsivo
FA	Vacina contra Febre Amarela
HB	Vacina contra Hepatite B
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SCR	Tríplice Viral (vacina contra sarampo, caxumba e rubéola)
SI-EAPV	Sistema de Informações de Eventos Adversos Pós-Vacinação
SVEAPV	Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação
TETRA	Tetravalente (DTP + Hib - vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B)
VEAPV	Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação
VOP	Vacina Oral contra Poliomielite (Pólio)
VORH	Vacina Oral de Rotavírus Humano, contra diarreia por rotavírus

## Lista de Figuras

B.1	Total de eventos adversos pós-vacinação notificados em crianças brasileiras menores do que 10 anos de idade, por faixa etária, no período entre 2005 e 2010. . . . .	48
B.2	Total de eventos adversos pós-vacinação notificados em crianças brasileiras menores do que 10 anos de idade, por estado de federação brasileira, no período entre 2005 e 2010. . . . .	49
B.3	Média de eventos adversos, por vacinas, estimada pela taxa de notificação para 100.000 doses aplicadas, em crianças menores do que 10 anos de idade, no período entre 2005 e 2010. . . . .	50

## Lista de Tabelas

4.1	Total de eventos adversos pós-vacinação, considerando com interação (CI) e sem interação (SI) com outras vacinas. . . . .	29
4.2	Comparações múltiplas das vacinas quanto as medianas de idade (em meses) das crianças acometidas de EAPV através do teste de Dunn. . . . .	31
A.1	Valores de $\pi(\cdot)$ quando a variável dependente ( $Y$ ) e a variável independente ( $X$ ) são variáveis dicotômicas. . . . .	39
A.2	Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina tetravalente, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010. . . . .	39
A.3	Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à DTP, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010. . . . .	40
A.4	Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina BCG, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010. . . . .	40
A.5	Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina VOP, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010. . . . .	41
A.6	Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina SCR, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010. . . . .	41
A.7	Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina VORH, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010. . . . .	42

A.8	Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina HB, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010. . . . .	42
A.9	Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina FA, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010. . . . .	43
A.10	Análise dos resíduos ajustados para as estimativas de associação entre vacina e evento adverso. . . . .	44
A.11	Razão de chances de hospitalização para casos adversos pós-vacinação e intervalo de 95% de confiança no modelo univariado e multivariado segundo os preditores estudados, através da regressão logística não condicional. . . . .	45
A.12	Razão de chances de hospitalização para casos adversos pós-vacinação e intervalo de 95% de confiança no modelo univariado e multivariado segundo os preditores estudados, através de regressão logística para dados correlacionados (com <i>GEE</i> ). . . . .	46
A.13	Taxas de notificação de eventos adversos pós-vacinação por 100.000 doses aplicadas, por estados da federação brasileira e vacinas, em crianças menores do que 10 anos de idade, no período de 2005 a 2010. . . . .	47
C.1	Calendário Obrigatório de Vacinação Infantil. . . . .	54
C.2	Lista de eventos adversos pós-vacinação para notificação. . . . .	55

## Sumário

Resumo . . . . .	11
Abstract . . . . .	12
<b>1 Introdução . . . . .</b>	<b>13</b>
1.1 Importância Histórica da Vacinação . . . . .	13
1.2 Aspectos de Segurança . . . . .	13
1.3 Definição de Evento Adverso Pós-Vacinação . . . . .	14
1.4 Causas Associadas . . . . .	15
1.5 Aspectos da Notificação . . . . .	15
<b>2 Justificativa e Objetivos do Estudo . . . . .</b>	<b>16</b>
2.1 Justificativa do Estudo . . . . .	16
2.2 Objetivo Geral . . . . .	16
2.3 Objetivos Específicos . . . . .	16
<b>3 Conceitos Básicos e Noções Preliminares . . . . .</b>	<b>17</b>
3.1 Descrição da População-Alvo do Estudo . . . . .	17
3.2 Vacinas Analisadas . . . . .	17
3.3 Variáveis Analisadas . . . . .	18
3.4 Fonte de Dados . . . . .	18
3.5 Ajuste do Banco de Dados . . . . .	18
3.6 Delineamento da Pesquisa . . . . .	19
3.7 Análise dos Dados . . . . .	19
3.8 Teste de Hipóteses Qui-Quadrado de Homogeneidade . . . . .	21

3.9	Análise dos Resíduos Ajustados . . . . .	22
3.10	Teste de Hipóteses Kruskal-Wallis . . . . .	23
3.11	Teste de Dunn para Comparações Múltiplas . . . . .	24
3.12	Regressão Logística . . . . .	25
3.13	Regressão Logística para Dados Correlacionados . . . . .	26
4	Resultados e Comentários . . . . .	28
5	Discussão . . . . .	33
	Conclusões . . . . .	35
	Referências . . . . .	38
	Apêndice A Tabelas . . . . .	39
	Apêndice B Figuras . . . . .	48
	Apêndice C Anexos . . . . .	51

## Resumo

A vacinação contribuiu para o controle efetivo de diversas doenças infecciosas nas últimas décadas, porém, mesmo que remota, há a possibilidade de ocorrerem eventos adversos após a aplicação.

Este projeto tem como objetivo geral analisar um banco de dados a respeito de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) ocorridos nos estados da federação. Foram estudados casos ocorridos entre 2005 e 2010 em crianças brasileiras menores do que 10 anos de idade. Especificamente, pode-se dividir o estudo em quatro objetivos: comparar as 8 vacinas pertencentes ao calendário obrigatório infantil de 2008 quanto aos eventos mais prevalentes; comparar as vacinas quanto a idade das crianças que sofreram os eventos; avaliar os EAPV quanto a fatores associados à chance de hospitalização da criança; estimar a média de notificação de eventos adversos conforme a vacina aplicada.

Para alcançar o primeiro objetivo, utilizamos medidas descritivas de frequência e inferências de associação a partir do teste qui-quadrado de homogeneidade e da análise dos resíduos ajustados. Para alcançar o segundo objetivo, utilizamos os testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis e Dunn. Para alcançar o terceiro objetivo, utilizamos um modelo de regressão logística para dados correlacionados, através de equações de estimação generalizadas (*GEE - logistic model*). Para alcançar o quarto objetivo, utilizamos dados do IBGE referentes aos totais de aplicações vacinais, analisando frequências de eventos a cada 100 mil doses (taxa de notificação de eventos).

No total foram constatados 47.105 EAPV para as 8 vacinas obrigatórias, onde cada criança sofreu pelo menos um evento. Notou-se que as associações positivas mais significativas foram da vacina tetravalente com os eventos episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH), convulsão e febre, das vacinas contra tríplice viral e contra febre amarela com o evento exantema generalizado e da vacina BCG com aumento dos gânglios linfáticos. A BCG foi a vacina com maior associação negativa (proteção) com os eventos EHH e convulsão. Casos adversos ocorridos em crianças que tenham idade inferior a 1 ano resultam em chances significativamente maiores de hospitalização do que em crianças de 5 a 9 anos completos de vida. A maior taxa de notificação foi para a vacina TETRA e a menor foi para a vacina VOP, com, respectivamente, 60,1 e 2,3 eventos para cada 100 mil aplicações. A vigilância passiva de EAPV mostrou-se útil para comparar a magnitude e as características particulares de eventos associados a cada uma das 8 vacinas em estudo.

**Palavras-chave:** Eventos Adversos Pós-Vacinação, Vacinas, Testes de Hipóteses, Regressão Logística.

## Abstract

The vaccination contributed to the effective control of many infectious diseases in recent decades, however, although remote, there is the possibility of adverse events occurring after the application.

This project has the general objective to analyze a database on adverse events following immunization (AEFI) in the states of the federation. Cases occurring between 2005 and 2010 in less than 10 years old Brazilian children were studied. Specifically, one can divide the study into four objectives: to compare the 8 vaccines belonging to child mandatory calendar of 2008 in Brazil regarding most prevalent events; to compare vaccines regarding age of the children who experienced the events; to evaluate AEFI regarding factors associated with chance of hospitalization of the child; estimate the mean of notification of AEFI as the vaccines applied.

To achieve the first objective, we applied descriptive measures of frequency and association inferences from the chi-square test of homogeneity and analysis of adjusted residuals. To achieve the second goal, we used Kruskal-Wallis and Dunn non-parametric tests. To achieve the third goal, we applied a logistic regression model for correlated data using generalized estimating equations (*GEE - logistic model*). To achieve the fourth goal, we used IBGE data to the total of vaccine applications, analyzing frequencies of events per 100.000 doses (reporting rate of events).

In total 47.105 AEFI were observed for the 8 mandatory vaccines, where each child has suffered at least one event. It was noted that the most significant positive associations were the tetravalent vaccine with hypotonic hyporesponsive episode events (HHE), convulsion and fever, the vaccine MMR and yellow fever with generalized rash event and BCG vaccination with enlarged lymph glands. The BCG vaccine was the largest negative association (protective) with HHE events and seizure. Adverse events that have occurred in children younger than 1 year result in significantly higher odds of hospitalization than children 5 to 9 years of life. The highest notification rate was for TETRA vaccine and the lowest was for OPV vaccine, with 60,1 and 2,3, respectively, events per 100.000 applications. Passive surveillance of AEFI was useful to compare the magnitude and the particular characteristics of events associated with each of the eight vaccines under study.

**Keywords:** Adverse Events Following Immunization, Vaccines, Hypothesis Tests, Logistic Regression.

# 1 Introdução

## 1.1 Importância Histórica da Vacinação

Desde as primeiras vacinações, em 1804, o Brasil acumulou mais de 200 anos de imunizações. Visando criar ações mais planejadas e sistematizadas, em 1973 foi criado o Programa Nacional de Imunizações (PNI), constituindo um marco histórico na saúde pública do país (Ministério da Saúde, 2003).

A vacinação contribuiu para o controle efetivo de inúmeras doenças infecciosas nas últimas décadas, com expressivo impacto na morbimortalidade infantil em nosso país e em escala mundial. É indiscutível o crescente sucesso dos programas de vacinação. Além de apresentar bom desempenho em termos de custo-efetividade, a vacinação apresenta vantagens significativas quando comparada a outros fármacos, tornando-a obrigatória nos programas de saúde pública (Waldman et al., 2011).

O sistema de imunizações nacional possibilitou uma série de avanços na área da saúde popular, como a erradicação da febre amarela (em 1942), da varíola (em 1942) e da poliomielite (em 1973). Após a criação do PNI ainda erradicou-se a poliomielite (em 1989), controlou-se o sarampo, a difteria, tétano e coqueluche. Entre os anos de 1990 e 2005 foram disponibilizadas no sistema único de saúde (SUS) vacinas que possibilitaram também o avanço no controle de infecções causadas pelo *Haemophilus Influenzae* tipo b, hepatite B, rubéola, caxumba e diarreia por rotavírus.

Hoje estão incorporadas ao PNI todas as vacinas consideradas de evidente custo-efetividade e custo-benefício para a saúde pública. Existe um calendário básico de vacinação válido para toda a população brasileira (Ministério da Saúde, 2003). Para cada faixa de idade do cidadão existe um calendário específico que é atualizado periodicamente.

## 1.2 Aspectos de Segurança

Como mostra Waldman et al. (2011), a preocupação com a segurança das vacinas e com a manutenção de elevados níveis de cobertura vacinal fez com que muitos países, com diferentes estruturas de serviços de saúde, criassem sistemas de vigilância de eventos adversos pós-vacinação (SVEAPV). O Brasil dispõe de um dos mais bem sucedidos programas de imunização e criou, em 1998, um SVEAPV passivo em âmbito nacional. Os sistemas de vigilância passivos caracterizam-se por ter como

fonte de informação a notificação espontânea, constituindo a forma mais antiga e frequentemente utilizada na análise sistemática de eventos adversos à saúde. Além disso, este tipo de vigilância apresenta menor custo e maior simplicidade, porém, ele tem a desvantagem de ser menos sensível, ou seja, é mais vulnerável à subnotificação. Portanto, o sistema de vigilância passivo acaba sendo menos representativo, apresentando maior dificuldade na padronização da definição de caso. Aspectos relacionados a notificação de novos EAPV através do SVEAPV estão disponíveis com mais detalhes na seção 1.5.

Vale lembrar que o desenvolvimento de uma nova vacina é extremamente laborioso e custoso, objetivando o maior grau possível de proteção (eficácia) com o menor número possível de eventos adversos (inocuidade). Este processo costuma levar oito anos ou mais, para cumprir as três fases recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (Ministério da Saúde, 2008).

No entanto, apesar da decrescente percepção de risco de doenças imunopreveníveis, aumentam os temores de eventos adversos pós-vacinação (EAPV). Isso possivelmente diminuiria a adesão à vacina, aumentando o risco do ressurgimento de doenças controladas (Fine e Chen, 1992).

### 1.3 Definição de Evento Adverso Pós-Vacinação

Entende-se por *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. Quando esta relação causal é confirmada, denomina-se uma reação adversa (Ministério da Saúde, 2008).

Ministério da Saúde (2008) ainda informa que a grande maioria dos eventos são locais e sistêmicos leves, por isso as ações de vigilância são voltadas para os eventos moderados e graves. Abaixo, são apresentadas as definições dos eventos quanto à intensidade:

#### 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.

## 1.4 Causas Associadas

Se os eventos forem realmente causados por uma vacina, o Ministério da Saúde (ver Ministério da Saúde, 2008) recomenda três pontos básicos a serem investigados:

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 e 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 e deficiência imunológica;
3. Fatores relacionados à administração: agulha e seringa, local de inoculação, via de inoculação (vacinação intradérmica, subcutânea ou intramuscular).

## 1.5 Aspectos da Notificação

As unidades notificantes da ocorrência de EAPV geralmente são as Unidades Básicas de Saúde, hospitalares de Pronto Atendimento ou qualquer Unidade de Saúde pública ou privada. Entretanto, apesar dos EAPV serem de notificação compulsória, vários artigos nacionais revelam que as notificações brasileiras são, em sua maioria, originadas de unidades básicas de saúde. Ressalta-se que cada indivíduo pode notificar mais de um evento adverso simultaneamente.

