



Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação

3ª edição



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação

3ª edição



Brasília • DF • 2014

1998 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

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

Tiragem: 1ª edição – 1998 – 2ª edição – 2007 – 3ª edição – 2014 – 40.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, sobreloja
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Site: www.saude.gov.br/svs
E-mail: svs@saude.gov.br

Produção e projeto gráfico:

Núcleo de Comunicação/SVS
Capa: Fred Lobo

Editora responsável:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria-Executiva
Subsecretaria de Assuntos Administrativos
Coordenação-Geral de Documentação e Informação
Coordenação de Gestão Editorial
SIA, Trecho 4, lotes 540/610
CEP: 71200-040 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794
Fax: (61) 3233-9558
Site: <http://editora.saude.gov.br>
E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Equipe editorial:

Normalização: Editora MS
Revisão: Eveline de Assis e Tatiane Souza
Diagramação: Marcelo Rodrigues

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.
Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
250 p. : il.

ISBN

1. Vigilância e controle dos eventos adversos pós-vacinação. 2. Vigilância epidemiológica. 3. Saúde pública. I. Título.

CDU 616-036.22:614.47(035)

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2014/0015

Títulos para indexação:

Em inglês: Handbook of Epidemiological Surveillance of Adverse Events After Vaccination
Em espanhol: Manual de Vigilancia Epidemiológica de Eventos Adversos Posvacunación

Agradecimentos

Este *Manual*, em sua terceira edição, se fundamenta em publicações, documentos, informações e contribuições de muitos profissionais com expertise em vacinologia, em especial no tema específico de “farmacovigilância de vacinas”. Enumerá-las seria impossível e correr-se-ia o risco de omissões, até imperdoáveis. Neste sentido, a Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações expressa seu reconhecimento e agradece o empenho e as contribuições de todos os colaboradores desta edição, bem como das edições anteriores, e agradece a toda a equipe técnica desta Coordenação-Geral e a todas as instituições parceiras, acadêmicas ou não, pela anuência da participação desses profissionais.

Lista de abreviaturas e siglas

ACRV – Áreas com recomendação de vacinação

Adem – Encefalomielite disseminada aguda

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AASM – Academia Americana de Medicina do Sono

BCG – Bacilo de Calmette-Guérin (vacina tuberculose)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention – Centro de Controle de Doenças dos EUA

CGPNI – Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

CIDP – Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica

Cifavi – Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos

CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences

Conasems – Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde

Conass – Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde

CRIE – Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

DATASUS – Departamento de Informática do SUS

DNA – Doença neurológica aguda

DRM – Detentores de Registro de Medicamentos

DT – Vacina adsorvida difteria e tétano infantil

dT ou Td – Vacina adsorvida difteria e tétano adulto

DTP – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis

DTPa – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular)

dTpa – Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) adulto

DTP, Hib, HB – Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, *Haemophilus influenzae* b (conjugada), hepatite B (recombinante) (Pentavalente)

DVA – Doença viscerotrópica aguda

EAG – Evento adverso grave

EANG – Evento adverso não grave

EAPV – Evento adverso pós-vacinação

EEG – Eletroencefalograma

HHH – Episódio hipotônico-hiporresponsivo

ENMG – Eletroneuromiografia

FAS – Febre amarela silvestre

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

Gfarm – Gerência de Farmacovigilância

H1N1 – *Influenza A*

HA – Vacina adsorvida hepatite A

HB – Vacina hepatite B (recombinante)

HBIG – Imunoglobulina Hepatite B

HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HDCV – Human diploid cell vaccine – vacina produzida em células diploides

HI – Imuno-histoquímica

Hib – Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HPV – Papilomavírus humano

ICSD – International Classification of Sleep Disorders

IG – Imunoglobulina

IGAR – Imunoglobulina antirrábica

IGAT – Imunoglobulina antitetânica

IGAVZ – Imunoglobulina antivaricela zoster

IgG – Imunoglobulina G

IGIV – Imunoglobulina intravenosa

IgM – Imunoglobulina M

IM – Intramuscular

IML – Instituto Médico Legal

INCQS – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

INF – Vacina *influenza* (fracionada, inativada)

IV – Intravenoso

Lacen – Laboratórios Centrais de Saúde Pública

LCR – Líquido cefalorraquidiano (liquor)

Mn BC – Vacina meningocócica BC

Mc CC – Vacina meningocócica C

MnCC – Vacina meningocócica C conjugada

MS – Ministério da Saúde

Notivisa – Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

Nuvig – Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

OCMD – Óbito com causas maldefinidas

OMS/WHO – Organização Mundial da Saúde – World Health Organization

Opas/PAHO – Organização Pan-Americana da Saúde – Pan American Health Organization

PCEV – Purified chick-embryo cell vaccine

PDEV – Purified duck embryo vaccine

PEESA – Panencefalite esclerosante subaguda

Pn 23 – Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)

PnC 10 – Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)

PnC 13 – Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)

PNI – Programa Nacional de Imunizações

PVCV – Purified vero cell vaccine

RB – Soro antirrábico

REM – Rapid Eye Moment

RNA – Ácido ribonucleico

RNM – Ressonância neuromagnética

RT-PCR – Reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real

RV – Vacina raiva Vero

SAD – Soro antidiftérico

SAT – Soro antitetânico

SC – Subcutâneo

SCR – Vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada) – Tríplice viral

SCRV – Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela – Tetraviral

SGB – Síndrome de Guillain-Barré

SIDS – Sudden Infant Death Syndrome

SIEAPV – Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação

SIPNI – Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações

SMSL – Síndrome da morte súbita do latente

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

SNVEAPV – Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

SVO – Serviço de Verificação de Óbito

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TC – Tomografia computadorizada

TCC - Tomografia computadorizada de crânio

TLMS – Teste de Latências Múltiplas do Sono

UMC – Uppsala Monitoring Center

UPA – Unidade de Pronto Atendimento

VAERS – Vaccine Adverse Event Reporting System

VEAPV – Vigilância de evento adverso pós-vacinação

VFA – Vacina febre amarela (atenuada)

Vigipos – Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

VIP/IPV – Vacina poliomielite (inativada)

Visas – Centros de Vigilância Sanitária Estaduais, DF e Municipais

VOP/OPV – Vacina poliomielite 1, 2, 3 (atenuada)

VR - vacina raiva (inativada)

VRH – Vacina rotavírus humano G1P1 [8] (atenuada)

PAVV – Poliomielite associada ao vírus vacinal

VZ – Vacina varicela

VZV – Vírus varicela-zoster

Lista de ilustrações

- Figura 1** – Fluxograma de notificação e investigação de eventos adversos 24
- Figura 2** – Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação 28
- Figura 3** – Precauções para administração da vacina *influenza* em pessoas com alergia a ovo 166
- Quadro 1** – Processo de desenvolvimento de novas vacinas 20
- Quadro 2** – Classificação segundo causalidade 34
- Quadro 3** – Concentrações dos diversos componentes das vacinas dT e dTpa 60
- Quadro 4** – Vacinas raiva (inativadas) para uso em humanos, utilizadas pelo PNI 110
- Quadro 5** – Cepas que compõem as diversas combinações existentes da tríplice viral 116
- Quadro 6** – Principais combinações de cepas nas apresentações disponíveis em nosso meio 116
- Quadro 7** – Composição das vacinas varicela monovalente e tetraviral 122
- Quadro 8** – Descrição dos produtos 127
- Quadro 9** – EHH: níveis de evidência diagnóstica 144
- Quadro 10** – Tratamento da reação anafilática 165
- Quadro 11** – Elementos para diagnóstico diferencial entre poliomielite, SGB e mielite transversa 171
- Quadro 12** – Situações em que se indica a profilaxia com imunoglobulina específica contra a hepatite B (HBIG) em indivíduos *não* previamente imunizados contra a hepatite B 172
- Quadro 13** – Conduta para a profilaxia após a exposição a sangue HBsAg positivo 173
- Quadro 14** – Profilaxia contra o tétano em casos de ferimentos 173

Lista de tabelas

- Tabela 1** – Adultos de 18 a 40 anos com reações locais ou sistêmicas nas primeiras 48 horas após a primeira imunização com a vacina polissacarídica febre tifoide 82
- Tabela 2** – Crianças de 1 a 12 anos com reações locais ou sistêmicas nas primeiras 48 horas após a primeira imunização com a vacina polissacarídica de febre tifoide 83
- Tabela 3** – Incidência (%) de eventos adversos solicitados locais e gerais em adultos, adolescentes e crianças, nas primeiras 48 horas após vacinação 83

SUMÁRIO

Apresentação 14

1 Introdução 15

2 Farmacovigilância e controle de qualidade 18

- 2.1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa 18
- 2.2 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS 21
- 2.3 Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos – Cifavi 22

3 Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação – SNVEAPV 23

- 3.1 Introdução 23
- 3.2 Objetivos 23
- 3.3 Instrumentos do Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação – SNVEAPV 24
- 3.4 Atribuições dos diferentes níveis do Sistema de Saúde 25
- 3.5 Sistemas de informação: SIEAPV/Notivisa 27

4 Conceitos gerais e definição de evento adverso pós-vacinação – EAPV 29

- 4.1 Falha de vacinação 31
- 4.2 Classificação dos eventos adversos pós-vacinação – EAPV 33
- 4.3 Erros de imunização 35

5 Vacinas adsorvidas difteria, tétano, pertússis 38

- 5.1 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) – Pentavalente 38
- 5.2 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis – DTP 44
- 5.3 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) tipo infantil – DTPa 50
- 5.4 Vacina adsorvida difteria e tétano infantil – DT 55
- 5.5 Vacina adsorvida difteria e tétano adulto – dT e vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis (acelular) adulto – dTpa 59

6 Vacina adsorvida hepatite A (inativada) – HA 64

- 6.1 Introdução 64
- 6.2 Descrição do produto 64
- 6.3 Precauções gerais e contraindicações 64
- 6.4 Eventos adversos 64

7 Vacina BCG 66

- 7.1 Introdução 66
- 7.2 Descrição do produto 66
- 7.3 Precauções gerais e contraindicações 66
- 7.4 Evolução normal da lesão vacinal 67
- 7.5 Eventos adversos 67
- 7.6 Reativação do BCG 68
- 7.7 Acidentes com profissionais de saúde durante a aplicação da vacina BCG 69
- 7.8 Protocolo de investigação para os casos de suspeita de evento adverso ao BCG com imunodeficiência de base 69

8 Vacina cólera 71

- 8.1 Introdução 71
- 8.2 Descrição do produto 71
- 8.3 Precauções gerais e contraindicações 71
- 8.4 Eventos adversos 71

9 Vacina febre amarela (atenuada) – VFA 73

- 9.1 Introdução 73
- 9.2 Descrição do produto 73
- 9.3 Precauções gerais e contraindicações 73
- 9.4 Eventos adversos 74
- 9.5 Classificação de eventos adversos graves relacionados à VFA, segundo a causalidade 78

10 Vacina febre tifoide atenuada e vacina febre tifoide polissacarídica 82

- 10.1 Introdução 82
- 10.2 Descrição do produto 82
- 10.3 Eventos adversos 82

11 Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b – Hib 84

- 11.1 Introdução 84
- 11.2 Descrição do produto 84
- 11.3 Precauções gerais e contraindicações 84
- 11.4 Eventos adversos 84

12 Vacina hepatite B (recombinante) – HB 86

- 12.1 Introdução 86
- 12.2 Descrição do produto 86
- 12.3 Precauções gerais e contraindicações 86
- 12.4 Eventos adversos 86

13 Vacina *influenza* (fracionada, inativada) – INF 89

- 13.1 Introdução 89
- 13.2 Descrição do produto 89
- 13.3 Precauções gerais e contraindicações 89
- 13.4 Eventos adversos 90

14 Vacina meningocócica C conjugada (Men C) 92

- 14.1 Introdução 92
- 14.2 Descrição do produto 92
- 14.3 Eventos adversos 92

15 Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) 94

- 15.1 Introdução 94
- 15.2 Descrição do produto 94
- 15.3 Precauções gerais e contraindicações 95
- 15.4 Eventos adversos 95

16 Vacinas pneumocócicas 97

- 16.1 Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) – PnC10 97
- 16.2 Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) – PnC13 99
- 16.3 Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) 100

17 Vacinas poliomielite 103

- 17.1 Vacina contra a poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) – VOP 103
- 17.2 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – VIP 106

18 Vacina raiva (inativada) 109

- 18.1 Introdução 109
- 18.2 Descrição dos produtos 109
- 18.3 Precauções gerais e contraindicações 110
- 18.4 Eventos adversos 111

19 Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) – VRH 113

- 19.1 Vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 e P1[8] (atenuada) 113

20 Vacina sarampo, caxumba, rubéola –Tríplice viral 114

- 20.1 Introdução 114
- 20.2 Descrição do produto 114
- 20.3 Precauções gerais e contraindicações 115
- 20.4 Eventos adversos 117

21 Vacina varicela e vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) – Tetraviral 122

21.1 Introdução 122

21.2 Precauções gerais e contraindicações 122

21.3 Eventos adversos 123

22 Imunoglobulinas e soros heterólogos 124

22.1 Imunoglobulinas 124

22.2 Soros heterólogos 127

23 Definições de casos para notificação e investigação 130

23.1 Introdução 130

23.2 Manifestações locais 130

23.3 Manifestações sistêmicas 133

23.4 Necrópsia 161

24 Condutas diante de alguns eventos adversos comuns a vários imunobiológicos 163

24.1 Introdução 163

24.2 Reações locais 163

24.3 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo II (citotóxica) 163

24.4 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo III (por complexo imune) 164

24.5 Prevenção de reações anafiláticas na administração de soros heterólogos 165

24.6 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo IV (tardia) 167

24.7 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo III (por complexo imune) 167

24.8 Prevenção de reações anafiláticas na administração de soros heterólogos 168

24.9 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo IV (tardia) 169

24.10 Doenças desmielinizantes 169

24.11 Episódio hipotônico-hiporresponsivo 170

24.12 Síncope 170

24.13 Poliomielite associada ao vírus vacinal – PAVV 170

24.14 Profilaxia contra o tétano em casos de ferimentos 173

Referências 174

Glossário 184

ANEXOS 190

Anexo A – Avaliação de causalidade 190

Anexo B – Algoritmo diante da suspeita de falha vacinal 197

Anexo C – Recomendações para revacinação para pessoas vacinadas com doses inadequadas 198

Anexo D – Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação *201*

Anexo E – Algoritmo para detecção precoce de EAPV após VFA *238*

Anexo F – Relação de exames laboratoriais recomendados *239*

Anexo G – Fluxograma para investigações de EAG após VFA *241*

Anexo H – Encaminhamentos e endereços *247*

Equipe técnica *248*

Apresentação

Por sua excelência comprovada, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), hoje comemorando seus 40 anos de criação, é destaque internacional. No Brasil, seus mais de 200 milhões de cidadãos convivem em um panorama de saúde pública de reduzida ocorrência de óbitos por doenças imunopreveníveis. O País tem investido recursos vultosos na universalidade de atendimento e descentralização de ações; na aquisição de imunobiológicos com qualidade comprovada; na adequação de sua cadeia de frio; na vigilância de eventos adversos pós-vacinação; no sistema de informação; em capacitação e atualização técnica dos profissionais. As campanhas nacionais de vacinação, voltadas em cada ocasião para diferentes faixas etárias, proporcionam o crescimento da conscientização social a respeito da cultura em saúde.

A dinâmica do perfil epidemiológico das doenças, o avanço do conhecimento científico e algumas características da sociedade contemporânea têm exigido não só constantes atualizações das normas e procedimentos técnicos de vigilância epidemiológica, como também o desenvolvimento de novas estruturas e estratégias capazes de atender aos desafios que vêm sendo colocados.

A segurança das vacinas é considerada, mais que nunca, uma preocupação mundial e a vacinação segura é fator determinante para o sucesso ou o fracasso dos programas nacionais de imunizações. Todo programa de imunização deve garantir a segurança das ações de vacinação e deve estar preparado para atender qualquer motivo de preocupação do público. Se, porventura, um número elevado de eventos adversos pós-vacinação (EAPVs) acontece, uma crise na saúde pública poderia ser desencadeada e o manejo inadequado desta crise causar um descrédito no PNI.

Para se garantir esse processo, faz-se necessário uma integração entre várias entidades parceiras como: as instituições de saúde, a vigilância epidemiológica de doenças transmissíveis, as coordenações estaduais e municipais de imunização, o PNI da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), os laboratórios produtores detentores de registro, a Organização Pan-Americana da Saúde e a Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS).

Este *Manual*, em sua terceira edição, vem, portanto, oferecer aos profissionais de saúde e aos tomadores de decisões em saúde pública, uma ferramenta com o objetivo primordial do fortalecimento do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Vacinas, por intermédio de definições de casos padronizados internacionalmente, visando facilitar o reconhecimento dos EAPVs, principalmente os graves e/ou inusitados, harmonizar as notificações, facilitando desta forma, as análises de casos e disseminação de informações de alta qualidade sobre a segurança de vacinas humanas.

Boa informação – a chave para as ações de vacinação segura!

Secretaria de Vigilância em Saúde

1 Introdução

"Poucas coisas na história da humanidade tiveram um impacto tão significativo na melhoria da qualidade e no aumento da expectativa de vida da população".
Ësper Kallás

No século passado, o estudo das grandes epidemias das doenças infecciosas levou a profundas mudanças na compreensão da expressão coletiva das doenças e de suas determinações. Nas gerações do pós-guerra, cerca de um século depois, encontramos a aplicação de uma “nova ciência” ao estudo de uma “nova epidemia”, um dos graves problemas de saúde pública de nosso tempo – as reações adversas¹ aos medicamentos e às vacinas. A contribuição da epidemiologia ao estudo do uso dos medicamentos nas sociedades contemporâneas, seus determinantes e consequências é, pois, recente, porém bastante rica.

O avanço da farmacologia clínica, com seus conhecimentos sobre os efeitos do medicamento (entre esses as vacinas) moderno no homem, permitiu-nos compreender mais claramente a distinção entre objetivos procurados – os efeitos terapêuticos – e os efeitos indesejáveis, porém inerentes ao uso de drogas. Por outro lado, o estudo da utilização dessa “nova tecnologia de saúde”, o medicamento científico alopático moderno, ultrapassou as observações de suas consequências nos indivíduos e buscou esclarecer regularidades que se expressam nos grupos populacionais. Isso exigiu a confluência dos conhecimentos da farmacologia clínica e da epidemiologia, pois, conhecer o consumo, seus determinantes e suas consequências nas sociedades modernas fez-se imperativo.

A farmacoepidemiologia é uma disciplina ponte entre a farmacologia clínica, a terapêutica, a epidemiologia e a estatística. O objetivo desta nova área de estudo é caracterizar, controlar e prever os usos e efeitos dos tratamentos farmacológicos. A farmacoepidemiologia estuda os medicamentos sob três abordagens: 1) farmacovigilância, que providencia a informação sobre os efeitos/ano esperados e adversos do medicamento; 2) estudo de utilização de medicamentos, que desenvolve uma metodologia própria para conhecer como os profissionais e a sociedade em geral utilizam os medicamentos; e 3) farmacoeconomia, que se ocupa com o impacto econômico e os benefícios à saúde produzidos pelos fármacos. Enfatiza a necessidade de se criar no País um sistema de farmacovigilância, bem como programas formais de ensino em farmacoepidemiologia, destinados a qualificar profissionais para produzir conhecimento e viabilizar sua aplicação no interesse de sociedade. Conclui-se que a farmacoepidemiologia é uma nova disciplina, que detém uma metodologia própria e adequada para detectar os efeitos benéficos e adversos dos fármacos, o que a torna extremamente importante para o uso racional de medicamentos e conseqüentemente para a saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento.

A utilidade da aplicação da epidemiologia ao uso dos medicamentos e vacinas pode ser pensada em dois momentos distintos: nos períodos pré e pós-comercialização de uma nova droga. O período prévio à comercialização caracteriza-se pela investigação experimental – os ensaios clínicos, última fase dos testes de uma droga, no qual são buscados conhecimentos sobre eficácia e avaliação da sua margem de segurança. No período posterior à comercialização encontraremos a aplicação, embora não necessariamente exclusiva, mas preponderante da investigação observacional, aplicadas com o objetivo de suprir as limitações metodológicas dos ensaios em grupos relativamente pequenos.

¹ O termo “reação adversa” quando utilizado implica em *relação de causa* com o medicamento ou vacina.

As vacinas, em especial, foram desenvolvidas para ser uma das mais bem-sucedidas e rentáveis medidas de saúde pública, para prevenir doenças e salvar vidas. Desde a última metade do século XX, doenças que antes eram muito comuns, tornaram-se raras no mundo desenvolvido, devido principalmente à imunização generalizada. Centenas de milhões de vidas foram salvas e bilhões de dólares gastos em saúde pública.

Entretanto, o impacto do uso de vacinas em uma sociedade tem várias facetas. Por um lado, pode aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos (estudos apontam que há mais de dois séculos a expectativa de vida do ser humano quase dobrou, o limite de vida passou de 33 anos no século XVIII para acima de 70 anos neste início de século XXI), por outro lado podem aumentar os custos da atenção à saúde quando utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de eventos adversos indesejáveis no decorrer do tratamento (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).

Ressalta-se, no entanto que nenhuma vacina está livre totalmente de provocar eventos adversos, porém os riscos de complicações graves causadas pelas vacinas são muito menores que os das doenças contra as quais elas protegem. É preciso, ainda, grande cuidado ao contraindicar as vacinações, em virtude do risco da ocorrência de eventos adversos, pois as pessoas não imunizadas correm riscos de adoecer e, além disso, representam um risco para a comunidade, pois poderão ser um elo da cadeia de transmissão.

Como descrito no relatório da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente (OMS, 2005), entre os principais requisitos dos programas para melhorar a segurança dos pacientes estão a habilidade e a capacidade de reunir as informações mais completas sobre eventos adversos e os erros de medicação ou imunização, de modo que tais programas sirvam como fonte de conhecimento e base para futuras ações preventivas. Se medidas apropriadas não são tomadas ante a ocorrência de um evento adverso ou quando surgem novas provas a seu respeito, geralmente a lição não será aprendida, a oportunidade de disseminar conhecimento será perdida e a capacidade de produzir soluções mais amplamente efetivas e aplicáveis não se manifestará.

Deste fato, surgem dois eixos fundamentais de ação: a formação adequada em farmacologia clínica e terapêutica em todos os níveis, para garantir melhor utilização dos medicamentos e vacinas, e o estabelecimento de um sistema de farmacovigilância.

O objetivo da farmacovigilância é a coleta de informações sobre eventos adversos causados pelos medicamentos e vacinas e sua análise cuidadosa serve para verificar a causalidade com o produto administrado e posterior divulgação das informações, incluindo incidência e gravidade das reações observadas. Seu exercício cumpre um papel ético e legal para monitorar a fase de comercialização e o uso em larga escala do referido produto. Inclui o monitoramento e a ocorrência de eventos adversos, abrangendo os sintomas indesejáveis, alterações em resultados de exames laboratoriais ou clínicos, a falta de eficácia (ausência de resposta terapêutica na dosagem indicada em bula), anormalidades na gravidez, no feto ou recém-nascido, interações medicamentosas e outros eventos inesperados.

A farmacovigilância efetiva compreende um conjunto de regras, procedimentos operacionais e práticas estabelecidas que devem ser cumpridas a fim de assegurar a qualidade e a integridade dos dados produzidos em determinados tipos de pesquisas ou estudos. Fundamenta-se na aquisição de dados completos dos relatórios espontâneos de eventos adversos, ou seja, na notificação de casos.

Assim, essa nova ciência depende da contribuição de muitas pessoas com formações diversas para a obtenção de um sistema coerente e eficiente. O desenvolvimento de diretrizes e procedimentos operacionais padrão que descrevam os detalhes práticos do fluxo de informação são de relevância, tais como: o que constitui um evento adverso notificável, quem deve notificar uma observação de suspeita

de evento adverso, quais os procedimentos para o envio ou compilação de relatórios, as boas práticas de comunicação, indicadores que serão usados para medir a evolução do sistema de monitoramento para cumprimento das boas práticas de farmacovigilância, proteção à confidencialidade dos registros que possam identificar as pessoas envolvidas, respeitando sua privacidade e as normas de confidencialidade, entre outros.

Em anos recentes multiplicaram-se as iniciativas para a investigação dos eventos adversos pós-vacinais com base em evidências científicas. Um grupo internacional de especialistas (Brighton Collaboration Group) publicou uma série de artigos com o objetivo de padronizar as definições desses eventos, orientando a coleta e notificação de dados, que podem ser acessados no endereço <<https://brightoncollaboration.org/public/resources.html>>.

O Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), um organismo ligado à OMS, criou um grupo de farmacovigilância em vacinas, que revisou e referendou as definições do Brighton Collaboration, tomando a iniciativa de simplificar e traduzir as definições consideradas prioritárias para várias línguas, inclusive para o português (CIOMS; WHO, 2012).

A OMS também está coordenando o projeto Blueprint, com a finalidade de criar um mecanismo internacional de investigação e comunicação dos eventos adversos pós-vacinais. No Brasil, nos últimos anos, a Anvisa comprometeu-se mais profundamente com a investigação dos eventos adversos pós-vacinais em parceria com o PNI e com o INCQS.

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos tem muitas informações sobre segurança de vacinas, que podem ser acessadas em <<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/index.html>>.

O Brasil tem sido pioneiro na investigação de eventos adversos pós-vacinação. O PNI tem realizado um trabalho intenso no sentido de investigar e elucidar todos os casos de eventos adversos, oferecendo esclarecimentos à população e mantendo a credibilidade do programa. Em 1998, publicou a 1ª edição do *Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação* e, em 2000, implantou um sistema informatizado de notificação.

A revisão deste *Manual*, agora em sua terceira edição, representa mais um esforço para sistematizar a investigação dos eventos adversos pós-vacinação, dentro das possibilidades atuais, em área cujo conhecimento está em evolução e ainda sejam muitos os desafios a serem enfrentados. Longe de ser completo e isento de dúvidas, este *Manual* poderá ser complementado com documentos técnicos sempre que necessário.

2 Farmacovigilância e controle de qualidade

Vacinação segura significa toda a política, ações e procedimentos em saúde pública relacionados à administração de vacinas, com a finalidade de minimizar os riscos de transmissão de doenças e de maximizar a efetividade das vacinas. Engloba todo o espectro de eventos desde a produção até a correta administração.

De acordo com a OMS, *farmacovigilância* é a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos (eventos) adversos ou quaisquer problemas relacionados aos medicamentos.

Também conhecida como *vigilância pós-comercialização (post-marketing)*, é composta pelo mesmo processo de detecção, acompanhamento e controle de problemas decorrentes do uso de medicamentos já legalmente autorizados e utilizados nos estudos de fase IV.

Entende-se como *farmacovigilância de vacinas e de outros imunobiológicos* o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós-vacinação ou qualquer outro problema relacionado à vacina ou à imunização. Detecta-se, a partir desse conceito, sua abrangência e ampliação para várias áreas de atuação e atividades que podem ser consideradas parte integrante da farmacovigilância, portanto, da necessidade de se aprimorar o conhecimento da relação benefício/risco de vacinas e outros imunobiológicos e de minimizar seus efeitos nocivos à população (CIOMS; WHO, 2012).

Um dos fatores preponderantes para o sucesso das práticas de imunização é o uso de imunobiológicos de qualidade comprovada. A responsabilidade pela qualidade, segurança e eficácia do produto biológico é primeiramente do fabricante, entretanto, a autoridade sanitária nacional de cada país é responsável por estabelecer procedimentos para assegurar que os fabricantes e os produtos, importados ou de produção nacional, cumpram os critérios necessários. De acordo com as recomendações da OMS, o sistema de vigilância sanitária deve atuar de forma efetiva nas atividades consideradas essenciais para garantir a qualidade dos produtos utilizados por meio de inspeção para avaliação de boas práticas de fabricação e concessão de licenças a fabricantes e distribuidores; autorização de estudos clínicos; registro sanitário; análise laboratorial (controle de qualidade); liberação de lotes para uso e farmacovigilância (vigilância pós-registro).

2.1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

A Constituição Federal de 1988 afirma que a saúde é um direito social e que o Sistema Único de Saúde (SUS) é o meio de concretização desse direito.

O art. 79 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e o art. 139 do Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, determinam a transmissão, ao órgão de vigilância sanitária competente do Ministério da Saúde, de todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos.

A Lei Orgânica da Saúde (Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990), por sua vez, afirma que a vigilância sanitária – de caráter altamente preventivo – é uma das competências do SUS.

Dentro das prioridades da Política Nacional de Medicamentos, definida pela Portaria MS/GM nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, incluem ações de farmacovigilância para assegurar a promoção do uso racional de medicamentos.

A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), criou a Anvisa e estabeleceu as competências dos estados e dos municípios para o controle e a fiscalização dos produtos e serviços relacionados à saúde, atribuindo, em seu art. 7º, inciso XVIII, à Anvisa a competência de estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica

e farmacológica; e, em seu art. 8º, a incumbência à Anvisa de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública.

Portanto, o SNVS é um instrumento privilegiado de que o SUS dispõe para realizar seu objetivo de prevenção e promoção da saúde. O Sistema engloba unidades nos três níveis de governo – federal, estadual e municipal – com responsabilidades compartilhadas. No nível federal, estão a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). No nível estadual, estão o órgão de vigilância sanitária e os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) de cada uma das 27 unidades da Federação. No nível municipal, estão os serviços de Visas dos 5.567 municípios brasileiros, muitos dos quais ainda em fase de organização.

Participam indiretamente do Sistema: os Conselhos de Saúde e os Conselhos de Secretários de Saúde. Integram e cooperam com o Sistema: órgãos e instituições, governamentais ou não, de diversas áreas.

Em 2001, o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, sediado na Gerência de Farmacovigilância (Gfarm) foi criado e, neste mesmo ano, o Brasil passou a integrar o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS.

A Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009 instituiu o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Vigipos), no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do SUS e no art. 1º institui o Vigipos para o monitoramento, análise e investigação dos eventos adversos e queixas técnicas relacionadas aos serviços e produtos sob vigilância sanitária na fase de pós-comercialização/pós-uso; e, no art. 8º, diz que os órgãos de vigilância epidemiológica e sanitária nas três esferas de gestão do SUS deverão desenvolver ações conjuntas que visem à promoção e à proteção da saúde da população, quando da ocorrência de eventos, com relevância epidemiológica, relacionados aos produtos sob vigilância sanitária.

A Anvisa é uma autarquia sob regime especial, ou seja, uma agência reguladora caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes durante o período de mandato e autonomia financeira.

Com o objetivo de garantir segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos (entre estes as vacinas e os imunobiológicos), é importante destacar as atividades relacionadas às áreas de autorização de funcionamento, inspeção e fiscalização, além das que são executadas em portos, aeroportos e fronteiras. Para iniciar qualquer atividade referente à importação ou fabricação de medicamentos, entre eles os imunobiológicos, as empresas devem possuir a devida autorização de funcionamento na Anvisa, além da licença sanitária no estado em que se localiza. Já a inspeção no estabelecimento fabricante, seja no País ou fora deste, é realizada com o objetivo de verificar o cumprimento das boas práticas de fabricação, o que assegura que os produtos sejam adequados aos requisitos estabelecidos em seu registro.

De acordo com a legislação brasileira, um produto biológico, de fabricação nacional ou importada, só pode ser utilizado no País após a obtenção de registro sanitário na Agência. O registro sanitário de um produto é a demonstração documentada da segurança, eficácia e qualidade deste imunobiológico. Portanto, antes da concessão do registro sanitário é realizada avaliação criteriosa de um conjunto de documentos relacionados aos estudos clínicos, estudo de estabilidade, processos e procedimentos de fabricação e controle de qualidade, modelo de bula e rotulagem, além da verificação do cumprimento das boas práticas de fabricação. Estes registros podem ser renovados a cada cinco anos por interesse do detentor de registro de medicamento (DRM), ou cancelado em qualquer momento por avaliação da autoridade regulatória.

Por fim, as atividades executadas em portos, aeroportos e fronteiras com relação às cargas sujeitas à vigilância sanitária, além da verificação da regularidade do produto e da empresa, visam garantir o armazenamento e o transporte em conformidade com as especificações técnicas que a carga exige para

a manutenção da sua identidade e qualidade. Essa atividade apresenta um especial impacto para as vacinas, que apresentam restrições de temperatura de conservação que devem ser mantidas durante toda a cadeia de distribuição.

2.1.1 Desenvolvimento de vacinas

O desenvolvimento de uma nova vacina mais eficaz e menos reatogênica é extremamente laborioso, 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 OMS, como se pode ver a seguir no Quadro 1.

Quadro 1 – Processo de desenvolvimento de novas vacinas

Etapa	Ensaio pré-clínicos		Fase I	Fase II		Fase III		
Anos	1	2	3	4	5	6	7	8
População	Testes <i>in vitro</i> (células e tecidos) e <i>in vivo</i> (cobaias)		10 a 100 voluntários adultos	100 a 300 voluntários		1.000 ou dezenas de milhares de voluntários		
	Ensaio de segurança e atividade biológica		Determinação de segurança e dosificação	Avaliação de imunogenicidade e segurança		Avaliação de eficácia e monitoramento dos eventos adversos		

Fonte: Adaptado de publicação da Secretaria de Serviços de Saúde do México (KUMATE et al., 1994 apud BRASIL, 2008).

Para que uma vacina seja utilizada nos serviços de saúde, ela passa por um processo longo, de muitos anos, desde o desenvolvimento do produto, os estudos pré-clínicos e clínicos (fases I, II e III), até a sua aprovação e registro sanitário. Estudos clínicos pré-comercialização (fases I a III) deveriam definir todos os eventos desfavoráveis. Entretanto, esses estudos realizados apresentam uma série de limitações, como por exemplo, o número pequeno de pessoas expostas à vacina previamente à sua aprovação para comercialização, o que impede a identificação de eventos raros. Além disso, o período de duração desses estudos não permite identificar eventos tardios, isto é, aqueles que ocorrem muitos anos após a exposição.

Por esses motivos, a vigilância de eventos adversos pós-comercialização (farmacovigilância) é fundamental no processo de identificação de novas informações sobre a segurança de vacinas. Mesmo após a utilização em larga escala é necessário que seja mantida a vigilância quanto a possíveis eventos adversos e que não puderam ser observados nas fases anteriores. A partir de informações obtidas nas fases de I a III e dos dados de farmacovigilância, pode ser necessária à realização de estudos de fase IV. Os estudos clínicos de fase IV, realizados no período em que o medicamento já está sendo comercializado, não são exigidos pelas agências reguladoras, mas são frequentemente acordados entre as indústrias e as agências como uma condição para a aprovação do novo medicamento. Os estudos de fase IV podem ser iniciados a partir de sinais de farmacovigilância ou de sistemas de notificações espontâneas de relatos de suspeita de evento adverso.

Com relação à fiscalização pós-comercialização, é possível destacar o monitoramento ativo, realizado por meio de programas específicos desenvolvidos em nível estadual ou federal, assim como o monitoramento embasado na sistematização de dados de queixas técnicas recebidas por um sistema

informatizado denominado Notivisa. Os dados levantados buscam propiciar a identificação de desvios e a tomada de ações corretivas e preventivas como recolhimento, interdição e suspensão dos produtos ou linhas de fabricação caso sejam observados riscos para a saúde da população.