Quando há a identificação de um EAPV pelos profissionais da saúde, a notificação/investigação deve ser iniciada prontamente com ficha própria de EAPV (ver Quadro C.1) que deve ser preenchida e encaminhada à Vigilância Epidemiológica local ou municipal. O município, após análise, realiza as complementações necessárias e encaminha ao nível estadual. No nível estadual essas notificações são inseridas no Sistema de Informação de EAPV (SI-EAPV), ou seja, são enviadas para o nível nacional.

## 2 Justificativa e Objetivos do Estudo

### 2.1 Justificativa do Estudo

Levando em consideração a importância da vacinação para o controle de doenças graves presentes na história da humanidade como de agravo epidêmico, é necessário ter o correto entendimento dos eventos adversos comuns após a aplicação do imunobiológico. Além disto, como a vacinação tornou-se uma prática obrigatória para qualquer cidadão brasileiro, torna-se indispensável a confiabilidade relacionada aos mecanismos de produção e vigilância da imunização em território nacional. Deste modo, fica clara a importância de um estudo aprofundado dos EAPV, de modo a oferecer subsídios para a identificação de eventos comuns e dos grupos de risco.

Este trabalho teve como interesse a realização de um estudo com enfoque à análise estatística dos dados.

### 2.2 Objetivo Geral

Analisar um banco de dados a respeito de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) ocorridos nos estados da federação brasileira.

### 2.3 Objetivos Específicos

- a) Comparar as 8 vacinas pertencentes ao calendário básico de vacinação da criança quanto aos eventos adversos mais prevalentes. Além disto, verificar quais vacinas são mais associadas aos eventos EHH, convulsão, febre, exantema generalizado e linfonodos aumentados.
- b) Comparar as 8 vacinas presentes no estudo quanto à idade das crianças que sofreram os eventos adversos.
- c) Avaliar os EAPV quanto aos fatores associados à chance de hospitalização da criança.
- d) Calcular a taxa de eventos adversos notificados a cada 100 mil aplicações para cada vacina aplicada anteriormente. Verificar os estados da federação brasileira com as maiores taxas de notificação.

## 3 Conceitos Básicos e Noções Preliminares

Neste capítulo são apresentados os conceitos básicos para um bom entendimento do trabalho. Apresentamos a descrição do banco de dados e os métodos estatísticos utilizados para a descrição e análise dos dados provenientes do estudo observacional.

### 3.1 Descrição da População-Alvo do Estudo

A população-alvo do estudo são crianças brasileiras menores do que 10 anos de idade que receberam a aplicação de algum dos 8 imunobiológicos incluídos na pesquisa.

Em 2005, a população brasileira estimada de indivíduos menores do que 10 anos de idade era de 35.809.635 crianças (IBGE, 2014). Neste mesmo ano, o total de doses aplicadas das 8 vacinas do estudo para indivíduos nesta faixa etária foi de 51.699.137 aplicações (DATASUS, 2014).

### 3.2 Vacinas Analisadas

O presente trabalho estuda os eventos adversos ocorridos após as seguintes vacinas:

1. Vacina contra difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Tetraivalente - TETRA - DTP + Hib - três doses);
2. Vacina tríplice bacteriana, reforço a TETRA, prevenindo a difteria, tétano e coqueluche (DTP - duas doses reforço).
3. Vacina contra formas graves de tuberculose (BCG - dose única);
4. Vacina oral contra poliomielite (VOP - três doses mais um reforço);
5. Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR - duas doses);
6. Vacina oral contra diarreia por rotavírus (VORH - duas doses);
7. Vacina contra hepatite B (HB - três doses);
8. Vacina contra febre amarela (FA - uma dose a cada dez anos);

### 3.3 Variáveis Analisadas

Estão presentes no estudo as seguintes variáveis referentes às crianças que sofreram o(s) EAPV:

- Idade: é composta por 3 categorias, 5 a 9 anos (categoria de referência na regressão logística), 1 a 4 anos e menores do que 1 ano;
- Sexo: é composto por 2 categorias, Feminino (categoria de referência na regressão logística) e Masculino ;
- Estado da Notificação: é composto por 27 categorias;
- Ano de Notificação: é composto por 6 categorias, a saber, os anos 2005, 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010;
- Tipo de Vacina(s): é composto por 8 categorias (categoria de referência é a TETRA);
- Tipos de EAPV: é composto por 73 categorias possíveis;
- Hospitalização: é composta por 2 categorias, sim ou não (categoria de referência, sendo esta a variável resposta da regressão logística);
- Dose Vacinal: é composta por 5 categorias, a saber 2<sup>a</sup> Reforço (categoria de referência), 1<sup>a</sup> Reforço, 3<sup>a</sup> Dose, 2<sup>a</sup> Dose e 1<sup>a</sup> Dose.

### 3.4 Fonte de Dados

O banco de dados é formado por um material cedido pelo Dr. José Garrofe Dórea, professor da Universidade de Brasília, e é parte de um estudo prolongado do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SVEAPV) brasileiro. Temos disponíveis fichas de eventos notificados no período dos anos de 2005 até 2010.

Para obter as informações dos números de doses aplicadas e coberturas vacinais foram importados os dados oficiais do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS, 2014). Para dados populacionais foram utilizados os dados do IBGE disponíveis no portal da saúde DATASUS (IBGE, 2014).

### 3.5 Ajuste do Banco de Dados

Foram excluídos os dados referentes a eventos ocorridos em indivíduos com idade maior ou igual a 10 anos ou com idade não informada.

O SVEAPV fornece e atualiza conforme a necessidade uma lista de eventos que tenta contemplar todas as possibilidades de reações adversas após a vacinação. Esta lista, no período do estudo, contém um total de 73 tipos de EAPV (ver Quadro C.2

nos Anexos). Deste modo, um caso adverso pode ser definido como um indivíduo que sofreu um conjunto de um ou mais eventos ocorridos após a aplicação de um ou mais imunobiológicos.

É comum ser registrado um evento adverso em cada linha do banco de dados, mesmo que tenha ocorrido mais de um evento após a mesma vacina. Muitas vezes o caso é atualizado simplesmente inserindo o novo evento ocorrido na base de dados. No banco de dados em estudo neste trabalho, para corrigir possíveis duplicações, optou-se por unir todos os eventos adversos ocorridos com uma criança, naquele período, na mesma linha.

Para a identificação de cada paciente, foi utilizada uma variável de identificação de cada indivíduo, denominada “ID”, que varia de 1 até o número total de crianças presentes no banco. Houveram situações de crianças que sofreram mais de um caso adverso ao longo do período. Porém, comparado ao total de crianças que sofreram EAPV, não são muitas as acometidas mais de uma vez (201 crianças repetidas para um total de 36.742 presentes).

Depois disto, a base de dados foi estruturada de modo que cada linha fosse referente a uma criança que sofreu um caso adverso, contendo 1 ou mais EAPV por linha. Definimos que se temos eventos ocorridos para a mesma criança em um período de 7 dias, estes eventos fazem parte do mesmo caso adverso, devendo estar na mesma linha. Logo, o número de linhas do banco de dados agora é igual ao total de casos adversos observados entre os anos de 2005 e 2010. Dessa forma foi possível eliminar uma série de casos duplos devido a atualização da notificação.

Criamos a variável  $TEMPO[i, j]$ , que é o  $j$ -ésimo caso adverso da criança com  $ID = i$ . Definimos anteriormente que caso adverso é um conjunto de eventos adversos ocorridos após a aplicação vacinal. Logo, TEMPO varia de 1 até  $k$ , onde  $k$  é o total de notificações de casos adversos de um mesmo indivíduo.

Para evitar a duplicação de dados, foram agrupados em uma mesma linha do banco de dados, as informações referentes a cada caso, contendo o conjunto de eventos ocorridos na criança. Deste modo, é reduzida a probabilidade de duplicação de notificação de eventos.

### 3.6 Delineamento da Pesquisa

Este projeto é um estudo transversal e analisa os EAPV ocorridos no território brasileiro. Como não existe o acompanhamento do paciente, não há como saber se o indivíduo já apresentava o evento adverso no início do estudo. Desta forma, caracteriza-se como sendo um estudo transversal, onde a medida de associação é a prevalência.

### 3.7 Análise dos Dados

Utilizamos o software estatístico R (versão 2.13) para o ajuste e análise estatística da base de dados. Foi feita a realização dos testes de Qui-quadrado e cálculo dos

Resíduos Ajustados, além da aplicação do teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas pelo teste de Dunn. Ainda utilizamos o R para a compilação dos modelos de regressão logística não condicional e para dados correlacionados (com *generalized estimating equations - GEE*). Para os testes de Dunn e a aplicação dos modelos *GEE* logístico utilizamos respectivamente os pacotes *pgirmess* e *gee*. Para a construção das figuras e tabelas utilizou-se o software microsoft excel (versão 2007). O trabalho foi compilado no editor de textos científicos LATEX.

Dividiremos a análise dos dados em quatro partes. Cada uma delas tem como alvo satisfazer um dos objetivos descritos abaixo:

#### **Objetivo a)**

O primeiro objetivo do estudo é analisar associações entre vacinas e eventos adversos mais frequentes. Serão verificados os 10 eventos mais frequentes, além da faixa etária mais acometida destes eventos após cada vacina. Por serem o foco do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SVEAPV), os eventos graves e moderados serão abordados com maior ênfase, pois eles são de notificação obrigatória nos postos de saúde e qualquer centro hospitalar (veja Ministério da Saúde, 2008).

Foram apresentadas medidas descritivas de porcentagem para fornecer as proporções dos 10 eventos mais frequentes ocorridos após uma única aplicação de cada vacina. Como o objetivo é estimar a associação entre os eventos ocorridos e os imunobiológicos aplicados anteriormente, optou-se por considerar somente os eventos adversos ocorridos após um tipo de vacina.

As vacinas foram comparadas quanto à prevalência de alguns tipos de eventos adversos destacados através do teste do qui-quadrado de homogeneidade (EHH, convulsão, febre, exantema generalizado e linfonodos aumentados). Para descobrir qual evento está mais associado a um imunobiológico específico, utilizou-se medidas baseadas em resíduos ajustados.

#### **Objetivo b)**

Para comparar as vacinas quanto à idade das crianças acometidas de eventos adversos utilizamos medidas de porcentagem e uma abordagem baseada no teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para comparações de medianas. Para verificar quais os imunobiológicos representam pacientes com idades significativamente superiores, em mediana, ao restante dos compostos vacinais, realizamos comparações múltiplas através do teste de Dunn.

#### **Objetivo c)**

Neste objetivo desejamos avaliar os eventos adversos pós-vacinação quanto aos fatores associados à chance de hospitalização da criança. Para atingir este objetivo, consideramos a abordagem baseada em um modelo linear generalizado para resposta binária, ou seja, uma regressão logística. Como verificamos alguns casos de EAPV ocorridos em momentos distintos para o mesmo indivíduo, a estrutura de independência pressuposta é violada, havendo a necessidade da adequação da matriz de covariâncias intra-sujeito, de modo a obter-se estimativas consistentes.

#### **Objetivo d)**

Para satisfazer este objetivo analisamos as taxas de eventos adversos ocorridos após a aplicação de cada vacina, simultaneamente ou não à outra aplicação vacinal. São verificadas as taxas de notificações de eventos adversos por 100 mil aplicações após

cada vacina e cada estado da federação brasileira.

### 3.8 Teste de Hipóteses Qui-Quadrado de Homogeneidade

Quando os dados consistem de frequências em categorias discretas (nominal ou categórica ou, algumas vezes, ordinal), o teste *qui-quadrado* pode ser usado para se chegar à significância de diferenças entre  $k$  grupos independentes (Siegel e Castellan, 2006). Em outras palavras, o objetivo dos testes estatísticos de qui-quadrado é comparar um conjunto de frequências observadas com um conjunto de frequências esperadas segundo determinada hipótese. As frequências observadas são as observações da variável categórica e as hipóteses consideradas são:

1. A distribuição de probabilidades da variável qualitativa  $X$  é  $\mathbb{P}(X = x)$  (uma distribuição de probabilidades completamente especificada).
2. A distribuição de probabilidades da variável  $X$  é a mesma para  $k$  populações.
3. As variáveis qualitativas  $X$  e  $Y$  são independentes.

Os valores das frequências esperadas dependem da hipótese a ser testada. São estas diferenças que originam os três tipos de teste qui-quadrado existentes: o teste qui-quadrado de aderência (testa a primeira hipótese citada acima), o teste qui-quadrado de homogeneidade (testa a segunda hipótese citada acima) e o teste qui-quadrado de independência (testa a terceira hipótese citada acima).

A hipótese dada no item 2 acima pode ser testada via teste qui-quadrado de homogeneidade, e é o teste que realizamos no conjunto de dados estudado. O objetivo é verificar se há homogeneidade entre as vacinas quanto à distribuição dos eventos adversos. Em outras palavras, verificamos se a probabilidade de notificação de determinados tipos de eventos adversos são similares entre as 8 vacinas estudadas. Se houver diferença, realiza-se uma complementação na análise para determinar que tipos de imunobiológicos são mais associados a que tipos de eventos.

Siegel e Castellan (2006) mostra que para aplicar o teste qui-quadrado, primeiro organizamos as frequências em uma tabela  $L \times C$  onde os dados em cada coluna são as frequências de cada uma das respostas categóricas para cada um dos  $k$  diferentes grupos. Este livro define a hipótese nula do teste qui-quadrado de homogeneidade como sendo de que as  $k$  amostras de frequências tenham vindo de uma mesma população ou de populações idênticas. Já Daniel (1990) define a hipótese nula como sendo de que as  $k$  populações são homogêneas quanto a variável categórica analisada.

Em termos estatísticos, as hipóteses do teste são dadas por

$$H_0: \mathbb{P}(X_A = x_1) = \mathbb{P}(X_B = x_1) = \cdots = \mathbb{P}(X_K = x_1), \mathbb{P}(X_A = x_2) = \mathbb{P}(X_B = x_2) = \cdots = \mathbb{P}(X_K = x_2), \cdots, \mathbb{P}(X_A = x_G) = \mathbb{P}(X_B = x_G) = \cdots = \mathbb{P}(X_K = x_G).$$

$H_1$ : pelo menos uma das igualdades acima não é verdadeira,

onde  $\mathbb{P}(X_i = x_j)$  indica a probabilidade da variável categórica  $X$  na população  $i$  ser igual a  $x_j$ .

**Estatística do Teste:**

$$E_{calc} = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^C \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}, \quad (3.1)$$

onde  $O_{ij}$  representa o número de casos observados na linha  $i$  e coluna  $j$ ,  $E_{ij}$  é o número de casos esperados na linha  $i$  e coluna  $j$ , sob a hipótese nula ( $H_0$ ). Quando a hipótese nula é verdadeira,  $E_{calc}$  é aproximadamente distribuída pela  $\chi^2$  com  $(TL_i - 1)(TC_j - 1)$  graus de liberdade ( $gl$ ), onde  $TL_i$  representa o total da frequência observada para a  $i$ -ésima linha ( $i$ -ésima população) e  $TC_j$  representa o total da frequência observada para a  $j$ -ésima coluna ( $j$ -ésima categoria de  $X$ ).

### 3.9 Análise dos Resíduos Ajustados

A análise de resíduos é uma complementação do teste qui-quadrado que é recomendável sempre que a hipótese  $H_0$  for rejeitada. Deve-se realizar a análise de resíduos para detectar onde estão as diferenças significativas, auxiliando na interpretação dos resultados. Para complementar o teste qui-quadrado de homogeneidade a ideia básica é realizar um teste de hipóteses para cada casela da tabela de contingência. As hipóteses a serem testadas são  $H_0: O_{ij} = E_{ij}$  versus  $H_1: O_{ij} \neq E_{ij}$ .

O primeiro passo é calcular o resíduo padronizado ( $R_p$ ) para cada casela, dado por

$$R_p(ij) = \frac{O_{ij} - E_{ij}}{\sqrt{E_{ij}}}, \quad (3.2)$$

onde  $O_{ij}$  representa a  $j$ -ésima frequência observada para a  $i$ -ésima população e  $E_{ij}$  representa a  $j$ -ésima frequência esperada para a  $i$ -ésima população.

A seguir, cada resíduo deve ser corrigido, passando a denominar-se *resíduo ajustado* ( $R_{ajust}$ ), que é definido por

$$R_{ajust}(ij) = \frac{R_p(ij)}{\sqrt{(1 - \frac{TC_j}{TG})(1 - \frac{TL_i}{TG})}}, \quad (3.3)$$

onde  $TC_j$  representa o total da frequência observada para a  $j$ -ésima coluna (categoria de  $X$ ),  $TL_i$  representa o total da frequência observada para a  $i$ -ésima linha ( $i$ -ésima população) e  $R_p(ij)$  representa o valor dado em (3.2) para a  $i$ -ésima linha (população) e  $j$ -ésima coluna ( $j$ -ésima categoria de  $X$ ).

Como resultado sabe-se que, sob  $H_0$ ,  $R_{ajust} \sim \mathcal{N}(0, 1)$ . Para um estudo mais detalhado veja Siegel e Castellan (2006), páginas 220-234, e Agresti (2007), páginas 32-40.

Foi utilizado o teste qui-quadrado para testar se há homogeneidade entre as vacinas com relação à probabilidade de notificação dos eventos episódio hipotônico

hiporresponsivo, convulsão, febre, exantema generalizado e aumento dos gânglios linfáticos.

### 3.10 Teste de Hipóteses Kruskal-Wallis

Como mostra Daniel (1990), o teste de Kruskal-Wallis é utilizado para comparar  $k$  populações independentes em relação a uma variável de interesse contínua com escala de medida no mínimo ordinal. Sabe-se que valores amostrais quase que invariavelmente diferem entre si; o problema é decidir se as diferenças amostrais encontradas significam diferenças efetivas entre as populações, ou se representam apenas variações casuais, que podem ser esperadas entre amostras aleatórias de uma mesma população. É o teste não-paramétrico mais utilizado como alternativa à análise de variância paramétrica (ANOVA).

Utilizaremos este teste para determinar se existem diferenças entre as vacinas quanto à distribuição da idade das crianças que sofreram os eventos adversos, ou seja, determinar se existem diferenças na idade entre as 8 populações de vacinas. As hipóteses de interesse são

$H_0$ : não existe diferença com relação a variável  $X$  nas  $k = 8$  populações;

$H_1$ : pelo menos uma população apresenta diferença para a variável  $X$ ,

onde  $X$  é a variável que representa a idade das crianças. Daniel (1990) define as hipóteses de pesquisa como sendo

$H_0$ : as funções de distribuição das  $k = 8$  populações são idênticas;

$H_1$ : as  $k = 8$  populações não têm todas a mesma mediana.

#### Estatística do Teste:

Supondo que todas as observações fazem parte de uma só amostra, e baseada na atribuição de postos para cada observação, a estatística do teste proposto é dada por

$$E_{calc} = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{k=1}^K \frac{R_k^2}{n_k} - 3(N+1), \quad (3.4)$$

onde  $R_k$  é a soma dos postos da  $k$ -ésima amostra ( $k = 1, \dots, K$ ),  $n_k$  é o tamanho da  $k$ -ésima amostra e  $N = n_1 + \dots + n_K$ . No presente estudo,  $K$  é o total de vacinas estudadas, portanto, igual a oito.

#### Fator de Correção para Empates:

A estatística  $E_{calc}$  é uma variável que assume somente valores discretos, pois é construída supondo não haver empates (visto que se está observando uma variável contínua - idade). Porém, na prática, é comum observar empates (variáveis contínuas, na prática, são observadas discretamente). Então, no caso de existirem

empates, ajusta-se o valor da estatística  $E_{calc}$  aplicando um fator de correção. Note que o fator de correção aumenta o valor desta estatística.

$$E_{corrigido} = \frac{E_{calc}}{1 - \frac{\sum_{j=1}^J T}{N^3 - N}}, \quad (3.5)$$

onde  $T = u^3 - u$ , sendo  $u$  a quantidade de observações empatadas para o  $i$ -ésimo empate da variável  $X$  e  $J$  é o total de informações com pelo menos um empate em  $X$ .

Sob  $H_0$ , a estatística do teste ( $E_{calc}$ ) é distribuída aproximadamente como  $\chi^2$  com  $gl = k - 1$ , onde  $k$  é o total de grupos comparados.

### 3.11 Teste de Dunn para Comparações Múltiplas

Quando a hipótese  $H_0$  do teste de Kruskal-Wallis é rejeitada em uma análise envolvendo três ou mais populações a conclusão é de que existem evidências significativas de que pelo menos uma das populações difere das demais. Para testar qual ou quais das amostras diferem significativamente das demais, utilizam-se os chamados testes de comparações múltiplas. Os testes de comparações múltiplas comparam todas as amostras entre si através de testes de hipóteses duas a duas nas populações. A vantagem destes testes em relação aos testes usuais para duas amostras é que os testes de comparações múltiplas ajustam a significância ( $\alpha$ ) de cada teste para que o  $\alpha$  global não ultrapasse a probabilidade de erro tipo I estabelecida (aqui será de 5%). Um teste muito usado para estes fins é o teste de Dunn para comparações múltiplas.

O teste de Dunn é aplicado sobre os postos médios nas amostras. No presente estudo, utilizamos este teste para comparar as vacinas duas a duas quanto à idade das crianças que sofreram os eventos adversos, em termos da mediana da distribuição da idade das crianças.

#### Procedimento do Teste:

1. Ordenam-se as amostras de acordo com seus postos médios ( $\bar{R}_k$ ).
2. Calculam-se as diferenças entre os postos médios para cada par de amostras.
3. Para cada par de amostras  $A$  e  $B$ , calcula-se a estatística de Dunn, dada por

$$Q = \frac{\bar{R}_A - \bar{R}_B}{EP}, \quad (3.6)$$

onde  $EP$  é o erro padrão da estatística ( $\bar{R}_A - \bar{R}_B$ ) dado por

$$EP = \sqrt{\frac{N(N+1)}{12} \left( \frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}, \quad (3.7)$$

com  $n_A$  e  $n_B$  tamanhos das duas amostras que estão sendo comparadas e  $N$  o tamanho amostral total.

4. Se houver empate é feita uma correção no  $EP$  dada por

$$EP = \sqrt{\frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum_{j=1}^J T}{12(N-1)} \left( \frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}, \quad (3.8)$$

onde  $T = u^3 - u$ , sendo  $u$  a quantidade de observações empatadas para o  $j$ -ésimo empate da variável  $X$  e  $J$  o total de informações com pelo menos um empate em  $X$ .

5. Verificam-se quais diferenças são significativas dividindo-se o nível de significância adotado ( $\alpha$ ) por  $k(k-1)$ , onde  $k$  é o número de grupos comparados. Suponha que a nova significância seja denotada por  $\alpha_2$ . Desta forma, a distribuição da estatística de Dunn mencionada acima é, sob  $H_0$ , normal com média 0 e variância 1. Assim, nas comparações, utiliza-se o  $\alpha_2$  para descobrir quais diferenças são significativas.

### 3.12 Regressão Logística

Os métodos de regressão tornaram-se um componente importante na análise de dados quando o objetivo é descrever o relacionamento entre uma variável resposta e uma ou mais variáveis explicativas. Em particular, a utilização da técnica de regressão logística é adequada em muitas situações, pois permite estudar o efeito de uma ou mais variáveis independentes ( $X_1, \dots, X_p$ ), categóricas ou métricas, sobre uma variável dependente ( $Y$ ) dicotômica, representando a presença ( $Y = 1$ ) ou ausência ( $Y = 0$ ) de uma característica específica (Hosmer e Lemeshow, 2000).

Para investigar a associação entre a taxa de hospitalização dos EAPV e as exposições de interesse consideramos a regressão logística não condicional para a estimativa de razões de chances (do inglês *odds ratio*, denotado aqui por  $OR$ ). Mais especificamente, o modelo é definido como descrito a seguir.

Seja  $\mathbb{E}(Y|\mathbf{X}) = \mathbb{P}(Y = 1|\mathbf{X})$  a probabilidade de um indivíduo que sofreu EAPV com preditores  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_p)'$  vir a ter o desfecho  $Y = 1$  (hospitalização). Pelo modelo de regressão logística,  $\mathbb{P}(Y = 1|\mathbf{X})$  é dada por

$$\mathbb{P}(Y = 1|\mathbf{X}) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p}} := \pi(\mathbf{X}). \quad (3.9)$$

Ou, de forma equivalente,

$$\mathbb{P}(Y = 1|\mathbf{X}) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)}}.$$

Observamos ainda que, dado  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_p)'$ , a probabilidade do indivíduo não sofrer hospitalização é obtida através da relação  $\mathbb{P}(Y = 0|\mathbf{X}) = 1 - \mathbb{P}(Y = 1|\mathbf{X})$ .

Na Tabela A.1 (ver Apêndice A) apresentamos um exemplo do cálculo de  $\pi(\cdot)$ . Para esse exemplo consideramos uma única variável preditora  $X$ . No entanto, o cálculo para o caso  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_p)'$  é análogo. Para o exemplo apresentado na

Tabela A.1 assumimos que  $Y$  (variável dependente) e  $X$  (variável independente) são variáveis dicotômicas.

Da expressão (3.9) segue que

$$\ln \left( \frac{\pi(\mathbf{X})}{1 - \pi(\mathbf{X})} \right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \cdots + \beta_p X_p,$$

ou, de forma equivalente,

$$\frac{\pi(\mathbf{X})}{1 - \pi(\mathbf{X})} = e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \cdots + \beta_p X_p},$$

onde  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_p)'$  é o vetor das variáveis preditoras e  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)'$  são seus respectivos coeficientes.

A chance (*odds*) de ocorrência de um desfecho (no caso, hospitalização após EAPV) é a probabilidade de ocorrência deste desfecho dividida pela probabilidade de não ocorrência do mesmo desfecho.

As razões de chances de  $\mathbf{X} = \mathbf{a}$  versus  $\mathbf{X} = \mathbf{b}$  são determinadas pela relação

$$OR = \frac{e^{g(\mathbf{a})}}{e^{g(\mathbf{b})}}, \quad \text{onde} \quad g(\cdot) := \ln \left( \frac{\pi(\cdot)}{1 - \pi(\cdot)} \right).$$

A transformação  $g(\cdot)$  é denominada *logit*. O valor  $OR = 1$  indica que a condição ou desfecho sob estudo (no caso  $Y = 1$  representa hospitalização após um ou mais EAPV) tem a mesma chance de ocorrer em ambos os casos  $\mathbf{X} = \mathbf{a}$  ou  $\mathbf{X} = \mathbf{b}$ . Quando  $OR > 1$ , a condição ou evento sob estudo tem maior chance de ocorrer para  $\mathbf{X} = \mathbf{a}$  do que para  $\mathbf{X} = \mathbf{b}$ . Finalmente, se  $OR < 1$  a chance é menor para  $\mathbf{X} = \mathbf{a}$  do que para  $\mathbf{X} = \mathbf{b}$ .

Foram implementados modelos univariados e multivariados. Nos modelos univariados analisamos a razão de chances de hospitalização de grupos quanto a categoria de referência de cada variável. No modelo multivariado realizamos as mesmas análises, porém considerando os efeitos das demais variáveis presentes (ver Tabela A.11).

### 3.13 Regressão Logística para Dados Correlacionados

No banco de dados deste estudo, observou-se que haviam algumas linhas correspondentes a duas ou mais observações para um mesmo indivíduo, em ocasiões distintas. Esse fato caracteriza a violação da estrutura de independência dos dados imposta pelo modelo de regressão. Sendo assim, considerou-se uma segunda abordagem para a análise da chance de hospitalização, sendo ela a metodologia de equações de estimação generalizadas (em inglês, *generalized estimating equations* e denotado aqui por *GEE*). A diferença básica dessa metodologia para a da regressão logística não condicional é o fato que a *GEE* incorpora a estrutura de correlação no nível de indivíduo para a estimação dos parâmetros. Já a regressão logística não condicional assume que os casos (linhas) no banco de dados são observações independentes. No que segue, descrevemos a ideia básica do método e comparamos com a regressão logística não condicional.