Com o propósito de regulamentação, a Anvisa, por meio da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, considerando a necessidade de promover a identificação precoce de problemas relacionados aos medicamentos distribuídos ou comercializados, com o objetivo de prevenir e minimizar os danos à saúde dos usuários e da necessidade de notificação dos eventos adversos graves à Autoridade Reguladora, implementação de planos de minimização de riscos, relatórios periódicos de farmacovigilância, entre outros.

2.2 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS

O INCQS é uma unidade técnico-científica da Fundação Oswaldo Cruz que atua como Laboratório Nacional de Referência para o controle da qualidade de produtos e serviços vinculados à vigilância sanitária.

Para atender à missão relacionada ao controle de qualidade dos produtos sujeitos à vigilância sanitária e, principalmente, aos imunobiológicos, o INCQS conta com estrutura física adequada, equipamentos modernos, profissionais especializados e pós-graduados em instituições de reconhecimento nacional e internacional.

A história do controle de qualidade oficial dos imunobiológicos utilizados no Brasil inicia-se com a criação do PNI, em 1973, o qual tinha como objetivo a promoção do controle das principais doenças infectocontagiosas da época: sarampo, poliomielite, tuberculose, tétano, difteria e coqueluche. O PNI incorporava, no seu documento de criação, a necessidade de aferição da qualidade dos antígenos para uso humano. Reconhecia-se, assim, a importância, para o País, de contar com uma infraestrutura laboratorial capaz de avaliar os requisitos de qualidade das vacinas a serem aplicadas na população.

Desde 1983, todos os lotes de imunobiológicos adquiridos pelo PNI vêm sendo analisados pelo INCQS, antes de serem utilizados na população.

A avaliação da qualidade tem como objetivo verificar os requisitos de qualidade dos imunobiológicos que estão definidos em compêndios oficiais (Farmacopeia Brasileira e/ou farmacopeias internacionais) e nas normas de produção e de controle de qualidade publicadas nas séries de informes técnicos da OMS. Esta avaliação é realizada por meio da análise documental e/ou análise laboratorial.

A análise documental consiste na avaliação do protocolo resumido de produção e de controle de qualidade, que é o documento que resume todas as etapas de fabricação e os resultados de teste para um lote de vacina, o qual é certificado e assinado pelo responsável da empresa fabricante. Nessa documentação avalia-se se o imunobiológico foi fabricado e controlado de acordo com normas oficiais de fabricação e de controle de qualidade.

Na análise laboratorial são realizados ensaios específicos para cada tipo de produto, e em geral, podem ser classificados em ensaios biológicos (potência, termoestabilidade, identidade, toxicidade inespecífica, toxicidade específica e pirogênio), ensaios microbiológicos (esterilidade, contagem de unidades viáveis de BCG) e ensaios químicos e/ou físico-químicos (pH, teor de proteínas, concentração de conservantes e adjuvantes, conteúdo de polissacarídeo, entre outros).

Com base na avaliação do protocolo resumido de produção e de controle de qualidade e/ou análise laboratorial é emitido um laudo de análise para que se proceda a liberação do produto para uso.

Essas avaliações são fundamentais para assegurar que somente produtos de qualidade e conformidade sejam aplicados na população. A detecção de lotes de imunobiológicos não conformes,

por meio de análise documental e/ou laboratorial, contribui para evitar algumas modalidades de eventos adversos não previstos. Ao longo dos anos, detectaram-se não conformidades em alguns lotes de vacinas, cujas principais ocorrências foram: contaminações por bactérias e/ou fungos; toxicidade específica e/ou inespecífica, potência inadequada, presença de pirogênio e pH fora da faixa adequada. Nos anos 1980, o percentual de lotes não conformes para uso era em torno de 12%, diminuindo para 4%, nos anos 1990, e recentemente, a não conformidade é inferior a 1% dos lotes analisados.

Outra atuação importante do INCQS é a avaliação das condições dos produtos que passaram por situações inadequadas de conservação, devido a falhas na cadeia de frio. Além disso, as análises laboratoriais podem auxiliar na investigação das causas de eventos adversos supostamente atribuídos ao imunobiológico.

Os imunobiológicos diferem dos outros tipos de medicamentos devido à sua natureza biológica, processos complexos de fabricação e métodos utilizados para avaliação da qualidade. Portanto, é importante que a metodologia de controle de qualidade destes produtos seja continuamente revista tanto pelo produtor quanto pela autoridade regulatória, com o objetivo de garantir produtos de qualidade para a população.

2.3 Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos – Cifavi

Considerando a importância da integração das vigilâncias epidemiológica e sanitária, no âmbito do SUS, editou-se a Portaria Conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008, que dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Anvisa, por meio da Gerência de Farmacovigilância (Gfarm) do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Nuvig); a Secretaria de Vigilância em Saúde, pelo PNI; e o INCQS da Fundação Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Esta mesma Portaria criou o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi), que tem por finalidade apoiar o PNI e a Gerência de Farmacovigilância/Nuvig da Anvisa, com caráter consultivo sobre aspectos técnicos e científicos, com vistas, particularmente, à Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação.

A implementação das atividades do Cifavi depende fortemente da colaboração de todas as partes envolvidas, e, em especial, dos profissionais de saúde que atuam nos diversos níveis do sistema de saúde.

3 Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação – SNVEAPV

3.1 Introdução

Certamente que as vacinas pertencem a um dos grupos de produtos biológicos com excelente perfil de segurança e a ocorrência de eventos adversos relacionados à vacinação deve ser imediatamente notificada, investigada e esclarecida para que não ponha em risco não apenas todo o programa de imunizações, mas também a segurança epidemiológica de toda a população. Por esta razão, os sistemas de vigilância de eventos pós-vacinação realizam a busca e a investigação de todas as possíveis reações notificadas à autoridade sanitária local. Esta atuação é de fundamental importância para a manutenção da confiança nos programas de imunizações. Confiança esta que se pauta no cumprimento de seus objetivos e que também orienta a tomada de medidas que asseguram a melhor relação de risco/benefício para a população vacinada.

Em 1991, a OMS recomendou que se estabelecesse a vigilância de eventos adversos pós-vacinação (VEAPV). O Brasil, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou, em 1992, a estruturação do Sistema Nacional de Vigilância de EAPV; porém, apenas em 1998, com a publicação do *Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação*, esta atividade passou a ser mais sistemática em todo o País. A partir do ano 2000, com a implantação do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV), as informações provenientes dos estados puderam ser coletadas e analisadas de forma mais abrangente e consistente. Reforçando ainda a importância da VEAPV, em 15 de julho de 2005, foi publicada a Portaria MS/GM nº 33 (revogada pela Portaria MS/GM nº 1.271, de 6 de junho de 2014), introduzindo os eventos adversos pós-vacinação como *agravo de notificação compulsória*.

Como diversos países mantêm sistemas de vigilância semelhantes ao nosso, tem sido cada vez mais necessário o estabelecimento de protocolos e definições que uniformizassem os eventos adversos, permitindo a comparação de dados. Para suprir esta necessidade, um grupo de especialistas em segurança de vacinas reuniu-se e organizou o grupo Brighton Collaboration, que agrega especialistas e tem como objetivo, entre outros, organizar as informações a respeito dos EAPV e estabelecer definições padronizadas para os principais eventos relacionados à imunização. Atualmente o grupo conta com a participação de mais de 3.100 especialistas de 124 países e já concluiu o processo de uniformização da definição de casos de 23 EAPV (ver Capítulo 23).

3.2 Objetivos

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

- Normatizar o reconhecimento e a conduta diante de casos suspeitos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV).
- Permitir maior conhecimento sobre a natureza dos EAPV.
- Dar subsídios ou sinalizar a necessidade de realização de pesquisas pertinentes, bem como realizá-las.
- Identificar eventos novos e/ou raros.

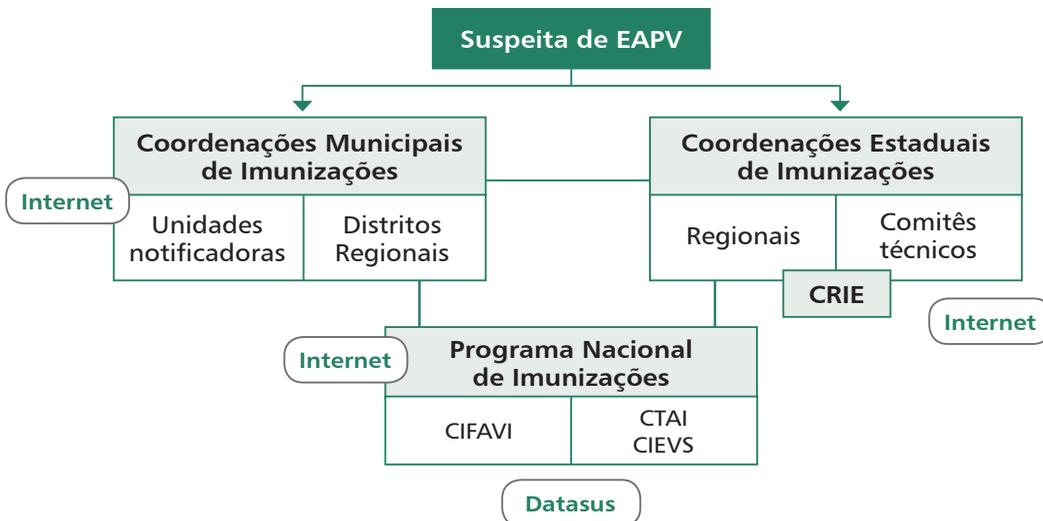
- Possibilitar a identificação de 09 imunobiológicos ou lotes com desvios de qualidade na produção resultando em produtos ou lotes mais “reatogênicos” e decidir quanto à sua utilização ou suspensão.
- Identificar possíveis falhas no transporte, armazenamento, manuseio ou administração (erros programáticos) que resultem em EAPV.
- Estabelecer ou descartar, quando possível, a relação de causalidade com a vacina.
- Promover a consolidação e análise dos dados de EAPV ocorridos no País em um sistema único e informatizado.
- Assessorar os processos de capacitação ligados à área de imunizações visando ao aspecto dos eventos adversos pós-imunização, promovendo supervisões e atualizações científicas.
- Assessorar profissionais da assistência para avaliação, diagnóstico e conduta diante dos EAPV.
- Avaliar de forma continuada a relação de risco/benefício quanto ao uso dos imunobiológicos.
- Contribuir para a manutenção da credibilidade do Programa Nacional de Imunizações com a população e os profissionais de saúde.
- Prover regularmente informação pertinente à segurança dos imunobiológicos disponíveis no programa nacional.

3.3 Instrumentos do Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação – SNVEAPV

O SNVEAPV, implantado nacionalmente, consta dos seguintes instrumentos:

- Formulário próprio de investigação/notificação.
- *Manual de Vigilância*, com informações sobre principais eventos relacionados às vacinas utilizadas na rede pública e instruções sobre a conduta a ser adotada diante da ocorrência destes agravos.
- Sistemas informatizados:
 - > Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI).
 - > Módulo – Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV).
 - > Notivisa.

Figura 1 – Fluxograma de notificação e investigação de eventos adversos



Fonte CGPNI/SVS/MS.

- Unidades notificadoras: são as Unidades Básicas de Saúde/salas de vacinação, Unidades de Pronto Atendimento (UPAs), prontos-socorros e hospitais. No entanto qualquer unidade de saúde pública ou privada deve notificar a ocorrência de um EAPV.
- Após a identificação de um evento, a *notificação* deve ser iniciada prontamente, com o preenchimento do formulário próprio a ser encaminhado à Vigilância Epidemiológica ou à Coordenação de Imunizações local ou municipal, que o encaminhará às Coordenações Regionais e estas às Coordenações Estaduais. Nos locais com acesso à internet, realizar a notificação no sistema SIEAPV *on-line*, mediante *login* e perfil de acesso.
 - > Para fins de vigilância epidemiológica, o tempo máximo para se iniciar uma *investigação de campo* em tempo oportuno é de *48 horas após a notificação*.
- Os dados da investigação inicial devem ser digitados no sistema de informação e atualizados sempre que novas informações forem incorporadas à investigação.

Atenção:

- Todos os eventos adversos graves e/ou inusitados devem ser notificados imediatamente ao nível hierárquico superior, com a finalidade de alertar a vigilância e obter orientações quanto à investigação se necessário:
- Fluxo imediato dentro das primeiras 24 horas por meio de telefone, e-mail, fax.
- O tempo máximo para se iniciar uma *investigação de campo* em tempo oportuno é de *48 horas após a notificação*.

3.4 Atribuições dos diferentes níveis do Sistema de Saúde

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

3.4.1 Nível local

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

3.4.2 Nível municipal

- Receber e analisar os casos notificados das Unidades de Saúde.
- Identificar os eventos graves e/ou inusitados:
 - > Notificar de imediato à regional de saúde ou ao nível estadual.
 - > Promover a investigação do caso, analisando e estabelecendo a conduta adequada, no âmbito de sua competência.
 - > Repassar cópias do formulário de notificação/investigação corretamente preenchidos, bem como todo o material pertinente ao caso (prontuários médicos, laudos de exames laboratoriais, entre outros) ao nível hierárquico superior.
 - > Detectar, notificar e definir conduta diante de eventual ocorrência de surtos de eventos adversos.

- Consolidar e avaliar os dados municipais.
- Supervisionar as atividades da vigilância dos EAPV em nível local.
- Promover a capacitação e atualização de recursos humanos.
- Retroalimentar o nível local com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).

3.4.3 Nível regional (quando houver)

- Receber e analisar os dados dos municípios da sua abrangência.
- Identificar os eventos graves e/ou inusitados:
 - > Notificar de imediato à regional de saúde ou ao nível estadual.
 - > Promover a investigação do caso, analisando, estabelecendo a conduta adequada, no âmbito de sua competência.
 - > Repassar cópias do formulário de notificação/investigação corretamente preenchidos, bem como todo o material pertinente ao caso (prontuários médicos, laudos de exames laboratoriais, entre outros) ao nível hierárquico superior.
- Assessorar os municípios na investigação dos casos quando necessário, orientando a conduta adequada no âmbito de sua competência.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Promover a capacitação e atualização de recursos humanos.
- Incentivar e apoiar os municípios na análise de dados.
- Retroalimentar o nível municipal com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).

3.4.4 Nível estadual

- Receber e analisar as notificações regionais ou municipais.
- Identificar os eventos graves e/ou inusitados:
 - > Notificar de imediato à regional de saúde ou ao nível estadual.
 - > Promover a investigação do caso, analisando e estabelecendo a conduta adequada, no âmbito de sua competência.
 - > Repassar cópias do formulário de notificação/investigação corretamente preenchidos, bem como todo o material pertinente ao caso (prontuários médicos, laudos de exames laboratoriais, entre outros) ao nível hierárquico superior.
- Garantir, com a participação dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), os mecanismos necessários para a investigação, acompanhamento e elucidação de eventos adversos graves e/ou inusitados (Portaria nº 48, de 28 de julho de 2004).
- Assessorar as regionais e os municípios na investigação dos casos quando necessário, orientando condutas no âmbito de sua competência, incentivando e apoiando-os na análise de dados.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Realizar supervisões nas regionais e municípios.
- Promover a capacitação e atualização de recursos humanos e/ou apoiar as regionais e municípios nesta área.
- Consultar o Comitê Estadual de Imunizações para auxiliar na investigação, esclarecimento e discussão de todos os casos de EAPV graves e/ou inusitados.
- Analisar, classificar segundo a causalidade, encerrar os casos, validando os dados do Estado.
- Retroalimentar o nível regional e/ou municipal com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).

3.4.5 Nível nacional

- Receber e analisar as notificações estaduais.
- Garantir aos estados, com a participação dos CRIE, apoio técnico, participando inclusive da investigação epidemiológica de campo, quando necessário, orientando a conduta adequada no âmbito de sua competência.
- Elaborar e manter atualizados os protocolos e demais instrumentos de investigação dos eventos adversos.
- Adotar medidas imediatas diante da ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Realizar supervisões sistemáticas nos Estados.
- Promover e apoiar os Estados na capacitação e atualização de recursos humanos e análise de dados.
- Consultar o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi) e grupos técnicos de apoio para auxiliar na investigação, análise, classificação segundo a causalidade, encerramento e validação de todos os casos de EAPV graves e/ou inusitados notificados pelos estados.
- Retroalimentar o nível estadual com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).

3.5 Sistemas de informação: SIEAPV/Notivisa

Para a OMS, “Sistema de Informação em Saúde é um mecanismo de coleta, processamento, análise e transmissão da informação necessária para se organizar e operar os serviços de saúde e, também, para a investigação e o planejamento com vistas ao controle de doenças” (CASTRO, 2003).

Em 2000, o Departamento de Informática do SUS, o DATASUS, desenvolveu o primeiro sistema de informação de eventos adversos pós-vacinação do Programa Nacional de Imunizações, com o objetivo de acompanhar sistematicamente a notificação, investigação e consolidação de dados relativos a eventos adversos, ocorridos nos âmbitos nacional, estadual, regional, municipal e local, contribuindo para o aprimoramento da segurança no uso dos imunizantes na população brasileira. Entretanto, por ser um sistema *off-line*, monousuário, apresenta muitas inconsistências, erros de registro, duplicações de informações, atrasos no envio de bancos de dados, inviabilizando, muitas vezes, uma análise adequada.

Os sistemas de informação em saúde têm evoluído muito rapidamente, além das mudanças tecnológicas, conceitos e métodos para armazenar, tratar e disseminar informações.

Portanto, na perspectiva de atender a essa demanda, o PNI, uma vez mais em parceria com o DATASUS, desenvolve o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI), composto por módulos que consolidam em um único banco de dados a entrada de informações por indivíduo e sua procedência; aprazamento de vacinação; estratégias de vacinação (rotina, intensificação, bloqueio, campanha, especial); grupos populacionais específicos (quilombolas, privados de liberdade, indígenas, assentados, população geral); mobilidade dos indivíduos; adesão e evasão ao programa, oportunidade perdida de vacinação; movimentação de imunobiológicos (laboratório produtor/fornecedor do imunobiológico; lotes disponíveis e utilizados; utilização de imunobiológicos, inclusive perdas físicas e técnicas).

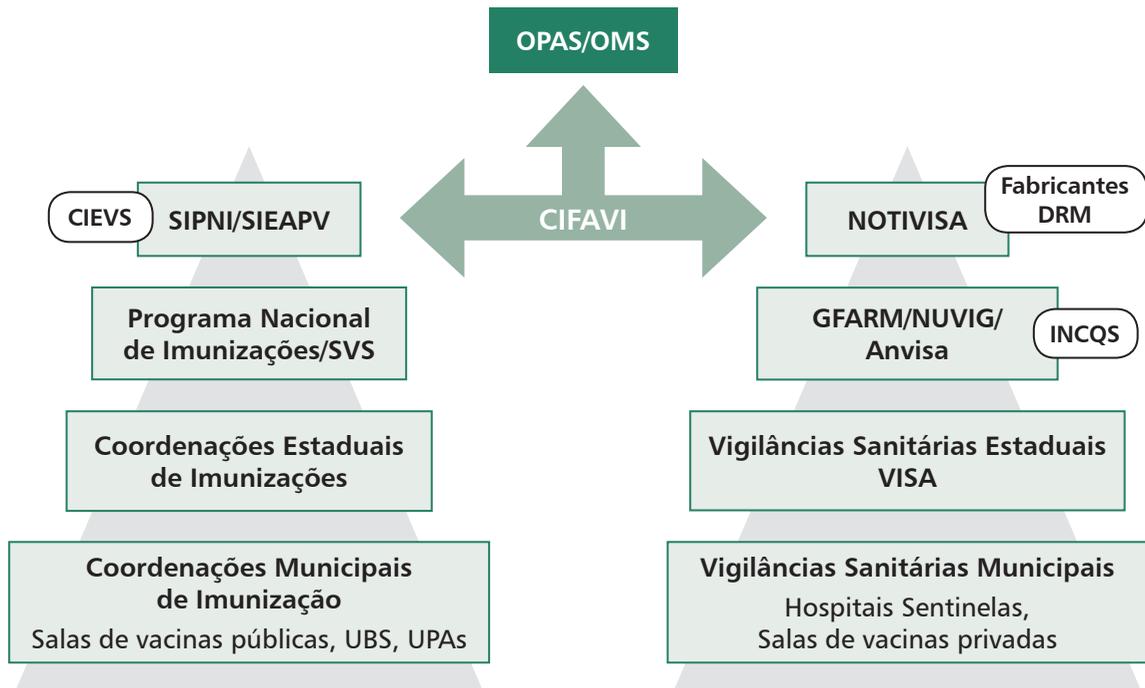
A vigilância de EAPV, principalmente diante da introdução de novas vacinas, necessita ser dinâmica e em tempo real, então um módulo do SIPNI *web* está sendo desenvolvido, o “SIEAPV *on-line*”, para uso nas três esferas de governo, permitindo monitoramento *on-line*, desde a notificação, investigação até à conclusão/encerramento pelo nível central.

Terá como benefícios: registro por pessoa, por estabelecimentos de saúde; identificação do lote da vacina que provocou o EAPV; digitação *on-line* das fichas de notificação/investigação, taxas de incidência, criar rotinas de segurança (senhas, cópias de segurança e verificação da base de dados),

possibilitando uma padronização do perfil de avaliação e retroalimentação (*feedback*) para todos os níveis hierárquicos, entre muitos outros, respeitando sempre os princípios da confidencialidade das informações constantes nas notificações e comunicações relativas aos pacientes, aos notificadores e às instituições de saúde.

No que se refere aos eventos adversos ocorridos em clínicas de vacinação privadas, os níveis municipais e estaduais devem realizar a notificação no *Notivisa* e proceder à investigação dos eventos graves, quando indicado, com a vigilância epidemiológica.

Figura 2 – Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação



Fonte: CGPNI/SVS/MS e Gfarm/Nuvig/Anvisa.

4 Conceitos gerais e definição de evento adverso pós-vacinação

“Imunização” significa o emprego de vacinas para a imunização de uma pessoa, incluindo todo o processo, desde a produção, o transporte, o manuseio, a prescrição e a administração do imunobiológico. “Vacinação” é o procedimento de administração de uma vacina, isto é, introdução no organismo de antígenos ou de microrganismos vivos atenuados, indutores de imunização, podendo ser bem-sucedida ou não.

Portanto, “imunização” é um termo mais abrangente que “vacinação”, pois inclui imunização passiva e ativa e, quando utilizado estritamente, implica no desenvolvimento de resposta imunológica. Entretanto, em publicações e linguagem corrente, os termos “imunização” e “vacinação” são usados como sinônimos, porém, quando o significado é considerado implícito e de uso comum, ficam mantidos, tais como: “programas de imunização”, “campanhas de vacinação de massa”.

Evento adverso pós-vacinação (EAPV) é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou um achado laboratorial anormal (CIOMS; WHO, 2012).

Os eventos adversos que podem ser imputados às vacinações são apenas uma fração dos que ocorrem após as vacinações. Os eventos adversos podem ser inesperados ou esperados, tendo em vista a natureza e características do imunobiológico, bem como o conhecimento já disponível pela experiência acumulada.

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

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

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

Uma distinção também importante é entre vacinas vivas e não vivas. As vacinas virais vivas apresentam imunidade duradoura, por vezes com uma única dose. Entretanto, têm o potencial de causar eventos adversos graves quando são administradas em pessoas com deficiência imunológica ou com fatores individuais de predisposição ainda desconhecidos (“idiossincrásicos”).

As vacinas não vivas geralmente são imunógenos potentes. Porém, a repetição exagerada do número de doses de algumas vacinas, como tétano e difteria, pode provocar eventos adversos relacionados à deposição de imunocomplexos.

A grande maioria deles é local e/ou sistêmica e de baixa gravidade. Por essa razão as ações de vigilância são voltadas para os eventos moderados e graves. Apenas em situações raras e particulares, o óbito pode ser decorrente da vacinação. O objetivo da vigilância epidemiológica de óbitos é primordialmente afastar as causas coincidentes e indevidamente atribuídas às vacinas. Por exemplo: a síndrome da morte súbita infantil, que não tem qualquer relação com vacinação, pode ocorrer no mesmo período de aplicação de vários imunobiológicos do calendário básico de vacinação da criança. Porém, vários estudos mostraram que as imunizações não aumentam o risco de morte súbita.

Muitos dos eventos adversos são meramente associações temporais, não se devendo à aplicação das vacinas. Assim, quando eles ocorrem, há necessidade de cuidadosa investigação, visando ao diagnóstico diferencial e ao possível tratamento. Se eles forem realmente causados pela vacina, são três os pontos básicos para a *investigação*:

1. fatores relacionados à vacina: inclui o tipo (viva ou não viva), a cepa, o meio de cultura dos microrganismos, o processo de inativação ou atenuação, adjuvantes, estabilizadores ou substâncias conservadoras, o lote da vacina;
2. fatores relacionados aos vacinados: idade, sexo, número de doses e datas das doses anteriores da vacina, eventos adversos às doses prévias, doenças concomitantes, doenças alérgicas, autoimunidade, deficiência imunológica; e
3. fatores relacionados à administração: agulha e seringa, local de inoculação, via de inoculação (vacinação intradérmica, subcutânea ou intramuscular).

Alguns eventos adversos merecem atenção especial:

1. Eventos adversos decorrentes de depressão imunológica – podem ocorrer em pacientes com deficiência imunológica primária, isto é, com deficiências congênitas da imunidade, que são doenças raras, ou secundárias, decorrentes de doenças ou tratamentos que comprometem a imunidade, como leucemia, linfoma etc. O risco de complicações manifesta-se nas vacinas vivas, como as vacinas BCG, febre amarela, sarampo, caxumba e rubéola, poliomielite etc. No caso das vacinas não vivas, como a tríplice bacteriana (difteria, tétano e coqueluche), o risco é da resposta imunológica não se processar adequadamente, continuando o receptor da vacina suscetível às doenças contra as quais se vacinou. Entretanto, deve-se considerar que as deficiências imunológicas podem ter diversos graus de gravidade, acarretando riscos insignificantes ou importantes após a aplicação de vacinas vivas. Em muitas dessas situações justifica-se utilizá-las, pois o risco da doença é maior que o da vacina. Em outras situações, pode-se substituir a vacina viva por uma não viva, como no caso da vacina da poliomielite.
2. Eventos adversos por reações de hipersensibilidade – estão ligados às chamadas reações de hipersensibilidade, descritas por Gell e Coombs.
 - 2.1 Reações de tipo I, anafiláticas, mediadas por IgE, mais frequentes em indivíduos alérgicos. Podem ocorrer após qualquer vacina ou soro, especialmente os de origem não humana (equina). Elas podem ser relacionadas a determinadas substâncias presentes nas vacinas, como:
 - i. resíduos de linhas celulares ou embriões em que se cultivam os vírus vacinais;
 - ii. substâncias utilizadas nos meios de cultura; e
 - iii. outras substâncias, agregadas durante a preparação e purificação da vacina (por exemplo, antibióticos, conservantes, estabilizantes ou adjuvantes).
 - 2.2 Reações de tipo II, ligadas à formação de anticorpos que se fixam a células do organismo, levando à sua destruição por ação do complemento e por linfócitos que se fixam aos anticorpos provocando destruição celular. Esse mecanismo provavelmente está envolvido na destruição da bainha de mielina dos nervos que pode ocorrer após certas vacinas virais vivas ou após vacina antirrábica preparada em tecido nervoso, ocasionando doenças como a encefalomielite disseminada aguda (Adem) ou Síndrome de Guillain-Barré (SGB).
 - 2.3 Reações de tipo III, provocadas pela formação de complexos imunes, que levam à vasculite e à necrose tecidual no sítio da aplicação, como pode ocorrer após número exagerado de doses

de vacinas difteria e tétano (fenômeno de Arthus), ou a manifestações generalizadas, como na doença do soro.

- 2.4 Reações de tipo IV, chamadas de hipersensibilidade tardia, que envolvem a imunidade celular, com linfócitos T citotóxicos direcionados contra alvos do próprio corpo, como ocorre na síndrome de Guillain-Barré e na encefalomielite pós-infecciosa aguda. As reações também podem ser localizadas, como em indivíduos que apresentam reações cutâneas à neomicina e ao timerosal, usados como conservantes em várias vacinas.

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

Há também evidências de que alguns eventos adversos decorrem de fatores genéticos, como narcolepsia relacionada à vacina *influenza* tendo como adjuvante esqualeno e alfatocoferol, observada apenas em determinadas populações.

Outros eventos adversos são rotulados como idiossincrásicos, isto é, dependentes de fatores da própria pessoa e desconhecidos, como a doença viscerotrópica após a vacina febre amarela.

É importante considerar ainda que, em geral, vacinas mais reatogênicas são também mais eficazes. Por exemplo, a vacina pertússis de células inteiras, bastante reatogênica, é mais eficaz que as vacinas acelulares de coqueluche, menos reatogênicas. Ainda mais, o componente celular da vacina pertússis age como adjuvante, melhorando a eficácia das vacinas combinadas, especialmente em relação ao componente Hib. Outro exemplo é a vacina caxumba preparada com a cepa Urabe, que é mais reatogênica que a vacina preparada com a cepa Jeryl Lynn, porém mais imunogênica.

Desse modo, deve-se buscar um equilíbrio entre reatogenicidade e imunogenicidade, e a decisão sobre qual vacina deve ser usada depende da avaliação de vários fatores, como os de natureza epidemiológica.

A diminuição das reações ou complicações pós-vacinações, com a maior efetividade possível das vacinas, deve ser preocupação permanente e objeto de estudo de todos que são responsáveis pelas imunizações, em todos os níveis de gestão. Novas vacinas, menos reatogênicas ou mais seguras, estão em desenvolvimento ou já aprovadas. A incorporação das mesmas à rotina dos programas de imunização deve ser feita criteriosamente, considerando-se a avaliação de custo-benefício, a eficácia e a eficiência, o potencial de obter coberturas vacinais amplas, bem como a necessidade de garantir o abastecimento regular.

4.1 Falha de vacinação

Várias definições têm sido utilizadas em diferentes situações, tais como em notificações às autoridades reguladoras, em estudos epidemiológicos ou de acordo com a finalidade – eliminação ou prevenção de doenças ou respostas imunológica. Alguns termos como falha de proteção adequada, falha na eficácia da vacina têm sido usados.

A falha de vacinação pode ser definida baseada em critérios clínicos ou imunológicos que correlacionam ou substituem os marcadores de proteção de uma doença imunoprevenível: falha primária (falha na soroconversão ou soroproteção) necessita ser diferenciada de falha secundária (imunodepressão).

4.1.1 Definições gerais

Falha de vacinação clinicamente confirmada

É a ocorrência de uma doença imunoprevenível em uma pessoa com vacinação comprovada, conforme recomendações estabelecidas, levando-se em conta o período de incubação e o tempo necessário para a produção de anticorpos após imunização. Requer confirmação clínica e laboratorial (ou vínculo epidemiológico de caso confirmado) de doença imunoprevenível.

Suspeita clínica de falha de vacinação

Definida como a ocorrência de doença em pessoa com vacinação comprovada, conforme recomendações estabelecidas, entretanto a doença não é confirmada, por exemplo, doença pneumocócica invasiva por sorotipo desconhecido em pessoa comprovadamente vacinada, levando-se em conta o período de incubação e o tempo necessário para a produção de anticorpos após imunização.

Falha de vacinação imunologicamente confirmada

Além da falha clínica, existe a possibilidade de falha imunológica, não necessariamente relacionada a manifestações clínicas de doença imunoprevenível. Definida como falha no desenvolvimento de resposta imunológica, devendo ser laboratorialmente testada e comprovada. Exemplo: profissional de saúde comprovadamente vacinado com três doses de vacina hepatite B (recombinante) e testagem de anticorpos anti-HBs seis semanas após a terceira dose e níveis de anticorpos <10 U/l.

Suspeita de falha de vacinação imunológica

Situações em que, como no exemplo acima, a dosagem de anticorpos foi realizada somente oito anos após o esquema vacinal e, devido o tempo de testagem ser inapropriado, a falha imunológica é possível, porém não confirmada.

Os seguintes fatores podem estar relacionados a falhas de vacinação:

4.1.1.1 Falha da vacina

A. Fatores relacionados ao hospedeiro:

- a. Imunodeficiência (ausência ou deficiente resposta imune).
- b. Idade: imaturidade ou senescência da resposta imune.
- c. Insuficiente resposta imune (outra que não a imunodeficiência) para um ou mais componentes antigênicos, tipos ou sorotipos de vacinas; esta talvez não seja medida pelas dosagens laboratoriais de anticorpos.
- d. Interferência por outros agentes infecciosos: por exemplo, infecções naturais por enterovírus não pólio promovendo interferência com a resposta imune à vacina poliomielite oral.
- e. Imunidade baixa: estado de saúde prévio, tais como desnutrição, doenças de base, uso de terapias imunossupressoras.
- f. Interferência imunológica: anticorpos maternos, uso de imunoglobulinas.
- g. Infecções preexistentes com o mesmo patógeno presente na vacina: genótipos do HPV, imunização durante o período de incubação de uma infecção.

B. Fatores relacionados às vacinas:

- a. Vacinas não são 100% eficazes.
- b. Cobertura inadequada de tipos, sorotipos, genótipos, variantes antigênicas ou mutações que podem causar a doença imunoprevenível.
- c. Interferência antigênica ou interações entre vacinas coadministradas.
- d. Relacionados à produção: variação de lotes, falhas na qualidade do produto.

4.1.1.2 Falha na vacinação**A. Fatores relacionados à utilização ou administração:**

- a. Erros de administração (erros de via de administração, doses incorretas, diluentes incorretos).
- b. Esquemas vacinais incompletos, não cumprimento de esquemas, incluindo reforços (falha na administração e não falha da vacina).
- c. Relacionados ao armazenamento e conservação: rede de frio.
- d. Prazos de validade expirados.

B. Fatores relacionados aos programas de imunização:

- a. Falhas nas recomendações de calendários: número de doses e/ou reforços.
- b. Escassez na quantidade de vacinas.

Algoritmo para investigação de falhas vacinais (ver Anexo B)

4.2 Classificação dos eventos adversos pós-vacinação

De acordo com o tipo de manifestação: locais ou sistêmicos.

4.2.1 Quanto à gravidade:**A. Evento adverso grave (EAG):** são consideradas graves as situações apresentadas a seguir:

- a. Requer hospitalização por pelo menos 24 horas ou prolongamento de hospitalização já existente.
- b. Causa disfunção significativa e/ou incapacidade persistente (sequela).
- c. Resulte em anomalia congênita.
- d. Causa risco de morte (ou seja, induz à necessidade de uma intervenção clínica imediata para evitar o óbito).
- e. Causa o óbito.

B. Evento adverso não grave (EANG): qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave (EAG).

Atenção:

- Eventos clinicamente relevantes em pacientes que não necessitem de internação, tais como broncoespasmo, discrasias sanguíneas, convulsões febris, por terem um potencial de gravidade, devem ser investigados e acompanhados.
- É muito importante diferenciar-se “gravidade” e “intensidade” (esta última inadequadamente traduzida em alguns textos como severidade). Um evento pode ser leve, moderado ou intenso, independente de ser ou não grave, por exemplo, uma hiperemia local intensa.

4.2.2 Segundo a causalidade:

- a. Reação inerente ao produto: EAPV causado ou precipitado pela vacina ou por um ou mais de seus componentes. “Produto” é todo ou qualquer dos componentes que compõem uma vacina; incluem o imunógeno (que provoca a resposta imune) e outros que podem estar presentes como os adjuvantes, preservativos e outros aditivos utilizados, durante o processo de produção, responsáveis pela qualidade/estabilidade (sais de sódio ou de potássio, albumina, gelatina), crescimento e purificação dos imunógenos (proteínas do ovo, leveduras, antibióticos) ou toxinas inativadas (formaldeído).
- b. Reação inerente à qualidade das vacinas: EAPV causado ou precipitado por desvio (alteração) de qualidade de uma vacina, incluindo as embalagens (ampolas, frascos, frasco-ampola etc.) e acessórios (agulhas, conta-gotas, diluentes, seringas etc.)² utilizados para a administração das mesmas.
- c. Erro de imunização: EAPV causado por manuseio, prescrições e/ou administração inadequadas sendo, portanto, preveníveis.
- d. Reação de ansiedade relacionada à vacinação: EAPV motivada por ansiedade ao processo de vacinação. Incluem as síncope vagovagais, reações de hiperventilação ou reações consequentes a distúrbios psiquiátricos.
- e. Coincidentes: é um EAPV causado por outro(s) motivo(s) que o produto (vacina), imunização ou reação de ansiedade.

Quadro 2 – Classificação segundo causalidade

	Consistente	Indeterminada	Inconsistente/ Coincidente
Informação adequada disponível	A1. Reações inerentes ao produto, conforme literatura	B1. Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para se estabelecer relação causal*	C1. Condições preexistentes ou emergentes
	A2. Reações inerentes à qualidade do produto	B2. Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	C2. Condições causadas por outros fatores e não por vacinas
	A3. Erros de imunização		
	A4. Reações de ansiedade relacionadas à imunização		
Informação adequada indisponível	D. Inclassificável Especificar informações adicionais necessárias para a classificação		

Fonte: Tradução CIOMS/OMS Publications, 2012.

* Pode se tratar de um sinal em potencial. Considerar a investigação.

² Princípios da padronização: para a descrição da embalagem composta deve ser considerado o material que está em contato com a forma farmacêutica e o material que está em contato com o meio externo, nesta ordem. O grau de transparência (âmbar, opaco, transparente e translúcido) refere-se à capacidade de visualização externa da embalagem para todos os casos e a cor da embalagem não fará parte da descrição da mesma, exceto quando a cor for âmbar.

- **Associação consistente:**
 - Reação inerente ao produto: causada ou precipitada pela vacina ou por um ou mais dos componentes da vacina.
 - Reação inerente à qualidade das vacinas: causada ou precipitada por alteração de qualidade de uma vacina, inclusive diluentes e materiais (seringas e agulhas) utilizados para sua administração.
 - Erro de imunização: causado por manuseio, prescrições e/ou administração inadequadas sendo, portanto, preveníveis.
 - Reação de ansiedade relacionada à vacinação: ansiedade motivada pelo processo de vacinação.
- **Associação indeterminada:**
 - Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para se estabelecer relação causal.
 - Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade.
- **Associação coincidente:** é um EAPV sem relação causal com o produto, erros de imunização ou reação de ansiedade à imunização.
 - Condição(ões) já existente(s) previamente ou que emerge(em) concomitantemente.
 - Condição(ões) causada(s) por exposição a outros fatores (outros medicamentos etc.) que não vacinas.
- **Inclassificável:** ausência de informações adequadas para classificação.

4.3 Erros de imunização

Um dos maiores desafios dos serviços de saúde que atuam em vacinação é assegurar as boas práticas de vacinação segura. As práticas adequadas, desde o produtor até a administração de vacinas, soros e imunoglobulinas, garantem o sucesso e a credibilidade dos programas de imunização.

Erro de medicação é qualquer evento *evitável* que pode causar ou levar a um *uso inapropriado* de medicamentos, entre estes todos os imunobiológicos, ou causar dano a um paciente, enquanto o medicamento está sob o controle de profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Podem estar relacionados à prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientação verbal, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitorização e uso.

Em muitos países, a maioria dos EAPV é desencadeada por um erro de imunização e em tais situações, este deve, em investigações, ser primeiramente descartado. Um evento adverso decorrente de um erro de imunização pode se tornar um evento isolado ou um conjunto de eventos (*cluster*) relacionados à vacinação.

É essencial que as vacinas sejam utilizadas de acordo com suas indicações, contraindicações, dosagens, condições de armazenamento, procedimentos de reconstituição descritas em bula, entre outros. Os erros de imunização, consequentes de atitudes ou procedimentos não cumpridos conforme estabelecidos nas normas, por si só ou em conjunto, podem causar redução ou falta do efeito esperado e eventos adversos graves e até fatais.

4.3.1 Relação de fatores que caracterizam os erros de imunização

4.3.1.1 Produção

O não cumprimento das boas práticas de fabricação pode levar a um desvio de qualidade como alterações de potência (quantidade inferior e qualidade dos microrganismos e menor resposta imunológica), aumento de reatogenicidade (alterações na esterilidade), entre outros.

Exemplo: crianças imunizadas com vacinas contaminadas (geralmente *Staphylococcus aureus*) podem adoecer dentro de algumas horas sensibilidade local e infiltração tecidual, vômitos, diarreia, cianose e febre elevada são os sintomas mais frequentes (síndrome do choque tóxico). A análise microbiológica do frasco, quando disponível, ou amostra do sítio de aplicação pode confirmar a fonte da infecção.

4.3.1.2 Rede de frio³

Compreende o transporte, armazenamento, acondicionamento, distribuição, controle de temperatura, alterações de coloração, turvação. É necessária a verificação e certificação de determinadas condições ideais de conservação: temperatura, prazo de validade, umidade, luz e outras. Alterações da temperatura (excesso de frio ou calor) podem comprometer a potência imunogênica da vacina, desencadeando reações locais ou sistêmicas decorrentes de alterações das condições físicas como aglutinação de excipientes à base de alumínio.

4.3.1.3 Manuseio e administração

1. **Reconstituição:** existem poucos dados sobre o efeito que uma diluição incorreta pode ter sobre a estabilidade das vacinas. É possível que os componentes (antígenos, conservantes ou adjuvantes), contidos em uma vacina possam ter um efeito prejudicial sobre a outra vacina, quer reduzindo sua potência, o que resulta em uma resposta imune reduzida, ou tornando-a totalmente ineficaz.
2. **Diluentes:** os diluentes são fornecidos pelos produtores para as vacinas que requerem reconstituição. Existem poucos dados sobre o efeito de diferentes diluentes sobre vacinas, mas é pouco provável que os pacientes que receberam a vacina reconstituída com o diluente errado (trocado) apresentem algum evento adverso. No entanto, ocasionalmente, os diluentes contêm agentes estabilizantes específicos para aquela determinada vacina e, como resultado, pode haver alteração na potência até mesmo sua ineficácia. Avaliar a necessidade de revacinação seguindo as recomendações contidas no cronograma de revacinação (Anexo C).
3. **Dosagens incorretas:** a administração de doses superiores às recomendadas não afetam a resposta de produção de anticorpos, sendo somente aconselhável informar aos pacientes sobre a possibilidade de risco aumentado de reações locais. Quando administrada em doses inferiores à recomendada, a vacinação deverá ser repetida, a fim de desenvolver uma resposta imunológica completa. Idealmente, deve ser repetida no mesmo dia, caso não seja possível, as vacinas vivas devem ser repetidas após um intervalo mínimo de quatro semanas e as vacinas inativadas devem ser repetidas o mais rapidamente possível.
4. **Preenchimento de seringas:** aumento ou diminuição de dosagens.
5. **Tamanho de agulhas:** formação de abscessos frios (estéreis) subcutâneos em vez de intramusculares, por injeção de vacinas com adjuvantes com alumínio e utilização de agulhas muito curtas.

³ **Rede de frio:** é um sistema amplo, inclui uma estrutura técnico-administrativa orientada pelo PNI, por meio de normatização, planejamento, avaliação e financiamento que visa à manutenção da “cadeia de frio”.

Cadeia de frio: é o processo logístico da rede de frio para a conservação dos imunobiológicos, desde o laboratório produtor até o usuário, incluindo as etapas de recebimento, armazenamento, distribuição e transporte, de forma oportuna e eficiente, assegurando a preservação de suas características originais.

6. **Troca de vacinas:** erros podem acontecer por falhas no acondicionamento e troca de produtos.
7. **Via e sítio de administração:** vacinas de uso oral administradas por via parenteral ou vice-versa, lesões musculares, vasculares, neurológicas por erros ou *má técnica* de administração.
8. **Idades fora das recomendações:** as vacinas administradas anteriores à idade recomendada geralmente não são prejudiciais, porém fatores como anticorpos maternos passivamente transferidos aos recém-nascidos podem interferir em uma boa resposta imune. Por esta razão, deve-se repetir a dose quando a pessoa atingir a idade recomendada e, pelo menos, com intervalo de um mês a partir da primeira dose administrada.
9. **Intervalos entre vacinações:**
 - a. Intervalos maiores que o recomendado: uma vacina administrada com intervalo maior que o recomendado não causa qualquer prejuízo, e não há necessidade para reinício do esquema de vacinação, podendo, entretanto, haver interferência na proteção desejada.
 - b. Intervalos menores que o recomendado: As vacinas administradas com intervalo menor que o recomendado podem levar a uma resposta imunológica reduzida e a revacinação deve ser programada, exceto para a vacina cólera, como recomendado abaixo:
 - Vacinas inativadas do mesmo tipo, geralmente devem ser administradas após um intervalo de quatro semanas. Sempre que estas vacinas forem administradas em intervalo menor que 21 dias, uma dose deve ser repetida quatro semanas após a última dose administrada e os pacientes devem ser advertidos de que isso pode levar a um aumento do risco de reação local.
 - Vacinas vivas devem ser administradas ao mesmo tempo ou com intervalo mínimo de quatro semanas. Vacinas vivas de uso parenteral quando administradas com intervalo menor que 28 dias, a segunda dose administrada deve ser considerada inválida e recomenda-se a repetição de uma dose, pelo menos, quatro semanas após a dose inválida. Vacinas vivas de uso oral podem ser administradas ao mesmo tempo em que vacinas parenterais ou em qualquer intervalo antes ou após o outro.
10. **Vacinas fora do prazo de validade:** todas as vacinas têm um prazo determinado pelo fabricante. É improvável que a vacina deixe de vigorar no dia do vencimento. No entanto, existe a possibilidade de degradação da vacina ao longo do tempo e a conseqüente diminuição de sua potência. Por este motivo, quando uma vacina é administrada fora de seu prazo de validade, a revacinação deve ser considerada seguindo as recomendações contidas no cronograma de revacinação (ver Anexo C).

Concluindo: As práticas inadequadas de imunização podem resultar em *danos* para o produtor do imunobiológico, para a instituição que os adquire e distribui, para o profissional que manipula e administra, bem como para as pessoas que a recebe.

Atenção:

Os erros de imunização são preveníveis por meio de treinamento de pessoal, de suprimento adequado de equipamentos e de insumos para a vacinação e de supervisão dos serviços.

5 Vacinas adsorvidas difteria, tétano, pertússis

5.1 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) – Pentavalente

5.1.1 Introdução

A vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) foi introduzida no calendário básico de rotina no Brasil a partir de setembro de 2012, seguindo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) de aumentar as coberturas vacinais com a combinação de vacinas em uma mesma aplicação.

A vacina pentavalente é aplicada aos 2, 4 e 6 meses de idade. Os reforços e/ou complementação de esquema em crianças a partir de 1 ano são realizados com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP).

A vacina pentavalente pode provocar vários eventos adversos, geralmente entre as primeiras 48 a 72 horas que se seguem à sua aplicação, sendo o componente pertússis o principal responsável por essas reações indesejáveis. Em sua maioria são eventos adversos leves, de resolução espontânea e desprovida de complicações ou sequelas, não constituindo contra-indicações para a administração de doses subsequentes da vacina.

Estudos de vigilância ativa, randomizados e controlados permitiram concluir, em relação aos eventos adversos mais comuns, locais ou sistêmicos, como febre, irritabilidade, reações locais, que a vacina pentavalente causa eventos adversos com frequência e gravidade semelhantes à aplicação isolada da vacina adsorvida DTP ou à aplicação simultânea em locais diferentes de todas as vacinas que a compõe, isoladas ou nas várias vacinas combinadas disponíveis, como a vacina tetravalente (DTP-Hib) simultânea à vacina hepatite B ou a vacina DTP-HB simultânea à vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) (Hib) aplicadas em sítios separados.

Os eventos adversos após a aplicação da vacina pentavalente brasileira foram avaliados em um ensaio clínico randomizado realizado no Brasil, sendo encontrada reatogenicidade semelhante à da vacina da vacina tetravalente brasileira (DTP-Hib), utilizada no País de 2002 a 2012, e às descritas no estudo clássico de Cody et al. (1981) com a vacina DTP isolada e em estudo com outra vacina DTP-HB-Hib licenciada no Brasil e em uso também em outros países.

5.1.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por toxoide diftérico e tetânico combinada com *Bordetella pertussis* inativado purificado, antígeno de superfície de hepatite B (HBsAg) e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) conjugado. Contém adjuvante fosfato de alumínio. Pode conter timerosal como conservante ou como resíduo do processo de produção.

5.1.3 Precauções gerais e contra-indicações

5.1.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Crianças com riscos importantes de hemorragias (hemofilia, trombocitopenia, uso de anticoagulantes, outros distúrbios de coagulação): pode-se utilizar a via SC e, de preferência, logo após a aplicação de fatores de coagulação ou concentrado de plaquetas, se este estiver indicado.

Usar agulha com o menor calibre possível e pressionar o local da aplicação durante, pelo menos, dois minutos, sem fazer massagem.

- Avaliar indicações de substituição pela vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa) de acordo com o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE)*, por exemplo:
 - a. convulsão febril ou afebril nas primeiras 72 horas após vacinação;
 - b. episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas após vacinação;
 - c. portadores de doenças neurológicas crônicas e cardiopatas e pneumopatas graves com risco de descompensação devido à febre;
 - d. recém-nascidos prematuros extremos (<31 semanas e/ou <1.000 gr);
 - e. recém-nascido que permaneça internado na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.

5.1.3.2 Contraindicações

- Crianças com 7 anos ou mais de idade.
- Após eventos adversos em dose anterior, como episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas, convulsões nas primeiras 72 horas, reação anafilática nas primeiras duas horas e encefalopatia aguda nos primeiros sete dias após a vacinação.

5.1.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos pós-imunização citados abaixo estão descritas no Capítulo 23.

5.1.4.1 Manifestações locais

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

Além disso, substâncias utilizadas nas vacinas como adjuvantes (hidróxido de alumínio) têm por finalidade estimular o sistema imunológico, promovendo uma reação local de inflamação que ajuda na resposta imunológica.

As reações locais (vermelhidão, calor, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor, pouco intensos e restritos ao local da aplicação) após a vacina DTP ou vacinas combinadas que a contém são frequentes.

Podem comprometer transitoriamente a movimentação do membro e resultam provavelmente da ação irritativa dos componentes das vacinas, em especial do adjuvante contendo alumínio. Ocasionalmente pode aparecer nódulo indolor no local da injeção, que muitas vezes é reabsorvido lentamente ao longo de várias semanas.

Em alguns casos, pode haver formação de abscesso no local da aplicação, que pode ser estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptica (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

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

Notificação e investigação

- Todo caso de abscesso (quente ou frio).
- Casos de reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos).
- Aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) local(is), relacionada(s) eventualmente a erros de imunização (técnicos ou operacionais) ou a lote vacinal (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser avaliados clinicamente para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

5.1.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre

Febre baixa a moderada pode ser frequente (em 4,1% a 58,8% das crianças vacinadas), principalmente na primeira dose e nas primeiras 24 horas (habitualmente entre 3 e 12 horas) depois da administração da vacina. Febre alta pode ocorrer, embora eventualmente (0% a 1,7%).

Crianças com febre alta ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$), duração de mais de 24 horas ou que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente pela possibilidade de infecção não relacionada à vacina.

O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que tenham apresentado febre alta nas primeiras 48 horas após a vacina.

Conduta

- Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24).
- Não se recomenda a administração de antitérmico profilático no momento, ou antes, da vacinação, pelo risco de redução da resposta vacinal, exceto nos casos de febre alta em dose anterior.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes da vacina.

Sonolência

Sonolência prolongada pode ocorrer (em 28% a 48,8% das crianças vacinadas) após qualquer dose do esquema, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas, podendo persistir por até 72 horas. O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem sonolência persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Anorexia

Pode ocorrer entre 2% e 26,5% dos vacinados nas primeiras 24 horas após a vacina. É habitualmente pouco intensa e transitória.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem anorexia persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Vômitos

Descrito em 1,1% a 7,8% dos vacinados com a vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, tomando-se cuidado para evitar broncoaspiração.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem vômitos persistentes e outras possíveis causas.

Conduta

- Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Irritabilidade

A descrição do produto de irritabilidade foi muito variável (em 2,6% a 85,8% das crianças vacinadas) em estudos com vacinas pentavalente, sendo mais frequente na primeira dose.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem irritabilidade persistente.

Conduta

- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário. Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Choro persistente

Choro persistente, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito em incidência bastante variável (de 0 a 11,8% das crianças vacinadas) em estudos com vacinas pentavalente, manifestando-se geralmente nas primeiras 24 horas (usualmente nas primeiras duas a oito horas), sendo mais comum na primeira dose.

O prognóstico é bom, não tendo sido descritas complicações relacionadas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário. Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de choro.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.
- Orientar os pais quanto às complicações da doença coqueluche.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo – EHH

O EHH, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer nas primeiras 48 horas (geralmente nas primeiras seis horas) que se seguem à aplicação da vacina DTP (1/1.750 doses aplicadas) ou tetravalente (DTP-Hib) (1/1.505 doses aplicadas).

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de EHH com a vacina pentavalente, porém não foi encontrado nos estudos pré-comercialização das vacinas utilizadas pelo PNI.

Na maioria das crianças, ocorre inicialmente irritabilidade e febre. O EHH pode durar desde alguns minutos até algumas horas; é geralmente transitório e autolimitado, com bom prognóstico.

Estudos prospectivos de crianças que tiveram EHH não demonstraram seqüela neurológica nem tendência à repetição nas doses subsequentes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Observação rigorosa, até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas.
- Continuar o esquema com vacina DTP acelular, completando também o das demais vacinas (vacina hepatite B e vacina Hib) com as vacinas isoladas.

Convulsão

Convulsão, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer nas primeiras 72 horas após a vacinação com DTP (1/1.750 doses aplicadas) ou tetravalente (DTP-Hib) (1/5.266 doses aplicadas), tanto no esquema inicial quanto após a administração de dose de reforço.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de convulsões com a vacina pentavalente, porém não foram encontradas nos estudos pré-comercialização das vacinas utilizadas pelo PNI.

O prognóstico é bom, não havendo demonstração de seqüelas a curto ou em longo prazo.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (ver Capítulo 24).
- Continuar o esquema com vacina DTP acelular, completando também o das demais vacinas (vacina hepatite B e vacina Hib) com as vacinas isoladas.

Encefalopatia

Encefalopatia pós-vacinal, conforme definição de caso no Capítulo 23, é muito rara, com frequência estimada variando de 0 a 10,5 casos por 1 milhão de doses aplicadas da vacina DTP.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de encefalopatia com a vacina pentavalente, porém não foi encontrada nos estudos pré-comercialização das vacinas utilizadas pelo PNI.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento imediato das manifestações neurológicas (ver Capítulo 24).
- Realizar investigação clínica.
- Contraindica-se a administração do componente pertússis, mesmo que acelular, para as doses subsequentes, devendo completar-se o esquema com a vacina dupla tipo infantil (DT). Completar também o esquema das demais vacinas (vacina Hepatite B e vacina Hib).

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, conforme definição de caso no Capítulo 23, provocadas pela vacina pentavalente são muito raras. Podem ser do tipo anafilático ou não.

Ainda não se conseguiu identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina, de tal modo que a sua ocorrência contraindica a aplicação de doses subsequentes de qualquer um dos seus antígenos.

As alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou maculopapular) que podem surgir várias horas ou dias após a aplicação da vacina DTP, que compõe a pentavalente, são frequentemente resultantes de reações antígeno-anticorpo, sem significado patológico importante, ou são devidas a outras causas (vírus, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina.

Nestes casos não há contraindicação para as doses seguintes.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica presente (ver Capítulo 24).
- Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração da vacina pentavalente, assim como qualquer um dos seus componentes isolados combinados (DTP, DT e dT, Hib, DTPa e HB).

Observação: Seguir critérios rigorosos de diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças por elas prevenidas.

Apneia

Há vários estudos que mostram a associação entre vacinação e apneia, bradicardia e insaturação arterial em prematuros extremos (menos de 31 semanas de idade gestacional), ao serem vacinados aos 2 meses de idade pós-natal.

Esses eventos ocorreram após as vacinas DTP, DTPa, Hib, HB e VIP, utilizadas isoladamente, combinadas ou simultâneas.

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

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Na vacinação de prematuros extremos (<31 semanas de gestação) e/ou muito baixo peso (<1.000 g de peso de nascimento), aos 2 meses de idade, aplicar preferencialmente a vacina DTP acelular isolada, administrando-se também as demais vacinas indicadas (Hib, hepatite B e VIP).
- Manter observação médica cuidadosa durante 48 horas após a aplicação da vacina.
- Caso ocorra a apneia, aplicar estimulação tátil, oxigenioterapia, ou assistência ventilatória, de acordo com as indicações de cada caso.
- As doses seguintes podem ser feitas com a vacina pentavalente da rotina.

5.1.4.3 Outras manifestações

Evidências laboratoriais de processo inflamatório sistêmico têm sido observadas, como leucocitose, neutrofilia, aumento de interleucina-6 e Proteína C reativa nos primeiros dias após a vacina DTP. Não se dispõe de estudos específicos sobre essas alterações com a vacina pentavalente.

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

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

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

5.2 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis – DTP

5.2.1 Introdução

A vacina DTP é aplicada como reforço e/ou complementação de esquema em crianças a partir de 1 ano, que receberam a vacina pentavalente no esquema básico.

Esta vacina pode provocar eventos adversos, geralmente entre as primeiras 48 a 72 horas que se seguem a sua administração, sendo o componente pertússis o principal responsável por essas reações indesejáveis. Em sua maioria são eventos adversos leves, de resolução espontânea e desprovida de complicações ou sequelas, não constituindo contraindicações para a administração de doses subsequentes da vacina.

5.2.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por antígeno diftérico, tetânico e pertússis. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, conservante timerosal e solução fisiológica tamponada pH 6,4.

5.2.3 Precauções gerais e contraindicações

5.2.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Crianças com riscos importantes de hemorragias (hemofilia, trombocitopenia, uso de anticoagulantes, outros distúrbios de coagulação): pode-se utilizar a via SC e, de preferência, logo após a aplicação de fatores de coagulação ou concentrado de plaquetas, se este estiver indicado. Usar agulha com o menor calibre possível e pressionar o local da aplicação durante, pelo menos, dois minutos, sem fazer massagem.
- Avaliar indicações de substituição pela vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis acelular (DTPa) de acordo com o Manual dos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE), por exemplo, portadores de doenças neurológicas crônicas e cardiopatas e pneumopatas graves com risco de descompensação devido à febre.

5.2.3.2 Contraindicações

- Crianças com 7 anos ou mais de idade.
- Após eventos adversos graves em dose anterior, como episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas, convulsões nas primeiras 72 horas, reação anafilática nas primeiras duas horas e encefalopatia aguda nos primeiros sete dias após a vacinação.

5.2.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos pós-imunização citados abaixo estão descritas no Capítulo 23.

5.2.4.1 Manifestações locais

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

Além disso, substâncias utilizadas nas vacinas como adjuvantes (hidróxido de alumínio), têm por finalidade estimular o sistema imunológico, promovendo uma reação local de inflamação que ajuda na resposta imunológica.

As reações locais (vermelhidão, calor, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor, pouco intensos e restritos ao local da aplicação) após a vacina DTP ou vacinas combinadas que a contém são frequentes, ocorrendo em 37% a 50% dos casos. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de reações locais quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Podem comprometer transitoriamente a movimentação do membro e resultam provavelmente da ação irritativa dos componentes das vacinas, em especial do adjuvante contendo alumínio. Ocasionalmente pode aparecer nódulo indolor no local na injeção, que muitas vezes é reabsorvido lentamente ao longo de várias semanas.

Em alguns casos, pode haver formação de abscesso no local da aplicação, que pode ser estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptica (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

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

Notificação e investigação

- Todo caso de abscesso (quente ou frio).
- Casos de reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos).
- Aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) local(is), relacionada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser avaliados clinicamente para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

5.2.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre

Febre baixa a moderada é frequente, podendo ocorrer em até metade dos casos, principalmente na primeira dose e nas primeiras 24 horas (habitualmente entre 3 e 12 horas) depois da administração da vacina DTP no esquema primário. Febre alta pode ocorrer, embora eventualmente.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de febre quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Crianças com febre alta, duração de mais de 24 horas ou que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente pela possibilidade de infecção não relacionada à vacina.

O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que tenham apresentado febre alta nas primeiras 48 horas após a vacina.

Conduta

- Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24).
- Não se recomenda a administração de antitérmico profilático no momento, ou antes, da vacinação, pelo risco de redução da resposta vacinal, exceto nos casos de febre alta em dose anterior.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes da vacina.

Sonolência

Sonolência prolongada pode ocorrer em 32% das crianças que receberam a vacina DTP utilizada no esquema primário, após qualquer dose, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas, podendo persistir por até 72 horas.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de sonolência quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem sonolência persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Anorexia

Pode ocorrer em 21% das crianças que receberam a vacina DTP, quando utilizada no esquema primário, após qualquer dose, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas. É habitualmente pouco intensa e transitória.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de anorexia quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem anorexia persistente e outras possíveis causas.

Conduta

Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Vômitos

Descrito em 6% das crianças que receberam a vacina DTP, quando utilizada no esquema primário. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de vômitos quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, tomando-se cuidado para evitar broncoaspiração.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem vômitos persistentes e outras possíveis causas.

Conduta

- Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Irritabilidade

Irritabilidade foi descrita como sintoma frequente, ocorrendo em metade das crianças vacinadas, principalmente na primeira dose, com a vacina DTP utilizada no esquema primário. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de irritabilidade quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Choro persistente

Choro persistente, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito em 3,6% das crianças vacinadas com DTP (CODY et al., 1981) em estudo com essa vacina em esquema primário e reforço, tendo incidência variável em estudos posteriores, sendo mais frequente em doses iniciais.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de choro persistente quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, não tendo sido descritas complicações relacionadas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo – EHH

O EHH, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito no estudo clássico de Cody et al. (1981), ocorrendo nas primeiras 48 horas após a vacinação com a vacina DTP, em 1/1.750 doses aplicadas, sem diferença estatística na incidência entre as doses.

Essa incidência foi semelhante em estudos posteriores com a vacina DTP utilizada em esquema primário e reforço. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de EHH quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Na maioria das crianças, ocorre inicialmente irritabilidade e febre. O EHH pode durar desde alguns minutos até algumas horas. É geralmente transitório e autolimitado, com bom prognóstico.

Estudos prospectivos de crianças que tiveram EHH não demonstraram sequela neurológica, nem tendência à repetição nas doses subsequentes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Observação rigorosa, até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas.
- Continuar o calendário com vacina DTP acelular para menores de 7 anos de idade.

Convulsão

Convulsão, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi encontrada por Cody et al. (1981) em 1/1.750 doses aplicadas da vacina DTP em esquema primário e reforço, sem diferença estatística na incidência entre as doses e a maioria em vigência de febre.

Essa incidência foi semelhante em estudos posteriores com esse esquema. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de convulsões quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

O prognóstico é bom, não havendo demonstração de sequelas em curto ou longo prazo.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (ver Capítulo 24).
- Continuar o calendário com vacina DTP acelular para menores de 7 anos de idade.

Encefalopatia

Encefalopatia pós-vacinal, conforme definição de caso no Capítulo 23, é muito rara, com frequência estimada variando de 0 a 10,5 casos por 1 milhão de doses aplicadas da vacina DTP.

Não se dispõe de estudos específicos de frequência de convulsões quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento imediato das manifestações neurológicas (ver Capítulo 24).
- Realizar investigação clínica.
- Contraindica-se a administração do componente pertússis, mesmo que acelular, para as doses subsequentes, devendo completar-se o esquema com a vacina dupla tipo infantil (DT).

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, conforme definição de caso no Capítulo 23, provocadas pela vacina DTP são extremamente raras. Podem ser do tipo anafilático ou não.

Ainda não se conseguiu identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina DTP, de tal modo que a ocorrência de anafilaxia após a administração dessa vacina contraindica doses subsequentes de vacinas que contenham qualquer um desses antígenos.

As alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou maculopapular) que podem surgir várias horas ou dias após a aplicação da vacina DTP são frequentemente resultantes de reações antígeno-anticorpo, sem significado patológico importante, ou são devidas a outras causas (víruses, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina. Nestes casos não há contraindicação para as doses seguintes.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica presente (ver Capítulo 24).

- Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração da vacina DTP, assim como qualquer um dos seus componentes isolados ou combinados (DT, dT ou DTPa).

Obs.: Seguir critérios rigorosos de diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças por elas prevenidas.

5.2.4.3 Outras manifestações

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

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

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

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

5.3 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) tipo infantil – DTPa

5.3.1 Introdução

A vacina DTPa esta disponível nos CRIEs para situações específicas, entre elas eventos adversos que exigem substituição da vacina Pentavalente (DTP-HB-Hib) ou DTP, considerando que o componente pertússis (coqueluche) é o principal responsável pelas reações indesejáveis daquelas vacinas.

Estudos demonstraram que as vacinas pertússis acelulares, embora possam apresentar eventos adversos, são menos reatogênicas que as vacinas pertússis de células inteiras. Embora a maioria dos estudos não compare uma vacina acelular com outra para detectar diferenças nas taxas de eventos adversos, um estudo multicêntrico avaliou 13 produtos acelulares e duas vacinas de células inteiras. Observou-se que nenhuma vacina DTP acelular é mais ou menos reatogênica e todas estão relacionadas a taxas significativamente menores e menos intensas que as das vacinas celulares.

5.3.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por toxoide diftérico, tetânico e pertússis (acelular), hemaglutinina filamentosa, fimbrias (AGG 2+3), pertactina. Contém adjuvante fosfato de alumínio, conservante 2-fenoxietanol e água para injeção.

5.3.3 Precauções gerais e contraindicações

5.3.3.1 Precauções gerais

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

- Crianças com riscos importantes de hemorragias (hemofilia, trombocitopenia, uso de anti-coagulantes) sugere-se utilizar via SC e, de preferência, logo após a aplicação de fatores de coagulação indicados.

5.3.3.2 Contraindicações

- Crianças com 7 anos ou mais de idade.
- Após eventos adversos como reação anafilática e encefalopatia aguda

5.3.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos pós-vacinação citados abaixo estão descritas no Capítulo 23.

5.3.4.1 Manifestações locais

Com a vacina DTPa os eventos adversos locais (eritema, enduração e dor) são menos frequentes (entre 1,2% e 22,9% das crianças vacinadas) e mais leves que com a vacina DTP celular.

Pode ocorrer edema extenso no local de aplicação, podendo atingir todo o membro, nos reforços com a DTP acelular, ocorrendo em 2% a 3% das crianças vacinadas com quatro ou cinco doses dessa vacina. Pode ser acompanhado de eritema, dor e febre. A patogênese dessa reação é desconhecida, mas acredita-se que seja provavelmente multifatorial e que pode representar um aumento cumulativo de resposta a muitos antígenos.

Em geral, as reações locais ocorrem nas primeiras 24 horas e tem resolução espontânea em dois dias, sem sequelas.

Em alguns casos, pode haver formação de abscesso no local da aplicação, que pode ser estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptica (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

Notificação e investigação

Notificar e investigar:

- Todo caso de abscesso (frio ou quente).
- Casos de reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura).
- Aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) local(is), relacionada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e/ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

5.3.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre

Febre baixa a moderada pode ocorrer em até 30% das crianças vacinadas, principalmente na primeira dose e nas primeiras 24 horas (habitualmente entre 3 e 12 horas) depois da administração da vacina. Febre alta ocorre em menos de 3/1.000 doses aplicadas.

Crianças com febre alta, duração de mais de 24 horas ou que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente pela possibilidade de infecção não relacionada à vacina.

O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que tenham apresentado febre alta nas primeiras 48 horas após a vacina.

Conduta

- Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24).
- Não se recomenda a administração de antitérmico profilático no momento, ou antes, da vacinação, pelo risco de redução da resposta vacinal, exceto nos casos de febre alta em dose anterior.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes da vacina.

Sonolência

Sonolência prolongada pode instalar-se em 30% a 52,2% das crianças vacinadas, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas, podendo persistir por até 72 horas, após a vacina.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem sonolência persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Anorexia

Foi descrita em até 27,2% dos vacinados, geralmente nas primeiras 24 horas após a aplicação da vacina. É habitualmente pouco intensa e transitória.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem anorexia persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Vômitos

Vômitos ocorrem com frequência variável (entre 2,5% a 21,6% das crianças vacinadas). O prognóstico é bom, tomando-se cuidado para evitar broncoaspiração.

Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem vômitos persistentes e outras possíveis causas.

Conduta

- Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Choro persistente

Choro persistente, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito como eventual (<2/1.000 doses aplicadas) após vacina DTPa, manifestando-se geralmente nas primeiras 24 horas.

O prognóstico é bom, não tendo sido descritas complicações relacionadas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de choro.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo – EHH

O EHH, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer eventualmente (<0,7/1.000 doses aplicadas) nas primeiras 48 horas (geralmente nas primeiras seis horas) que se seguem à aplicação da vacina DTPa.

Estudos prospectivos de crianças que tiveram EHH após vacinas não demonstraram sequela neurológica nem tendência à repetição nas doses subsequentes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Observação rigorosa, até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas.
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

Convulsão

Convulsão, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer eventualmente (<0,3/1.000 doses aplicadas) nas primeiras 72 horas após a vacinação com DTPa.

A maioria dos episódios convulsivos é relacionada à febre, não havendo demonstração de sequelas em curto e/ou longo prazo.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (ver Capítulo 24).
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

Encefalopatia

Encefalopatia pós-vacinal, conforme definição de caso no Capítulo 23, é muito rara e essa associação causal é controversa.

Vigilância ativa realizada pela rede IMPACT de centros pediátricos canadenses avaliou mais de 12 mil admissões por distúrbios neurológicos entre 1993 e 2002 e não foi encontrado caso de encefalopatia atribuível à DTPa após a administração de mais de 6,5 milhões de doses.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos. Outras etiologias devem ser afastadas.

Conduta

- Tratamento imediato das manifestações neurológicas (ver Capítulo 24).
- Realizar investigação clínica.
- Contraindica-se a administração do componente pertússis, mesmo que acelular, para as doses subsequentes, devendo completar-se o esquema com a vacina dupla tipo infantil (DT).