Para a metodologia *GEE* assume-se que no banco de dados existam  $m$  sub-grupos (*clusters*) sendo que o  $i$ -ésimo grupo possui  $n_i$  observações, para  $i \in \{1, \dots, m\}$ . Para o  $i$ -ésimo cluster, com  $i \in \{1, \dots, m\}$ , denota-se por

- $Y_{ij}$  a  $j$ -ésima observação da variável dependente;
- $\mathbf{X}_{ij}$  o vetor  $(1, X_{1ij}, \dots, X_{pij})'$ , onde  $X_{1ij}, \dots, X_{pij}$  são as  $j$ -ésimas observações das variáveis independentes;
- $\mathbf{A}_i$  a matriz diagonal de tamanho  $n_i \times n_i$ , definida por

$$\mathbf{A}_i = \text{diag} [\pi(\mathbf{X}_{ij})(1 - \pi(\mathbf{X}_{ij}))], \quad (3.10)$$

onde  $\pi(\mathbf{X}_{ij}) = \frac{e^{\mathbf{X}'_{ij}\beta}}{1 + e^{\mathbf{X}'_{ij}\beta}}$  e  $\beta = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)'$ ;

- $\mathbf{R}_i(\rho)$  a matriz de correlação entre observações, com tamanho  $n_i \times n_i$ . Quando esta matriz é permutável, ou seja, as correlações entre os tempos são iguais dentro de cada sujeito, ela é definida por

$$\mathbf{R}_i(\rho) = \begin{bmatrix} 1 & \rho & \cdots & \rho \\ \rho & 1 & \cdots & \rho \\ \vdots & \ddots & \ddots & \\ \rho & \rho & \cdots & 1 \end{bmatrix}, \quad \text{para } 0 \leq \rho \leq 1. \quad (3.11)$$

Dessa forma, a matriz de covariância para o  $i$ -ésimo cluster é dada por  $\mathbf{V}_i = \mathbf{A}_i^{0.5} \mathbf{R}_i \mathbf{A}_i^{0.5}$ , onde  $\mathbf{A}_i^{0.5}$  é a matriz diagonal cujos elementos são a raiz quadrada dos elementos da matriz  $\mathbf{A}_i$  definida em (3.10). Então, o estimador  $\hat{\beta}$  para  $\beta$  satisfaz a seguinte equação

$$\sum_{i=1}^m \mathbf{D}'_i \mathbf{V}_i \mathbf{S}_i = \mathbf{0}, \quad (3.12)$$

onde  $\mathbf{D}'_i = \mathbf{X}'_{ij} \mathbf{A}_i$  e  $\mathbf{S}_i = (s_{i1}, \dots, s_{im})'$  é o vetor de tamanho  $m$  cuja  $j$ -ésima entrada é da forma  $s_{ij} = Y_{ij} - \pi(\mathbf{X}_{ij})$ , para cada  $i \in \{1, \dots, m\}$ .

Mostra-se que, quando  $\rho = 0$  em (3.11), a equação (3.12) coincide com a expressão do log-verossimilhança da regressão logística não condicional (para um estudo mais detalhado veja Hosmer e Lemeshow, 2000, páginas 312-316).

Foram implementados modelos univariados e multivariados. Nos modelos univariados analisamos a razão de chances de hospitalização de grupos quanto a categoria de referência de cada variável. No modelo multivariado realizamos as mesmas análises, porém considerando os efeitos das demais variáveis presentes (ver Tabela A.12).

## 4 Resultados e Comentários

Foram notificados 47.105 eventos adversos após a aplicação das vacinas BCG, HB, TETRA, VOP, VORH, FA, SRC e DTP, de forma simultânea ou não, em crianças brasileiras menores do que 10 anos de idade. Considerando que um caso adverso é um indivíduo que sofreu um conjunto de eventos adversos ocorridos após alguma aplicação vacinal, obteve-se um total de 36.953 casos adversos referentes a 36.742 crianças, ou seja, 201 (36.953 – 36.742) casos adversos ocorreram em crianças que já tinham sofrido outro(s) EAPV quando eram mais jovens. Logo, obteve-se uma média de 1,28 (47.105/36.742) eventos por criança.

A Tabela 4.1 mostra o total de EAPV ocorridos após cada uma das vacinas estudadas. Muitos dos EAPV notificados ocorrem após a aplicação de mais de uma vacina simultaneamente. Desta forma, a coluna *CI* informa o total de eventos notificados associados a cada imunobiológico, podendo ter associação com mais de um tipo de vacina. Enquanto que a coluna *SI* indica o percentual dos eventos que ocorreram após a aplicação da vacina de forma isolada sobre todas as notificações relacionadas a cada imunobiológico. Por exemplo, na Tabela 4.1 o resultado de 407 eventos ocorridos após a aplicação da vacina VOP sozinha indica somente 21,6 % do total de eventos relacionados a esta vacina (407/1.881). O total de 47.105 EAPV contempla todos os casos da coluna *CI*. Os eventos presentes nesta coluna, e não presentes na coluna *SI*, ocorreram do fato que um ou mais EAPV foram decorridos do uso de mais do que uma das vacinas em estudo. Logo, o mesmo evento é contabilizado em mais de uma linha da Tabela 4.1 nestes casos.

Optou-se por utilizar somente os totais ocorridos após a aplicação única das vacinas (coluna *SI*) para a análise descritiva dos 10 eventos mais frequentes, análise de associação de alguns eventos com a vacina relacionada e para a análise de diferenças entre as vacinas quanto à distribuição da idade das crianças. Desta forma, garante-se que não foi outra vacina que realmente ocasionou a reação adversa. Os totais após aplicação de uma ou mais vacinas (coluna *CI*) foram utilizados para a modelagem da chance de hospitalização após os EAPV.

As Tabelas A.2 até a A.9 apresentam os 10 eventos mais frequentes após a aplicação única de cada vacina por faixa de idade da criança, incluindo as percentagens de cada evento em cada faixa de idade. As faixas de idade foram divididas em três, de acordo com o esquema vacinal, isto é, menores do que 1 ano, 1 a 4 anos e 5 a 9 anos.

**Tabela 4.1:** Total de eventos adversos pós-vacinação, considerando com interação (CI) e sem interação (SI) com outras vacinas.

Vacina	Total de Eventos Adversos		
	SI	CI	SI/CI (%)
TETRA	30315	32362	93,7
DTP	6405	6840	93,6
BCG	3501	3595	97,4
VOP	407	1881	21,6
SCR	1284	1567	81,9
VORH	700	1620	43,2
HB	934	1513	61,7
FA	886	1009	87,8

**Nota:** A coluna *SI* apresenta os eventos ocorridos após a aplicação de uma única vacina.

A vacina tetravalente foi a que apresentou maior número de notificações, com 30.315 eventos ocorridos após sua aplicação única (ver Tabela 4.1). Conforme a Tabela A.2, os 10 eventos mais notificados correspondem a 90,24% (27.357) do total, e dentre eles o mais reportado foi o “episódio hipotônico hiporresponsivo” (denotado por EHH), responsável por 33,32% (9115) dos eventos. A faixa etária de menores que 1 ano de idade foi responsável por 90,57% destes eventos.

A Tabela A.3 mostra os 10 eventos mais notificados após a aplicação única da vacina DTP, que correspondem a 85,70% (5489) do total. Dentre eles o mais reportado foi “dor, rubor e calor” (reação local), sendo responsável por 23,81% (1307) dos eventos. Os EAPV-DTP mais frequentes ocorrem geralmente em crianças com faixa etária na classe de 1 a 4 anos, com 70,41% (3865) dos eventos.

A vacina BCG foi responsável por 3501 eventos adversos quando aplicada isoladamente de outras vacinas, correspondendo a 97,4% de todas reações possivelmente associadas a ela. A Tabela A.4 mostra os 10 eventos mais notificados após a aplicação única da vacina BCG, correspondendo a 92% (3222) do total. Dentre eles, o mais notificado foi “linfadenomegalia não supurada”, com 24,46% (788) dos eventos. Os EAPV-BCG mais frequentes ocorrem, em sua maioria, em crianças menores do que 1 ano de idade, compreendendo 72,16% (2846) das notificações.

Estão presentes no estudo duas vacinas de aplicação por via oral, VOP e VORH, sendo as seis restantes injetáveis. A VOP aplicada isoladamente resultou em 21,6% (407) dos eventos. A Tabela A.5 mostra que os 2 eventos mais associados a este imunobiológico são denotados pelas categorias “outros eventos graves ou inusitados” e “exantema generalizado”, com, respectivamente, 19,25% (61) e 15,77% (50) eventos. Dentre os 10 EAPV-VOP mais frequentes observou-se que a maioria ocorreram em crianças na faixa etária de 1 a 4 anos, com 58,04% (184) eventos nesta faixa e 131 eventos em menores de 1 ano, representando 41,32% do total.

A Tabela A.6 mostra os 10 eventos mais notificados após a aplicação única da vacina tríplice viral (SCR), que correspondem a 86,76% (1114) do total. Dentre eles

o mais reportado foi “exantema generalizado”, com 41,47% (462) dos eventos. Os EAPV-SCR ocorreram, em sua maioria, em crianças com idade de 1 a 4 anos, com 84,56% (942) das notificações.

A vacina oral contra diarreia por rotavírus humano (VORH) é a segunda vacina de aplicação oral estudada. Quando aplicada de forma isolada das demais, os 10 eventos adversos mais frequentes relacionados a ela compreenderam 53,12% (682) notificações do total. Conforme a Tabela A.7, o tipo de evento com maior número de notificações foi “outros eventos graves ou inusitados”, com 48,68% (332) do total, seguido por “invaginação intestinal”, com 25,95% (177) das notificações. Os EAPV-VORH ocorreram, em sua grande maioria, em crianças menores do que 1 ano de idade, correspondendo à 98,53% (672) do total de eventos.

A Tabela A.8 mostra os 10 eventos mais notificados relacionados a aplicação única da vacina HB, que correspondem a 79,98% (747) do total. Dentre eles o mais reportado foi “abscesso local quente”, com 28,32% (219) dos eventos. Os EAPV-HB ocorreram, em sua maioria, em crianças com idade inferior a 1 ano, com 96,25% (719) das notificações.

Para a aplicação da vacina FA isolada das demais, os 10 eventos mais frequentes somam 81,83% (725) das notificações. Conforme a Tabela A.9, destes, o que mais ocorreu foi “exantema generalizado”, com 24,41% (177) dos eventos. A maioria dos EAPV-FA aconteceram em crianças menores do que 1 ano de idade, com 70,34% (510) do total.

A Figura B.1 (ver Apêndice B) mostra o total de EAPV ocorridos para cada faixa etária das crianças para as oito vacinas e durante o período em estudo. Nota-se que 75% dos eventos são ocorridos em indivíduos menores do que 1 ano de idade (35.393/47.105).

Baseando-se nos resíduos ajustados é possível ter uma ideia das associações mais significativas, tanto positivamente, quanto negativamente. A Tabela A.10 mostra os resíduos ajustados para estimativas de associação de vacinas com eventos adversos. Notou-se que, dentre os eventos destacados, as associações positivas mais significativas foram a da vacina tetravalente com os eventos episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH), febre sem convulsão, convulsão afebril e febril. Com relação aos outros eventos destacados, as vacinas contra tríplice viral e contra febre amarela mostraram-se associadas ao exantema generalizado e a vacina BCG com aumento dos gânglios linfáticos (linfonodos aumentados). A BCG foi a vacina com maior associação negativa (proteção) com os eventos EHH e convulsão e maior associação positiva do estudo, obtendo um resíduo ajustado de 80,2, mostrando grande significância na frequência de casos de linfonodos aumentados.

O teste de Kruskal-Wallis mostrou que há evidências estatísticas significativas de que pelo menos uma vacina apresenta mediana de idade das crianças acometidas de eventos adversos diferente de pelo menos uma das demais vacinas, com p-valor  $< 0,001$ . Logo, torna-se interessante descobrir onde ocorrem essas diferenças, o que foi feito com o auxílio do teste de Dunn de comparações múltiplas, apresentado na Tabela 4.2.

Portanto, para o nível de significância adotado de 5%, a vacina tríplice bacteriana (DTP) apresentou uma mediana significativamente superior a todas as demais

**Tabela 4.2:** Comparações múltiplas das vacinas quanto as medianas de idade (em meses) das crianças acometidas de EAPV através do teste de Dunn.

Vacina	Mediana de idade (em meses)	Grupos homogêneos*
DTP	19	a
VOP	16	b
SCR	13	b
FA	10	b
TETRA	5	c
VORH	4	d
BCG	3	d
HB	2	e

**Nota:** \*Letras distintas representam medianas significativamente diferentes ( $\alpha = 0,05$ ).

vacinas quanto a idade das crianças que sofreram algum tipo de evento adverso após sua aplicação única. A vacina que se mostrou associada a eventos adversos ocorridos em crianças com menor faixa etária foi a vacina contra hepatite B (HB), tendo uma mediana de 2 meses de idade. As vacinas contra poliomielite (VOP), tríplice viral (SCR) e contra febre amarela (FA) não apresentaram diferenças significativas entre si. Da mesma forma, o teste não apontou diferença entre a vacina oral contra rotavírus humano (VORH) e a vacina BCG, com medianas de idade de 4 e 3 meses, respectivamente. Eventos adversos após a vacina tetravalente (TETRA) ocorrem em crianças com idade mediana de 5 meses, sendo esta mediana significativamente superior a das vacinas VORH, BCG e HB, enquanto que ocorrem em crianças com idade inferior quando comparada as outras quatro vacinas englobadas no estudo.

Para avaliar os eventos adversos pós-vacinação levando em conta os fatores associados à chance de hospitalização da criança, utilizou-se um modelo de regressão logística com equações de estimação generalizada (*GEE*) e verificamos muita semelhança nas estimativas quando comparadas ao modelo não condicional. Os modelos de regressão logística não condicional e o *GEE* praticamente não apresentaram diferenças nas estimativas, como pode ser visto nas Tabelas A.11 e A.12, respectivamente. É importante ressaltar que o SVEAPV brasileiro publicou, em 15 de julho de 2005, a Portaria número 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, introduzindo os eventos adversos pós-vacinação como agravo de notificação compulsória (ver Ministério da Saúde, 2008). A Tabela C.2 dos Anexos apresenta estes eventos considerados de notificação obrigatória. Desta forma, o foco da vigilância passou a ser realizado basicamente sobre os eventos moderados e graves, possivelmente “inflando” a taxa de hospitalização para os anos seguintes.