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, conforme definição de caso no Capítulo 23, provocadas pela vacina DTPa são muito raras. Podem ser do tipo anafilático ou não.

Ainda não se conseguiu identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina, de tal modo que a sua ocorrência contraindica a aplicação de doses subsequentes de qualquer um dos seus antígenos.

As alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou maculopapular) que podem surgir várias horas ou dias após a aplicação da vacina DTPa, são frequentemente resultantes de reações antígeno-anticorpo, sem significado patológico importante, ou são devidas a outras causas (vírus, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina.

Nestes casos não há contraindicação para as doses seguintes.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica presente (ver Capítulo 24).
- Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração da vacina DTPa, assim como qualquer um dos seus componentes isolados combinados (DTP, DT, dT, dTpa).
- Em situações de risco, esses indivíduos deverão receber imunização passiva (antitetânica e/ou antidiftérica).

Observação: Seguir critérios rigorosos de diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças por elas prevenidas.

5.4 Vacina adsorvida difteria e tétano infantil – DT

5.4.1 Introdução

A vacina adsorvida difteria e tétano infantil (DT) é utilizada especificamente para a vacinação de crianças de 2 meses a 6 anos e 11 meses de idade que tenham contra-indicação ao componente pertússis em decorrência de evento adverso prévio (encefalite) a esse antígeno.

A apresentação do tipo infantil (DT) diferencia-se do tipo adulto (dT) pela maior concentração da dose imunizante do toxoide diftérico na vacina tipo infantil. Os eventos adversos apresentados pela vacina dT serão discutidos no item 5.5 deste *Manual*.

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

5.4.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por antígeno diftérico e tetânico. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, conservante timerosal e solução fisiológica tamponada pH 6,4.

5.4.3 Precauções gerais e contra-indicações

5.4.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Crianças com riscos importantes de hemorragias (hemofilia, trombocitopenia, uso de anticoagulantes) pode-se utilizar a via subcutânea (SC) e, de preferência, logo após a aplicação de fatores de coagulação indicados.

5.4.3.2 Contra-indicações

- Crianças com 7 anos ou mais de idade.
- Anafilaxia ou eventos neurológicos dentro de seis semanas subsequentes à aplicação de doses prévias de vacinas que contenham os toxoides tetânico e diftérico

5.4.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos pós-imunização citados abaixo estão descritas no Capítulo 23.

5.4.4.1 Manifestações locais

A reatogenicidade da vacina DT é semelhante à da vacina DTPa para a vacinação primária de lactentes. Os eventos adversos locais (eritema, edema e dor), podem ocorrer em 9% a 42% dos vacinados. Edema maior que 2 cm pode ocorrer em 4% a 6% das crianças.

Em geral, as reações locais ocorrem nas primeiras 24 horas e tem resolução espontânea em dois dias, sem sequelas.

Em alguns casos, pode haver formação de abscesso no local da administração, que pode ser estéril (abscesso frio), causado em certos casos pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular ou séptica (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

Notificação e investigação

Notificar e investigar:

- Todo caso de abscesso (frio ou quente).
- Casos de reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura).
- Aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) local(is), relacionada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

5.4.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre

Febre baixa a moderada pode ocorrer em 9% a 35% das crianças vacinadas. Febre alta ocorre em <2/1.000 doses aplicadas.

Crianças com febre alta, duração de mais de 24 horas ou que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente pela possibilidade de infecção não relacionada à vacina.

O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que tenham apresentado febre alta nas primeiras 48 horas após a vacina.

Conduta

- Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24).
- Não se recomenda a administração de antitérmico profilático no momento, ou antes, da vacinação, pelo risco de redução da resposta vacinal, exceto nos casos de febre alta em dose anterior.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes da vacina.

Sonolência

Sonolência prolongada pode instalar-se em 43% a 54% das crianças vacinadas, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas após a vacina.

O prognóstico é bom, não sendo necessária conduta especial.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem sonolência persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Anorexia

Foi descrita em 22% a 26% dos vacinados, geralmente nas primeiras 24 horas após a aplicação da vacina. É habitualmente pouco intensa e transitória.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem anorexia persistente e outras possíveis causas.

Conduta

- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Vômitos

Vômitos ocorrem em frequência variável (em 9% a 15% das crianças vacinadas). O prognóstico é bom, tomando-se cuidado para evitar broncoaspiração.

Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos que apresentem vômitos persistentes e outras possíveis causas.

Conduta

- Não usar medicamentos antieméticos que provoquem sedação.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

Irritabilidade

Irritabilidade foi descrita como sintoma frequente, ocorrendo em 55% a 67% das crianças vacinadas com a vacina DT utilizada no esquema primário.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Choro persistente

Choro persistente, conforme definição de caso no Capítulo 23, foi descrito em <math><0,6/1.000</math> doses aplicadas de vacina DT e por mais de uma hora em 5% a 6% dos vacinados.

O prognóstico é bom, não tendo sido descritas complicações relacionadas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

Conduta

- Tratamento sintomático: analgésico, se necessário. Observar, nas 24 horas seguintes, procurando descartar outras causas de choro.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo – EHH

O EHH, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer eventualmente (<0,4/1.000 doses aplicadas) nas primeiras 48 horas (geralmente nas primeiras seis horas) que se seguem à aplicação da vacina DTPa.

Estudos prospectivos de crianças que tiveram EHH após vacinas não demonstraram sequela neurológica nem tendência à repetição nas doses subsequentes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Observação rigorosa, até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas.
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

Convulsão

Convulsão, conforme definição de caso no Capítulo 23, pode ocorrer eventualmente (<0,3/1.000 doses aplicadas) nas primeiras 72 horas após a vacinação com DT.

A maioria dos episódios convulsivos é relacionada à febre, não havendo demonstração de sequelas em curto ou longo prazo.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (ver Capítulo 24).
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

5.4.4.3 Manifestações neurológicas

Encefalopatia pós-vacinal, conforme definição de caso no Capítulo 23, é muito rara e essa associação causal é controversa.

O *The British Nacional Childhood Encephalopathy Study* demonstrou um discreto, porém estatisticamente insignificante, aumento de encefalopatia aguda nos primeiros sete dias após dose de DT.

É provável, entretanto, que esse aumento seja atribuível à indução de inevitáveis manifestações de distúrbios preexistentes do sistema nervoso central pelos efeitos sistêmicos da vacina DT.

É desconhecido, até o momento, se a vacina dupla bacteriana pode aumentar o risco de recorrência da síndrome de Guillain-Barré (SGB) em indivíduos com história pregressa dessa patologia, relacionada ou não à vacina.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos. Outras etiologias devem ser afastadas.

Conduta

- Tratamento imediato das manifestações neurológicas (ver Capítulo 24).
- Realizar investigação clínica.

- Contraindicam-se doses subsequentes. Em situações de risco, esses indivíduos deverão receber imunização passiva (antitetânica e/ou antidiftérica).
- Avaliação criteriosa do risco-benefício da vacina para pessoas com história pregressa de SGB.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade, conforme definição de caso no Capítulo 23, provocadas pela vacina DT são muito raras. Podem ser do tipo anafilático ou não.

Ainda não se conseguiu identificar relação causal entre a anafilaxia e um dos componentes da vacina, de tal modo que a sua ocorrência contraindica a aplicação de doses subsequentes de qualquer um dos seus antígenos.

As alterações cutâneas (urticária, exantema macular ou maculopapular) que podem surgir várias horas ou dias após a aplicação da vacina DT, são frequentemente resultantes de reações antígeno-anticorpo, sem significado patológico importante, ou são devidas a outras causas (virose, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina. Nestes casos não há contraindicação para as doses seguintes.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica presente (ver Capítulo 24).
 - > Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração da vacina DT, assim como qualquer um dos seus componentes isolados.
 - > Em situações de risco, esses indivíduos deverão receber imunização passiva (antitetânica e/ou antidiftérica).

5.5 Vacina adsorvida difteria e tétano adulto – dT e vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis (acelular) adulto – dTpa

5.5.1 Introdução

A vacina adsorvida tétano e difteria adulto (**dupla adulto ou dT**) pode ser indicada como imunização primária ou como reforço, no intuito de prevenir o tétano adquirido; na gestante, ela é administrada visando prevenir o tétano neonatal pela transferência passiva transplacentária de anticorpos da mãe para o feto.

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

Nos últimos anos, está disponível para adultos a **vacina tríplice acelular do adulto ou dTpa**, que acrescenta o componente da coqueluche à vacina dupla adulto, permitindo que se faça dose de reforço. Prevê-se a introdução desta vacina no PNI futuramente em grupos a serem definidos.

5.5.2 Descrição dos produtos

Vacina dT: Suspensão injetável composta por toxoides diftérico e tetânico. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, conservante timerosal e solução fisiológica tamponada pH 6,4. Tem concentração do toxoide diftérico menor que a apresentação do tipo infantil. Ambas as apresentações contêm a mesma dose de toxoide tetânico.

Vacina dTpa: Suspensão injetável composta por toxoide diftérico e tetânico combinada com *Bordetella pertussis*. Contém adjuvante hidróxido de alumínio e conservante timerosal.

Atualmente dois laboratórios produzem a vacina dTpa e apresentam diferentes quantidades de componentes da coqueluche.

Quadro 3 – Concentrações dos diversos componentes das vacinas dT e dTpa*

Produto	Coqueluche				Toxoide diftérico (Lf)	Toxoide tetânico (Lf)
	Toxina pertússis (mcg)	Hemaglutinina filamentosa (mcg)pe	Pertactina (mcg)	Fímbria (tipos 2 e 3) (mcg)		
dT	-	-	-	-	2,5	5
dTpa	8	8	2,5	-	2	5
dTpa	2,5	5	3	5	2	5

Fonte: Bula das vacinas dT e dTpa.

* Consultar a bula, pois concentrações variam de acordo com o fabricante.

Atenção:

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

5.5.3 Precauções gerais e contraindicações

5.5.3.1 Precauções gerais

- Recomenda-se adiar a vacinação com qualquer uma das vacinas em casos de doenças agudas febris moderadas ou graves até a resolução do quadro. Esta medida tem o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Se ocorrer uma reação local intensa compatível com reação tipo Arthus, é importante observar o intervalo de dez anos após a aplicação da última dose da vacina para se administrar a dose de reforço.

5.5.3.2 Contraindicações

- A ocorrência de anafilaxia ou eventos neurológicos dentro de seis semanas após a administração da vacina dT constitui contraindicação para administração de outras doses desta vacina.
- Da mesma forma, anafilaxia e eventos neurológicos subsequentes à administração da dTpa contraindicam novas doses.

5.5.4 Eventos adversos

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, reporte-se ao Capítulo 23.

5.5.4.1 Reações locais

As mais frequentes reações adversas são as que ocorrem no local de aplicação. Diversos estudos correlacionam o aumento de incidência de reações locais com o número de doses aplicadas, sendo que ambos os toxoides, diftérico e tetânico, contribuem para a reatogenicidade local.

Em geral, 50% a 85% dos receptores de doses de reforço apresentam dor e aumento da sensibilidade no local da vacina e, em 25% a 30% deles, podem ocorrer edema e eritema. Reações locais mais significativas, tais como edema acentuado, são encontradas em menos de 2% dos vacinados.

Geralmente essas reações manifestam-se nas primeiras duas a oito horas após a administração da vacina e o quadro costuma ser mais intenso entre o segundo e o terceiro dia, quando pode haver incapacidade funcional transitória do membro em que foi aplicada, com melhora parcial no quarto dia e desaparecimento da sintomatologia ao final da primeira semana, sem sequelas.

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

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

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

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para a administração de doses subsequentes.
- Se houver história de reação local intensa, condizente com reação tipo Arthus, a dose de reforço só poderá ser administrada após um intervalo de dez anos da última dose.

5.5.4.2 Manifestações sistêmicas

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

A febre pode ou não acompanhar as reações locais. Quando a associação está presente, as reações locais são acentuadas e ocorrem em indivíduos com altas concentrações de antitoxina tetânica. Cefaleia, irritabilidade, sonolência, perda do apetite, vômitos e linfonodomegalia podem ocorrer, embora com menor frequência.

Notificação e investigação

Eventos sistêmicos não graves devem ser notificados e investigados se detectados acima do esperado (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Avaliação do caso para afastar patologia concomitante.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Reações de hipersensibilidade

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

Pode haver reação local intensa compatível com reação do tipo Arthus (hipersensibilidade tipo III). São reações locais muito intensas, particularmente em pessoas que receberam múltiplas doses dessa vacina.

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

Em alguns indivíduos, o timerosal pode estar implicado na reação local (hipersensibilidade tardia – tipo IV), porém é um evento raro e geralmente de pequena relevância.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento adequado da anafilaxia (ver Capítulo 24).
- Em caso de anafilaxia há contraindicação de doses subsequentes tanto da dT quanto da dTpa. Em situações de risco, esses indivíduos deverão receber imunização passiva.

5.5.4.3 Manifestações neurológicas

A neuropatia do plexo braquial (plexopatia) relaciona-se com a administração de doses repetidas do toxoide tetânico, de que resulta a formação de imunocomplexos, responsáveis pela reação inflamatória que se instala, de modo semelhante ao que se observa com a administração do soro antitetânico.

Sua incidência é de 0,5 a 1 caso/100.000 vacinados e manifesta-se de 2 a 28 dias após a administração do toxoide tetânico.

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

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

A neurite de plexo braquial não é uma contraindicação para a administração da vacina dT ou dTpa. É desconhecido, até o momento, se a vacina dupla bacteriana pode aumentar o risco de recorrência da síndrome de Guillain-Barré (SGB) em indivíduos com história pregressa dessa patologia, relacionada ou não à vacina.

A história de SGB nas primeiras seis semanas de uma vacina com toxoide tetânico é uma precaução para a vacinação com dT e dTpa.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Avaliação por neurologista (ver Capítulo 23).
- Avaliação criteriosa do risco-benefício da vacina para pessoas com história pregressa de SGB.

5.5.5 Comparação entre eventos adversos relacionados à vacina dT e à dTpa

Publicação recente do grupo do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, EUA, relatou os eventos adversos à dTpa que ocorreram de 2005 a 2007. A taxa encontrada foi de 10,2 para cada 100.000 vacinas administradas; a título de comparação, para a vacina DTPa esta taxa foi de 13 para cada 100.000 vacinas administradas.

Outra revisão de relatos de eventos adversos com a vacina dTpa em gestantes entre janeiro de 2005 e junho de 2010, nos Estados Unidos, mostrou que não havia relatos inesperados ou diferentes daqueles já previamente relatados com a vacina dT.

A taxa de abortamento espontâneo encontrada em gestantes vacinadas (16,7%) está dentro daquela encontrada nas gestações em geral, ou seja, de 15% a 20%.

6 Vacina adsorvida hepatite A (inativada) – HA

6.1 Introdução

Nos países em desenvolvimento, a infecção pela hepatite A é comum em crianças, porém a maioria dos adultos apresenta imunidade à doença.

A vacina hepatite A está disponível nos CRIEs para populações especiais vulneráveis. A vacina é inativada, muito eficaz e de baixa reatogenicidade. Em 95% das crianças, adolescentes e adultos é possível observar presença de anticorpos protetores, um mês após a primeira dose da vacina e em 99%, após duas doses. Em estudos duplo-cego, controlados, randomizados observou-se eficácia protetora de 94% a 100%.

A presença de anticorpos maternos interfere na resposta imune, portanto, é recomendado vacinar somente após o desaparecimento destes, o que ocorre por volta dos 12 a 15 meses de vida. A vacinação é então recomendada a partir de 12 meses de idade.

É possível seu uso em situação de bloqueio, conforme a situação epidemiológica e avaliação caso a caso, quando da exposição de indivíduos suscetíveis. Não há necessidades de reforço após duas doses.

6.2 Descrição do produto

Suspensão injetável (apresentação adulta e pediátrica) composta por antígeno do vírus da hepatite A. Contém sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo e borato de sódio como estabilizador de pH, cloreto de sódio a 0,9%.

6.3 Precauções gerais e contraindicações

6.3.1 Precauções

- Não existem estudos suficientes para garantir a segurança desta vacina na gestação. Nesta situação, avaliar risco versus benefício.

6.3.2 Contraindicações

Contraindicada em pacientes com história de reação anafilática a algum dos componentes da vacina.

6.4 Eventos adversos

A vacina hepatite A é pouca reatogênica. Os eventos adversos mais comuns são as reações locais como dor, vermelhidão e menos comumente, enduração.

Reações sistêmicas como fadiga, febre, diarreia e vômitos foram relatadas em menos de 5% dos vacinados. Em crianças, foi observado, ainda, perda de apetite (8%).

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos com manifestações intensas e abscessos.

Conduta

- Tratamento sintomático ou segundo indicado para o caso (ver Capítulo 24).
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

7 Vacina BCG

7.1 Introdução

O bacilo de Calmette-Guérin (BCG) vem sendo utilizado há várias décadas e é uma das principais estratégias da Organização Mundial da Saúde para o controle da mortalidade por formas graves da infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* em países em que a doença ainda tem importância epidemiológica. Sua administração é também recomendada para contatos domiciliares de hanseníase como forma de prevenir a doença em indivíduos expostos ao *M. leprae*.

A vacina BCG é aplicada por via intradérmica e provoca primoinfecção artificial. Esta infecção por bacilos com virulência atenuada tem como objetivo desenvolver uma resposta imune específica que permita controlar uma infecção ulterior, causada por bacilos selvagens.

7.2 Descrição do produto

Pó liofilizado injetável composto por bacilo Calmete-Guérin e glutamato de sódio. Diluete solução fisiológica 0,9%.

No Brasil, utilizamos a cepa BCG *Moreau* – Rio de Janeiro, que é considerada uma cepa com alta virulência residual (multiplicação e sobrevida no indivíduo vacinado), alto poder protetor e ocasiona poucas reações indesejáveis. É preparada a partir de bacilos vivos atenuados de cepa de *Mycobacterium bovis* e contém glutamato de sódio.

A cepa *Moreau* – Rio de Janeiro é mantida sob o sistema de lote semente no Statens Serum Institut de Copenhagen, na Dinamarca, de onde é enviada periodicamente aos laboratórios da Fundação Aatualpho de Paiva e do Butantan, no Brasil.

7.3 Precauções gerais e contraindicações

7.3.1 Precauções gerais

- A vacina deverá ser adiada até três meses após o tratamento com imunodepressores ou com corticosteroides em dose elevada.
- A vacinação também deve ser adiada em recém-nascidos com menos de 2.000 g até que atinjam este peso.

7.3.2 Contraindicações

- Indivíduos portadores de imunodeficiência primária ou adquirida.
- Indivíduos acometidos de neoplasias malignas.
- Pacientes em tratamento com corticosteroides em dose elevada (equivalente à dose de prednisona de 2 mg/kg/dia para crianças até 10 kg ou de 20 mg/dia ou mais, para indivíduos acima de 10 kg) por período superior a duas semanas.
- Pacientes em uso de outras terapias imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, entre outros).
- Grávidas.

7.4 Evolução normal da lesão vacinal

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

- Da primeira à segunda semana: mácula avermelhada com endurecimento de 5 mm a 15 mm de diâmetro.
- Da terceira à quarta semana: pústula que se forma com o amolecimento do centro da lesão, seguida pelo aparecimento de crosta.
- Da quarta à quinta semana: úlcera com 4 mm a 10 mm de diâmetro.
- Da 6ª à 12ª semana: cicatriz com 4 mm a 7 mm de diâmetro, encontrada em cerca de 95% dos vacinados.

O tempo habitual da evolução do BCG é de 6 a 12 semanas, podendo prolongar-se raramente até a 24ª semana. Eventualmente pode haver recorrência da lesão, mesmo depois da sua completa cicatrização.

Durante a evolução normal da lesão vacinal, pode ocorrer enfartamento ganglionar axilar e supra ou infraclavicular, único ou múltiplo, sem supuração. O linfonodo aparece três a seis semanas após a vacinação, é homolateral ao local da aplicação, firme, móvel, clinicamente bem perceptível, frio, indolor, medindo até 3 cm de diâmetro e não acompanhado de sintomatologia geral. Pode evoluir por tempo variável, geralmente em torno de quatro semanas e permanece estacionário durante um a três meses. Desaparece espontaneamente, sem necessidade de tratamento. O aparecimento desses gânglios ocorre em até 10% dos vacinados.

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

Atenção: Não se deve cobrir a úlcera ou aplicar qualquer tipo de medicamento tópico.

7.5 Eventos adversos

A vacina BCG pode causar eventos adversos locais, regionais ou sistêmicos, que podem ser decorrentes do tipo de cepa utilizada, da quantidade de bacilos atenuados administrada, da técnica de aplicação e da presença de imunodeficiência primária ou adquirida.

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, reporte-se ao Capítulo 23.

As complicações podem ser classificadas da seguinte forma:

7.5.1 Lesões locais e regionais mais frequentes

- a. úlcera com diâmetro maior que 1 cm;
- b. abscesso subcutâneo frio;
- c. abscesso subcutâneo quente;
- d. granuloma;

- e. linfadenopatia regional não supurada maior que 3 cm;
- f. linfadenopatia regional supurada;
- g. cicatriz queiloide;
- h. reação lupoide.

Os eventos adversos locais e regionais (úlceras com diâmetro maior que 1 cm, abscesso, linfadenopatia regional não supurada maior que 3 cm, linfadenopatia regional supurada e granuloma), em geral, não estão relacionados à imunodeficiência e podem, em alguns casos, estar ligados à técnica incorreta de administração da vacina. Resolvem-se, na grande maioria das vezes, com a instituição da conduta e do tratamento propostos descritos no Anexo D.

Há, entretanto, algumas situações que merecem atenção e uma conduta individualizada. São elas:

- a. ausência de resposta à medicação com isoniazida após um período de 3 a 4 meses;
- b. recidiva da lesão do evento adverso após a suspensão da isoniazida;
- c. sinais de disseminação do evento adverso: presença de febre persistente, hepatoesplenomegalia, acometimento pulmonar, falta de ganho de peso, presença de infecções prévias ou concomitantes ao quadro de evento adverso ao BCG;
- d. localização pouco usual de lesão do tipo nodular que pode sugerir diagnóstico diferente de linfadenopatia (lipoma, por exemplo);
- e. aparecimento de linfadenopatia em outras cadeias ganglionares.

Atenção:

- **Nessas situações, pode ser necessária investigação laboratorial para excluir imunodeficiência primária ou secundária e, eventualmente, indicar procedimento cirúrgico para realização de biópsia e investigação de diagnóstico diferencial de linfadenopatia (hamartoma, lipoma etc.).**
- **Em caso de aparecimento de gânglios em outras regiões, proceder à investigação criteriosa visando afastar tuberculose ganglionar.**

7.5.2 Lesões resultantes de disseminação

São lesões que ultrapassam a topografia locoregional, podendo acometer pele e linfonodos a distância, sistema osteoarticular e vísceras em um ou mais órgãos. A incidência é rara. Nesses casos, impõe-se a investigação de imunodeficiência.

7.6 Reativação do BCG

Trata-se de situação em que uma lesão de BCG já cicatrizada volta a apresentar atividade. O quadro varia desde hiperemia na região da cicatriz até uma franca reativação, com possibilidade de disseminação. Este fenômeno tem sido descrito em indivíduos com diferentes condições de base ou mesmo sem nenhuma comorbidade, com ou sem fator desencadeante reconhecido.

Entre as comorbidades já relacionadas à reativação do BCG, destacam-se:

1. infecção pelo HIV (tanto em fases avançadas com comprometimento imunológico importante quanto na situação de reconstituição imune pós-introdução de terapia antirretroviral potente);
2. pós-transplante de células tronco-hematopoéticas;

3. uso de medicação imunossupressora pós-transplante de órgãos sólidos;
4. como parte das manifestações da doença de Kawasaki;
5. pós-infecções virais leves;
6. pós-vacinação.

Conduta

A conduta diante de uma reativação do BCG depende do quadro clínico e da condição imunológica do indivíduo acometido.

Assim, na presença do evento adverso em um paciente com infecção pelo HIV e naqueles transplantados de células tronco-hematopoéticas e de órgãos sólidos, deve-se instituir medicação específica para a cepa do BCG.

Nos casos de evento locorregional em pacientes sem comprometimento extenso do sistema imune, pode-se iniciar isoniazida e observar a resposta. Naqueles com comprometimento imunológico importante no momento do diagnóstico, recomenda-se a associação de drogas, como no tratamento de casos de disseminação do BCG.

A reativação do BCG no indivíduo sem condição de base que comprometa o sistema imune geralmente não necessita de tratamento, visto que muitas vezes só ocorre hiperemia no local da cicatriz. Este é caso dos pacientes com reativação do BCG pós-infecções virais leves e naqueles pós-imunização.

A reativação do BCG na situação de doença de Kawasaki deve ser também observada, com tratamento para o Kawasaki de acordo com as orientações.

7.7 Acidentes com profissionais de saúde durante a aplicação da vacina BCG

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

Nas situações de acidente perfurocortante com a vacina BCG, recomenda-se a limpeza local com água ou soro fisiológico. Procurar assistência médica, se não houver resolução espontânea da lesão.

Atenção:

- **Pode ser necessário tratamento com isoniazida, o que deve ser decidido caso a caso.**
- **Tanto a reativação do BCG quanto os acidentes com profissionais de saúde devem ser notificados e acompanhados até a sua resolução.**

7.8 Protocolo de investigação para os casos de suspeita de evento adverso ao BCG com imunodeficiência de base

Pressupõe-se que após a administração de uma vacina com agente vivo atenuado ocorra sempre replicação do agente vacinal. Em situações habituais, esta replicação é de intensidade reduzida e é controlada pelo sistema imunológico do indivíduo vacinado. Ela é fundamental para que ocorra uma resposta imune à vacinação, pois permite uma estimulação antigênica eficiente.

Por outro lado, a vacinação inadvertida de um indivíduo com um sistema imunológico incapaz de controlar esta replicação do agente vacinal pode levar à cronificação desta replicação, com eventual disseminação do agente.

Sendo a vacina BCG constituída de uma cepa atenuada de uma micobactéria – um agente intracelular obrigatório – o controle imunológico adequado necessita de uma eficiente resposta da imunidade inata e da imunidade celular.

Dessa forma, na suspeita de um evento adverso ao BCG com imunodeficiência de base, devem-se investigar os componentes desses setores do sistema imunológico.

O protocolo de investigação, nesses casos, deve *incluir*:

1. investigação de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana;
2. hemograma, com valores absolutos de todas as células;
3. contagem de linfócitos T CD4+, T CD8+, células B e natural killer (NK) por meio de citometria de fluxo;
4. investigação de doença granulomatosa crônica por meio de ensaios como teste da di-hidrorrodamina (DHR);
5. avaliação do eixo interleucina 12/23-interferon-gama (disponível somente em alguns laboratórios de pesquisa);
6. na dependência dos resultados desses testes e da sintomatologia do paciente, deve-se prosseguir na investigação com outros exames, sob a orientação de profissional com experiência no assunto.

8 Vacina cólera

8.1 Introdução

A cólera, ocasionada pela bactéria *Vibrio cholerae*, é a mais grave das enteropatias enterotóxicas.

A vacinação é indicada para crianças a partir de 2 anos e adultos que visitarão ou permanecerão em áreas com epidemia instalada ou prevista de cólera. Indicada ainda para militares em situações excepcionais como em campos de refugiados.

Estudos clínicos evidenciaram eficácia protetora contra a cólera de 80% a 85% para os primeiros seis meses após imunização em todas as faixas etárias. Em crianças acima de 6 anos e adultos, a eficácia protetora média durante três anos foi de 63%. Produz ainda proteção cruzada contra *Escherichia coli* enteropatogênica (Etep), nos três primeiros meses após a vacinação.

A vacinação contra a cólera *não* é mais obrigatória em nenhum país.

8.2 Descrição do produto

Suspensão oral contendo um frasco de suspensão e um sachê com 5,6 g de granulado efervescente. A suspensão é composta por *Vibrio cholerae* Inaba 48 Clássico inativado por calor, *Vibrio cholerae* Inaba 6973 El Tor inativado com formalina, *Vibrio cholerae* Ogawa 50 Clássico inativado por calor, *Vibrio cholerae* Ogawa 50 Clássico inativado com formalina, subunidade B da toxina da cólera recombinante (rCTB) e solução tampão (fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio e água para injeção). O granulado efervescente é composto por bicarbonato de sódio, ácido cítrico anidro, aroma de framboesa, sacarina sódica, carbonato de sódio e citrato de sódio.

8.3 Precauções gerais e contraindicações

8.3.1 Precauções

- Não foram realizados estudos bem controlados em idosos, portanto a vacina deve ser usada com cuidado nesta faixa etária.

8.3.2 Contraindicações

- Pessoas alérgicas a algum dos componentes da vacina.

8.4 Eventos adversos

Podem surgir sintomas gastrintestinais como dor abdominal, diarreia, vômitos e náuseas. Febre e hipersensibilidade também podem ocorrer. Todos relacionados principalmente ao bicarbonato de sódio.

São, em geral, leves e tendem a desaparecer após 48 horas.

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, reporte-se ao Capítulo 23.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).

9 Vacina febre amarela (atenuada) – VFA

9.1 Introdução

Na última década, a febre amarela silvestre (FAS) tem se apresentado com um padrão epizootico-epidêmico, manifestando-se como uma doença reemergente em novas áreas do território brasileiro, fora da área considerada endêmica (região Amazônica e Centro-Oeste e Estado do Maranhão). Neste período foi observada uma expansão da circulação viral no País, demonstrando a presença do vírus amarílico nas regiões oeste de Minas Gerais, sul da Bahia, bem como no Estado de São Paulo e no Rio Grande do Sul.

A VFA é altamente imunogênica (confere imunidade em 95% a 99% dos vacinados) e tem sido utilizada para a prevenção da doença desde 1937. Em humanos, a melhor evidência da eficácia vacinal está baseada no acompanhamento da situação epidemiológica, que demonstra a redução na incidência de casos após a introdução da vacina.

É reconhecidamente uma das vacinas mais eficazes e seguras, entretanto, eventos adversos graves e até fatais têm sido notificados e estão relacionados à disseminação do vírus vacinal.

A frequência de notificações de eventos adversos relacionados à VFA em campanhas de imunização tem sido maior que na rotina, particularmente em áreas onde a vacina não era realizada anteriormente. É reconhecido que essas estratégias de vacinação em massa constituem situação potencialmente favorável ao aumento da percepção de risco em relação às vacinas, podendo, também, existir aumento de erros programáticos.

9.2 Descrição do produto

Pó liofilizado injetável composto por vírus vivo atenuado da febre amarela cepa 17DD ou equivalente, cultivado em ovos embrionados de galinha. Contém sacarose, glutamato, sorbitol, gelatina bovina, eritromicina e canamicina. Diluente água para injeção.

9.3 Precauções gerais e contraindicações

9.3.1 Precauções gerais

- Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Indivíduos infectados pelo HIV, assintomáticos e com imunossupressão moderada, de acordo com a contagem de células CD4.
- Nutrizes ou lactantes amamentando crianças abaixo dos 6 meses de idade, a vacinação deve ser evitada, ou postergada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, deve-se apresentar a mãe opções para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno, tais como: previamente à vacinação praticar a ordenha do leite e manter congelado por 28 dias, em *freezer* ou congelador, para planejamento de uso durante o período da viremia, ou seja, por 28 dias ou, pelo menos por 15 dias após a vacinação. Caso a ordenha não seja possível, encaminhar a mãe à rede de banco de leite humano.
- Primovacinação de indivíduos com 60 anos e mais.

- A administração da VFA em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico ou com outras doenças de etiologia potencialmente autoimunes deve ser avaliada caso a caso, tendo em vista a possibilidade de imunossupressão.
- Pacientes que tenham desencadeado doença neurológica de natureza desmielinizante (SGB, Adem e esclerose múltipla) no período de seis semanas após a aplicação de dose anterior da VFA. Tal recomendação baseia-se em dados de literatura para a vacina *influenza*.
- Pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas (medula óssea) devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.

9.3.2 Contraindicações

- Crianças menores de 6 meses de idade.
- Pacientes com imunodepressão de qualquer natureza.
- Pacientes infectados pelo HIV com imunossupressão grave, com a contagem de células CD4 <200 células/mm³ ou menor de 15% do total de linfócitos para crianças menores de 6 anos.
- Pacientes em tratamento com drogas imunossupressoras (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia, imunomoduladores).
- Pacientes submetidos a transplante de órgãos.
- Pacientes com imunodeficiência primária.
- Pacientes com neoplasia.
- Indivíduos com história de reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina (ovo de galinha e seus derivados, gelatina bovina ou outras).
- Pacientes com história pregressa de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).
- Gestantes. A administração deve ser analisada caso a caso na vigência de surtos.

9.4 Eventos adversos

Eventos adversos associados à VFA podem ocorrer como reações locais e sistêmicas, estas últimas variando de moderadas a graves, inclusive com óbito.

Para conhecimento das definições de casos, reporte-se ao Capítulo 23.

9.4.1 Reações locais

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

Notificação e investigação

Notificar as reações locais graves, bem como os casos de abscesso e “surtos” de reações locais que podem estar relacionados ao lote vacinal e/ou ao erro de técnica (erros de imunização).

Conduta

- Tratamento sintomático ou específico segundo indicação do caso.
- Não há contra-indicação para doses subsequentes.

9.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

Febre, cefaleia e mialgia têm sido os eventos mais frequentemente relatados após a VFA. A combinação dos três sintomas foi atribuível à VFA em aproximadamente 4% dos primovacinação e em menos de 2% dos indivíduos revacinados, nos três primeiros dias após a vacinação.

A elevação limitada e reversível de enzimas hepáticas, sem manifestações clínicas, nas duas primeiras semanas após a vacinação foi relatada por alguns autores, porém a hipótese de que a VFA induz a formas leves de dano hepático não foi confirmada em estudos posteriores.

Notificação e investigação

Estes eventos sistêmicos não graves devem ser notificados e investigados se detectados acima do esperado (“surto”).

Conduta

- Medicamentos sintomáticos e observação.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Eventos adversos graves e VFA (EAG-VFA)

Os eventos adversos graves incluem as reações de hipersensibilidade, doença neurológica aguda (encefalite, meningite, doenças autoimunes com envolvimento do sistema nervoso central e periférico) e doença viscerotrópica aguda (infecção multissistêmica generalizada, semelhante às formas graves da doença).

No Brasil, no período de 2007 a 2012, a incidência de EAGs relacionados à vacina febre amarela foi de 0,42 casos por 100 mil doses administradas.

Reações de hipersensibilidade associadas à vacina febre amarela

Anafilaxia e manifestações alérgicas são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina.

De acordo com a OMS, em boletim epidemiológico publicado em 2008, a frequência estimada de reações tais como *rash*, urticária e asma foi de um caso para 130 mil a 250 mil doses distribuídas e para as reações anafiláticas foi de 0,8 por 100 mil doses distribuídas.

No Brasil, em estudos de pós-comercialização, a taxa de anafilaxia foi de 0,023 casos por 100 mil doses aplicadas, para o período de 1999 a 2009.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Há contraindicação para doses subsequentes.
- Em situações de risco elevado para febre amarela, os indivíduos com história de hipersensibilidade leve ou moderada ao ovo de galinha e seus derivados devem receber a VFA em serviços capacitados para o atendimento de reações de hipersensibilidade aguda.