O modelo construído para analisar as chances de hospitalização, após cada um dos preditores, está apresentado na Tabela A.11. Nota-se que, baseado na abordagem de regressão logística, com 5% de significância, os sexos masculino e feminino não apresentam diferença significativa na chance de hospitalização. As faixas etárias de 1 a 4 anos e menores do que 1 ano de idade apresentam chances maiores de hospitalização do que as crianças de 5 a 9 anos, sendo estas diferenças significativas

no modelo univariado ( $OR = 1,5$  nas duas comparações). Ao considerar-se o modelo completo contendo os fatores sexo, vacinas e doses, esta diferença deixa de ser significativa entre as crianças menores do que 1 ano e de 5 a 9 anos ( $OR = 1,1$ ). As vacinas VORH e FA apresentaram eventos adversos com chances superiores de hospitalização da criança quando comparado a TETRA, considerando ou não os demais fatores ( $OR = 1,8$  e  $1,5$  no modelo completo). As vacinas DTP e BCG apresentaram redução de chance de hospitalização quando comparadas a TETRA, com  $OR = 0,8$  e  $0,7$ , respectivamente. Quando comparadas as doses das vacinas, eventos adversos ocorridos após doses de 2<sup>o</sup> Reforço apresentaram chance de hospitalização do paciente significativamente inferior aos 1<sup>o</sup> Reforço, 3<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 1<sup>a</sup> Doses.

A estimativa da média de eventos adversos após as vacinas em estudo é calculada a partir da taxa de notificação obtida no estudo. Conforme a Figura B.3, a vacina tetravalente foi a que obteve a maior taxa de EAPV estimada pelas notificações, com 60,1 eventos a cada 100 mil doses aplicadas. Em seguida, aparecem as vacinas tríplice bacteriana (DTP) e BCG com, respectivamente, 19,9 e 17,6 eventos a cada 100 mil doses. A vacina oral contra poliomielite (VOP) foi a que obteve a menor média estimada, com 2,3 eventos adversos a cada 100 mil doses aplicadas.

Na análise das taxas de notificação de EAPV por estado, o estado de Santa Catarina foi o que obteve a maior taxa para as vacinas TETRA, DTP, BCG, SCR e FA (respectivamente, 281,3, 84,2, 64,8, 25,5 e 33,1 eventos por cada 100.000 aplicações). Para as vacinas VOP, VORH e HB o estado com maior taxa de eventos foi Goiás (respectivamente, 24,4, 48,3 e 8,8 eventos por cada 100.000 aplicações). Nota-se, analisando também a Figura B.2, que São Paulo, mesmo sendo o estado com maior frequência absoluta de eventos adversos, não obteve grandes taxas de notificações quando comparado aos demais.

## 5 Discussão

As baixas incidências das doenças infecciosas imunopreveníveis nas últimas décadas indicam o reflexo positivo das elevadas coberturas vacinais.

Este estudo mostrou forte associação da vacina tetravalente com os eventos EHH, febre e convulsão. Estes eventos já tinham sido destacados em outros artigos como sendo típicos após a aplicação da TETRA, mesmo que também associados a outras vacinas (Blumberg et al., 1993). Admite-se que EHH e febre sejam reações sistêmicas a componentes vacinais, especialmente à endotoxina, que existe principalmente no componente celular contra coqueluche, presente nas vacinas TETRA e DTP (Ministério da Saúde, 2008). Isto pode explicar também a prevalência alta de febre sem convulsão para casos adversos após aplicação da TETRA.

Entre os eventos adversos destacados neste trabalho, a categoria “linfonodos aumentados” mostrou-se a maior associação em termos de resíduos ajustados do estudo, sendo fortemente relacionada com a vacina BCG. Existem quatro tipos de aumentos nos linfonodos (gânglios linfáticos): linfadenite não supurada maior do que 03 cm, linfadenomegalia maior que 03 cm supurada, linfadenomegalia não supurada e linfadenite supurada (ver Quadro C.2 no Apêndice C).

Surpreendeu o resultado apresentado na Tabela 4.2, que indica que crianças que sofreram EAPV-BCG têm idade significativamente maior do que as que foram acometidas após a aplicação da vacina HB. Este resultado foi inesperado pois a BCG é de aplicação única e é indicada para recém nascidos, enquanto que a HB tem três doses (ao nascer, 1 mês e 6 meses de idade). Além deste, outro resultado interessante referente as comparações de idades foi relacionada a vacina VOP. Crianças que sofreram EAPV-VOP apresentaram mediana de idade em 16 meses, sendo que três das quatro doses da VOP são aplicadas antes dos 6 meses de idade, mesmas faixas das três doses da TETRA (2, 4 e 6 meses de idade).

Foram aplicados dois tipos de modelos de regressão logística para a resposta hospitalização: o não condicional e aquele utilizando equações de estimação generalizadas (*GEE*). O modelo utilizado para as análises inferenciais foi o *GEE*, pois haviam cerca de 200 casos adversos onde a criança já constava na base de dados devido a eventos já ocorridos após outra aplicação vacinal, o que viola o pressuposto de independência entre os dados imposta para modelos lineares generalizados. As estimativas dos dois modelos foram praticamente iguais. Isto provavelmente ocorreu devido ao número pequeno de medidas repetidas em relação ao total de dados.

Um trabalho que foi útil para o aprimoramento deste foi uma monografia do curso de graduação em medicina da UFSC (Vicari, 2008). Neste trabalho de conclusão, são apresentadas medidas descritivas dos eventos mais frequentes após as mesmas vacinas incluídas no escopo de nossa pesquisa, porém restrita ao estado de Santa Catarina. Este trabalho enfatiza os municípios mais populosos e sob aspectos mais epidemiológicos do que estatísticos puramente.

Outro trabalho tomado como base foi um artigo, baseado em uma tese de mestrado, específico para EAPV-TETRA (Freitas et al., 2007). Neste artigo os autores realizam uma série de análises estatísticas, em termos de significância. Inclusive implementam uma regressão logística que avalia as chances de ocorrer um evento adverso grave segundo alguns preditores, como sexo, faixa etária e antecedente neurológico pessoal e familiar. A princípio pensamos em realizar uma modelagem cuja variável resposta seria esta, evento adverso grave pós-vacinação, porém não dispomos da informação de duração da hospitalização para cada criança. Segundo critério adotado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os eventos classificados como graves são aqueles que resultaram em hospitalização por mais de 12 horas. Os seguintes eventos são classificados como graves independentemente se o indivíduo foi hospitalizado ou não: EHH, convulsão, encefalopatia, assim como púrpura e/ou reação de hipersensibilidade com início em até duas horas após a aplicação da vacina; os demais eventos são considerados não-graves.

## Conclusões

Dos eventos ocorridos após somente uma vacina, destacam-se os seguintes resultados:

- a) Do estudo das associações vacina *versus* evento adverso:
  - i. Os eventos mais prevalentes após cada vacina são os seguintes (ver Tabelas A.2 até a A.9):
    1. TETRA: Episódio Hipotônico Hiporresponsivo (EHH);
    2. DTP: Dor, rubor e calor;
    3. BCG: Linfadenomegalia Não Supurada (incluso na categoria linfonodo aumentado);
    4. VOP: Outros eventos graves ou inusitados;
    5. SCR: Exantema generalizado;
    6. VORH: Outros eventos graves ou inusitados;
    7. HB: Abscesso local quente;
    8. FA: Exantema generalizado.
  - ii. O teste de qui-quadrado e os resíduos ajustados foram úteis para estimar as vacinas mais associadas aos eventos EHH, convulsão, febre, exantema generalizado e linfonodos aumentados (ver Tabela A.10). Listamos, abaixo, as maiores associações positivas por evento, dentre os destacados acima (entre parênteses apresentamos a estimativa do resíduo ajustado):
    1. EHH, Convulsão afebril e febril: TETRA (respectivamente, 60,4, 16,4 e 8,9);

2. Exantema generalizado: SCR (65,1);

3. Linfonodos aumentados: BCG (80,2).

b) Do estudo das idades:

i. Foram estudadas as faixas etárias de menores do que 1 ano, de 1 a 4 anos e de 5 a 9 anos de idade. Notou-se conformidade com o calendário obrigatório infantil, com a exceção da vacina VOP. Esta vacina teve os eventos adversos mais frequentes na faixa de 1 a 4 anos, sendo que somente uma de suas doses é aplicada nesta categoria de idade. Obteve-se as seguintes prevalências de faixas de idade, por vacina:

1. Menores do que 1 ano de idade: TETRA, BCG, VORH, HB e FA;

2. De 1 a 4 anos de idade: DTP, VOP e SCR.

ii. No estudo baseado no teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas pelo teste de Dunn, como resultados inesperados destacam-se os seguintes: a mediana da idade das crianças que sofreram EAPV-BCG foi de 3 meses de idade, resultado considerado significativamente superior a mediana das crianças que sofreram EAPV-HB (ver Tabela 4.2). Como a vacina BCG é indicada para recém nascidos, este é um possível indicativo de que as crianças sofreram as reações devido a aplicação ter sido feita de forma tardia. Outro resultado que não está de acordo com o calendário básico infantil de vacinação é a mediana de idade das crianças que sofreram EAPV-VOP ser de 16 meses, visto que todas as 4 doses desta vacina são indicadas para crianças com idade menor do que 15 meses. As idades indicadas para a aplicação das doses da VOP são 2, 4, 6 e 15 meses de idade (ver Tabela C.1 no Apêndice C).

c) Do estudo da hospitalização:

Na análise da hospitalização após evento adverso, utilizou-se as estimativas do modelo *GEE*, por considerar a estrutura de correlação no nível do indivíduo. Os modelos com e sem correlação apresentam resultados praticamente iguais, provavelmente devido ao número de medidas repetidas ser pequeno em relação ao total de dados. Nesta análise destacamos que os sexos não apresentaram diferença significativa na chance de hospitalização em nenhuma das abordagens. Dentre os EAPV-TETRA as crianças apresentaram maior chance de hospitalização quando comparadas as acometidas após as vacinas DTP e BCG. Indivíduos que sofreram EAPV após as vacinas VORH e FA apresentaram aumento na chance de hospitalização quando comparados aos que sofreram EAPV-TETRA.

Dos eventos ocorridos após aplicação simultânea de uma ou mais vacinas, destacam-se os cálculos das taxas de eventos por 100.000 doses de vacinas aplicadas:

d) Do estudo das taxas de notificação:

- i. A média de eventos adversos pós-vacinação estimada pela taxa de notificações para cada vacina foi a seguinte (ver Figura B.3)
1. Tetravalente (TETRA): 60,1 eventos para 100.000 doses;
  2. Tríplice bacteriana (DTP): 19,9 eventos para 100.000 doses;
  3. Tuberculose (BCG): 17,6 eventos para 100.000 doses;
  4. Febre Amarela (FA): 8,5 eventos para 100.000 doses;
  5. Vacina oral contra rotavírus humano (VORH): 6,7 eventos para 100.000 doses;
  6. Tríplice viral (SCR): 5,5 eventos para 100.000 doses;
  7. Hepatite B (HB): 2,6 eventos para 100.000 doses;
  8. Vacina oral contra poliomielite (VOP): 2,3 eventos para 100.000 doses.
- ii. Quando verificadas as taxas de eventos por 100.000 doses de vacinas aplicadas por estado, dois estados apresentaram as maiores taxas:
- Santa Catarina: com as maiores taxas após as vacinas TETRA, DTP, BCG, SCR e FA ;
  - Goiás: com as maiores taxas após as vacinas VOP, VORH e HB.

## Referências

- Agresti, A. (2007). "An Introduction to Categorical Data Analysis". *New York: John Wiley & Sons*. 2<sup>a</sup> edição.
- Blumberg, D.A., Chatfield, P., Cherry, J.D., Mink, C.M., Lewis, K. and Christenson P.D. (1993). "Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers and persistent crying". *Pediatrics*. Vol. **91** (6):1158-65.
- Daniel, W.W. (1990). "Applied Nonparametric Statistics". *Brooks/Cole Cengage Learning*. Georgia State University, 2<sup>a</sup> edição.
- Datasus - Programa Nacional de Imunizações. Consultas. Informações. Estatística. Doses Aplicadas. Região e Unidade de Federação. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br>. Acessado em 28/04/2014.
- Fine, P.E.M. e Chen, R.T. (1992). "Confounding in studies of adverse reactions to vaccines". *American Journal of Epidemiology*, Vol. **136**(2), 121-35.
- Freitas, F.R.M., Sato, H.K., Aranda, C.M.S.S., Arantes, B.A.F., Pacheco, M.A. e Waldman, E.A. (2007). "Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade". *Revista de Saúde Pública*, Vol. **41**(6).
- Hosmer, D.W. e S. Lemeshow (2000). "*Applied Logistic Regression*". New York: Wiley Interscience.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2014). Informações de Saúde. Demográficas e Sócio-econômicas. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br>. Acessado em 28/04/2014.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde (2003). "*Programa Nacional de Imunizações - 30 anos*", Brasília, Brasil.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica (2008). "*Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*". Brasília, Brasil.
- Siegel, S. e Castellan, J.N.J. (2006). "Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento". *Artmed*, 2<sup>a</sup> edição.
- Vicari, C.F.S. (2008). "Eventos Adversos Pós-Vacinação em Crianças no Estado de Santa Catarina". Monografia do Curso de Graduação em Medicina. Florianópolis: UFSC. Disponível em: <http://www.bibliomed.ccs.ufsc.br/PE0583.pdf>. Acessado em 28/04/2014.
- Waldman, E.A., Luhm, K.R., Monteiro, A.S. e Freitas, F.R. (2011). "Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização". *Revista de Saúde Pública*, Vol. **45**(1), 173-84.

## Apêndice A Tabelas

**Tabela A.1:** Valores de  $\pi(\cdot)$  quando a variável dependente ( $Y$ ) e a variável independente ( $X$ ) são variáveis dicotômicas.

Variáveis		Independente	
		$X = 1$	$X = 0$
Dependente	$Y = 1$	$\pi(1) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1}}$	$\pi(1) = \frac{e^{\beta_0}}{1 + e^{\beta_0}}$
	$Y = 0$	$1 - \pi(1) = \frac{1}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1}}$	$1 - \pi(0) = \frac{1}{1 + e^{\beta_0}}$

**Tabela A.2:** Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina tetravalente, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010.

Evento	Idade (em anos)							
	<1		1 a 4		5 a 9		Total	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
EHH	8294	30,32	783	2,86	38	0,14	9115	33,32
Febre $\geq 39,5^\circ\text{C}$	4589	16,77	539	1,97	23	0,08	5151	18,83
Febre $< 39,5^\circ\text{C}$	3270	11,95	196	0,72	7	0,03	3473	12,70
Dor, rubor e calor	2559	9,35	179	0,65	14	0,05	2752	10,06
Convulsão febril	2067	7,56	415	1,52	18	0,07	2500	9,14
Enduração	993	3,63	59	0,22	3	0,01	1055	3,86
Outros eventos GI	962	3,52	90	0,33	1	0,00	1053	3,85
Convulsão afebril	687	2,51	97	0,35	7	0,03	791	2,89
Nódulo	707	2,58	36	0,13	2	0,01	745	2,72
Exantema generalizado	648	2,37	69	0,25	5	0,02	722	2,64
Total	24776	90,57	2463	9,00	118	0,43	27357	100,00

**Nota:** Os símbolos EHH e GI denotam, respectivamente, Episódio Hipotônico Hiporresponsivo e graves ou inusitados.

**Tabela A.3:** Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à DTP, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010.

Evento	Idade (em anos)							
	<1		1 a 4		5 a 9		Total	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
Dor, rubor e calor	53	0,97	816	14,87	438	7,98	1307	23,81
Febre	61	1,11	652	11,88	185	3,37	898	16,36
EHH	82	1,49	564	10,28	157	2,86	803	14,63
Febre < 39,5 °C	42	0,77	506	9,22	152	2,77	700	12,75
Convulsão febril	36	0,66	458	8,34	95	1,73	589	10,73
Enduração	16	0,29	234	4,26	73	1,33	323	5,88
Abscesso local quente	9	0,16	179	3,26	62	1,13	250	4,55
Dificuldade de deambular	6	0,11	180	3,28	52	0,95	238	4,34
Nódulo	10	0,18	152	2,77	39	0,71	201	3,66
Cefaléia e vômito	6	0,11	124	2,26	50	0,91	180	3,28
Total	321	5,85	3865	70,41	1303	23,74	5489	100,00

**Nota:** O símbolo EHH denota Episódio Hipotônico Hiporresponsivo.

**Tabela A.4:** Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina BCG, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010.

Evento	Idade (em anos)							
	<1		1 a 4		5 a 9		Total	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
Linfadenomegalia NS	758	23,53	18	0,56	12	0,37	788	24,46
Abscesso local quente	368	11,42	36	1,12	76	2,36	480	14,90
Abscesso local frio	382	11,86	62	1,92	23	0,71	467	14,49
Úlcera > 1cm após BCG	276	8,57	29	0,90	42	1,30	347	10,77
Linfadenite NS > 3cm	332	10,30	4	0,12	5	0,16	341	10,58
Nódulo	208	6,46	19	0,59	5	0,16	232	7,20
Linfadenite supurada	214	6,64	11	0,34	1	0,03	226	7,01
Linfadenomegalia > 3cm S	132	4,10	8	0,25	2	0,06	142	4,41
Dor, rubor e calor	91	2,82	3	0,09	9	0,28	103	3,20
Outras reações locais	85	2,64	4	0,12	7	0,22	96	2,98
Total	2846	88,33	194	6,02	182	5,65	3222	100,00

**Nota:** Os símbolos NS e S denotam, respectivamente, não supurada e supurada.

**Tabela A.5:** Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina VOP, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010.

Evento	Idade (em anos)							
	<1		1 a 4		5 a 9		Total	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
Outros eventos GI	31	9,78	30	9,46	0	0,00	61	19,24
Exantema generalizado	21	6,62	28	8,83	1	0,32	50	15,77
Febre $\geq 39,5^\circ\text{C}$	13	4,10	25	7,89	0	0,00	38	11,99
Febre $< 39,5^\circ\text{C}$	13	4,10	25	7,89	0	0,00	38	11,99
RH após 2h	12	3,79	24	7,57	1	0,32	37	11,67
RH até 2 h	15	4,73	17	5,36	0	0,00	32	10,09
Cefaléia e vômito	3	0,95	15	4,73	0	0,00	18	5,68
EHH	12	3,79	3	0,95	0	0,00	15	4,73
Outras reações locais	7	2,21	7	2,21	0	0,00	14	4,42
Convulsão febril	4	1,26	10	3,15	0	0,00	14	4,42
Total	131	41,32	184	58,04	2	0,63	317	100,00

**Nota:** Os símbolos GI, RH e EHH denotam, respectivamente, Graves ou Inusitados, Reação de Hipersensibilidade e Episódio Hipotônico Hiporresponsivo.

**Tabela A.6:** Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina SCR, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010.

Evento	Idade (em anos)							
	<1		1 a 4		5 a 9		Total	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
Exantema generalizado	44	3,95	399	35,82	19	1,71	462	41,47
Febre $< 39,5^\circ\text{C}$	17	1,53	149	13,38	11	0,99	177	15,89
Febre $\geq 39,5^\circ\text{C}$	9	0,81	142	12,75	5	0,45	156	14,00
RH após 2h	5	0,45	84	7,54	3	0,27	92	8,26
Dor, rubor e calor	5	0,45	37	3,32	22	1,97	64	5,75
Outros eventos GI	5	0,45	31	2,78	4	0,36	40	3,59
RH até 2h	1	0,09	30	2,69	5	0,45	36	3,23
Convulsão febril	4	0,36	28	2,51	1	0,09	33	2,96
Parotidite	1	0,09	25	2,24	6	0,54	32	2,87
Cefaléia e vômito	1	0,09	17	1,53	4	0,36	22	1,97
Total	92	8,26	942	84,56	80	7,18	1114	100,00

**Nota:** Os símbolos GI e RH denotam, respectivamente, Graves ou Inusitados e Reação de Hipersensibilidade.

**Tabela A.7:** Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina VORH, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010.

Evento	Idade (em anos)							
	<1		1 a 4		5 a 9		Total	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
Outros eventos GI	329	48,24	3	0,44	0	0,00	332	48,68
Invaginação intestinal	173	25,37	3	0,44	1	0,15	177	25,95
Outras reações locais	43	6,30	1	0,15	1	0,15	45	6,60
Febre $\geq 39,5^\circ\text{C}$	35	5,13	0	0,00	0	0,00	35	5,13
Cefaléia e vômito	33	4,84	1	0,15	0	0,00	34	4,99
Febre $< 39,5^\circ\text{C}$	32	4,69	0	0,00	0	0,00	32	4,69
RH após 2h	9	1,32	0	0,00	0	0,00	9	1,32
Exantema generalizado	7	1,03	0	0,00	0	0,00	7	1,03
Angiodema	7	1,03	0	0,00	0	0,00	7	1,03
EHH	4	0,59	0	0,00	0	0,00	4	0,59
Total	672	98,53	8	1,17	2	0,29	682	100,00

**Nota:** Os símbolos GI, RH e EHH denotam, respectivamente, Graves ou Inusitados, Reação de Hipersensibilidade e Episódio Hipotônico Hiporresponsivo.

**Tabela A.8:** Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina HB, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010.

Evento	Idade (em anos)							
	<1		1 a 4		5 a 9		Total	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
Abscesso local quente	218	29,18	1	0,13	0	0,00	219	29,32
Dor, rubor e calor	107	14,32	4	0,54	4	0,54	115	15,39
Enduração	72	9,64	3	0,40	0	0,00	75	10,04
Febre $\geq 39,5^\circ\text{C}$	69	9,24	1	0,13	0	0,00	70	9,37
Outros eventos GI	58	7,76	1	0,13	0	0,00	59	7,90
RH após 2h	51	6,83	0	0,00	1	0,13	52	6,96
Febre $< 39,5^\circ\text{C}$	49	6,56	2	0,27	0	0,00	51	6,83
Exantema generalizado	38	5,09	2	0,27	1	0,13	41	5,49
Nódulo	31	4,15	2	0,27	0	0,00	33	4,42
Outras reações locais	26	3,48	4	0,54	2	0,27	32	4,28
Total	719	96,25	20	2,68	8	1,07	747	100,00

**Nota:** O símbolo GI denota graves ou inusitados.

**Tabela A.9:** Resultados obtidos das frequências absolutas ( $n$ ) e relativas (%) referentes aos dez eventos adversos notificados mais frequentes relacionados somente à vacina FA, por faixa etária, em todo território brasileiro, no período de 2005 a 2010.

Evento	Idade (em anos)							
	<1		1 a 4		5 a 9		Total	
	$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
Exantema generalizado	140	19,31	32	4,41	5	0,69	177	24,41
RH até 2h	95	13,10	19	2,62	5	0,69	119	16,41
RH após 2h	84	11,59	27	3,72	2	0,28	113	15,59
Febre $\geq 39,5^\circ\text{C}$	59	8,14	24	3,31	5	0,69	88	12,14
Febre $< 39,5^\circ\text{C}$	44	6,07	23	3,17	7	0,97	74	10,21
Outros eventos GI	34	4,69	5	0,69	3	0,41	42	5,79
Dor, rubor e calor	27	3,72	5	0,69	3	0,41	35	4,83
Meningite	5	0,69	9	1,24	16	2,21	30	4,14
Cefaléia	7	0,97	4	0,55	13	1,79	24	3,31
Cefaléia e vômito	15	2,07	5	0,69	3	0,41	23	3,17
Total	510	70,34	153	21,10	62	8,55	725	100,00

**Nota:** Os símbolos RH e GI denotam, respectivamente, Reação de Hipersensibilidade e Graves ou Inusitados.

**Tabela A.10:** Análise dos resíduos ajustados para as estimativas de associação entre vacina e evento adverso.

		Vacina										
Evento Adverso		TETRA	DTP	BCG	VOP	SCR	VORH	HB	FA	p-valor		
<b>Teste 1</b>											<0,0001	
<b>EHH</b>												
Sim		9115 (38,5%) [60,4]	803 (16,6%) [-19,5]	1 (0,0%) [-37,6]	15 (4,4%) [-9,9]	14 (1,4%) [-19,1]	4 (0,6%) [-15,8]	30 (3,9%) [-15,2]	10 (1,4%) [-16,1]			
Não		14580 (61,5%) [-60,4]	4037 (83,4%) [19,5]	3252 (100,0%) [37,6]	327 (95,6%) [9,9]	975 (98,6%) [19,1]	643 (99,4%) [15,8]	740 (96,1%) [15,2]	699 (98,6%) [16,1]			
Total		23695 (100,0%)	4840 (100,0%)	3253 (100,0%)	342 (100,0%)	989 (100,0%)	647 (100,0%)	770 (100,0%)	709 (100,0%)			
<b>Teste 2</b>											<0,0001	
<b>Convulsão afebril</b>												
Sim		2724 (11,5%) [16,4]	599 (12,4%) [6,8]	0 (0,0%) [-19,6]	18 (5,3%) [-2,8]	34 (3,4%) [-6,7]	4 (0,6%) [-7,9]	23 (3,0%) [-6,4]	13 (1,8%) [-7,1]			
Não		562 (2,4%) [8,9]	92 (1,9%) [-0,1]	0 (0,0%) [-8,4]	1 (0,3%) [-2,2]	7 (0,7%) [-2,8]	2 (0,3%) [-3,0]	5 (0,6%) [-2,6]	7 (1,0%) [-1,8]			
Total		8040 (33,9%) [27,4]	1502 (31,0%) [2,9]	44 (1,4%) [-36,7]	74 (21,6%) [-3,1]	326 (33,0%) [2,6]	65 (10,0%) [-10,9]	116 (15,1%) [-8,8]	155 (21,9%) [-4,4]			
<b>Casos sem convulsão nem febre</b>												
Sim		12369 (52,2%) [-37,8]	2647 (54,7%) [-6,7]	3209 (98,6%) [48,1]	249 (72,8%) [5,2]	622 (62,9%) [2,5]	576 (89,0%) [15,6]	626 (81,3%) [12,7]	534 (75,3%) [8,9]			
Não		23695 (100,0%)	4840 (100,0%)	3253 (100,0%)	342 (100,0%)	989 (100,0%)	647 (100,0%)	770 (100,0%)	709 (100,0%)			
Total		23695 (100,0%)	4840 (100,0%)	3253 (100,0%)	342 (100,0%)	989 (100,0%)	647 (100,0%)	770 (100,0%)	709 (100,0%)			
<b>Teste 3</b>											<0,0001	
<b>Exantema Generalizado</b>												
Sim		722 (3,0%) [-18,6]	112 (2,3%) [-7,8]	7 (0,2%) [-12,3]	50 (14,6%) [9,1]	462 (46,7%) [65,1]	7 (1,1%) [-4,2]	41 (5,3%) [1,1]	177 (25,0%) [26,6]			
Não		22973 (97,0%) [18,6]	4728 (97,7%) [7,8]	3246 (99,8%) [12,3]	292 (85,4%) [-9,1]	527 (53,3%) [-65,1]	640 (98,9%) [4,2]	729 (94,7%) [-1,1]	532 (75,0%) [-26,6]			
Total		23695 (100,0%)	4840 (100,0%)	3253 (100,0%)	342 (100,0%)	989 (100,0%)	647 (100,0%)	770 (100,0%)	709 (100,0%)			
<b>Teste 4</b>											<0,0001	
<b>Linfonodos Aumentados</b>												
Sim		1079 (4,6%) [-39,7]	345 (7,1%) [-4,2]	1513 (46,5%) [80,2]	4 (1,2%) [-5,0]	38 (3,8%) [-5,5]	0 (0,0%) [-7,9]	82 (10,6%) [1,9]	10 (1,4%) [-7,0]			
Não		22616 (95,4%) [39,7]	4495 (92,9%) [4,2]	1740 (53,5%) [-80,2]	338 (98,8%) [5,0]	951 (96,2%) [5,5]	647 (100,0%) [7,9]	688 (89,4%) [-1,9]	699 (98,6%) [7,0]			
Total		23695 (100,0%)	4840 (100,0%)	3253 (100,0%)	342 (100,0%)	989 (100,0%)	647 (100,0%)	770 (100,0%)	709 (100,0%)			

**Nota:** O valor entre colchetes indica o Resíduo Ajustado.

**Tabela A.11:** Razão de chances de hospitalização para casos adversos pós-vacinação e intervalo de 95% de confiança no modelo univariado e multivariado segundo os preditores estudados, através da regressão logística não condicional.