Doença neurológica aguda associada à vacina febre amarela (DNA-VFA)

A doença neurológica aguda (DNA) associada à VFA surge de uma a quatro semanas após a aplicação e, em geral, tem bom prognóstico. Cefaleia intensa e prolongada é um sintoma frequente e pode ocorrer na fase inicial após a vacinação, sendo ainda um sinal de alerta para possíveis complicações.

Tanto o sistema nervoso central como o periférico podem ser acometidos. De maneira geral, as complicações neurológicas relacionadas à VFA podem ser causadas diretamente pela invasão do vírus vacinal no sistema nervoso central ou pelas reações inflamatórias e desmielinizantes, representadas por manifestações autoimunes nas quais, anticorpos e/ou células T produzidas em resposta à vacina causam lesão ao sistema nervoso central e periférico.

As manifestações causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doenças neutrópicas, podendo acometer o encéfalo e as meninges e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite aguda disseminada (Adem) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB).

A frequência estimada de doença neurológica varia entre 0,4 e 0,8 casos para cada 100 mil doses distribuídas. No Brasil, os casos de DNA-VFA notificados ao SIEAPV, no período 2007 a 2012, foram de 116 casos, ou seja, 0,2 casos por 100 mil doses aplicadas.

As manifestações clínicas dos eventos adversos neurológicos causados pela vacinação são variadas e assemelham-se àquelas comumente verificadas entre os indivíduos não vacinados. Febre, cefaleia, alterações do nível de consciência e rigidez de nuca podem estar presentes nos pacientes com meningoencefalite asséptica. A paralisia flácida, simétrica e ascendente é um sintoma comumente encontrado nos pacientes com SGB. Convulsões, alterações da consciência e desordens motoras (hemiplegia, ataxia, entre outras) também podem estar presentes nos pacientes com Adem.

Os eventos adversos neurológicos relacionados à VFA são classificados segundo os níveis de certeza em: possíveis, prováveis e confirmados, de acordo com critérios específicos definidos pela OMS e disponíveis para consulta no Anexo E (página 246).

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos. Salienta-se que as notificações podem chegar por intermédio do sistema de vigilância das meningites, devendo ser investigadas em caso de relação temporal com a vacinação contra a febre amarela.

Conduta

- O tratamento deve ser conduzido por profissional médico treinado de acordo com o recomendado para cada situação clínica.
- A investigação clínica e laboratorial é a mesma que deve ser realizada entre os pacientes que apresentem estas condições clínicas que não estão relacionadas à VFA.
- Há contraindicação para doses subsequentes.

Doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela (DVA-VFA)

De acordo com o Brighthon Collaboration Viscerotropic Disease Working Group a doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela (DVA-VFA) é definida como uma disfunção aguda de múltiplos órgãos que ocorre após a vacinação.

Sua gravidade varia desde sintomas leves até um quadro grave de falência de múltiplos órgãos e óbito e a doença é resultante da replicação e da disseminação do vírus 17D ou 17DD demonstrada por estudos virológicos em amostras de necropsia dos pacientes vacinados.

A presença do vírus ou partículas virais em tecidos pode ser detectada usando técnicas de isolamento viral, RT-PCR e imuno-histoquímica (IH). A cepa vacinal pode ser detectada no sangue, por cultura viral ou amplificação do RNA viral, por intermédio da reação de cadeia de polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR). A viremia ocorre normalmente após a primeira dose de vacina, não se repetindo nas doses subsequentes (reforço), tendo sido demonstrada acontecendo geralmente nos primeiros três a sete dias após a vacinação. O pico da viremia é menor de 1.000 PFU/mL. Estes dados se constituem importante instrumento para estabelecer os níveis de certeza de causalidade entre a vacina e a doença viscerotrópica.

O quadro histológico e imuno-histoquímico (HI) não se diferenciam dos casos da doença causada pelo vírus selvagem. A presença de corpúsculos de Councilman e de necrose média zonal encontrada no fígado dos casos fatais, causados pelo vírus selvagem da febre amarela e pelo vírus vacinal, é semelhante. O teste IH tem como limitação o uso de anticorpo policlonal que reage tanto com o vírus selvagem quanto com o vírus vacinal. Portanto, devido à falta de especificidade para o vírus vacinal, os testes de IH e histopatologia devem ser interpretados levando em consideração a possibilidade de exposição ao vírus selvagem durante o período de vacinação (como residir ou ter história de deslocamento para áreas epidêmicas ou endêmicas de febre amarela dez dias antes do início dos sintomas).

Estudos complementares não demonstraram mutação significativa no genoma viral nem viscerotropismo quando inoculados em modelos animais. Estes achados reforçaram a hipótese de se tratar de suscetibilidade individual relacionada com uma resposta idiossincrásica ao vírus vacinal. A presença ou ausência de anticorpos específicos para vírus da febre amarela (IgM ou IgG), não tem correlação ou valor preditivo para determinar causalidade entre a vacina febre amarela e caso de DVA.

Em boletim epidemiológico publicado em 2008, a OMS divulgou que a frequência estimada para doença viscerotrópica foi de 0,3 a 0,4 casos por 100 mil doses distribuídas de vacinas.

No Brasil, no período de 2007 a 2012, o risco de doença viscerotrópica aguda relacionada à vacina febre amarela (DVA-VFA) foi de 21 casos, ou seja 0,04 casos por 100 mil doses administradas.

Em 2009, durante a campanha de vacinação no Estado de São Paulo a frequência de DVA-VFA foi de 0,31 casos por 100 mil doses aplicadas e no Rio Grande do Sul, a frequência observada foi de 0,11 por 100 mil doses aplicadas.

Em março de 2010, o Brighton Collaboration identificou 60 relatos publicados e não publicados de DVA-VFA na Ásia, Austrália, Europa e américas do Norte e do Sul. Todos os casos ocorreram em primovacinados. As vacinas eram de diferentes subcepas do vírus 17D e produzidas por diversos fabricantes. O intervalo entre a vacinação e o início dos sintomas foi, em média, de três dias (variando de um a oito dias); o intervalo entre a vacinação e o óbito foi de dez dias (variando de sete a 30 dias).

Os sintomas iniciais de DVA-VFA são inespecíficos, incluindo febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal semelhantes às manifestações da doença febre amarela. Com a progressão da doença, pode ocorrer icterícia, trombocitopenia, elevação de transaminases hepáticas, bilirrubinas totais e creatinina. O quadro mais grave é caracterizado por hipotensão, hemorragia, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória. Manifestações menos frequentes incluem rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada.

O tratamento para a DVA-VFA é de suporte. Não existe terapia específica. Mais de 60% dos casos relatados foram fatais.

A DVA-VFA é classificada segundo os níveis de certeza em: possíveis, prováveis e confirmados de acordo com critérios específicos definidos pela OMS disponíveis para consulta no Anexo F.

Notificação e investigação

Notificar *imediatamente* ao setor de vigilância epidemiológica do município e/ou do estado, por telefone, fax e correio eletrônico.

Investigar todos os casos suspeitos: indivíduos com pelo menos dois dos seguintes eventos clínicos, nos 30 dias após a administração da VFA: febre persistente, hemorragia e/ou icterícia, hipotensão ou choque.

Conduta

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

9.5 Classificação de eventos adversos graves associados à VFA, segundo a causalidade

Os casos de doença neurológica aguda (DNA) e de doença viscerotrópica aguda (DVA) relacionados à VFA são classificados segundo os níveis de certeza em: *possíveis/suspeitos*, *prováveis* e *confirmados*, de acordo com critérios específicos definidos pela OMS.

9.5.1 Doença neurológica aguda associada à VFA – DNA-VFA

A doença neurológica associada à VFA pode ser causada pela invasão direta do vírus vacinal (neurotrópica) ou autoimune.

O paciente enquadra-se na definição de caso *nível 1* de acordo com os critérios específicos, definidos pela OMS, para classificação da doença neurológica aguda relacionada à VFA.

A. Doença neurotrópica

1. Caso suspeito: é considerado caso suspeito de doença neurotrópica aguda associada à VFA quando:
 - a. apresenta início dos sintomas entre 1 a 30 dias após a vacinação isolada ou associada a outras vacinas e
 - b. paciente enquadra-se na definição de caso de nível 2a (doença neurotrópica) e
 - c. Ausência de outros diagnósticos diferenciais.
2. Caso provável: é considerado caso provável de doença neurotrópica aguda associada à VFA quando preenche a definição de caso suspeito acompanhado de um ou mais dos parâmetros a seguir:
 - a. isolamento do vírus vacinal em sangue (após sete dias da vacinação) **ou**
 - b. concentração viral no soro maior que 3 log₁₀ pfu/mL, colhido em qualquer dia após vacinação.
3. Caso confirmado: é considerado caso confirmado de doença neurotrópica aguda associada à VFA quando preenche a definição de caso suspeito acompanhado de um ou mais dos parâmetros:
 - a. detecção no LCR (líquor) de anticorpos IgM específicos para febre amarela **ou**
 - b. isolamento do vírus vacinal 17 DD em líquor **ou**
 - c. amplificação do vírus vacinal 17 DD em líquor.

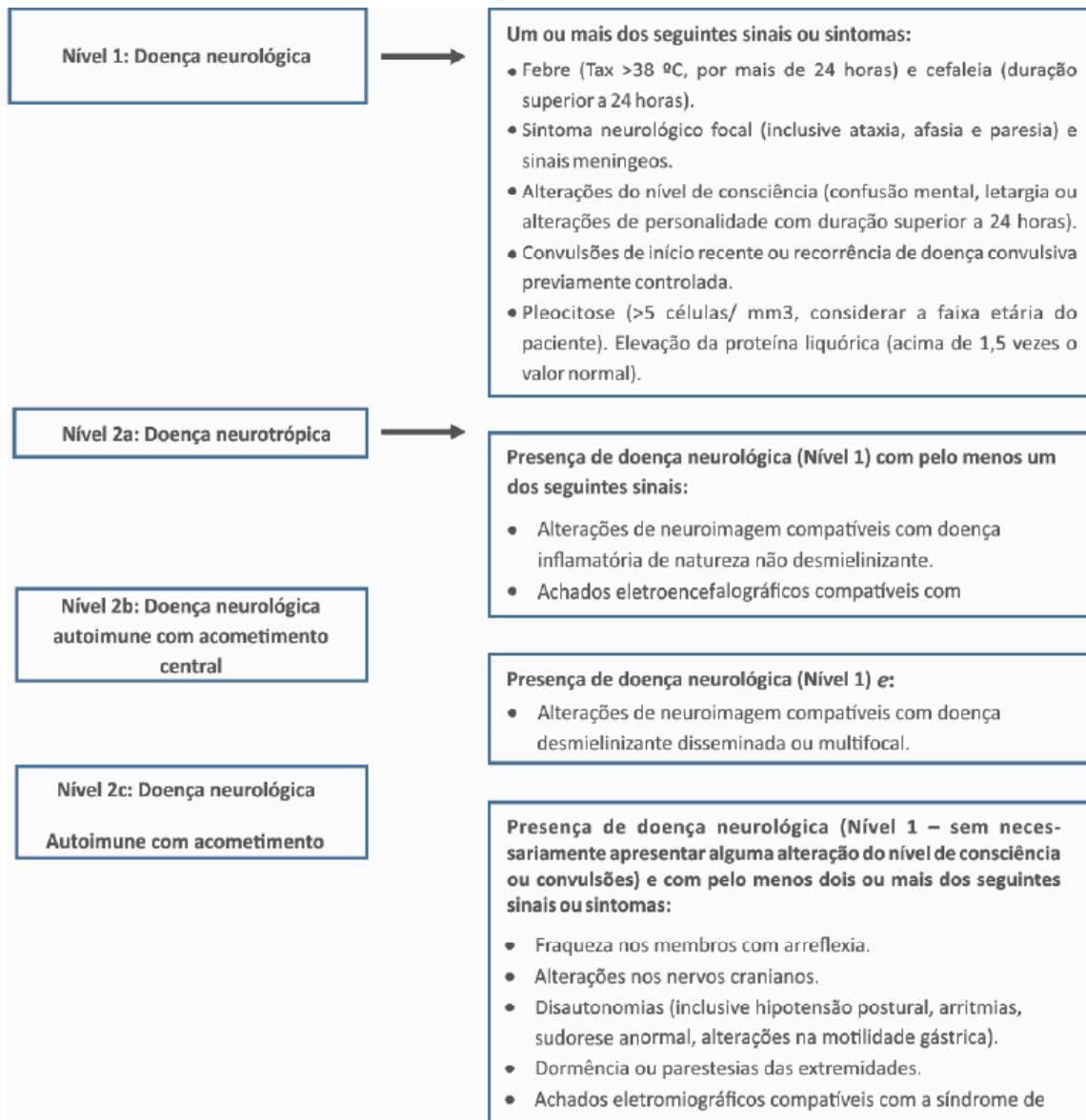
B. Doença neurológica autoimune associada à VFA

1. Caso suspeito de doença neurológica autoimune com envolvimento do *sistema nervoso central*: é considerado caso suspeito quando:
 - a. apresenta início dos sintomas (descritos nos – níveis 1 e 2a) entre 1 a 30 dias após a vacinação isolada ou relacionada a outras vacinas e
 - b. paciente enquadra-se na definição de caso de nível 2b (doença neurológica) e
 - c. ausência de outros diagnósticos após investigação.
2. Caso provável de doença neurológica autoimune com envolvimento do *sistema nervoso central* é considerado caso provável quando um caso preenche a definição de caso suspeito e recebeu a vacina febre amarela aplicada **isoladamente** e não associada a outras vacinas.
3. Caso suspeito de doença neurológica autoimune com envolvimento do *sistema nervoso periférico* é considerado caso suspeito quando:
 - a. apresenta início dos sintomas como descritos acima entre 1 a 30 dias após a vacinação isolada ou associada a outras vacinas e
 - b. paciente enquadra-se na definição de caso de nível 2c (doença autoimune com envolvimento do sistema nervoso periférico) e
 - c. ausência de outros diagnósticos após investigação.
4. Caso provável de doença neurológica autoimune com envolvimento do *sistema nervoso periférico*: é considerado caso provável quando:
 - a. um caso preenche a definição de caso suspeito e
 - b. recebeu a vacina febre amarela aplicada *isoladamente* e não associada a outras vacinas.

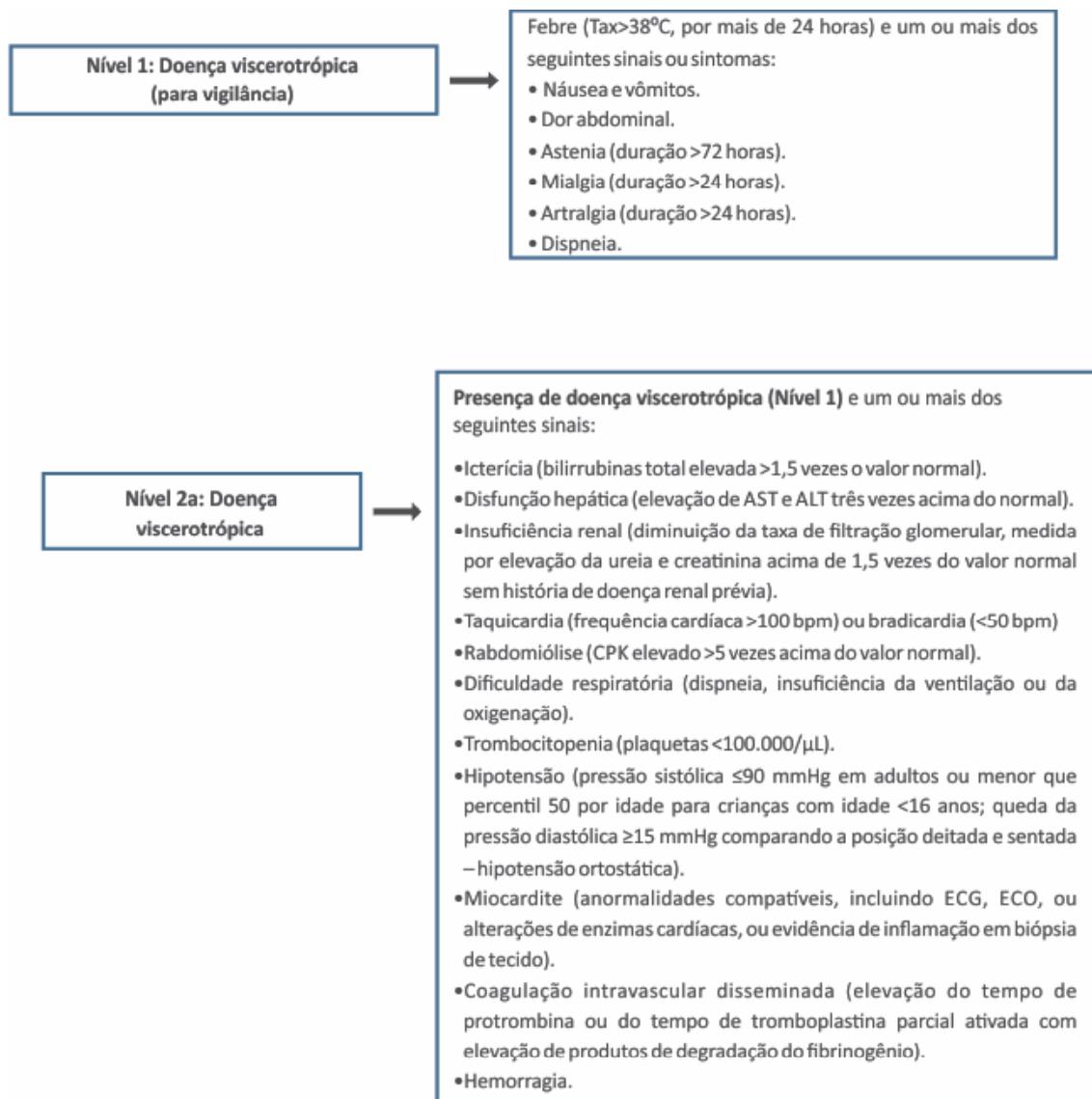
9.5.2 Doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela (DVA – VFA)

1. Caso suspeito: é considerado caso suspeito de doença viscerotrópica associada à VFA quando:
 - a. apresenta início dos sintomas entre 1 a 30 dias após a vacinação isolada ou associada a outras vacinas e
 - b. paciente enquadra-se na definição de caso de nível 2 da doença viscerotrópica, com evidência de disfunção hepática e
 - c. ausência de outros diagnósticos após investigação.
2. Caso provável: é considerado caso provável de doença viscerotrópica associada à VFA quando preenche a definição de caso suspeito acompanhado de um ou mais dos parâmetros a seguir:
 - a. histopatologia compatível com febre amarela (presença de necrose médio zonal, corpúsculos de Councilman);
 - b. isolamento no sangue do vírus vacinal 17DD, (>7 dias após vacinação);
 - c. concentração no sangue do vírus vacinal 17DD, excedendo a $3 \log^{10}$ PFU/mL, em qualquer dia, após a vacinação.
3. Caso confirmado: é considerado caso confirmado de doença viscerotrópica associada à VFA quando preenche a definição de caso suspeito acompanhado de um ou mais dos parâmetros:
 - a. presença de antígeno específico do vírus da febre amarela em tecidos, demonstrado pela imuno-histoquímica (IH);
 - b. isolamento do vírus vacinal 17DD em tecidos;
 - c. amplificação do RNA do vírus 17DD em de tecidos.

9.5.3 Critérios específicos para a classificação da doença neurológica aguda associada à VFA (DNA/VFA) (OMS, 2008)



9.5.4 Critérios específicos para a classificação da doença viscerotrópica aguda associada à VFA (DVA/VFA) (OMS, 2008)



10 Vacina febre tifoide atenuada e vacina febre tifoide polissacarídica

10.1 Introdução

A vacina febre tifoide não está indicada no Brasil para controle da doença ou de seus surtos, sendo para isto mais importante a higiene pessoal e o saneamento básico. Não está indicada em situações de enchentes e inundações.

Segundo a OMS, nenhum país exige a vacinação febre tifoide para concessão de vistos. A vacina pode ser indicada para viajantes a áreas de alta incidência da doença. A vacinação pode ser indicada para grupos e situações específicas, mediante avaliação caso a caso (por exemplo, militares e profissionais de laboratório).

Atualmente, utilizam-se dois tipos de vacinas febre tifoide: a oral, viva e atenuada e a injetável polissacarídica simples. Uma vacina polissacarídica conjugada ao toxoide tetânico é disponível na Índia, mas há escassas informações sobre ela. Há também vacinas recombinantes em desenvolvimento.

As informações a seguir referem-se à vacina polissacarídica simples, injetável, para aplicação em dose única, nas indicações específicas. Há dois produtores pré-qualificados pela OMS para fornecimento de vacina febre tifoide, polissacarídica simples, injetável: Sanofi Pasteur (vacina Typhim Vi™) e GlaxoSmithKline Biologics (Typherix™).

10.2 Descrição do produto

Vacina febre tifoide (polissacarídica): Solução injetável composta por polissacarídeos de *Salmonella typhi* cepa Ty2. Contém fenol e solução tampão (cloreto de sódio, fosfato dissódico diidratado, fosfato monossódico diidratado e água para injetáveis).

10.3 Eventos adversos

As vacinas polissacarídicas injetáveis febre tifoide têm reatogenicidade baixa. Dois estudos clínicos realizados nos Estados Unidos, em adultos de 18 a 40 anos, mostraram a seguinte frequência de eventos adversos com a vacina da Sanofi Pasteur (Tabela 1):

Tabela 1 – Adultos de 18 a 40 anos com reações locais ou sistêmicas nas primeiras 48 horas após a primeira imunização com a vacina polissacarídica febre tifoide

Evento adverso	Estudo 1: Placebo N = 54 n (%)	Estudo 1: Vacina N = 54 (%) n (%)	Estudo 2: Vacina N = 98 (%) n (%)
Eventos locais			
Hiperestesia	7 (13)	53(98.0)	95 (96,9)
Dor	4 (7,4)	22(40.7)	26 (26,5)
Induração	0 (0,0)	8(14.8)	5 (5,1)
Eritema	0 (0,0)	2(3.7)	5 (5,1)
Eventos sistêmicos			
Mal-estar	8 (14,8)	13 (24,0)	4 (4,1)
Cefaleia	7 (13,0)	11 (20,4)	16 (16,3)
Mialgia	0 (0,0)	4 (7,4)	3 (3,1)

continua

conclusão

Evento adverso	Estudo 1: Placebo N = 54 n (%)	Estudo 1: Vacina N = 54 (%) n (%)	Estudo 2: Vacina N = 98 (%) n (%)
Náusea	2 (3,7)	1 (1,9)	8 (8,2)
Diarreia	2 (3,7)	0 (0,0)	3 (3,1)
Febre	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)
Vômitos	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)

Fonte: Bula da vacina Typhim Vi™, ligeiramente modificada.

Um estudo clínico em crianças foi observado e demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Crianças de 1 a 12 anos com reações locais ou sistêmicas nas primeiras 48 horas após a primeira imunização com a vacina polissacarídica de febre tifoide

Evento adverso	N = 54 n (%)
Local	
Hiperestesia	23 (13,0)
Dor	25 (14,3)
Eritema	12 (6,9)
Enduração	5 (2,9)
Sistêmico	
Atividade diminuída	3 (1,7%)

Fonte: Bula da vacina Typhim Vi™, ligeiramente modificada.

Em estudos clínicos com a vacina da Glaxo SmithKline (GSK), foram observados os seguintes eventos adversos (Tabela 3):

Tabela 3 – Incidência (%) de eventos adversos solicitados locais e gerais em adultos, adolescentes e crianças, nas primeiras 48 horas após vacinação

Evento adverso	Adultos	Crianças e adolescentes
Local n	551	468
Dor %	9,4	3,6
Vermelhidão %	5,4	2,4
Edema %	1,8	1,7
Sistêmico n	400	468
Febre %	1,5	16,2
Cefaleia %	7,8	10,0
Mal-estar	4,0	0,9
Náusea	5,0	2,1
Prurido	1,8	1,7

Fonte: Bula da vacina Typherix™, ligeiramente modificada.

Notificação

Notificar e investigar os casos de eventos adversos locais e sistêmicos muito intensos.

Conduta

- Reações locais e anafilaxia (ver Capítulo 23).
- Reações sistêmicas: geralmente apenas observação ou sintomáticos.

11 Vacina *Haemophilus influenzae* tipo b – Hib

11.1 Introdução

A vacina *Haemophilus influenzae* b (conjugada) – Hib faz parte do calendário básico do Programa Nacional de Imunizações, compondo a vacina pentavalente (vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* b (conjugada) – DTP-HB-Hib.

A indicação da vacina Hib isolada fica restrita a situações especiais, nos CRIEs, ou em esquemas vacinais de complementação.

11.2 Descrição do produto

Pó liofilizado injetável composto por polissacarídeo capsular purificado (PRRP) de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) conjugado com toxoide tetânico e excipiente lactose. Diluete solução salina estéril. As apresentações multidose contêm solução salina estéril fenolada.

11.3 Precauções gerais e contraindicações

11.3.1 Precauções

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

11.3.2 Contraindicação

- Anafilaxia prévia a qualquer componente da vacina contraindica o seu uso.

11.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos pós-imunização citados a seguir estão descritas no Capítulo 23.

11.4.1 Manifestações locais

Geralmente leves e limitadas às primeiras 24 horas após vacinação, apresentando eritema, edema e dor em 3,7% a 30% dos vacinados.

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

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

Notificação e investigação

Notificar também o aumento exagerado de determinada(s) reação(ões) local(is), associada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surtos”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica, para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

11.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

Pode ocorrer febre, irritabilidade e sonolência em <10% dos vacinados.

Não há relatos de eventos pós-vacinação graves que possam ser atribuídos à vacinação.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos de eventos adversos locais e sistêmicos muito intensos.

Conduta

- Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24).
- Não se recomenda a administração de antitérmico profilático no momento, ou antes, da vacinação, pelo risco de redução da resposta vacinal.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes da vacina.

Reações de hipersensibilidade

A anafilaxia é rara.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento, ver Capítulo 24.
- Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração de próximas doses.

Observação: Seguir critérios rigorosos de diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças por elas prevenidas.

11.4.3 Outras manifestações

Alguns poucos casos de mielite transversa, trombocitopenia, anafilaxia e síndrome de Guillain-Barré foram temporalmente relacionados à administração das vacinas Hib, porém estudos não encontraram evidências suficientes para estabelecer ou rejeitar relação causal entre as vacinas Hib e essas doenças.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos de eventos graves, raros ou inusitados com a finalidade de excluir outros diagnósticos diferenciais.

Conduta

Avaliação do caso para afastar outros diagnósticos diferenciais.

12 Vacina hepatite B (recombinante) – HB

12.1 Introdução

As vacinas hepatite B disponíveis no Brasil são produzidas por tecnologia DNA recombinantes e vêm apresentando altos índices de segurança, sendo bem toleradas e, pouco reatogênicas.

Quando os eventos adversos se fazem presentes, geralmente são leves e transitórios, com duração menor que 24 horas.

12.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por proteína de superfície do vírus da hepatite B recombinante purificada. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, conservante timerosal e solução fisiológica tamponada pH 7,0.

12.3 Precauções gerais e contraindicações

12.3.1 Precauções

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

12.3.2 Contraindicações

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

12.4 Eventos adversos

As definições de casos dos eventos adversos pós-vacinação citados a seguir estão descritas no Capítulo 23.

12.4.1 Manifestações locais

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

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

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

12.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

- Febre (1% a 6% dos vacinados) nas primeiras 24 horas após a vacinação. Geralmente é bem tolerada e autolimitada.
- Fadiga, tontura, cefaleia, irritabilidade, desconforto gastrointestinal leve (1% a 20%) podem estar presentes.

Observação: Segundo a literatura, até o momento não se comprovou a relação de causalidade entre a vacina hepatite B e o surgimento de casos de síndrome Guillain-Barré, esclerose múltipla, síndrome de morte súbita infantil, artrite e doenças autoimunes.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos de eventos com aumento exagerado de sinais/sintomas e graves, raros ou inusitados com a finalidade de excluir outros diagnósticos diferenciais.

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Avaliação do caso para afastar outros diagnósticos diferenciais.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Púrpura trombocitopênica

A púrpura trombocitopênica idiopática após administração da vacina hepatite B é um evento raro cuja relação causal é difícil de ser comprovada. O diagnóstico baseia-se na exclusão de outras causas possíveis. O tempo de latência entre a vacina e o aparecimento dos sintomas, que geralmente é de alguns dias até dois meses, sugere esta relação.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos, com a finalidade de excluir outros diagnósticos diferenciais.

Conduta

- Avaliação do caso para afastar outros diagnósticos diferenciais.
- Há contraindicação para doses subsequentes.

Reações de hipersensibilidade

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

Ocorre em um caso para 600 mil vacinados e é mais raro em crianças e adolescentes.

A anafilaxia é imediata (reação de hipersensibilidade do tipo I de Gell & Coombs) e ocorre habitualmente na primeira hora após a exposição ao alérgeno.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento adequado da reação anafilática (ver Capítulo 24).
- Há contraindicação para doses subsequentes.

13 Vacina *influenza* (fracionada, inativada) – INF

13.1 Introdução

O controle da *influenza* (gripe) tem como principal ação a imunização. A vacina tem um perfil de segurança excelente sendo utilizada no Brasil em estratégia de campanha anual direcionada a grupos de maior vulnerabilidade, que incluem os idosos (60 anos e mais), crianças (de 6 meses a menores de 5 anos de idade), povos indígenas, trabalhadores do setor Saúde, gestantes, puérperas, população presidiária e indivíduos dos seguintes grupos de risco clínico: doenças respiratória crônica, doença cardíaca crônica, doença renal crônica, doença hepática crônica, doença neurológica crônica, diabetes, imunodepressão e obesidade grau III.

13.2 Descrição do produto

A vacina *influenza* contém diferentes cepas do vírus *Myxovirus influenzae* atualizadas anualmente, segundo as recomendações da OMS. As cepas do vírus *Myxovirus influenzae* são propagadas em ovos embrionados de galinha. A vacina pode conter conservante timerosal, traços de antibióticos (neomicina ou gentamicina) e formaldeído.

13.3 Precauções gerais e contraindicações

13.3.1 Precauções gerais

- Em doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- As pessoas com história de alergia a ovo, que apresentem apenas urticária após a exposição, podem receber a vacina *influenza* mediante adoção de medidas de segurança. Recomenda-se observar o indivíduo vacinado, pelo menos, por um período de 30 minutos em ambiente com condições de atendimento de reações anafiláticas.
- Em caso de ocorrência de síndrome de Guillain-Barré (SGB) no período de até seis semanas após a dose anterior, recomenda-se realizar avaliação médica criteriosa sobre benefício e risco da vacina antes da administração de uma nova dose.

13.3.2 Contraindicações

- A vacina é contraindicada para pessoas com história de reação anafilática prévia em doses anteriores bem como a qualquer componente da vacina ou alergia grave relacionada a ovo de galinha e a seus derivados.
- Reações anafiláticas graves a doses anteriores também contraindicam doses subsequentes.

13.4 Eventos adversos

13.4.1 Reações locais

Manifestações como dor no local da injeção, eritema e endureção ocorrem em 15% a 20% dos pacientes, sendo benignas autolimitadas geralmente resolvidas em 48 horas.

Os abscessos geralmente encontram-se relacionados à infecção secundária ou a erros de imunização.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Analgésico, se necessário (ver Capítulo 24).
- Eventos locais graves e abscessos devem ser avaliados pelo médico assistente.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

13.4.2 Manifestações sistêmicas

São benignas, autolimitadas, como febre, mal-estar e mialgia que podem começar de 6 a 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias, sendo notificadas em menos de 1% dos vacinados. Estas manifestações são mais frequentes em pessoas que não tiveram contato anterior com os antígenos da vacina.

Notificação e investigação

Sem indicação, pois na grande maioria são reações benignas e autolimitadas.

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Avaliar o caso para afastar outros diagnósticos diferenciais.
- Não há contraindicação formal para doses subsequentes.

Reações de hipersensibilidade

Reações anafiláticas (hipersensibilidade do tipo I) são extremamente raras e podem ser relacionadas a qualquer componente da vacina.

Algumas vacinas *influenza* podem conter mínima quantidade de proteína do ovo, podendo induzir reações alérgicas imediatas em indivíduos com alergia grave a essa proteína. Nesta situação, recomenda-se consultar a bula do laboratório produtor para verificar se há restrição de uso.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento rápido e adequado (ver Capítulo 24).
- Contraindicar doses subsequentes quando a alergia for de natureza anafilática.

13.4.3 Manifestações neurológicas

Raramente a aplicação de algumas vacinas pode anteceder o início da Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Geralmente, os sintomas aparecem entre 1 a 21 dias e no máximo em até 6 semanas após a administração da vacina. Com exceção da vacina suína de 1976, os demais estudos que buscaram uma relação causal entre vacinas *influenza* e SGB apresentaram resultados contraditórios.

Considera-se importante citar que o próprio vírus da *influenza* pode desencadear a SGB, e que a frequência de um caso por milhão de doses administradas, encontrada em alguns estudos, é muito menor que o risco de complicações da *influenza* que podem ser prevenidas pela imunização (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012).

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

Em 2010, foram relatados alguns casos de narcolepsia, principalmente nos países nórdicos, relacionados temporalmente à administração de uma determinada vacina *influenza* A (H1N1), 2009. Até o presente momento, estes casos permanecem em estudo e ainda não há uma conclusão efetiva a respeito da relação causal desta situação.

Para fins de vigilância epidemiológica a ocorrência coincidente de outras doenças neurológicas de natureza inflamatória ou desmielinizante, tais como encefalomielite disseminada aguda (Adem), neurite óptica e mielite transversa, no período entre um dia e seis semanas após a aplicação da vacina, devem ser notificadas e investigadas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os quadros de SGB, narcolepsia ou outras doenças neurológicas inflamatórias ou desmielinizantes no período entre um dia até seis semanas após a administração da vacina *influenza*.

Conduta

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

14 Vacina meningocócica C conjugada (MenCC)

14.1 Introdução

Há dois tipos de vacinas meningocócicas conjugadas com a proteína do toxoide tetânico ou com o CRM-197 (mutante atóxico da toxina diftérica).

O PNI utiliza esta última, produzida pelo Instituto Ezequiel Dias, de Minas Gerais, em parceria com o laboratório Novartis. A vacina meningocócica conjugada C tem baixa reatogenicidade, mas os estudos clínicos em crianças pequenas foram feitos com a administração concomitante de várias outras vacinas do Calendário, inclusive vacinas combinadas com o componente pertússis, celular ou acelular.

Por isso, os eventos adversos sistêmicos descritos nos estudos clínicos incluem um somatório de eventos adversos das diversas vacinas aplicadas concomitantemente. Como o PNI administra apenas as vacinas meningocócicas e pneumocócicas concomitantemente, as frequências de eventos adversos sistêmicos descritos nos estudos clínicos não se aplicam à nossa rotina.

14.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por oligossacarídeo meningocócico C conjugado com proteína CRM 197 de *Corynebacterium diphtheriae*. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, excipientes manitol, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio e água para injeção.

14.3 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos descritos a seguir estão descritas no Capítulo 23.

A maioria dos eventos adversos ocorreu nos primeiros dias após a vacinação, principalmente no dia da aplicação, podendo alcançar até três a seis dias. A maioria foi autolimitada e com boa evolução.

14.3.1 Reações locais

Dor, rubor, edema, endurecimento e hiperestesia (sensibilidade da pele acima do normal).

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos de reações locais muito intensas e/ou duradouras e também o aumento exagerado da ocorrência de algumas reações (“surto”).

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

14.3.2 Manifestações sistêmicas

Há relato de cefaleia, febre, choro, irritabilidade, sonolência ou comprometimento do sono, anorexia, diarreia e vômitos.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os eventos adversos sistêmicos muito intensos ou duradouros e também o aumento exagerado da ocorrência de algumas reações (“surtos”).

Conduta

- Medicamentos sintomáticos (ver Capítulo 24).
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

14.3.3 Outros eventos adversos

Em vigilância pós-comercialização foram relatados casos muito raros de convulsões após a administração da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada – CRM197), sem comprovação de relação causal.

É possível que algumas das crises convulsivas referidas tenham sido desmaios. As convulsões em lactentes e crianças pequenas, geralmente, estavam relacionadas à febre alta. A maioria das pessoas afetadas teve uma recuperação rápida.

Os relatos de distúrbios visuais e sensibilidade à luz são muito raros. Ocorrem geralmente com dor de cabeça e tontura.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os eventos adversos sistêmicos muito intensos ou duradouros e também o aumento exagerado da ocorrência de algumas reações (“surtos”).

Conduta

- Medicamentos sintomáticos (ver Capítulo 24).
- Investigar outros diagnósticos etiológicos.
- Contraindicação para doses subsequentes, dependendo da avaliação de cada caso e a critério médico.

Manifestações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações alérgicas, eventualmente graves, como anafilaxia.

Outras reações alérgicas cutâneas podem ocorrer alguns dias após a administração da vacina, de evolução benigna.

Notificação e investigação

Todos os casos intensos deverão ser notificados e investigados.

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica apresentada (ver Capítulo 24).
- Nos casos de anafilaxia são contraindicadas doses subsequentes.

15 Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) e vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)

15.1 Introdução

O papiloma vírus humano genital, é uma doença sexualmente transmissível comum no Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (Inca) ocorrem 18 mil casos novos a cada ano, com 4 mil óbitos de mulheres, por câncer de colo uterino.

O vírus do papiloma humano (HPV) é um vírus DNA, pertencente à família *Papillomavirus*, com mais de cem tipos identificados, sendo que mais de 40 podem infectar o trato genital. São divididos em dois grupos, de acordo com seu potencial de oncogenicidade:

- De alto risco oncogênico, relacionado ao desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais e de câncer invasivo do colo do útero, vulva, vagina e região anal. Os tipos considerados de alto risco incluem os 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Aproximadamente 70% dos casos de câncer de colo de útero em todo o mundo são causados pelos tipos 16 e 18.0
- De baixo risco oncogênico, por exemplo, os tipos 6 e 11, relacionados a infecções benignas do trato genital como condiloma acuminado ou plano e lesões intraepiteliais (LIE) e verrugas genitais (presentes em 90% dos casos de verrugas).

No presente momento, estão liberadas para comercialização no Brasil duas vacinas: a quadrivalente (HPV4) que previne contra os tipos 16, 18, 6 e 11 e outra bivalente (HPV2) específica para os tipos 16 e 18. Há referências de proteção cruzada para outros sorotipos não incluídos nas vacinas, mas não protegem contra todos os tipos de HPV que causam câncer.

A American Academy of Pediatrics e o Advisory Committee on Immunization Practices do CDC recomendam esquema de três doses de ambas as vacinas HPV4 e HPV2, com o esquema de 0,30 ou 60 dias (segunda dose) após a primeira e a terceira dose seis meses após a primeira dose. Entretanto, o Brasil, quando da introdução dessa vacina, utilizará o esquema estendido, a saber, zero a seis meses (segunda dose) e 60 meses (terceira dose cinco anos após).

Recomenda-se que as adolescentes recebam as três doses de uma mesma vacina, pois não são intercambiáveis.

Se o esquema for interrompido não é necessário reiniciar.

Ambas as vacinas podem ser administradas concomitantemente a outras vacinas, de vírus vivos ou de vírus inativados.

15.2 Descrição do produto

Suspensão injetável, quadrivalente, composta pela proteína L1¹ do Papilomavírus Humano Tipo 6, 11, 16 e 18. Contém adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio, cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis.

15.3 Precauções gerais e contraindicações

15.3.1 Precauções gerais

- A vacina deve ser administrada com cuidado em pessoas com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação por risco de ocorrer sangramento após a administração intramuscular.
- Adiar a vacinação em pessoas com doenças agudas intensas ou moderadas.
- Não há evidência do uso durante a lactação.

15.3.2 Contraindicações

- É contraindicada em pessoas que desenvolveram sintomas indicativos de hipersensibilidade grave após receber uma dose da vacina.
- A vacina HPV4 é produzida em *Sacharomyces cerevisiae* sendo contraindicada para pessoas com história de hipersensibilidade imediata a levedura.
- Não é recomendada em mulheres grávidas, por não existirem estudos adequados e bem controlados até o presente momento. Deve-se evitar a gravidez durante o esquema de vacinação. Caso a vacina seja administrada inadvertidamente, nenhuma intervenção é necessária, somente acompanhamento pré-natal adequado.

Atenção: Imunossupressão não é contraindicação de uso.

15.4 Eventos adversos

As vacinas HPV4 e HPV2, são medicamentos relativamente novos e sendo seu uso embasado em estudos de eficácia e segurança aceitáveis, entretanto eventos adversos relacionados à vacina podem ocorrer.

Estudo no Reino Unido, após dois anos de incorporação da vacina no calendário de vacinação, com administração de 4,5 milhões de doses, houve notificação de 4.703 eventos adversos, sendo que, do total, 17% foram manifestações locais, 11% manifestações alérgicas e 37% foram de manifestações sistêmicas inespecíficas, como náuseas, vômitos e cefaleia. Foram ainda encontrados um total de 21% de reações psicogênicas descritas como pânico e desmaios.

15.4.1 Reações locais

Dor no local de aplicação, edema e eritema com intensidade moderada em sua maioria.

15.4.2 Manifestações sistêmicas

- Febre em 4 a 4,9% de mulheres que receberam a vacina HPV4 (38°C ou mais).
- Cefaleia.
Gastroenterite.
- Síncope (desmaio) pode ocorrer especialmente em adolescentes e adultos jovens (ver definição de caso no Capítulo 23).

Notificação e investigação

Os casos de eventos adversos devem ser todos notificados e investigados.

Conduta

- Síncope (desmaio) pode ocorrer após qualquer vacinação, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Portanto, as pessoas devem ser vacinadas sentadas e observadas com atenção por, no mínimo, 15 minutos após a administração da vacina.
- Tratamento sintomático ou específico segundo indicação do caso (ver Capítulo 24).

16 Vacinas pneumocócicas

16.1 Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) – PnC10

16.1.1 Introdução

A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi introduzida no calendário brasileiro básico de vacinação da criança, a partir de março de 2010. É aplicada em três doses durante 1º ano de vida com início a partir dos 2 meses de idade. Deve ser realizado reforço seis meses após a última dose do esquema primário. Crianças entre 12 e 24 meses ainda não vacinadas recebem uma única dose sem necessidade de reforço.

A PnC10 contém todos os sorotipos presentes na PnC7 mais os sorotipos 1, 5, e 7F. Assim sendo, protege contra otite média e doença invasiva causadas por *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F.

É uma vacina bem tolerada, porém há relatos de aumento de reatogenicidade após dose de reforço em relação ao esquema básico. Os eventos adversos mais comuns são rubor no local e irritabilidade. Quando ocorreram, as reações adversas foram consideradas de intensidade leve a moderada e de curta duração.

Esta vacina também está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para crianças menores de 5 anos de idade, em situações clínicas especiais que determinam maior risco de infecção invasiva pelo pneumococo (ver *Manual do CRIE*) (BRASIL, 2006).

16.1.2 Descrição do produto

Suspensão injetável, composta de dez sorotipos de *Streptococcus pneumoniae*, sendo os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F conjugados com a proteína D do *Haemophilus influenzae* b, o sorotipo 18C conjugado com toxoide tetânico e o sorotipo 19F conjugado com toxoide diftérico. Contém excipiente cloreto de sódio, fosfato de alumínio e água para injeção.

16.1.3 Precauções gerais e contraindicações

16.1.3.1 Precauções gerais

Deve ser administrada exclusivamente por via intramuscular. Não há dados disponíveis sobre o uso da via subcutânea.

Pacientes com trombocitopenia ou qualquer outro problema de coagulação requerem cautela durante aplicação desta vacina, pois podem sofrer sangramentos.

A vacina deve ser adiada em crianças que estejam com doenças agudas febris moderadas ou graves. Resfriados ou quadros de menor gravidade não contraindicam a vacinação.

Não há evidências de que esta vacina confira proteção contra sorotipos pneumocócicos não incluídos em sua composição.

16.1.2.2 Contraindicação

A hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da vacina contraindica sua aplicação.

Atenção: A PnC10 não se destina para uso em adultos ou idosos.

16.1.4 Eventos adversos

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, reporte-se ao Capítulo 23.

16.1.4.1 Reações locais

Dor, edema e endureção no local da injeção são muito comuns com esta vacina. O rubor é o mais frequente, sendo observado em 38,3% dos casos depois da vacinação primária.

Notificação e investigação

Notificar as reações locais graves, bem como os casos de abscessos e “surto” de reações locais que podem estar relacionados ao lote vacinal e/ou ao erro de técnica (erros de imunização).

Conduta

- Tratamento sintomático ou segundo indicação para o caso (ver Capítulo 24).

16.1.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

Irritabilidade é a manifestação sistêmica mais comum (52,3% dos casos). Perda de apetite, sonolência e febre também são descritas. Choro intenso é um evento raramente observado. Essas manifestações são leves e transitórias, desaparecendo em curto período de tempo.

Há relatos raros de fenômenos convulsivos em vigência de febre após a administração desta vacina e ainda mais raramente podem ocorrer convulsões sem febre, contudo a frequência deste sintoma não é diferente da encontrada na população geral.

Episódio hipotônico-hiporresponsivo e reações alérgicas podem ocorrer, porém são raros.

Notificação e investigação

Notificar e investigar somente os casos graves ou surtos.

Conduta

- Se necessário, o tratamento deve ser sintomático e discutido caso a caso.
- Naqueles indivíduos que apresentaram crise convulsiva febril, a administração profilática de antitérmicos deve ser considerada nas próximas doses após avaliação médica (ver Capítulo 24).
- Não contraindica a administração de doses subsequentes.

Reações de hipersensibilidade

Anafilaxia e manifestações alérgicas são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento específico da anafilaxia (ver Capítulo 24).
- A administração de doses subsequentes está contraindicada.

16.2 Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) – PnC13

16.2.1 Introdução

A vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) (PnC13) não faz parte do calendário brasileiro básico de vacinação da criança. Quando aplicada, deve ser usada em esquema de três doses durante o 1º ano de vida, com início a partir dos 2 meses de idade. Deve ser realizada uma quarta dose entre 12 e 15 meses de idade e, no mínimo, dois meses após a terceira dose. Crianças entre 12 e 23 meses ainda não vacinadas, recebem duas doses sem necessidade de reforço e maiores de 24 meses até 5 anos de idade, uma dose.

A PCV13 contém todos os sorotipos presentes na PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19 F e 23 F) mais os sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A. A vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) protege apenas contra os sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluídos na vacina, e não protege contra outros microrganismos que causam doença invasiva, pneumonia ou otite média.

16.2.2 Descrição do produto

A vacina é composta de 13 sacarídeos dos antígenos capsulares do *Streptococcus pneumoniae*, conjugados individualmente com uma variante proteica carreadora, não tóxica da toxina diftérica (CRM197). A vacina não contém timerosal nem outros conservantes. Contém polissorbato 80 e fosfato de alumínio como adjuvante.

Cada dose de 0,5 mL é formulada para conter 2,2 µg de sacarídeo por sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F, e 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B, conjugados à proteína transportadora CRM197.

Deve ser administrada exclusivamente por via intramuscular. A vacina não deve ser administrada na região glútea. A vacina não deve ser administrada por via intradérmica, subcutânea ou intravenosa uma vez que a segurança e imunogenicidade dessas vias não foram avaliadas.

16.2.3 Precauções gerais e contraindicações

16.2.3.1 Precauções gerais

- A vacina deve ser adiada em crianças que estejam com doenças agudas febris moderadas ou graves. Resfriados ou quadros de menor gravidade não contraindicam a vacinação.
- Como ocorre com qualquer injeção intramuscular, administrar a vacina com cautela em lactentes ou crianças com trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação ou naqueles recebendo terapia anticoagulante.
- A segurança durante a gravidez não foi estabelecida. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.
- A segurança, durante a lactação, também, ainda não foi bem estabelecida.

16.2.3.2 Contraindicação

A hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da vacina, incluindo o toxoide diftérico, contraindica sua aplicação.

16.2.4 Eventos adversos

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, reporte-se ao Capítulo 23.

16.2.4.1 Manifestações locais

As manifestações locais mais comuns incluem rubor, edema, tumefação ou endurecimento no local de aplicação da vacina.

Notificação e investigação

Notificar as reações locais graves, os casos de abscesso e “surto” de reações locais que podem estar relacionados ao lote vacinal e/ou ao erro de técnica de aplicação da vacina.

Conduta

- Tratamento sintomático ou segundo indicação para o caso (ver Capítulo 24).

16.2.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

As manifestações sistêmicas mais comuns são diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência e febre. Diarreia e vômitos podem ocorrer com certa frequência.

Essas manifestações são leves e transitórias, desaparecendo em curto período de tempo.

Notificação e investigação

Notificar e investigar somente os casos graves ou surtos.

Conduta

- Se necessário, o tratamento deve ser sintomático e discutido caso a caso (ver Capítulo 24).
- Não contraindica a administração de doses subsequentes.

Reações de hipersensibilidade

Anafilaxia e manifestações alérgicas são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento específico da anafilaxia (ver Capítulo 24).
- A administração de doses subsequentes está contraindicada.

16.3 Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)

16.3.1 Introdução

A vacina pneumocócica 23v (polissacarídica) é utilizada no Brasil, com o propósito de imunizar pessoas com 60 anos de idade ou mais, residentes em instituições fechadas como casas geriátricas, hospitais e casas de repouso. Nessa população, a vacina é aplicada em dose única com apenas um reforço cinco anos após a dose inicial. Não se recomenda aplicar mais de duas doses no total. Doses subsequentes à dose inicial, não induzem efeito de reforço.

Esta vacina também está disponível no CRIE para crianças a partir de 2 anos de idade e para adultos em situações clínicas especiais que determinam maior risco de infecção invasiva pelo pneumococo (ver *Manual do CRIE*).

É uma vacina bem tolerada, pouco reatogênica e os eventos adversos, quando ocorrem, costumam ser leves, de curta duração e limitados ao local de administração da vacina. Reações locais mais intensas são observadas com maior frequência após revacinação precoce, especialmente em pessoas com altos títulos de anticorpos para o pneumococo.

16.3.2 Descrição do produto

Solução injetável composta de polissacarídeos capsulares purificados de 23 sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Contém cloreto de sódio, água para injeção e conservante fenol.

16.3.3 Precauções gerais e contraindicações

16.3.3.1 Precauções gerais

- Doses subsequentes devem ser evitadas em pessoas vacinadas há menos de três anos, pelo risco de desenvolver reações locais e sistêmicas.
- Em doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Respeitar intervalo de oito semanas, após uso anterior das demais vacinas pneumocócicas PnC10 ou PnC13.

16.3.3.2 Contraindicações

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

16.3.4 Eventos adversos

16.3.4.1 Reações locais

Vermelhidão, edema e dor no local da injeção podem ocorrer sendo mais frequente na revacinação. Em geral, essas manifestações são leves e bem toleradas, com duração de 24 a 48 horas.

Reações locais mais intensas (tipo Arthus) também têm sido relatadas após revacinação precoce e parecem estar relacionadas com a presença de altos títulos de anticorpos contra os sorotipos vacinais.

Notificação e investigação

Notificar os casos de reações locais graves, abscessos e “surto” de reações locais eventualmente relacionados ao lote vacinal e/ou erro de técnica. Manter sistema local de registro para verificação de surto.

Conduta

- Tratamento sintomático ou segundo indicação para o caso (ver Capítulo 24).

16.3.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

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

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento sintomático, se necessário (ver Capítulo 24).

Reações de hipersensibilidade

Anafilaxia e manifestações alérgicas são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento específico da anafilaxia (ver Capítulo 24).

17 Vacinas poliomielite

17.1 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) – VOP

17.1.1 Introdução

No Brasil a vacina que vem sendo utilizada com sucesso desde a década de 1970 é a vacina oral contra a poliomielite (atenuada) (VOP), vacina de vírus atenuados, trivalente, contendo os três tipos de poliovírus (1, 2 e 3). Uma dose dessa vacina produz imunidade para os três sorotipos em aproximadamente 50% dos receptores, enquanto três doses produzem imunidade em mais de 95% dos receptores. A imunidade é de longa duração e, provavelmente, ao longo de toda a vida, pois induz imunidade humoral (sistêmica) e imunidade celular de mucosa (local), além de produzir imunidade em contatos de indivíduos vacinados. É epidemiológica e operacionalmente a melhor vacina para criar proteção a cada um dos três tipos de vírus da poliomielite e tem sido amplamente utilizada, viabilizando a erradicação global da doença.

Apesar dessas vantagens, por conter vírus vivos atenuados, a VOP pode ocasionar alguns eventos indesejáveis relacionados ao seu uso. Portanto, desde 2003, um grupo de cientistas da OMS recomenda: “após a erradicação do poliovírus selvagem no mundo, o uso continuado da VOP, comprometerá o objetivo de um mundo livre de poliomielite”⁴, seu uso, então, deverá ser interrompido, devido os riscos impostos pela possibilidade de ocorrência de eventos adversos.

17.1.2 Descrição do produto

Solução oral, composta por poliovírus atenuado tipos 1, 2 e 3. Contém cloreto de magnésio, estreptomicina, eritromicina, polissorbato 80, L-arginina e água destilada.

17.1.3 Precauções gerais e contraindicações

17.1.3.1 Precauções gerais

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

Atenção: Diarreia e vômitos leves não constituem contraindicações. Idealmente, deve-se adiar a vacinação ou repetir a dose após quatro semanas.

17.1.3.2 Contraindicações

- Pessoas com imunodeficiência humoral ou mediada por células, neoplasias, uso de terapia imunossupressora.
- Comunicantes de pessoas com imunodeficiência humoral ou mediada por células, neoplasias, uso de terapia imunossupressora.
- Pacientes portadores do HIV e seus comunicantes.

⁴ Com o desaparecimento de circulação mundial do sorotipo 2, está previsto, para breve, a substituição da vacina trivalente pela vacina bivalente, contendo somente os poliovírus dos tipos 1 e 3.

- História de alergia tipo anafilática a antibióticos contidos na vacina (neomicina, polimixina e estreptomina).
- História de pólio vacinal associada à dose anterior.
- Gestantes.

17.1.4 Eventos adversos

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

17.1.4.1 Manifestações sistêmicas

Poliomielite associada à vacina (VAPP)

O principal evento adverso relacionado à VOP é a paralisia pós-vacinal, tanto no vacinado como no comunicante.

O vírus vacinal pode sofrer mutação para neurovirulência, porém, para a paralisia ser considerada associada à vacina, o vírus identificado não deve apresentar divergência genética, ou esta, se presente, deve ser menor de 1% da cepa vacinal original (*OPV-like*). A taxa de paralisia é substancialmente maior na primeira dose de VOP que em doses subsequentes. Nos imunocomprometidos, este risco é mais elevado, cerca de 3.200 vezes maior que em imunocompetentes.

Estudo colaborativo conduzido pela OMS em 13 países mostrou taxa de um caso de paralisia associada à vacina para cada 3,2 milhões de doses distribuídas, tanto em vacinados como em comunicantes.

No Brasil, a incidência da poliomielite associada à vacina tem sido baixa. Entre 1989 e 2011, foram registrados 46 casos de poliomielite associada à vacina oral, todos em crianças, com taxa de um caso para cada 1,6 milhão de doses administradas e com predomínio na primeira dose. Em estudos publicados, o risco estimado para a primeira dose variou de um caso para 1,2 milhão a 2,4 milhões de doses administradas e, considerando todas as doses, variou de um caso para 3,6 milhões a 13 milhões de doses administradas.

Caracteriza-se por quadro agudo febril, que cursa com déficit motor flácido de intensidade variável, geralmente assimétrico. Há predileção pelo comprometimento dos membros inferiores, mas a musculatura respiratória pode ser acometida. Não há diminuição da sensibilidade e podem ser encontrados sinais de comprometimento radicular, meníngeo ou dores espontâneas. Após alguns dias, desaparece o quadro algico, há melhora do déficit motor e começam a se instalar as atrofias. A hipotonia e a diminuição ou abolição dos reflexos tornam-se evidentes.

Classificação

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

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos com a Vigilância Epidemiológica das Paralisias Flácidas Agudas/ Poliomielite (PFA).

Conduta

- Avaliação por médico treinado ou neurologista.
- Coleta adequada das fezes, isto é, o mais precocemente possível, nos primeiros 14 dias após o início do déficit motor para isolamento viral (ver Capítulo 24).
- Líquor (citologia, bioquímica, PCR e/ou isolamento viral): observa-se um discreto aumento do número de células, podendo haver um discreto aumento de proteínas.
- Eletroencefalografia: os achados e o padrão eletromiográfico da poliomielite são comuns a um determinado grupo de doenças que afetam o neurônio motor inferior. Este exame pode contribuir para descartar a hipótese diagnóstica de poliomielite, quando seus achados são analisados conjuntamente com os resultados do isolamento viral e da evolução clínica.
- Há contraindicação para doses subsequentes. Continuar a vacinação com a vacina inativada.

Meningite asséptica e encefalite

Em raras ocasiões, particularmente em crianças imunodeficientes, tem sido relatada a ocorrência de meningite asséptica e encefalite após a administração da VOP (ver definição de caso no Capítulo 23).

Notificação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Avaliação por médico treinado ou neurologista.
- Líquor (citologia, bioquímica, cultura): observa-se um aumento do número de células, com alterações bioquímicas.
- Contraindica doses subsequentes.

Reação de hipersensibilidade

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

Notificação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Anti-histamínico, se necessário (ver Capítulo 23).
- Não contraindica doses subsequentes.

Poliovírus derivado da vacina (VDPV)

Os poliovírus derivados da vacina (VDPV) surgem como consequência da instabilidade genética do poliovírus ou de sua recombinação com outros enterovírus, ocasionando mutações ou recombinações, readquirindo neurovirulência e capacidade de transmitir de pessoa a pessoa. No sequenciamento genético, esses poliovírus apresentam divergência de 1% a 15% na posição dos nucleotídeos em relação à cepa Sabin original.

Os VDPV podem ser provenientes de imunodeficientes (iVDPV), que se tornaram cronicamente infectados após exposição à VOP, excretando o vírus por longos períodos, ou serem vírus circulantes (cVDPV) ocorrendo em regiões com baixa cobertura vacinal, onde o aumento da proporção de indivíduos não imunes constitui fator de risco para a emergência de poliovírus derivado da vacina,

podendo ocasionar surtos. Os VDPV são denominados ambíguos (aVDPV) quando não possuem relação conhecida com imunodeficiência ou surtos.

Desde 2000, surtos de pólio paralítica por VDPV ocorreram em países das Américas, África e do sul da Ásia somando mais de 500 casos. O poliovírus selvagem tipo 2 foi erradicado mundialmente em 1999, mas o poliovírus derivado vacinal tipo 2 tem sido o principal responsável (mais de 80%) pelos surtos de cVDPV. O controle dos surtos causados por VDPV tem sido feito com o aumento da cobertura vacinal com a VOP trivalente.

Até o final de 2013, nenhum VDPV foi identificado no Brasil.

Atenção:

- O isolamento do vírus vacinal nas fezes é possível em qualquer criança que tenha recebido a VOP. Porém, para que uma paralisia seja considerada relacionada à vacina, é imprescindível o isolamento viral e a persistência do déficit motor compatível com poliomielite após 60 dias.
- A pesquisa viral nas fezes também é importante para o diagnóstico de poliomielite por vírus selvagem ou por VDPV.
- Se a coleta de fezes for tardia, entre 15 e 40 dias após início do déficit motor, e haja isolamento de vírus vacinal, o caso poderá ser considerado relacionado à vacina, caso persista o déficit motor compatível com poliomielite após 60 dias.

17.2 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – VIP

17.2.1 Introdução

A VIP vinha sendo utilizada no Brasil apenas nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para imunodeprimidos e comunicantes.

Com o progresso na eliminação da poliomielite no mundo, a OMS passou a recomendar que países com menores riscos de importação e transmissão do poliovírus selvagem passem a utilizar a VIP, exclusivamente ou em esquema sequencial com a vacina poliomielite oral. O objetivo desse novo esquema é reduzir o risco de paralisia associada à vacina de vírus vivos, mas mantendo altos níveis de imunidade intestinal conferida pela VOP, nesta era pré-erradicação global da doença (*Yellow Book*, WHO, 2012).

Assim, no Brasil, a partir do segundo semestre de 2012, a VIP foi introduzida no Calendário Vacinal da Criança na primeira e na segunda doses (aos 2 e 4 meses de idade) em esquema sequencial com a VOP, na terceira dose (aos 6 meses) e no reforço aos 15 meses de idade.

17.2.2 Descrição do produto

Solução injetável, composta por poliovírus inativados tipos 1, 2 e 3. Contém 2-fenoxietanol, polissorbato 80, formaldeído, meio Hanks 199, ácido clorídrico ou hidróxido de sódio para ajuste de pH. Pode conter traços indetectáveis de neomicina, estreptomicina e polimixina B, que são utilizados durante a sua produção. Os três tipos de poliovírus são cultivados em células Vero.

É indicada a partir dos 2 meses de idade, administrada preferencialmente por via intramuscular (IM), podendo ser aplicada também por via subcutânea (SC). Não há limite de idade para a sua aplicação.

17.2.3 Precauções gerais e contraindicações

17.2.3.1 Precauções gerais

- Reação local à dose anterior não contraindica a vacinação.
- Doença aguda moderada ou grave no momento da aplicação da vacina constitui precaução para uso da VIP, devendo ser postergada, uma vez que os sintomas da doença podem ser confundidos com eventuais eventos adversos da vacina.
- Diarreia, doenças respiratórias leves, com ou sem febre, uso de antibióticos e fase de convalescença de doenças agudas não são contraindicações para administração da vacina.

17.2.3.2 Contraindicações

A história de reação alérgica grave (anafilaxia) à dose anterior da vacina ou à algum de seus componentes, contraindica doses futuras.

17.2.4 Eventos adversos

17.2.4.1 Reações locais

Pode ocorrer eritema discreto no local da aplicação (<3%), enduração (<12%) e dor (<30%), geralmente de intensidade leve.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (ver Capítulo 24) e observação.
- Utilização de compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser utilizados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para a conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

17.2.4.2 Manifestações sistêmicas

Febre moderada pode ocorrer raramente.

Notificação e investigação

Eventos sistêmicos não graves devem ser notificados e investigados se detectados acima do esperado (“surto”).

Conduta

- Medicamentos sintomáticos e observação.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Reações de hipersensibilidade

A anafilaxia é rara. Por conter traços de estreptomicina, neomicina e polimixina B, apresenta risco teórico de reações em pessoas com hipersensibilidade a esses antibióticos.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento adequado da reação alérgica presente (ver Capítulo 24).
- Reação alérgica grave (anafilaxia) contraindica doses futuras.
- Nos casos de reações alérgicas não anafiláticas, como reações cutâneas de contato, o calendário vacinal com VIP deve ser mantido.

18 Vacina raiva (inativada)

18.1 Introdução

O vírus da raiva (RABV) pertence à família *Rhabdoviridae* do gênero *Lyssavirus*. É uma zoonose viral, que se caracteriza como uma encefalite progressiva aguda e letal. Todos os mamíferos são suscetíveis ao vírus da raiva e, portanto, podem transmiti-la. A doença apresenta dois principais ciclos de transmissão urbano e silvestre, sendo o urbano passível de eliminação, por se dispor de medidas eficientes de prevenção, tanto em relação ao ser humano, quanto à fonte de infecção (BRASIL, 2009).

A infecção pelo vírus da raiva e outros lyssaviruses, caracteristicamente, produzem uma doença aguda com evolução rápida para o sistema nervoso central com manifestações clínicas desde ansiedade, dores radiculares, disestesia ou prurido, hidrofobia e disautonomia; alguns pacientes podem apresentar paralisia. A doença quase que invariavelmente evolui para a morte. Entre os diagnósticos diferenciais, as encefalites de etiologia indeterminada com sinais neurológicos focais atípicos ou com características de Síndrome de Guillain-Barré devem ser incluídas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2012).

18.2 Descrição dos produtos

Existem dois tipos de vacinas para proteção contra a raiva em humanos: vacinas de tecido nervoso e de cultura de células. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a substituição, o mais rapidamente possível, das vacinas de tecido nervoso pelas desenvolvidas por intermédio de cultura de células, por serem mais eficazes e seguras.

As principais vacinas antirrábicas de uso humano são:

- vacina Fuenzalida & Palácios modificada;
- vacina produzida em cultura de células diploides humanas (human diploid cell vaccine – HDCV);
- vacina purificada produzida em cultura de células Vero (purified Vero cell vaccine – PVCV);
- vacina purificada produzida em cultura de células de embrião de galinha (purified chick-embryo cell vaccine – PCEV);
- vacina purificada produzida em embrião de pato (purified duck embryo vaccine – PDEV), além de outras.

Todas as vacinas raiva, de uso humano, são inativadas, ou seja, não apresentam vírus vivos.

Atualmente, o PNI está adquirindo os seguintes tipos de vacinas raiva (inativadas) para uso em humanos:

Quadro 4 – Vacinas raiva (inativadas) para uso em humanos, utilizadas pelo PNI

Vacina	Tipo	Características Farmacológicas	Composição	Posologia/Via administração
Vacina purificada produzida em cultura de células Vero (purified Vero cell vaccine – PVCV)	Inativada	Vacina preparada a partir do vírus da raiva, cepa Wistar PM/WI 3801503-3M, cultivados sobre células Vero (uma linhagem contínua de células de rim de macaco verde africano)	– Liofilizado: Vírus inativados da raiva (Wistar PM 1503-3M) -2,5 UI/dose/* Maltose (estabilizante) -25 mg. Albumina humana (estabilizante) -25 mg – Diluente: Solução de cloreto de sódio a 0,4%. A vacina também pode conter traços de estreptomicina, neomicina e/ou polimixina B.	0,5 mL intramuscular ou subcutânea em qualquer idade
Vacina purificada produzida em cultura de células de embrião de galinha (purified chick-embryo cell vaccine – PCEV)	Inativada	Células purificadas de embrião de galinha	– Liofilizado: Vírus inativados da raiva (Flury LEP) = 2.5 UI/dose – Trometamol, cloreto de sódio, glutamato de potássio, poligelina, sacarose.	1 mL intramuscular em qualquer idade

Fonte: Bula dos produtos segundo o fabricante.

18.3 Precauções gerais e contraindicações

18.3.1 Precauções gerais

- A decisão de realizar profilaxia pós-exposição deve levar em conta a natureza da exposição e o estado do animal agressor.
- Uma vez iniciada, a profilaxia não deve ser interrompida por reações locais ou sistêmicas leves, as quais deverão ser manejadas com anti-inflamatórios não esteroides ou antipiréticos. Após reavaliação da necessidade da manutenção do tratamento profilático, a vacina deve ser substituída por outra que não contenha albumina humana. Na impossibilidade de troca da vacina, administrá-la sob tratamento específico prévio (administração em ambiente hospitalar com recursos assistenciais adequados para atendimento de reações graves).
- Em caso de reações neurológicas ou anafiláticas graves, o risco de desenvolvimento da raiva deverá ser avaliado seriamente antes de se decidir pela interrupção da vacina.
- A profilaxia pré-exposição deve ser adiada em caso de doença febril, infecção aguda ou crônica, bem como em caso de gravidez, se não houver indicação específica.
- Pacientes HIV positivos e com aids podem ser vacinados, mas a reação imune pode ser reduzida em caso de imunossupressão.
- Em caso de pacientes com problema de coagulação, a vacina deve ser administrada por via subcutânea.
- A vacina pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas, tomando-se o cuidado de aplicá-la em locais distintos, preferencialmente em lados opostos, ou, pelo menos a uma distância mínima de 2,5 cm entre os sítios de aplicação.
- Evitar a ingestão de álcool e exercícios físicos exacerbados durante todo tratamento profilático da raiva.

18.3.2 Contraindicações

- Não há contraindicação específica em caso de profilaxia pós-exposição, considerando-se a gravidade e a evolução fatal da doença, mesmo durante a gravidez, em mulheres lactantes, ou pessoas com doenças intercorrentes, imunocomprometidas, incluindo aquelas com HIV/aids.
- Reação anafilática à dose anterior da vacina (ou a um de seus componentes) constitui-se contraindicação para a profilaxia pré-exposição.

18.4 Eventos adversos

As vacinas antirrábicas produzidas em meio de cultura de células são seguras e bem toleradas. De acordo com trabalhos publicados, causam poucos eventos adversos e, na grande maioria, são eventos de gravidade leve a moderada. No entanto, como outros imunobiológicos, podem ocorrer eventos graves, como anafilaxia e sintomas neurológicos.

18.4.1 Reações locais

Dor, prurido, edema, endureção e pápulas urticariformes são relatadas em 15% a 25% dos vacinados. Outras reações locais descritas são: abscesso no local da injeção e linfadenopatia regional.

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

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

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

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

Em geral, tais manifestações têm início na primeira semana após a aplicação e evoluem satisfatoriamente.

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos graves de manifestações locais, os abscessos e os surtos.

Conduta

- Avaliação clínica.
- Tratamento com analgésico, se necessário (ver Capítulo 24).
- Compressas frias, se necessário.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

18.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

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

Notificação e investigação

Notificar e investigar os casos graves e os surtos.

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Não há contraindicação para doses subsequentes.
- Afastar outros diagnósticos diferenciais.

Manifestações de hipersensibilidade

A incidência destas reações é de 11 casos para cada 10 mil vacinados. As manifestações alérgicas são mais frequentes em indivíduos que recebem doses de reforço para profilaxia da pré-exposição e reexposição aumentando para aproximadamente 6% dos vacinados. As manifestações alérgicas têm sido relacionadas à presença de albumina humana (estabilizante) alterada pela betapropiolactona, substância utilizada para a inativação do vírus.

As manifestações alérgicas mais frequentes são: exantema pruriginoso generalizado, urticária, artralgia, artrites, angioedema, e raramente anafilaxia.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- A maioria dos casos é revertida com o uso de anti-histamínicos. Somente em casos esporádicos há necessidade de uso de corticoides ou adrenalina. Necessidade de tratamento específico (ver Capítulo 24).
- Avaliar a necessidade da manutenção do esquema antirrábico.
- Nas reações leves ou moderadas, fazer a vacina PVCV após avaliação do caso e, se necessário, sob uso de anti-histamínico.
- Nas reações graves, incluindo a anafilaxia, havendo a necessidade de continuidade do tratamento ou em nova exposição de risco, substituir a vacina por outra com composição distinta das vacinas PVCV (albumina humana).