Preditores	Univariado		Multivariado	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
<b>Sexo</b>				
Feminino	1	-	1	-
Masculino	1,0	(0,99; 1,08)	1,0	(0,99; 1,08)
<b>Faixa etária</b>				
5 a 9 anos	1	-	1	-
1 a 4 anos	1,5	(1,37; 1,71)	1,2	(1,09; 1,39)
<1 ano	1,5	(1,35; 1,65)	1,1	(0,97; 1,26)
<b>Vacina</b>				
TETRA	1	-	1	-
DTP	0,8	(0,76; 0,86)	0,8	(0,69; 0,89)
BCG	0,7	(0,65; 0,75)	0,7	(0,67; 0,79)
VOP	1,1	(0,92; 1,43)	1,3	(1,00; 1,64)
SCR	1,0	(0,84; 1,08)	0,9	(0,80; 1,07)
VORH	1,8	(1,48; 2,11)	1,8	(1,52; 2,17)
HB	1,0	(0,90; 1,22)	1,1	(0,91; 1,23)
FA	1,4	(1,21; 1,68)	1,5	(1,25; 1,74)
<b>Dose aplicada</b>				
2 <sup>a</sup> Reforço	1	-	1	-
1 <sup>a</sup> Reforço	1,5	(1,37; 1,73)	1,5	(1,31; 1,70)
3 <sup>a</sup> Dose	1,7	(1,52; 1,88)	1,4	(1,19; 1,63)
2 <sup>a</sup> Dose	1,6	(1,43; 1,74)	1,3	(1,13; 1,53)
1 <sup>a</sup> Dose	1,5	(1,33; 1,61)	1,3	(1,09; 1,47)

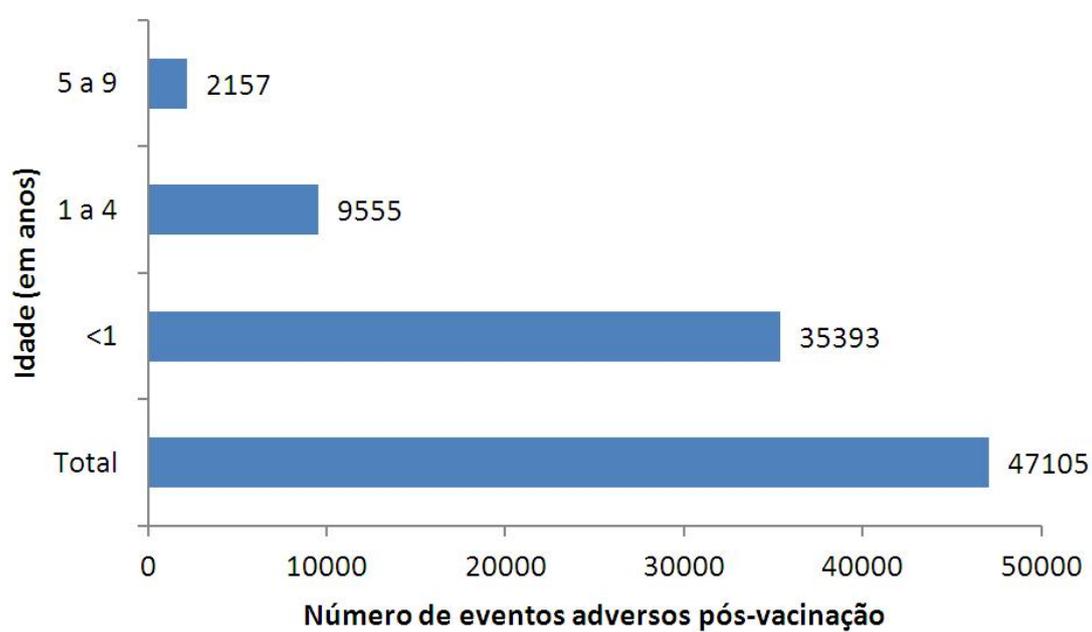
**Tabela A.12:** Razão de chances de hospitalização para casos adversos pós-vacinação e intervalo de 95% de confiança no modelo univariado e multivariado segundo os preditores estudados, através de regressão logística para dados correlacionados (com *GEE*).

Preditores	Univariado		Multivariado	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
<b>Sexo</b>				
Feminino	1	-	1	-
Masculino	1,0	(0,99; 1,08)	1,0	(0,99; 1,08)
<b>Faixa etária</b>				
5 a 9 anos	1	-	1	-
1 a 4 anos	1,5	(1,38; 1,71)	1,2	(1,09; 1,39)
<1 ano	1,5	(1,35; 1,65)	1,1	(0,98; 1,27)
<b>Vacina</b>				
TETRA	1	-	1	-
DTP	0,8	(0,76; 0,86)	0,8	(0,69; 0,89)
BCG	0,7	(0,65; 0,76)	0,7	(0,67; 0,79)
VOP	1,1	(0,91; 1,43)	1,3	(0,99; 1,63)
SCR	1,0	(0,84; 1,08)	0,9	(0,79; 1,07)
VORH	1,8	(1,48; 2,11)	1,8	(1,52; 2,16)
HB	1,0	(0,90; 1,21)	1,1	(0,91; 1,22)
FA	1,4	(1,21; 1,68)	1,5	(1,25; 1,74)
<b>Dose aplicada</b>				
2 <sup>o</sup> Reforço	1	-	1	-
1 <sup>o</sup> Reforço	1,5	(1,37; 1,73)	1,5	(1,31; 1,70)
3 <sup>a</sup> Dose	1,7	(1,52; 1,88)	1,4	(1,19; 1,62)
2 <sup>a</sup> Dose	1,6	(1,42; 1,74)	1,3	(1,13; 1,52)
1 <sup>a</sup> Dose	1,5	(1,33; 1,61)	1,3	(1,09; 1,46)

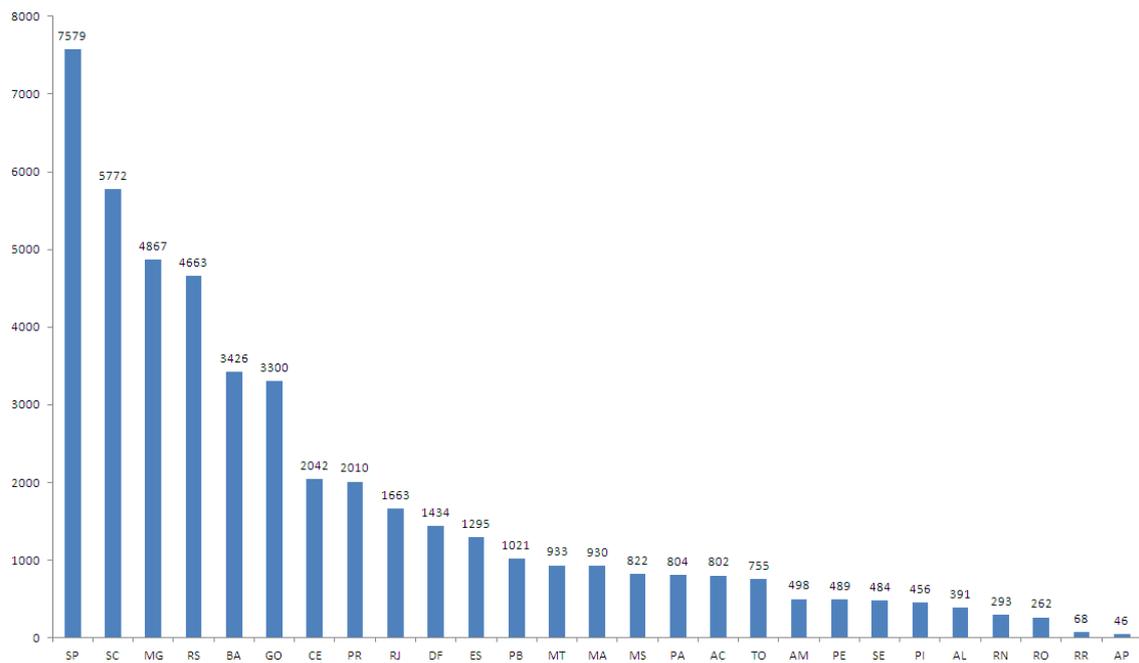
**Tabela A.13:** Taxas de notificação de eventos adversos pós-vacinação por 100.000 doses aplicadas, por estados da federação brasileira e vacinas, em crianças menores do que 10 anos de idade, no período de 2005 a 2010.

Estado	Vacinas							
	TETRA	DTP	BCG	VOP	SCR	VORH	HB	FA
SP	46,0	18,2	21,7	0,6	3,9	2,9	1,3	9,1
SC	281,3	84,2	64,8	2,9	25,5	7,4	6,9	33,1
MG	70,8	19,4	22,7	0,7	5,0	3,8	1,4	5,4
RS	145,5	35,8	24,3	0,2	8,6	5,0	2,7	18,5
BA	40,7	23,0	26,0	4,1	10,6	13,3	5,9	9,9
GO	140,2	55,3	19,8	24,4	8,7	48,3	8,8	13,7
CE	71,3	8,9	5,2	5,4	2,2	13,7	2,5	0,0
PR	52,9	9,5	24,7	1,1	4,3	7,5	3,0	6,1
RJ	27,4	9,4	10,0	0,9	3,9	5,7	1,1	1,6
DF	108,8	67,5	36,1	2,7	21,0	11,6	4,1	27,5
ES	91,1	32,5	37,5	0,4	8,6	3,8	2,3	7,4
PB	62,3	23,5	6,9	0,4	4,7	1,5	3,0	21,8
MT	73,3	18,8	12,2	1,1	4,7	4,7	5,4	6,8
MA	27,6	4,3	4,2	0,6	1,2	2,1	2,9	4,6
MS	60,6	45,3	18,5	18,1	8,7	23,4	4,7	13,5
PA	24,4	2,2	1,5	0,1	0,7	0,3	0,4	2,0
AC	201,0	46,2	28,7	2,3	5,6	14,3	8,5	10,8
TO	90,1	52,2	31,2	3,1	7,2	4,7	4,7	19,0
AM	20,3	7,3	8,3	0,9	2,3	2,6	2,6	5,3
PE	12,5	3,5	2,8	1,2	0,9	4,7	0,7	0,0
SE	44,7	15,4	38,8	3,5	4,4	6,6	6,5	0,0
PI	28,5	16,5	13,7	5,3	1,8	4,9	4,0	4,8
AL	25,5	6,7	10,8	0,8	1,9	0,0	0,9	0,0
RN	23,6	6,6	9,2	0,4	1,8	0,3	0,6	0,0
RO	36,4	8,0	12,1	0,6	1,8	1,3	2,1	4,4
RR	24,3	11,1	14,1	2,7	0,0	2,8	3,2	5,4
AP	11,5	2,5	5,6	0,0	0,0	0,0	0,3	3,1

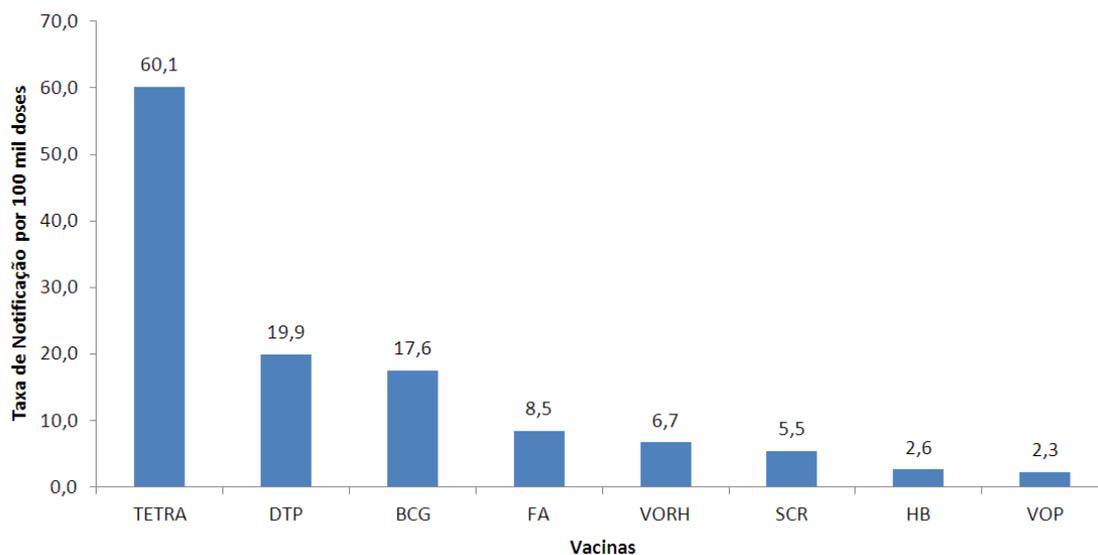
## Apêndice B Figuras



**Figura B.1:** Total de eventos adversos pós-vacinação notificados em crianças brasileiras menores do que 10 anos de idade, por faixa etária, no período entre 2005 e 2010.



**Figura B.2:** Total de eventos adversos pós-vacinação notificados em crianças brasileiras menores do que 10 anos de idade, por estado de federação brasileira, no período entre 2005 e 2010.



**Figura B.3:** Média de eventos adversos, por vacinas, estimada pela taxa de notificação para 100.000 doses aplicadas, em crianças menores do que 10 anos de idade, no período entre 2005 e 2010.