Manifestações neurológicas

Casos isolados de manifestações neurológicas foram reportados: alterações desmielinizantes e inflamatórias tais como, paralisia progressiva ascendente (síndrome de Guillain-Barré) ou inflamação do nervo ótico.

Com base nos conhecimentos atuais não se pode excluir completamente a possibilidade de que, em casos raros, a imunização pode induzir a uma reação aguda em pacientes com doenças autoimunes (como a esclerose múltipla) ou com predisposição genética.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Avaliação e tratamento imediato e específico das manifestações neurológicas.
- Avaliar a necessidade da continuação do esquema, se necessário, utilizar vacina isenta de albumina humana.

19 Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) – VRH

19.1 Vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 e P1[8] (atenuada)

19.1.1 Introdução

As rotavirose são reconhecidas, mundialmente, como uma das principais causas de gastroenterites graves na infância e estima-se serem responsáveis por aproximadamente 100 milhões de casos de diarreia e 600 mil mortes por ano. Por esta razão, foi prioritário o desenvolvimento de uma vacina no combate à doença.

O rotavírus é um RNA vírus de dupla fita, pertencente à família *Reoviridae* podendo acometer o homem e animais por meio da via fecal-oral; possui sete grupos (A a G), porém apenas os grupos A, B e C infectam o homem, sendo o grupo A responsável por 95% dessas infecções. Entre os rotavírus desse grupo, identificam-se diferentes tipos de antígenos (chamados sorotipos), baseados nas diferenças antigênicas das proteínas do capsídeo interno da VP7 glicoproteína (G) e da VP4. Já foram identificados 14 tipos antigênicos VP7 humanos chamados G e nove tipos antigênicos chamados P.

A primeira infecção por rotavírus induz imunidade parcial contra os outros sorotipos, diminuindo a sintomatologia de infecções subsequentes. A vacina rotavírus, à semelhança da primoinfecção pelo vírus selvagem, atenua a sintomatologia diante da exposição subsequente a outros rotavírus e protege o indivíduo vacinado contra quadros graves da doença.

Há dois tipos de vacina: sendo uma monovalente, usada pelo PNI, e outra pentavalente, disponível na rede privada. Ambas protegem contra a maioria dos sorotipos circulantes no País.

19.1.2 Descrição dos produtos

1. Vacina rotavírus G1PA[8] (atenuada): suspensão oral composta por rotavírus humano vivo atenuado (portanto, não patogênica, mas com capacidade imunogênica), com apenas um sorotipo em sua composição que é o G1[P8] da cepa RIX4414. Contém sacarose, adipato dissódico, meio Eagle modificado Dulbecco e água estéril. É a vacina utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações. A vacina é especialmente eficaz na prevenção de doença por rotavírus do sorotipo G1, mas os estudos mostraram que houve proteção cruzada para gastroenterite e gastroenterite grave causadas por outros sorotipos não G1 (G2, G3, G4 e G9).

2. Vacina rotavírus G1, G2, G3, G4 e P1[8] (atenuada): pentavalente, viva, produzida com vírus isolados de humanos e bovinos, atenuada, portanto não patogênica, mas com capacidade imunogênica. Suspensão oral composta por Rotavírus Tipo* G1, G2, G3, G4 e * P1A[8]. Contém sacarose, citrato de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio, polissorbato 80, meio de cultura (contendo sais inorgânicos, aminoácidos e vitaminas) e água purificada.

* Rearranjos de rotavírus humano-bovino (vivo), produzidos em células Vero.

19.1.3 Precauções gerais e contraindicações

19.1.3.1 Precauções

- Doença febril: a vacina não deve ser administrada em pessoas com quadro agudo febril moderado a grave. Contudo, um quadro febril leve não deve ser uma contraindicação para seu uso.

- Crianças filhas de mãe soropositiva para HIV podem ser vacinadas desde que não haja sinais clínicos ou laboratoriais de imunodepressão. Não está contraindicada a vacinação de crianças que convivem com portadores de imunodeficiência.
- Vômitos e diarreia: a criança com quadro de diarreia leve sem desidratação pode ser vacinada. Crianças com quadro de gastroenterite aguda e vômitos devem ter a vacinação adiada.
- Em casos de regurgitação, não revacinar.

19.1.3.2 Contraindicações

- Imunodeficiência: sendo uma vacina viva, está contraindicada para crianças com imunodeficiência primária ou secundária.
- Uso de medicamentos imunossupressores: a vacina não deve ser aplicada em indivíduos que fazem uso de medicamentos imunossupressores como corticosteroides (prednisona >2 mg/kg/dia por duas semanas ou mais, ou dose equivalente para outros corticosteroides) e quimioterápicos.
- Alergia: a vacina não deve ser administrada em crianças que sabidamente tenham alguma forma de alergia grave (urticária disseminada, broncoespasmo, laringoespasmo e choque anafilático) à algum dos componentes da vacina, ou à dose prévia desta vacina.
- Doença do aparelho gastrointestinal: a vacina não deve ser administrada em crianças com história de alguma doença gastrointestinal crônica, má-formação congênita do trato digestivo ou história prévia de invaginação intestinal.
- Idade: a vacina está licenciada para ser administrada nas seguintes faixas etárias:
 - a. Vacina monovalente: duas doses com intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses.
 - > 1ª dose: 2 meses (1 mês e 15 dias a 3 meses e 15 dias).
 - > 2ª dose: 4 meses (3 meses e 15 dias a 7 meses e 29 dias).
 - b. Vacina pentavalente: três doses, sendo a primeira na idade de 6 a 12 semanas, com intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses e a última dose não deve ser administrada após 32 semanas de idade.

Atenção: Fora desses prazos, a administração da vacina NÃO é recomendada até o momento.

19.1.4 Eventos adversos

Em agosto de 1998, a American Home Products liberou uma vacina tetravalente, vírus rhesus derivado, vivo atenuado (RRV-TV). Esta vacina, que parecia capaz de prevenir a quase 100% de episódios de diarreia grave por rotavírus, permaneceu em uso por apenas um ano, sendo retirada do mercado devido a uma associação com invaginação intestinal. Um risco aumentado de invaginação de 3 a 14 dias após a primeira dose de RRV-TV foi encontrado em análise de caso-controlado (OR ajustado, 21,7, IC 95%, 9,6-48,9).

Em análise de série de casos, a proporção da taxa de incidência foi de 29,4 (IC 95%, 16,1-53,6) para os dias 3 a 14 após a primeira dose. Houve também um aumento do risco de invaginação após a segunda dose da vacina, porém menor que o aumento do risco após a primeira dose. Assumindo uma implementação de um programa nacional de vacinação com RRV-TV, foi estimado um caso de invaginação para cada 4.670 a 9.474 crianças vacinadas (TRUDY, 2001).

Entre 2008 e 2010, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC/USA), colaborou com um estudo da vacina monovalente, no México e no Brasil. No México, houve um pequeno aumento no risco de invaginação, na primeira semana após a primeira dose da vacina. No Brasil, o relato foi feito após

a segunda dose. No entanto, quando o mesmo banco de dados do estudo acima citado foi analisado, ajustando-se a outras exposições, a vacina rotavírus não se sobressai a outros fatores de risco. Foram somente relacionados à invaginação intestinal: a introdução de alimentos sólidos antes dos 2 meses de idade, tanto com o aleitamento materno [AOR:11,3 (IC95%:5,6-23,0)], quanto com alimentação artificial [AOR:14,4 (IC95%:7,6-27,3)] e a ocorrência de diarreia anteriormente à invaginação [AOR:2,8 (IC95%:1,1-7,5)] (MANISH et al., 2011).

Nos Estados Unidos da América entre 2006 e 2012, 47 milhões de doses da vacina pentavalente foram distribuídas. Durante este tempo, o Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (Vaccine Adverse Event Reporting System – VAERS) recebeu 584 notificações de invaginação confirmadas após a vacinação e com incidência entre três e seis dias após a primeira dose da vacina.

No mesmo período, 6,1 milhões de doses da vacina monovalente foram distribuídas e oito notificações de invaginação confirmadas após a vacinação, observadas durante a primeira semana após a administração.

Em relação à vacina pentavalente o número de relatos poderia significar um pequeno aumento no risco de invaginação. Devido a limitações do sistema de informações, os pesquisadores não foram capazes de tirar conclusões definitivas a partir dos relatórios.

Na Austrália, estudos de vigilância pós-comercialização encontrou um aumento dos casos de invaginação, na primeira semana após a vacinação com ambas as vacinas, embora estes resultados sejam baseados em um número relativamente pequeno de casos.

Com base nesses estudos descritos supõe-se um risco aumentado de um a três casos de invaginação por 100 mil crianças vacinadas, um risco muito menor que com a vacina Rhesus retirada do mercado em 1999. Este relato de pequeno aumento de casos de invaginação é, também, muito menor que o risco de hospitalização e óbitos após gastroenterite por rotavírus.

19.1.4.1 Manifestações sistêmicas

Gerais

Irritabilidade, vômitos e diarreia moderados.

Invaginação intestinal

Durante as duas primeiras semanas após a dose da vacina, se houver surgimento de episódios de dor abdominal em cólica, choro intenso (que pode ser breve), vários episódios de vômitos, sangue nas fezes, irritabilidade intensa, contatar um médico imediatamente e informar que a criança foi vacinada.

Definição de caso (ver Capítulo 23).

Atenção: o surgimento de sangue nas fezes sem outros sintomas relacionados, deve ser investigado e acompanhado, podendo ser um achado eventual ou relacionado a outros diagnósticos

Notificação

Para fins de vigilância, notificar e investigar todos os casos de invaginação intestinal que ocorram até 30 dias após a vacina.

Conduta

- Avaliação clínico-cirúrgica.
- Invaginação intestinal contraindica dose subsequente.

20 Vacina sarampo, caxumba, rubéola –Tríplice viral

20.1 Introdução

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

De uma maneira geral a vacina tríplice viral é pouco reatogênica e bem tolerada. Os eventos adversos podem ser devidos a reações de hipersensibilidade a qualquer componente das vacinas ou manifestações clínicas semelhantes às causadas pelo vírus selvagem (replicação do vírus vacinal), geralmente com menor intensidade.

20.2 Descrição do produto

Quadro 5 – Cepas que compõem as diversas combinações existentes da tríplice viral

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

Fonte: Bula dos produtos segundo o fabricante.

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

Quadro 6 – Principais combinações de cepas nas apresentações disponíveis em nosso meio

Vacinas liofilizadas	Cepas			Outros componentes
	Sarampo	Caxumba	Rubéola	
Tríplice viral	Schwarz ¹	RIT 4385 (derivada da cepa Jeryl Lynn)	Wistar RA 27/3	Aminoácidos, albumina humana, sulfato de neomicina e sorbitol
	Moraten	Jeryl Lynn	Wistar RA 27/3	
	Schwarz	Urabe AM 9	Wistar RA 27/3	Outro componente que pode ser encontrado é a gelatina.
	Edmonston-Zagreb	Leningrad-Zabreb	Wistar RA 27/3	

Fonte: Bula dos produtos segundo o fabricante.

¹ Laboratório Bio-Manguinhos/Fiocruz.

Deve-se sempre observar as informações do fabricante para se avaliar os componentes presentes na vacina.

20.3 Precauções gerais e contraindicações

20.3.1 Precauções

- Doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Após uso de imunoglobulina, sangue e derivados a vacinação deverá ser adiada por 3 a 11 meses, dependendo do hemoderivado e da dose administrada, devido ao possível prejuízo na resposta imunológica. Ver Manual do CRIE.

20.3.2 Contraindicações

- Anafilaxia à dose anterior da vacina.
- Grávidas não devem ser vacinadas, pelo risco teórico de causar danos ao feto.
- Pessoas com imunodeficiências congênitas ou adquiridas. Na possibilidade de exposição ao vírus selvagem avaliar risco-benefício individual. Infecção pelo HIV em indivíduos em vigência de imunossupressão grave (CD4 <15%).
- Pessoas em uso de corticosteroides em doses imunossupressoras devem ser vacinadas com intervalo de pelo menos um mês após a suspensão da droga.
- Pessoas em uso de quimioterapia antineoplásica só devem ser vacinadas três meses após a suspensão do tratamento.
- Transplantados de medula óssea recomenda-se vacinar com intervalo de 12 a 24 meses após o transplante para a primeira dose. Ver Manual do CRIE.

Atenção:

- **Recomenda-se que a gravidez seja evitada por 30 dias após a administração da vacina. Caso seja aplicada inadvertidamente não é indicada a interrupção da gravidez.**

20.4 Eventos adversos

As definições de caso dos eventos adversos a seguir estão descritas no Capítulo 23.

20.4.1 Reações locais

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

Os casos de abscesso geralmente encontram-se relacionados com infecção secundária e erros de imunização (técnica).

Notificação e investigação

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

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

20.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

Febre: temperatura de 39,5° C ou mais, que surge entre o 5° e o 12° dia após a vacinação, em geral, durando de 1 a 2 dias, às vezes até 5 dias, pode ocorrer em 5% a 15% nos primovacinados. Está relacionada a qualquer um dos componentes da vacina. Crianças predispostas podem apresentar **convulsão febril**.

Cefaleia ocasional, irritabilidade, discreta elevação da temperatura, conjuntivite e/ou manifestações catarrais ocorrem entre o 5° e o 12° dia após vacinação, em 0,5% a 4% dos primovacinados. A conjuntivite e as manifestações catarrais estão relacionadas aos componentes do sarampo e da rubéola.

Exantema de extensão variável ocorre do 7° ao 14° dia após vacinação, durando em torno de 2 dias, aparece em 5% dos primovacinados. Relacionado ao componente do sarampo e da rubéola.

Linfadenopatia pode aparecer do 7° ao 21° dia em menos de 1% dos primovacinados. Relacionada ao componente da rubéola.

Notificação e investigação

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

Conduta

- Observação e tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Considerar e investigar os casos de febre e exantema de modo a afastar diagnósticos diferenciais, de acordo com a situação epidemiológica local.
- No caso de convulsão, pode ser necessária investigação clínica e laboratorial.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Manifestações do sistema nervoso

Meningite pode ocorrer entre o 11° ao 32° dia após a vacinação, sendo mais frequente entre o 15° e 21° dia, tendo geralmente evolução benigna. Está relacionada ao componente da caxumba e sua incidência varia dependendo da cepa utilizada. O risco de meningite viral relacionada à cepa Jeryl Lynn é bem menor quando comparada com a cepa Urabe.

Encefalite ou encefalopatia pode surgir entre 15 a 30 dias após vacinação, na proporção de 1/1.000.000 a 1/2.500.000 dos primovacinados; estão relacionadas ao componente do sarampo e ao da caxumba, sendo que o risco não é maior que o observado na população não vacinada.

Em relação aos casos de panencefalite esclerosante subaguda pós-vacinal (Peesa), não há dados epidemiológicos documentados que realmente comprovem o risco vacinal. Entretanto, há casos de Peesa em crianças sem história de doença natural e que receberam a vacina. Alguns desses casos podem ter sido resultado de um sarampo não diagnosticado, mas a vacinação não pôde ser excluída como causa. Nos EUA, com bases em estimativas nacionais de morbidade de sarampo e distribuição de vacina, o risco de Peesa pós-vacinal é de 0,7/1.000.000 de doses e após a doença natural é de 8,5/1.000.000 casos de sarampo.

Há relatos também de outras manifestações neurológicas do tipo ataxia, mielite transversa, neurite óptica, síndrome de Guillain-Barré e paralisia ocular motora que são somente **associações temporais** com a vacina tríplice viral. Associações com autismo foram **descartadas** como eventos pós-vacina tríplice viral (componente sarampo).

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

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

20.4.3 Atenção aos diagnósticos diferenciais

Meningites virais: diferenciar principalmente das causadas pelos enterovírus (*echo*, *coxsackie*), herpes simples e outros. O LCR das meningites virais apresenta as mesmas características (predomínio de células linfomononucleares) das pós-vacinais, e o diagnóstico etiológico só será estabelecido por sorologias específicas no LCR, PCR (reação em cadeia de polimerase) e/ou cultura.

Meningites bacterianas: importante afastar a possibilidade de meningite bacteriana, já que nesses casos se faz necessário o uso de antibióticos. O LCR apresenta predomínio de polimorfonucleares. Lembrar que as meningites virais, na fase inicial, apresentam aumento de polimorfonucleares. O diagnóstico etiológico faz-se no LCR por meio da bacterioscopia direta, do PCR, cultura, contraímunoelctroforese (CIE) e do teste do látex.

Conduta

- Avaliação clínica para definição de conduta adequada.
- Nos outros envoltimentos neurológicos, deve-se avaliar cada caso em particular.
- Não há contraindicação para doses subsequentes nos casos de meningite viral.
- Nos casos de doenças autoimunes doses subsequentes devem ser avaliadas caso a caso, juntamente com a situação epidemiológica local; recomenda-se realização de sorologia para sarampo, caxumba e rubéola para tomada de decisão.

Púrpura trombocitopênica

Casos de púrpura trombocitopênica foram descritos inicialmente após a vacinação contra sarampo, posteriormente contra rubéola e mais comumente após a tríplice viral, com uma frequência de 1/30.000 a 1/40.000 vacinados. Geralmente de evolução benigna.

O intervalo médio entre imunização com a vacina SCR e o aparecimento dos sintomas são de 12 a 25 dias (intervalo de 1 a 83 dias), com um aumento do risco relativo de hospitalização devido a manifestações clínicas entre 15 e 28 dias após a imunização. Mais de 50% de relatórios que fornecem informações sobre a contagem de plaquetas após o recebimento da vacina SCR descreveram valores que eram menores de 20.000. A maioria dos quadros de TP após imunização tendem a resolver-se dentro de três meses, embora, raramente, baixa contagem de plaquetas pode persistir por mais de seis meses.

Para a definição de caso, ver Capítulo 23.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

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

Artralgia e ou artrite

São relacionadas ao componente da rubéola, sendo mais frequente após a puberdade e no sexo feminino. Início entre uma a três semanas após a vacinação e com duração variando de 1 a 21 dias. Aproximadamente, 25% das mulheres adultas vacinadas com a cepa RA 27/3 podem apresentar problemas articulares transitórios. As articulações mais afetadas são: interfalangeanas, metacarpofalangeanas, joelhos, cotovelos e tornozelos. Artralgia caracteriza-se por dor articular, enquanto que a artrite, além da dor, apresenta edema mais calor ou rubor nas articulações afetadas. A associação entre artropatia crônica e a vacina rubéola é controversa, não havendo provas suficientes da relação direta entre elas.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos de artrite.

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Nos casos mais graves, encaminhar para avaliação do especialista para afastar outros diagnósticos.
- Não contraindica doses subsequentes.

Parotidite, pancreatite, orquite e ooforite

São eventos relacionados à vacina da caxumba. Parotidite de curso benigno e de curta duração, 0,7% a 2% dos primovacinaçãos poderá apresentar no 10º ao 21º dia após a vacinação. Pancreatite, orquite e ooforite podem ocorrer, porém, são bastante raras e sem gravidade.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Não contraindica doses subsequentes.

Reações de hipersensibilidade

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

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

As reações anafiláticas são extremamente raras. Geralmente é imediata, ocorrendo nas primeiras duas horas, sendo mais frequente nos primeiros 30 minutos após a aplicação da vacina. Ver definição de caso no Capítulo 23.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento sintomático e orientação. No caso de anafilaxia, internação hospitalar (ver Capítulo 24).
- Contraindicar doses subsequentes quando a alergia for de natureza anafilática.
- Anafilaxia (alergia ao ovo), mesmo quando grave, não contraindica o uso da vacina tríplice viral. Foi demonstrado, em muitos estudos, que pessoas com alergia ao ovo, mesmo aquelas com hipersensibilidade grave, têm risco insignificante de reações anafiláticas a estas vacinas. Não se recomenda o teste cutâneo, pois ele não tem valor preditivo.

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

Atenção:

- **Anafilaxia (alergia ao ovo), mesmo quando grave, não contraindica o uso da VTV.**
- **Por precaução, as pessoas com anafilaxia (alergia grave) ao ovo devem ser vacinadas em ambiente hospitalar, com condições adequadas de atendimento de urgências/emergências.**
- **Não se recomenda o teste cutâneo, pois ele não tem valor preditivo.**

21 Vacina varicela e Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) – Tetraviral

21.1 Introdução

A vacina varicela monovalente está indicada a partir de 12 meses de idade, sendo utilizada por via subcutânea. Não há limite superior de idade para a sua aplicação. A soroproteção conferida com uma dose da vacina administrada após 12 meses de idade é de 76% a 85%; a imunização com duas doses aumenta a soroproteção para próximo de 100%.

Quadro 7 – Composição das vacinas varicela monovalente e tetraviral

Vacinas liofilizadas	Cepas	Outros componentes
Varicela	Vírus varicela zoster atenuados, derivados da cepa OKA.	Gelatina e traços de neomicina.
Tetraviral	<ul style="list-style-type: none"> – Vírus do sarampo atenuado vivo* (cepa Schwarz) $\geq 103,0$ CCID50*** – Vírus da caxumba atenuado vivo* (cepa RIT 4385 (cepa Jeryl Lynn) $\geq 104,4$ CCID50*** – Vírus da rubéola atenuado vivo** (cepa RA 27/3) $\geq 103,0$ CCID50*** – Vírus da varicela atenuado vivo** (cepa OKA) $\geq 103,3$ PFU 	<p>Excipientes: lactose anidra, sorbitol, manitol, aminoácidos e água para injeção.</p> <p>Resíduos: sulfato de neomicina.</p> <p>Diluyente: água para injetáveis</p>

Fonte: Bula dos produtos, segundo o fabricante.

* Produzidos em células de embrião de pinto.

** Produzidos em células diploides humanas (MRC-5).

*** Dose infectante de 50% da cultura celular.

Deve-se sempre observar as informações do fabricante para se avaliar os componentes presentes na vacina.

21.2 Precauções gerais e contraindicações

21.2.1 Precauções

- Doença moderada ou grave, com ou sem febre. A vacinação deve ser adiada para não se atribuir à vacina os sintomas da doença prévia.
- Nutrízes não têm contraindicação à administração da vacina varicela.

21.2.2 Contraindicações

- Anafilaxia a quaisquer dos componentes da vacina, incluindo gelatina e neomicina.
- Imunodeficiência primária ou secundária em que haja comprometimento grave do componente celular do sistema imune (linfócitos T); os demais casos devem ser analisados com o imunologista que acompanha o caso.
- Gestação.

21.3 Eventos adversos

A vacina varicela é segura em indivíduos imunocompetentes, com taxa de eventos adversos variando de 5% a 35%. Imunodeprimidos podem apresentar eventos adversos mais intensos, embora raramente graves.

As definições de caso dos eventos adversos abaixo estão descritas no Capítulo 23.

21.3.1 Reações locais

Dor (26%) e vermelhidão (5%) no local da administração podem ocorrer. Podem ser observadas vesículas próximas ao local da aplicação em 1% a 3% dos primovacinados.

21.3.2 Manifestações sistêmicas

De 3% a 5% dos indivíduos apresentam exantema semelhante às lesões de varicela, com 2 a 5 lesões, fora do local de aplicação, podendo ser maculopapulares ou vesiculares e que aparecem entre 5 e 26 dias após a vacinação. Entretanto, exantemas que têm início até 2 semanas após a aplicação da vacina podem ser causados por vírus selvagem de infecção adquirida antes da vacinação.

Após a primeira dose, indivíduos vacinados com a vacina tetravalente têm maior risco de apresentar febre (22% *versus* 15%) e exantema semelhante ao sarampo (3% *versus* 2%) que aqueles vacinados com vacina varicela. Estes sinais se instalam de 5 a 12 dias após a vacinação e se resolvem em poucos dias sem deixar sequelas.

Pacientes oncológicos que realizam quimioterapia, quando vacinados, podem apresentar exantema similar ao da varicela em até 50% das vezes, com intensidade e risco variável de acordo com a imunodepressão. Nesses casos, a evolução pode ser arrastada. A transmissibilidade do vírus vacinal é maior entre crianças leucêmicas vacinadas.

Herpes zoster é mais comum entre crianças leucêmicas que em imunocompetentes, mas muito menos frequente que após a doença natural.

O risco de convulsão febril é discretamente mais elevado após a primeira dose da vacina tetravalente se comparada à monovalente, com um caso a mais para cada 2.500 crianças vacinadas.

Após a administração da segunda dose, não há diferença na taxa de eventos adversos quando se comparam as duas apresentações da vacina varicela (tetravalente ou monovalente).

Eventos adversos do tipo de anafilaxia, meningite, herpes zoster grave, encefalite, ataxia, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, pneumonia, trombocitopenia, convulsões e síndrome de Guillain-Barré estiveram raramente relacionados temporalmente à administração da vacina varicela.

A transmissão do vírus vacinal foi documentada, até o final de 2012, em 10 indivíduos vacinados que apresentaram o exantema após a vacinação. Um único caso foi relatado de transmissão do vírus da varicela vacinal sem que se observasse exantema no indivíduo vacinado, com boa evolução da criança que contraiu o vírus vacinal.

Notificação e investigação

Todos os eventos adversos graves devem ser notificados e investigados.

Conduta

- Recomenda-se o uso de aciclovir nos raros casos em que o indivíduo imunocomprometido manifesta lesões cutâneas da varicela após a vacinação.

22 Imunoglobulinas e soros heterólogos

A administração de imunoglobulinas e soros caracteriza a imunização passiva, por meio da qual o organismo humano recebe anticorpos pré-formados.

A administração de anticorpos pré-formados em um indivíduo é feita de modo a prevenir ou atenuar as manifestações clínicas de uma doença.

22.1 Imunoglobulinas

22.1.1 Introdução

As imunoglobulinas são assim denominadas porque os anticorpos são obtidos a partir de plasma de doadores selecionados de uma mesma espécie de receptores, a exemplo de pessoas submetidas à imunização ativa recente, ou convalescentes de doença infecciosa. São também obtidas de “doadores especiais” tais como os doadores de sangue adultos e sadios. No plasma desses doadores há grandes concentrações de anticorpos da doença contra a qual se quer efetivar a proteção.

As imunoglobulinas estão disponíveis em dois tipos, a saber: a imunoglobulina humana normal e imunoglobulina específica.

A imunoglobulina humana normal, também denominada gamaglobulina normal, *standard* ou simplesmente gamaglobulina, é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada, contendo principalmente IgG (95%). É obtida de plasma humano de doadores adultos e sadios (*pool* de plasma de, no mínimo, mil doadores, por um método conhecido que proporciona um produto final de estéril e com concentração de proteínas de 160 g/L), contendo os anticorpos específicos na proporção adequada para algumas infecções. É usada por via intramuscular ou intravenosa de acordo com a Preparação de Referência ou Padrão Internacional, em situações de pós-exposição, por exemplo, nos casos de hepatite A e sarampo. Assim, funciona como um auxílio para o organismo de indivíduos suscetíveis, expostos a um agente infeccioso, objetivando reduzir o risco da infecção e/ou neutralizar a ação de toxinas produzidas.

A imunoglobulina específica, denominada gamaglobulina hiperimune, é obtida de doadores que receberam imunização ativa recente, de convalescente de doença infecciosa ou de doadores especiais nos quais foram constatadas grandes concentrações de anticorpos específicos da doença contra a qual se pretende proteger. São exemplos de imunoglobulina humana específica: a imunoglobulina anti-hepatite B, a antitetânica, a antirrábica e a antivaricela zoster.

A imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) pode ser utilizada como alternativa na falta da imunoglobulina específica para varicela e hepatite B ou em determinadas condições de profilaxia pré ou pós-exposição.

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

21.1.2 Descrição dos produtos

1. Imunoglobulina anti-hepatite B (IGAHB): produzida a partir do plasma de doadores hiperimunizados e com altos títulos de anticorpos anti-HBs.

2. Imunoglobulina antitetânica (IGAT): extraída do plasma de indivíduos hiperimunizados. Atualmente, a IGAT é o produto de eleição a ser utilizado, devido ao menor risco de eventos adversos quando comparada ao soro antitetânico.
3. Imunoglobulina antirrábica (IGAR): extraída de plasma de doadores hiperimunizados.
4. Imunoglobulina antivaricela zoster (IGAVZ): produzida a partir do plasma de doadores com elevados títulos de anticorpos.

22.1.3 Indicações

Indica-se a imunização passiva nas seguintes circunstâncias gerais:

- Quando o indivíduo é incapaz de produzir anticorpos em virtude de uma imunodeficiência.
- De modo profilático, quando um indivíduo suscetível a uma doença é exposto ao agente infeccioso ou tem grande probabilidade de se expor a ele e não há tempo para que monte sua própria resposta imune.
- De modo terapêutico, nas situações em que a administração de anticorpos pode melhorar ou suprimir os efeitos de uma toxina ou suprimir a resposta inflamatória.
- CRIE: a utilização nos Centros de Referência está principalmente relacionada às reações de hipersensibilidade a doses anteriores de soro heterólogo, no caso das imunoglobulinas antitetânica e antirrábica; a algumas formas de exposição de indivíduos suscetíveis à hepatite B, no caso da imunoglobulina anti-hepatite B; e à exposição de imunodeprimidos à varicela no caso da imunoglobulina antivaricela zoster.

22.1.4 Imunoglobulina anti-hepatite B (IGAHB)

A imunização passiva deve ser feita com imunoglobulina específica contra hepatite B (IGAHB), produzida a partir de plasma de doadores hiperimunizados e com altos títulos de anticorpos anti-HBs.

Ela está indicada em pessoas não previamente imunizadas contra hepatite B e para a profilaxia após a exposição a sangue HBsAg positivo (ver condutas no Capítulo 24).

22.1.5 Imunoglobulina antirrábica (IGAR)

A profilaxia da raiva que utiliza o soro antirrábico (SAR) ou IGAR, além da vacina, está indicada nos casos de acidentes considerados graves. São eles:

- Ferimento em mucosas, no segmento cefálico, nas mãos ou nos pés.
- Ferimento profundo, mesmo que puntiforme.
- Ferimentos múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo.
- Lamedura de lesões profundas ou de mucosas, mesmo que intactas.
- Ferimento por morcego, independente do local, da extensão ou da profundidade.

22.1.6 Imunoglobulina Antitetânica (IGAT)

A imunização passiva contra o tétano é utilizada tanto como parte da profilaxia de ferimento extenso, sujo ou profundo, em casos de vacinação incompleta ou desconhecida, tanto como parte do tratamento de pacientes com tétano. Atualmente, a IGHAT é o produto de eleição a ser utilizado, devido ao menor risco de eventos adversos quando comparada ao SAT, ver condutas no Capítulo 24.

22.1.7 Imunoglobulina antivaricela zoster (IGVZ)

A decisão de administrar a imunoglobulina hiperimune contra o vírus da varicela zoster depende de três fatores:

- da probabilidade de que a pessoa exposta seja suscetível à varicela;
- da probabilidade de que uma dada exposição à varicela ou ao zoster resulte em infecção; e
- da probabilidade de desenvolvimento de complicações da varicela no indivíduo que vier a se infectar.

A IGVZ está indicada nas situações descritas:

1. Contatos domiciliares:
 - a. Contato face a face com indivíduo com varicela (alguns referem por pelo menos cinco minutos, outros, por pelo menos uma hora).
2. Contato em ambiente hospitalar:
 - a. Varicela: contato prolongado (alguns referem por pelo menos cinco minutos, outros, por pelo menos uma hora);
 - b. Zoster: contato íntimo (por exemplo, tocar ou abraçar) pessoa com varicela;
 - c. Recém-nascido cuja mãe desenvolve varicela (mas não zoster) de 5 dias antes até 48 horas após o parto.

Os candidatos a receberem IGVZ quando se evidenciada exposição ao VVZ, são:

1. crianças imunocomprometidas (inclusive as infectadas pelo HIV), adolescentes e adultos sem história de varicela ou de imunização anterior contra VVZ;
2. gestantes suscetíveis;
3. recém-nascidos cuja mãe tenha apresentado início de varicela de cinco dias antes do parto até 48 horas após;
4. prematuros hospitalizados (≥ 28 semanas de idade gestacional) cuja mãe não tenha evidência de história de varicela ou comprovação sorológica da infecção; e
5. prematuros hospitalizados (< 28 semanas de idade gestacional ou ≤ 1.000 g de peso de nascimento), independente de história materna de varicela ou de imunidade para o VVZ.

22.1.8 Eventos adversos

Os eventos adversos são raríssimos. As definições de casos encontram-se no Capítulo 23.

22.1.8.1 Reações locais

Eritema, edema e dor de intensidade leve são comuns.

22.1.8.2 Manifestações sistêmicas

Febre, sintomas gastrointestinais, mal-estar, cefaleia, exantema, ocasionalmente.

22.1.8.3 Manifestações alérgicas

Anafilaxia é rara.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Caso o paciente relate evento anterior de hipersensibilidade à imunoglobulina normal ou à imunoglobulina humana específica, devem-se adotar as condutas prévias recomendadas para a prevenção das reações anafiláticas, conforme descrito no Capítulo 24.

22.2 Soros heterólogos

22.2.1 Introdução

Os soros heterólogos são assim denominados porque os anticorpos são obtidos a partir do plasma de um doador (principalmente equinos) de espécie diferente do receptor (ser humano). Os doadores animais são previamente estimulados com antígenos constituídos por pequenas quantidades de toxinas, toxoides ou venenos de onde são retirados os anticorpos.

Os soros heterólogos em geral são utilizados contra toxinas, agentes infecciosos ou venenos de animais peçonhentos. São exemplos de soros heterólogos: soro antitetânico, soro antirrábico, soro antidiftérico e soro antipeçonhento.

Quadro 8 – Descrição dos produtos

Soros heterólogos	Descrição do produto
Antirrábico	É uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra o vírus rábico. Na imunização dos animais são utilizadas cepas de vírus fixo inativado ou não, replicadas em cultivo de células distintas daquelas utilizadas na preparação da vacina para uso humano.
Antitetânico	É uma solução que contém imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra a toxina produzida pelo <i>Clostridium tetani</i> .
Antidiftérico	É uma solução que contém imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra a toxina produzida pelo <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .
Antiaracnídico (<i>Loxosceles Phoneutria</i>) e escorpiônico	É apresentado em ampolas ou frascos-ampola contendo 5 mL de solução injetável de imunoglobulinas específicas e purificadas, obtidas de plasma de animais hiperimunizados com uma mistura de venenos de escorpiões do gênero <i>Tityus</i> e de venenos de aranhas dos gêneros <i>Phoneutria</i> ("aranha-amadeira") e <i>Loxosceles</i> ("aranha-marron").
Antiescorpiônico (pentavalente)	É uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com antígenos de escorpiões do gênero <i>Tityus</i> .
Antibotrópico (pentavalente)	É uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos de serpentes do gênero <i>Bothrops</i> , composto por venenos das serpentes <i>Bothrops jararaca</i> , <i>Bothrops jararacussu</i> , <i>Bothrops moojeni</i> , <i>Bothrops alternatus</i> e <i>Bothrops neuwiedi</i> .
Antibotrópico (pentavalente) e antilaquétrico	É uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos de <i>Bothrops jararaca</i> , <i>Bothrops jararacussu</i> , <i>Bothrops moojeni</i> , <i>Bothrops alternatus</i> , <i>Bothrops neuwiedi</i> e <i>Lachesis muta</i> .
Anticrotálico	É uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de <i>Crotalus durissus</i> .
Antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico	É uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos de <i>Bothrops jararaca</i> , <i>Bothrops jararacussu</i> , <i>Bothrops moojeni</i> , <i>Bothrops alternatus</i> , <i>Bothrops neuwiedi</i> e <i>Crotalus durissus</i> .
Antielaipídico (bivalente)	É uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de <i>Micrurus frontalis</i> e <i>Micrurus corallinus</i> .

continua

conclusão

Soros heterólogos	Descrição do produto
Antiloxoscélico (trivalente)	É uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas de plasma de animais hiperimunizados com antígenos dos venenos das aranhas <i>Loxosceles gaucho</i> , <i>Loxosceles intermedia</i> e <i>Loxosceles laeta</i> .
Antilonômico	É uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com extrato das lagartas <i>Lonomia obliqua</i> .
Antibotulínico (trivalente)	É uma solução que contém imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra toxinas dos tipos A, B e E produzidas pelo <i>Clostridium botulinum</i> .