## Apêndice C Anexos

**Quadro C.1:** Ficha de registro de notificação de eventos adversos pós-vacinação.

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
 FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE  
 COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES  
**FICHA DE NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAIS**  
**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

UF: REGIONAL:		MUNICÍPIO:		U. S. DE NOTIFICAÇÃO:		DATA DE NOTIFICAÇÃO:			
NOME DO PACIENTE:									
DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____				IDADE: ____ ANOS ____ MESES ____ DIAS		SEXO: ( ) MASCULINO ( ) FEMININO			
RESPONSÁVEL:									
ENDEREÇO COMPLETO:									
BAIRRO OU LOCALIDADE:				PONTO DE REFERÊNCIA:		TELEFONE PARA CONTATO:			
UNIDADE DE SAÚDE DE APLICAÇÃO:									
IMUNO	DOSE	DATA DE APLICAÇÃO	LABORATÓRIO	LOTE	EVENTO (Código no verso)	TEMPO DECORRIDO	EVOLUÇÃO DO CASO	FECHAMENTO DO CASO	CONDUZA FRENTE AO ESQUEMA VACINAL
							( ) Casos sem registros ( ) Casos com registros ( ) Óbito ( ) Ignorado ( ) Em investigação	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado ( ) Associado com mais de 1 vacina	( ) Manifesto Esquema ( ) Contra-indicação com toca de esquema ( ) Contra-indicação sem toca de esquema ( ) Ignorado ( ) Manifesto esquema sob supervisão ( ) Em investigação
							( ) Casos sem registros ( ) Casos com registros ( ) Óbito ( ) Ignorado ( ) Em investigação	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado ( ) Associado com mais de 1 vacina	( ) Manifesto Esquema ( ) Contra-indicação com toca de esquema ( ) Contra-indicação sem toca de esquema ( ) Ignorado ( ) Manifesto esquema sob supervisão ( ) Em investigação
							( ) Casos sem registros ( ) Casos com registros ( ) Óbito ( ) Ignorado ( ) Em investigação	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado ( ) Associado com mais de 1 vacina	( ) Manifesto Esquema ( ) Contra-indicação com toca de esquema ( ) Contra-indicação sem toca de esquema ( ) Ignorado ( ) Manifesto esquema sob supervisão ( ) Em investigação
							( ) Casos sem registros ( ) Casos com registros ( ) Óbito ( ) Ignorado ( ) Em investigação	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado ( ) Associado com mais de 1 vacina	( ) Manifesto Esquema ( ) Contra-indicação com toca de esquema ( ) Contra-indicação sem toca de esquema ( ) Ignorado ( ) Manifesto esquema sob supervisão ( ) Em investigação
							( ) Casos sem registros ( ) Casos com registros ( ) Óbito ( ) Ignorado ( ) Em investigação	( ) Confirmado ( ) Em investigação ( ) Indefinido ( ) Descartado ( ) Associado com mais de 1 vacina	( ) Manifesto Esquema ( ) Contra-indicação com toca de esquema ( ) Contra-indicação sem toca de esquema ( ) Ignorado ( ) Manifesto esquema sob supervisão ( ) Em investigação
<b>ATENDIMENTO MÉDICO</b>									
( ) SIM ( ) NÃO	DATA DE ENTRADA: ____/____/____ DATA DE SAÍDA: ____/____/____			( ) POSTO DE SAÚDE ( ) PRONTO-ATENDIMENTO	( ) ENFERMARIA ( ) UTI	TEMPO DE OBSERVAÇÃO / HOSPITALIZAÇÃO: DIAS _____ HORAS _____ MINUTOS _____			
<b>RESUMO CLÍNICO E OBSERVAÇÕES</b>									

### Quadro C.2: Lista de categorias de eventos adversos pós-vacinação.

DADOS DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO			
RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO: _____	DATA DE NOTIFICAÇÃO: ____/____/____		
FUNÇÃO: _____	LOCAL DE TRABALHO: _____	TELEFONE: _____	
ASSINATURA DO RESPONSÁVEL / CARIMBO			

TABELA DE EVENTOS ADVERSOS		
CÓDIGO	NOME DO EVENTO ADVERSO	DESCRIÇÃO
1	Abcesso local não	Tranqueção no local de aplicação com formação SEM sinais inflamatórios evidentes.
2	Abcesso local quente	Tranqueção no local de aplicação com formação COM sinais inflamatórios (edema, calor, dor e dor).
39	Angedonia	
60	Agonia	
23	Anisômia	Dor nas articulações.
45	Ansiedade	
39	Ansia	Alteração da marcha. Deve ser avaliada por um profissional habilitado.
57	Anofia no local da aplicação	Retenção da pele no local da aplicação.
64	Broncoespasmo/bronquospasmo	
50	Cefaléia	Dor de cabeça.
54	Cefaléia e vômito	Dor de cabeça e vômito.
21	Choque anafilático / anafilatoide	Hipotensão ou choque associado à urticária, edema de face, hemiparesia.
72	Chom persistente	
12	Convulsão de febre	Alteração do nível de consciência acompanhada de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações e vômitos. Sem associação com febre.
11	Convulsão febril	Alteração do nível de consciência acompanhada de contrações musculares involuntárias. Em crianças menores podem ocorrer sem contrações e vômitos. Sempre ocorrem após período febril.
52	Dificuldade para caminhar	Deve ser avaliada por profissional habilitado.
24	Dor na vacinação após a punção	Quando de determinação do vírus vacinal da FA com quadro semelhante à dor após punção. Deve ser avaliada por profissional habilitado e realização de exames complementares.
65	Dor de dente	
29	Dor, enfiar e calor	Tipo de reação no local de aplicação.
35	Encefalite	Inflamação do cérebro (crânio) da gravidade por profissional habilitado, sendo afetadas outras partes do sistema nervoso central.
16	Encefalopatia aguda	Distúrbio do Sistema Nervoso Central não explicado por outra causa além da vacinação, ocorrendo nos primeiros 7 dias (geralmente nos primeiros 72 h) após aplicação da DTP. Associa-se clinicamente à encefalite, mas sem evidência de reação inflamatória.
69	Encefalopatia disseminada aguda	
9	Enfiadura	Tipo de reação com endurecimento no local de aplicação.
13	Ergonismo Hipotônico Hipotensorativo	Falidez ou cansaço peritonal, hipotonia ("flacidez") e diminuição de resposta a estímulos de curta duração.
17	Erupção generalizada	Erupção vermelha generalizada com ou sem prurido.
10	Febre menor que 38,5°C	Verificada com termômetro.
25	Febre menor que 39,5°C	Verificada com termômetro.
51	Guaniloma	Tipo de reação com formação de "carroço" no local de aplicação (Diagnóstico histopatológico).
36	Herpes	Colocação amarelada da pele e mucosas, mais evidente nos olhos.
61	Imunização subletal (imunossupressão)	
41	Lesões generalizadas (de coxites de disseminação de BCG)	Lesões semelhantes às da tuberculose decorrentes da disseminação do BCG nos órgãos.
70	Lesões localizadas (de coxites de disseminação de BCG)	
71	Lesões generalizadas (de coxites de disseminação de BCG) (acompanhado mais de 1 órgão)	
6	Lesões não supurada menos que 0,5 cm	Aumento dos glóbulos brancos ("leucócitos") SEM formação ou supuração.
7	Lesões não supurada mais que 0,5 cm	Aumento dos glóbulos brancos ("leucócitos") COM formação ou supuração.
5	Lesões não supurada menos que 0,5 cm	Aumento dos glóbulos brancos ("leucócitos") SEM formação ou supuração.
8	Lesões não supurada	Aumento dos glóbulos brancos ("leucócitos") COM formação ou supuração.
22	Meningite	Inflamação das meninges com culturas de LCR no cérebro.
55	Mialgia	Dor muscular.
42	Músculo	Inflamação da musculatura com dor aguda por profissional habilitado e realização de exames complementares.
62	Nervos periféricos	
14	Nódulo	Tipo de reação com coágulo palpável no local de aplicação.
63	Obito	
46	Osso	Inflamação dos ossos.
49	Osteíte/Osteomielite	Infecção do osso e/ou da medula.
01	Outras reações locais	Sem formação - Usa campo de registro clínico para especificar o evento.
18	Outras reações	
47	Outros eventos graves ou não definidos	Sem formação - Usa campo de registro clínico para especificar o evento.
64	Outros eventos não graves	
43	Pancreatite	Inflamação do pâncreas da gravidade por profissional habilitado e realização de exames complementares.
37	Pancreatite esteatocítica subaguda	
26	Pancreatite de membros inferiores	Fase letal das pernas. Deve ser avaliada por profissional habilitado.
35	Pancreas	Dor no abdômen ou de um grupo muscular. Deve ser avaliada por profissional habilitado.
15	Pancreas	Alteração de sensibilidade na pele (formigamento, dormência). Deve ser avaliada por profissional habilitado.
51	Pancreatite	Inflamação das glândulas - se não submandibular - normalmente acompanhada de febre e mal-estar.
51	Pancreatite pós-vacinal (associada à vacina)	Pancreatite aguda que ocorre entre 4-40 dias após aplicação da vacina sendo constatada após 60 dias do início do quadro. Nos casos de comunicação dos vacinados o período é de 4-15 dias.
41	Pancreatite subaguda (Síndrome de Chollin-Bauer)	Inflamação das mamas no tecido subcutâneo por dosagem MMII e pancreatite secundária. Deve ser avaliada por profissional habilitado e realização de exames complementares.
11	Pancreas normocitopenia	Feridas de manchas vermelhas na pele de tamanho variáveis (pustulas e equimoses) acompanhadas da diminuição do número de plaquetas no sangue.
73	Pancreas normocitopenia	
27	Queimadura	Causas e/ou dor e distúrbio no local de aplicação.
32	Reação de Arthus	Reação de hipersensibilidade local imediata.
51	Reação de hipersensibilidade após 2 h	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, hemiparesia.
50	Reação de hipersensibilidade após 2 h	Urticária localizada ou disseminada, edema de face, hemiparesia.
66	Reações locais anormais	
40	Síndrome de reação sistêmica precoce	
4	Úlcera maior que 0,5 cm após BCG	Formação de lesão úlcera maior que 0,5 cm no local de aplicação.
67	Urticária generalizada	

**Tabela C.1:** Calendário Obrigatório de Vacinação Infantil.

IDADE	VACINAS	DOSES	DOENÇAS EVITADAS
Ao nascer	BCG - ID	dose única	Formas graves de tuberculose
	Vacina contra hepatite B (1)	1ª dose	Hepatite B
1 mês	Vacina contra hepatite B	2ª dose	Hepatite B
2 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib) (2)	1ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b
	VOP (Vacina Oral contra Pólio)	1ª dose	Poliomielite (paralisia infantil)
	VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano) (3)	1ª dose	Diarréia por Rotavírus
4 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	2ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b
	VOP (Vacina Oral contra Pólio)	2ª dose	Poliomielite (paralisia infantil)
	VORH (Vacina Oral de Rotavírus Humano) (4)	2ª dose	Diarréia por Rotavírus
6 meses	Vacina tetravalente (DTP + Hib)	3ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções causadas pelo <i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b
	VOP (Vacina Oral contra Pólio)	3ª dose	Poliomielite (paralisia infantil)
	Vacina contra hepatite B	3ª dose	Hepatite B
9 meses	Vacina contra febre amarela (5)	dose inicial	Febre amarela
12 meses	SCR (tríplice viral)	dose única	Sarampo, caxumba e rubéola
15 meses	VOP (Vacina Oral contra Pólio)	reforço	Poliomielite (paralisia infantil)
	DTP (tríplice bacteriana)	1º reforço	Difteria, tétano e coqueluche
4 - 6 anos	DTP (tríplice bacteriana)	2º reforço	Difteria, tétano e coqueluche
	SCR (tríplice viral)	reforço	Sarampo, caxumba e rubéola
10 anos	Vacina contra febre amarela	reforço	Febre amarela

- (1) A primeira dose da vacina contra a hepatite B deve ser administrada na maternidade, nas primeiras 12 horas de vida do recém-nascido. O esquema básico se constitui de 03 (três) doses, com intervalos de 30 dias da primeira para a segunda dose e 180 dias da primeira para a terceira dose.
- (2) O esquema de vacinação atual é feito aos 2, 4 e 6 meses de idade com a vacina Tetravalente e dois reforços com a Tríplice Bacteriana (DTP). O primeiro reforço aos 15 meses e o segundo entre 4 e 6 anos.
- (3) É possível administrar a primeira dose da Vacina Oral de Rotavírus Humano a partir de 1 mês e 15 dias a 3 meses e 7 dias de idade (6 a 14 semanas de vida).
- (4) É possível administrar a segunda dose da Vacina Oral de Rotavírus Humano a partir de 3 meses e 7 dias a 5 meses e 15 dias de idade (14 a 24 semanas de vida). O intervalo mínimo preconizado entre a primeira e a segunda dose é de 4 semanas.
- (5) A vacina contra febre amarela está indicada para crianças a partir dos 09 meses de idade, que residam ou que irão viajar para área endêmica (estados: AP, TO, MA MT, MS, RO, AC, RR, AM, PA, GO e DF), área de transição (alguns municípios dos estados: PI, BA, MG, SP, PR, SC e RS) e área de risco potencial (alguns municípios dos estados BA, ES e MG). Se viajar para áreas de risco, vacinar contra Febre Amarela 10 (dez) dias antes da viagem.

**Fonte:** Ministério da Saúde, 2008.

**Tabela C.2:** Lista de eventos adversos pós-vacinação para notificação.

<b>Evento Adverso</b>	<b>Código</b>
Abscesso local frio	3
Abscesso local quente	2
Angioedema	59
Apnéia	60
Artralgia/Artrite	23
Broncoespasmo/Laringoespasmo	68
Choque Anafilático/Anafilactóide	28
Choro persistente	72
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 dec. de dis. do BCG	70
Lesões localizadas dec. de dis. 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
Osteíte/Osteomielite	49
Outros eventos graves e/ou inusitados (especificar)**	47
Outros eventos neurológicos graves	64
Pólio pós-vacinal	38
Polirradiculoneurite (SGB)	48
Púrpura sem contagem	18
Púrpura não trombocitopênica	73
Púrpura trombocitopênica	18
Reação de Arthus	32
Reações locais intensas	66
Úlcera $>1\text{cm}$ após BCG	4
Urticária generalizada	67

**Nota:** A abreviatura dec. de dis. denota decorrentes de disseminação.

\*Todo óbito de causa definida ou não, cujos primeiros sintomas do quadro que levou ao óbito iniciaram até 15 dias após a 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.

**Fonte:** Ministério da Saúde, 2008.