Fonte: Os dados relacionados na tabela acima foram retirados da Farmacopeia Brasileira. 5ª edição, 2010.

22.2.2 Eventos adversos

Os soros heterólogos são produtos cada vez mais purificados em razão de se considerar rara a possibilidade de causarem complicações graves, tais como o **choque anafilático** e a **doença do soro**. Mesmo assim, a administração de soros heterólogos só deve ser feita em Unidade de Saúde preparada para o tratamento de complicações, o que implica na disponibilidade de equipamentos e medicamentos de emergência e na presença de um médico.

Quando o serviço não dispõe das condições mínimas de atendimento de emergência a pessoa deve ser encaminhada de imediato a outra Unidade, capaz de garantir a administração do soro com segurança.

Por isso, antes da indicação de qualquer soro heterólogo deve ser procedida a anamnese, com interrogatório rigoroso dos antecedentes pessoais, em que algumas informações são fundamentais para orientar a decisão sobre administrar o soro ou encaminhar para outros serviços:

- se a pessoa, anteriormente, apresentou quadros de hipersensibilidade;
- se a pessoa, em outra oportunidade, já fez uso de soros de origem equina;
- se a pessoa mantém contato frequente com animais, principalmente com equinos, seja por necessidade profissional (veterinário, por exemplo) ou por lazer.

Confirmando-se qualquer uma dessas informações, e no caso de paciente imunodeprimido, o profissional deve **considerar a possibilidade de substituir o soro heterólogo indicado pela imunoglobulina hiperimune, quando disponível**. Caso esta não esteja disponível, adotar os procedimentos indicados para a prevenção da ocorrência de reações anafiláticas, conforme orientado neste *Manual*.

Atenção: é importante destacar que a inexistência da imunoglobulina hiperimune não deve ser motivo para contraindicar o uso dos soros heterólogos, principalmente pelo fato da indicação desses produtos ocorrerem, quase sempre, em situações de urgência.

A equipe deve garantir que os procedimentos prévios à administração do soro sigam rigorosamente a orientação técnica preconizada e deve ficar alerta quanto à presença de reações graves de hipersensibilidade.

As reações que podem ocorrer após a administração dos soros heterólogos são basicamente, de três tipos:

1. **reações imediatas**, que se manifestam logo após a administração do soro até duas horas depois (geralmente nos primeiros 30 minutos), sendo necessário manter o indivíduo na Unidade de Saúde, em observação, por, no mínimo, 6 horas e idealmente 24 horas;
2. **reações precoces**, que se manifestam nas primeiras 24 horas depois da administração do soro; e
3. **reações tardias**, que se manifestam de 6 a 12 dias depois da administração do soro (doença do soro).

A maior preocupação do profissional de saúde deve recair sobre as reações imediatas de hipersensibilidade (até duas horas), em razão da potencial gravidade.

São reações de hipersensibilidade:

- Anafilaxia que ocorre, geralmente, nas primeiras duas horas depois da administração do produto, apresentando como principais sintomas: palidez, cianose, urticária, laringoespasma, edema de face, hipotensão, choque, entre outros. Ver definição de caso no Capítulo 23.
- A doença do soro cujos sintomas, em geral, aparecem entre o 6º e o 12º dia após a administração do soro e apresentam-se como uma reação de hipersensibilidade tipo III, manifestando, com frequência: cefaleia, febre, astenia, mialgia, dores articulares, exantemas com máculas e pápulas pruriginosas, enfartamento e inflamações ganglionar, vasculite e nefrite, entre outros.
- Reação de Arthus (hipersensibilidade do tipo III): caracteriza-se por apresentar processo inflamatório próximo ao local da administração, geralmente em decorrência de múltiplas doses da vacina ou do soro aplicadas no músculo deltoide. Esta reação distingue-se pelo surgimento de eritema, edema, enduração e petéquias que podem aparecer cerca de duas horas ou mais (até 12 dias) depois da injeção, provocando dores intensas com repercussões nervosas e motoras ao longo do membro acometido, à medida que a infiltração atinge tecidos profundos, podendo causar necrose. Nestes casos, o tratamento é sintomático.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

Ver Capítulo 24.

23 Definições de casos para notificação e investigação

23.1 Introdução

Com a finalidade de se obter dados concordantes e harmoniosos, bem como melhorar a qualidade da análise e a comparabilidade dos dados, serão adotadas as seguintes definições de casos, as quais servirão também como auxílio nos diagnósticos e na disseminação da informação.

Atenção: As definições contidas neste Capítulo são definições *clínicas* e *não* representam uma *relação causal* diante de uma exposição. O intervalo entre a vacinação e o início do quadro clínico do evento não faz parte das definições, mas deve ser considerado para se diagnosticar um EAPV relacionado causalmente.

23.2 Manifestações locais

São consideradas as reações no local ou próximas ao sítio de administração e podem ocorrer após a aplicação de qualquer vacina. Estas reações são consequência da introdução da agulha e do conteúdo vacinal no tecido muscular.

A hiperestesia produz-se pela irritação dos terminais nervosos locais. O eritema deve-se à vasodilatação reativa, que favorece a absorção.

O prurido e as pápulas urticariformes são consequências da liberação de histamina, serotonina e outras substâncias vasoativas.

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

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

Não existe uma definição comum ou padronizada de reação local, o que permitiria a comparação de informações e uniformidade em pesquisas ou sistemas de vigilância.

Estabelecer critérios para avaliar reações locais após imunizações é importante para a coleta, análise e/ou comunicação de dados sobre eventos adversos pós-vacinação (EAPV).

Portanto, **reação local é um termo genérico**, necessitando de critérios mais específicos para:

- Atuar como ferramenta para detecção da presença de uma reação local.
- Uma vez presente, servir como guia de definição de qual reação local específica está presente.
- Atuar como ferramenta para coleta, comunicação de dados, permitindo análise e avaliação normatizada de uma reação local.

23.2.1 Abscesso no sítio de administração

É uma coleção de material localizada no tecido mole, ocorrendo no sítio de administração de uma vacina. É definida por:

23.2.1.2 Abscesso de etiologia infecciosa

- Presença de sinais localizados de inflamação, incluindo, pelo menos, um dos seguintes: eritema, dor a um leve toque, ou calor ao toque no local da injeção e resolução/melhora temporalmente relacionada à terapêutica antimicrobiana.
- Drenagem espontânea ou cirúrgica, quando indicada, de material purulento do tecido ou coleção de material diagnosticado por uma técnica de imagem (por exemplo, ultrassonografia) ou flutuação.
- Diagnóstico de certeza: confirmação laboratorial (coloração pelo Gram, cultura ou outros testes) de organismos microbiológicos, com ou sem leucócitos polimorfonucleares no material drenado ou aspirado do tecido, quando indicado.
- Pode ser acompanhado de febre e/ou linfadenopatia regional.

Alerta-se que, nos abscessos de origem infecciosa, nem sempre a cultura é positiva (germes mortos).

23.2.1.3 Abscesso estéril

- Ausência ou discretos sinais de inflamação local, tais como eritema, dor a um leve toque e calor ao toque no local da injeção ou nenhuma resolução/melhora relacionada temporalmente à terapêutica antimicrobiana. São secundários à irritação local pelos componentes das vacinas.
- Drenagem espontânea ou cirúrgica, quando indicada, de material purulento do tecido ou coleção de material diagnosticado por uma técnica de imagem (por exemplo, ultrassonografia) ou flutuação.
- Diagnóstico de certeza: material obtido do tecido antes do início da terapêutica antimicrobiana, com avaliação negativa da etiologia infecciosa (que pode incluir coloração pelo Gram, culturas ou outros testes).
- Geralmente não é acompanhado de febre e/ou linfadenopatia regional.

Atenção: Para os casos de abscessos após vacina BCG, consultar o Capítulo 7.

- **Não constituem abscessos no sítio de administração:**
 - Vesículas ou pústulas superficiais na pele.
 - Nódulos linfáticos supurados adjacentes ao local da imunização.
 - Articulações sépticas adjacentes ao local da imunização.
 - Celulite e nódulo no local da injeção.

23.2.2 Celulite no sítio de administração

É definida como uma condição de inflamação aguda das estruturas cutâneas, incluindo o tecido adiposo subjacente da pele; aguda, infecciosa e expansiva. A celulite é acompanhada por endureção e não por edema.

O diagnóstico é feito na presença de, pelo menos, **três dos seguintes sinais/sintomas:**

- a. a reação está no sítio de administração;
- b. dor localizada ou hiperestesia (aumento da sensibilidade ao toque);
- c. eritema;
- d. endureção;
- e. calor;
- f. confirmação laboratorial por cultura para esclarecimento do agente etiológico, quando indicado.

Atenção: O diagnóstico de celulite é descartado quando houver resolução rápida e espontânea e/ou flutuação.

23.2.3 Enduração próxima ou no sítio de administração

Presença de espessamento, endurecimento e firmeza dos tecidos moles (tecido subcutâneo, tecido gorduroso, fáscia ou músculos) no sítio de administração, na ausência de sinais de supuração, como vermelhidão, calor e dor. É uma manifestação local geralmente bem demarcada e com limites palpáveis, podendo ser visível (elevado ou baixo relevo em relação à pele circundante), muitas vezes endurecida ao toque e tem uma forma plana (*versus* o formato arredondado de um nódulo). A enduração pode ser melhor percebida deslizando os dedos suavemente ao longo da pele.

Atenção: o diagnóstico de enduração necessita ser diferenciado de abscesso, nódulo, celulite e edema, apesar de que esta distinção pode ser muito difícil. A enduração pode existir isolada, concomitante ou fazer parte dos demais processos.

23.2.4 Edema próximo ou no sítio de administração

O edema é causado por infiltração líquida nos tecidos. Caracteriza-se pela presença de aumento visível de um segmento ou membro no qual foi administrada uma vacina (independente da extensão).

Atenção especial deve ser dada na diferenciação entre enduração e edema.

23.2.5 Nódulo no sítio de administração

Nódulo é uma formação sólida (“caroço”), causada por espessamento epidérmico, infiltração inflamatória dérmica ou do tecido subcutâneo ou por depósitos de substâncias no sítio de administração. São firmes, podendo ter aumento de sensibilidade, dor e prurido.

Os sais de alumínio, presentes em algumas vacinas, estão relacionados a nódulos no sítio de administração, especialmente quando a vacina é administrada por via subcutânea.

23.2.6 Granuloma como subcategoria de nódulo no sítio de administração

Granuloma é um termo indefinido aplicado a lesões inflamatórias, nodulares, em geral, pequenas, granulares, firmes e persistentes. Quando localizado em um sítio de administração, apresenta-se como nódulos persistentes muitos meses após a imunização.

Para o diagnóstico etiológico de um granuloma é necessário um exame histopatológico para diferenciação dos vários tipos: infeccioso, imunomediado, corpo estranho, outros.

23.2.7 Reação ou fenômeno de Arthus

É uma vasculite com depósito local de imunocomplexos e ativação de complemento, que ocorre em pessoas com altos títulos de anticorpos circulantes contra antígenos vacinais. Caracteriza-se clinicamente pela presença de dor, edema, hemorragia e, eventualmente, necrose no local de aplicação da vacina. Os sintomas surgem de 4 a 12 horas após a administração da vacina ou do soro, enquanto nas reações anafiláticas, esses sintomas surgem em poucos minutos. Recomenda-se que as pessoas que apresentaram reação de Arthus após dose anterior de vacinas contendo toxoide tetânico **não** recebam vacinas contendo esse toxoide antes de dez anos.

23.2.8 Dor no sítio de administração

É o EAPV local mais notificado e resulta da estimulação de neurônios sensoriais no momento da administração da vacina ou por processo inflamatório no tecido danificado após a vacinação.

De todas as reações locais, a dor é provavelmente o maior desafio e difícil de descrever, quantificar e padronizar. A dor é uma experiência pessoal cuja medida depende da resposta subjetiva da pessoa que a experimenta.

Para estar relacionada a um procedimento de vacinação deverá ocorrer no momento da administração ou logo após.

23.3 Manifestações sistêmicas

23.3.1 Anafilaxia

É definida como uma reação aguda de hipersensibilidade (tipo I de Gell & Coombs, mediada por IgE), com envolvimento de **múltiplos sistemas** com progressão rápida, grave e com risco de morte e sua gravidade implica em **envolvimento cardiovascular e respiratório intenso, além do envolvimento de outros sistemas**.

É uma emergência médica de instalação súbita e inesperada, com manifestações clínicas iniciando em segundos ou minutos após a exposição a substâncias ou a alérgenos (vacina) administrados. É desencadeada pela união de um alérgeno à imunoglobulina E (IgE) específica e implica exposição e sensibilização prévias à substância desencadeante ou reação cruzada a um alérgeno.

As “reações anafilactoides” são clinicamente indistinguíveis e diferem da anafilaxia somente por seu mecanismo imunológico, caracterizado pela ativação de mastócitos devido a uma gama de desencadeantes físicos ou químicos, independentes da IgE.

“Choque anafilático”, manifestação mais grave da anafilaxia, é definido como uma síndrome clínica caracterizada por hipoperfusão tissular com sinais e sintomas de insuficiência hemodinâmica.

Na prática clínica, muitos termos relacionados são utilizados, tais como, “anafilaxia”, “reação anafilática”, “reação anafilactóide”, e “choque anafilático”. Neste *Manual*, todos esses termos são considerados como **anafilaxia**.

Tempo de aparecimento: A maioria dos casos acontece na primeira hora (de segundos a minutos após a exposição) e uma menor quantidade de casos após 12 horas de exposição. Existem relatos de apresentação bifásica em um prazo de até 72 horas. As manifestações clínicas também podem variar de acordo com a via de administração do alérgeno (intravenoso, intramuscular, subcutâneo etc.).

Como a anafilaxia é uma emergência médica, o número de sinais e sintomas que se documentam caso a caso varia muito.

Diferencia-se das reações alérgicas simples (por exemplo, urticária, rinite alérgica, asma) pelo **comprometimento simultâneo de múltiplos órgãos ou sistemas**.

A associação de sintomas cardiorrespiratórios e dermatológicos (urticária, angioedema etc.) são mais específicos, portanto, a presença de sinais dermatológicos é **essencial** para **diferenciar** a anafilaxia de outras síndromes clínicas de etiologias variadas: síncope (reação vasovagal), infarto do miocárdio, episódio hipotônico hiporresponsivo, choque séptico.

Alguns pacientes apresentam quadro clínico incompleto e podem estar ausentes os sinais cutâneos e, entre estes, se encontram aqueles com quadro clínico agudo e grave, com progressão rápida ao óbito.

Para fins diagnósticos, desenhou-se a proposta abaixo com a finalidade de melhorar a especificidade. Entretanto, é **indispensável o comprometimento de dois ou mais órgãos ou sistemas em qualquer nível de definição, incluindo sempre os sistemas cardiovascular e respiratório:**

1. Sinais e sintomas maiores:

- a. Dermatológicos:
 - Urticária generalizada ou exantema generalizado.
 - Angioedema: localizado ou generalizado.
 - Prurido generalizado com rash cutâneo.
- b. Cardiovascular:
 - Hipotensão.
 - Sinais de choque: pelo menos, três dos seguintes:
 - taquicardia;
 - enchimento capilar >3 segundos;
 - diminuição da pressão venosa central;
 - diminuição do nível de consciência ou perda de consciência.
- c. Respiratório:
 - Broncoespasmo.
 - Estridor.
 - Edema de vias aéreas superiores (lábios, língua, garganta, úvula e laringe).
 - Sinais de angústia respiratória: dois ou mais dos seguintes:
 - taquipneia;
 - uso de musculatura acessória (intercostal etc.);
 - tiragem;
 - cianose;
 - gemência.

2. Sinais e sintomas menores:

- a. Dermatológicos:
 - Prurido generalizado sem rash cutâneo.
 - Sensação de ardência generalizada (“comichão”).
 - Urticária no local da aplicação.
 - Coceira e vermelhidão nos olhos.
- b. Cardiovascular:
 - Diminuição da circulação periférica e, pelo menos, dois dos seguintes:
 - taquicardia;
 - enchimento capilar >3 segundos sem hipotensão;
 - diminuição do nível de consciência.
- c. Respiratório:
 - Tosse seca persistente.
 - Rouquidão.
 - Dificuldade para respirar sem chiado ou estridor.
 - Sensação de aperto na garganta.
 - Espirros e rinorreia.
- d. Gastrointestinal:
 - Diarreia.
 - Dor abdominal.
 - Náuseas e vômitos.
- e. Laboratório: aumento de mastócitos acima dos valores normais.

Na dependência da presença de uma combinação de sinais maiores e menores de diferentes sistemas, será feita a classificação do evento adverso segundo a causalidade. Esta classificação deverá ser feita no nível central, a partir das informações recolhidas das fichas de notificação/investigação.

Para todos os níveis de certeza

- Aparecimento repentino E
- Progressão rápida de sinais e sintomas E
- Comprometimento de múltiplos sistemas (> 2).

Nível 1 de certeza:

- ≥ 1 critério dermatológico maior E
- \geq critério cardiovascular maior E/OU ≥ 1 critério respiratório maior.

Nível 2 de certeza:

- ≥ 1 critério cardiovascular maior E ≥ 1 critério respiratório maior OU
- ≥ 1 critério cardiovascular OU respiratório maior E
- ≥ 1 critério menor que compromete > 1 sistema diferente (que não seja o sistema cardiovascular ou respiratório) OU
- (≥ 1 critério dermatológico maior) E (≥ 1 critério cardiovascular menor E OU critério respiratório menor).

Nível 3 de certeza:

- ≥ 1 critério cardiovascular menor OU critério respiratório menor E
- \geq critério menor de ≥ 2 sistemas / categorias diferentes.

Atenção: a definição de caso se aplica quando não existe um diagnóstico definitivo para o evento notificado que justifique a combinação de sintomas.

23.3.2 Choro persistente

Nas crianças, chorar é uma reação comum a estímulos dolorosos. Após administração de vacinas injetáveis, vários padrões de choro têm sido descritos. Na maioria das vezes, tem início imediato, é de curta duração (0,5 a 2 minutos de duração, em média), tem características acústicas típicas e é visto pelos pais e pessoal médico como normal.

No entanto, estudos têm descrito outro tipo de choro prolongado, persistente, incomum, agudo, incontrollável e inconsolável, ininterrupto (não episódico) **por 3 horas ou mais**, dentro de 48 horas após a vacinação.

Os pais ou cuidadores descrevem a qualidade do grito com palavras tais como “medo”, “zangado”, “triste”, “dor”, “lamentável”, “nunca ouviu o choro da criança como este antes”.

O evento provavelmente também é conhecido pelos termos “irritabilidade grave”, “chorando e gritando acirradamente” e interpretações como “grito cerebral”. No entanto, pouco se sabe sobre a fisiopatologia deste tipo de choro.

23.3.3 Convulsão

As convulsões são contrações musculares súbitas e involuntárias decorrentes da hiperatividade neuronal e que também podem se manifestar com sintomas sensoriais, disfunção autonômica e anormalidades comportamentais, com prejuízo ou perda de consciência.

As convulsões são basicamente de dois tipos: aquelas com início limitado a uma parte de um hemisfério cerebral (**convulsões parciais ou focais**) e aquelas que parecem envolver o cérebro difusamente desde o início (**convulsões generalizadas**). São dinâmicas e evolutivas e sua expressão clínica é determinada tanto pela sequência de disseminação da descarga elétrica no cérebro, como pela área em que a descarga ictal se origina.

Os eventos iniciais de uma crise convulsiva, descritos seja pelo paciente seja pelo observador, são, em geral, a indicação clínica mais fidedigna para se determinar se uma crise se inicia focalmente ou é generalizada desde o início. As convulsões que ocorrem logo após a imunização de crianças são, na sua maioria, desencadeadas pela febre induzida pela vacina ou não relacionadas à vacinação. Seu prognóstico é idêntico ao de outros tipos de convulsões febris benignas.

Convulsões febris são definidas como episódio tônico-clônico, único, generalizado, com duração de até 15 minutos em crianças entre 3 meses e 6 anos de idade. Normalmente, a temperatura é superior a 38°C. Não há sonolência prolongada após a convulsão, sequelas neurológicas, recidiva no prazo de 24 horas ou história de epilepsia. Pode haver história familiar de convulsões febris em irmãos e pais. Deve-se considerar que a incidência de convulsão febril nesta faixa etária, independentemente da vacinação, é de 3% a 4%.

São consideradas **convulsões febris atípicas**, as recorrentes, generalizadas com duração superior a 15 minutos e as crises focais.

As **convulsões generalizadas** sempre apresentam **alteração da consciência** e são classificadas de acordo com suas manifestações motoras:

1. Crise tônica: aumento sustentado da contração muscular que pode durar de alguns segundos a minutos.
2. Crise clônica: movimentos musculares rítmicos de contração e de relaxamento, normalmente repetitivos.
3. Crise tônico-clônica: consiste de uma primeira fase tônica seguida por uma fase clônica.
4. Crise atônica: caracterizada pela perda súbita do tônus dos músculos posturais e que pode ser precedida por uma contração muscular súbita.

A **definição dos casos** baseia-se em níveis de certeza de diagnóstico, conforme abaixo:

- **Nível 1 de certeza:** perda súbita da consciência, descrita seja pelo paciente seja pelo observador, e manifestações motoras, generalizadas^a, tônica^b, clônica^c, tonico-clônica^d ou atônica^{e, f}.
- **Nível 2 de certeza:** história de inconsciência e manifestações motoras, generalizadas^a, tônica^b, clônica^c, tonico-clônica^d ou atônica^{e, f}.
- **Nível 3 de certeza:** história de inconsciência e outras manifestações motoras generalizadas.

Notas:

- a. Manifestações motoras generalizadas: bilateral e envolvimento de mais de um grupo muscular.
- b. Tônica: contração muscular sustentada com duração de segundos a minutos.
- c. Clônica: contração involuntária, súbita e muito breve de um mesmo grupo muscular, repetitiva em uma frequência regular de duas a três contrações por segundo.
- d. Tônico-clônica: sequência de uma fase tônica seguida por uma clônica.
- e. Perda súbita do tônus postural, frequentemente precedido por um movimento involuntário e precipitado por hiperventilação.
- f. Na ausência de episódio hipotônico hiporresponsivo, síncope e mioclonias.

Atenção: É importante e imprescindível na investigação do caso:

- A descrição da vacina (nome, lote, fabricante, diluentes etc.).
- A história clínica detalhada do episódio convulsivo, incluindo a temperatura corporal, estado de sonolência após o episódio e evolução clínica do caso.
- Data do início: momento das primeiras observações ou sintomas após o dia da vacinação.
- Atenção aos antecedentes clínicos do vacinado: se portador de diagnóstico prévio de doença clínica ou neurológica, uso de medicamentos ou episódios convulsivos em vacinações anteriores.
- Atenção especial ao diagnóstico diferencial entre as crises convulsivas generalizadas e síncope ou mioclonias:
 - Síncope é a perda transitória da consciência e do tônus postural causada pela diminuição do fluxo sanguíneo no cérebro.
 - Mioclonias são movimentos involuntários súbitos, de curta duração, semelhantes a choques, causados por contrações musculares ou inibições de contração, podendo ser restritas a um grupo de fibras musculares, envolvem todo o músculo ou um grupo deles.

23.3.4 Encefalite, mielite e encefalomielite aguda disseminada (Adem)**23.3.4.1 Encefalite**

Encefalite é um termo utilizado quando há inflamação no parênquima cerebral (encéfalo). Nesta situação, um fator externo (infeccioso, tóxico, imunológico ou traumático) causa um processo inflamatório no tecido nervoso, com acúmulo de células de defesa (leucócitos), edema e, em casos mais extremos, a morte das células nervosas (neurônios e células da glia).

As encefalites podem ser causadas por agentes infecciosos como vírus (herpes, coxsackie, rubéola, sarampo, entre outros), por bactérias (pneumococo, meningococo etc.), por fungos (histoplasma e paracoco principalmente), por protozoários (toxoplasma e cisticercose), por agentes imunológicos (doenças autoimunes) e, também, por agentes físicos (radiações ionizantes e traumatismos).

Quando uma pessoa apresenta uma inflamação no sistema nervoso central, os principais sintomas são: alteração de consciência (alterações de personalidade, irritabilidade, sonolência, torpor ou coma), alterações motoras relacionadas com a área afetada (perda de movimentos, incoordenação motora ou movimentos anormais) e crises convulsivas.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na presença desses sintomas clínicos, mas requer a confirmação da inflamação no sistema nervoso central, obtida por meio dos seguintes exames complementares:

- Líquido cefalorraquidiano (LCR): A elevação da celularidade (pleocitose) é o melhor achado de exame complementar indicativo de inflamação do sistema nervoso. Os valores normais de celularidade devem ser considerados de acordo com cada faixa etária. Em adultos e crianças com idade maior que 2 meses, a celularidade normal deve ser inferior a 5 células/ μ L. Em crianças com menos de 2 meses de idade, o ponto de corte é de 15 células/ μ L. Além da celularidade, a dosagem de proteína também auxilia na determinação da intensidade da inflamação e ajuda no diagnóstico etiológico: encefalites autoimunes e bacterianas costumam apresentar níveis elevados de proteína no LCR.
- Exames de neuroimagem como a tomografia computadorizada (TC) e, em especial, a ressonância magnética do crânio (RNM) podem indicar a presença de áreas de inflamação e de edema cerebral.
- O eletroencefalograma (EEG) também pode ser útil, mas seu uso requer cautela e a interpretação de seus resultados (como critério para definição da presença de encefalite) deve ser feita por profissional especializado e treinado.

A **definição dos casos** baseia-se em níveis de certeza de diagnóstico, conforme descrito abaixo:

- **Nível 1 de certeza diagnóstica:** Demonstração de inflamação aguda do parênquima do sistema nervoso central (+/- meninges) por histopatologia.
 - **Nível 2 de certeza diagnóstica:**
 - a. Presença de encefalopatia (por exemplo, nível de consciência deprimida ou alterada, letargia ou alteração da personalidade durando mais de 24 horas); e
 - b. **Um ou mais** dos seguintes:
 1. Resposta ao ambiente diminuída ou ausente, definida pela resposta a barulho alto ou a estímulos dolorosos.
 2. Contato ocular diminuído ou ausente.
 3. Resposta a estímulos externos inconsistentes ou ausentes.
 4. Dificuldade para despertar.
 5. Convulsão relacionada à perda de consciência (1).
 - c. **Ou** sinais focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo **um ou mais** dos seguintes:
 1. Sinais corticais focais (incluindo, mas não limitados à: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical).
 2. Anormalidade(s) de nervos cranianos.
 3. Defeito(s) de campos visuais.
 4. Presença de reflexos primitivos (sinal de Babinski, reflexo glabellar, reflexo de sucção).
 5. Fraqueza motora (ou difusa ou focal; mais frequentemente focal).
 6. Anormalidades sensoriais (positivas ou negativas; nível sensorial).
 7. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo ou hiperreflexia, reflexos assimétricos).
 8. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar.
- E (para ambas as possibilidades):
- d. **Dois ou mais** dos achados abaixo:
 1. Febre (temperatura acima de 38°C).
 2. LCR: pleocitose (>5 leucócitos/mm³ em crianças com mais de 2 meses de idade; >15 leucócitos/mm em crianças com menos de 2 meses de idade).
 3. Achados EEG consistentes com encefalite.
 4. Neuroimagem consistente com encefalite.
- **Nível 3 de certeza diagnóstica: nível 2 (a, b, c) e**
 - e. **Um** dos seguintes indicadores de inflamação do SNC:
 1. Febre (temperatura >38°C).
 2. LCR: pleocitose (>5 leucócitos/mm³ em crianças com mais de 2 meses de idade; >15 leucócitos/mm³ em crianças com menos de 2 meses de idade).
 3. Achados EEG consistentes com encefalite.
 4. Neuroimagem consistente com encefalite.
 - **Nível 3A de certeza diagnóstica:** presença de informações insuficientes para se definir o caso como encefalite aguda ou Adem, sendo, portanto, **inclassificável**.

Atenção. Critério de exclusão para os níveis 2 ou 3 de certeza diagnóstica:

- A confirmação de outro diagnóstico etiológico.

23.3.4.2 Mielite

A mielite é a inflamação do parênquima da medula espinhal e, tal como discutida na encefalite, tem múltiplas causas, e talvez a principal diferença clínica entre elas seja o fato de que a segunda não apresenta sintomas de disfunção do córtex cerebral, como alterações comportamentais, coma, sonolência, torpor ou crises convulsivas.

As principais alterações clínicas encontradas em pacientes com mielite são os sintomas motores e sensitivos que se relacionam diretamente com a porção da medula que está afetada. O nível sensitivo, isto é, o local onde se encontra a alteração de sensibilidade, relaciona-se diretamente com o nível da lesão na medula. Pessoas com lesões na medula cervical apresentam perda dos movimentos e da sensibilidade em membros superiores e inferiores; já pacientes com lesões na medula torácica e lombar apresentam perda dos movimentos e da sensibilidade nos membros inferiores. Com frequência, pacientes com mielite apresentam retenção urinária e fecal em virtude dos problemas de inervação da bexiga e do reto.

Diagnóstico

Para o diagnóstico desta condição, também é preciso confirmar a presença de inflamação no tecido nervoso.

Para isso, usamos os mesmos métodos empregados nos casos de encefalite: exame de LCR e neuroimagem.

- A elevação da celularidade no LCR (pleocitose) é o melhor achado de exame complementar indicativo de inflamação do sistema nervoso. Os valores normais de celularidade devem ser considerados de acordo com cada faixa etária. Em adultos e crianças com idade maior que 2 meses, a celularidade normal deve ser inferior a 5 células/ μL . Em crianças com menos de 2 meses de idade, o ponto de corte é de 15 células/ μL . Além da celularidade, a dosagem de proteína também auxilia na determinação da intensidade da inflamação e ajuda no diagnóstico etiológico: encefalites autoimunes e bacterianas costumam apresentar níveis elevados de proteína no LCR.
- Ressonância magnética da coluna (RNM), pode indicar a presença de áreas de inflamação e de edema da medula espinhal.

A **definição dos casos** baseia-se em níveis de certeza de diagnóstico, conforme abaixo:

- **Nível 1 de certeza diagnóstica:** Demonstração de inflamação aguda da medula espinhal (+/- meninges) por histopatologia.
- **Nível 2 de certeza diagnóstica:**
 - a. Mielopatia (desenvolvimento de disfunção sensorial, motora, ou autonômica atribuível à medula, incluindo fraqueza de neurônio motor superior e/ou inferior, nível sensorial, disfunção intestinal ou de bexiga, disfunção erétil) e
 - b. **Dois ou mais** dos seguintes indicadores, sugestivos de inflamação da medula:
 1. Febre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$).
 2. Pleocitose do LCR (>5 leucócitos/ mm^3 em crianças maiores de 2 meses de idade; >15 leucócitos/ mm^3 em crianças menores de 2 meses de idade).
 3. Achados de neuroimagem demonstrando inflamação aguda (+/- meninges), ou desmielinização da medula.

- **Nível 3 de certeza diagnóstica:** nível 2a e
 - c. Um dos seguintes indicadores, sugestivos de inflamação da medula:
 1. Febre (temperatura >38°C).
 2. Pleocitose do LCR (>5 leucócitos/mm³ em crianças maiores de 2 meses de idade; >15 leucócitos/mm³ em crianças menores de 2 meses de idade).
 3. Achados de neuroimagem demonstrando inflamação aguda (+/- meninges), ou desmielinização da medula.

Atenção:

- **Critério de exclusão** para os níveis 2 ou 3 de certeza diagnóstica é a **confirmação de outro diagnóstico etiológico**.
- **Casos que preenchem os critérios para encefalite e mielite em qualquer categoria devem ser classificados como encefalomielite.**

23.3.4.3 Encefalomielite aguda disseminada (Adem)

A Adem é uma síndrome de inflamação cerebral e/ou da medula espinhal, desmielinizante que ocorre em associação temporal com estímulos imunológicos, tais como infecção ou imunização. Em geral, a Adem diferencia-se de uma encefalite aguda porque há predomínio de lesões desmielinizantes e há associação temporal reconhecível com um estímulo imunogênico desencadeador.

Entre estes estimuladores do sistema imunológico, estão várias infecções virais como sarampo, caxumba, rubéola, varicela-zóster, vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes simples, hepatite A e vírus coxsackie.

As taxas de incidência variam de um caso para cada grupo de mil pessoas que apresentam sarampo e varicela e de um de caso para cada grupo de 5 mil pessoas com rubéola. Além disso, algumas imunizações foram relacionadas temporalmente com Adem, entre elas estão a encefalite japonesa, a febre amarela, o sarampo, a *influenza*, a varíola, o antraz e outras. Contudo, a única relação epidemiológica e patologicamente comprovada foi com a vacina raiva do tipo Semple (não utilizada no Brasil).

Diagnóstico

A demonstração de áreas de desmielinização esparsas, focais ou multifocais (disseminadas) na substância branca cerebral, subcortical, cortical profunda e na medula espinhal por meio da ressonância magnética é fundamental.

A maioria das características e sintomas clínicos de encefalite pode ser encontrada nas pessoas com Adem e estas duas condições, por vezes, são difíceis de ser distinguidas somente em bases clínicas, particularmente nas fases iniciais da doença. Ambas apresentam quadro de encefalopatia aguda, déficits neurológicos focais e a presença de inflamação do SNC. O que permite discernir uma da outra é a presença de **desmielinização aguda** na ressonância neuromagnética (RNM).

Além dos achados de neuroimagem, o LCR de pacientes com Adem costuma evidenciar uma elevação na proteína, com predomínio de IgG e celularidade preservada ou discretamente elevada.

Atenção:

Vale ainda ressaltar que a Adem pode ser parte de um espectro de doenças desmielinizantes do SNC, que inclui *esclerose múltipla, leucoencefalite hemorrágica aguda, mielite transversa, e neurite óptica*.

A **definição dos casos** baseia-se em níveis de certeza de diagnóstico, conforme abaixo:

- **Nível 1 de certeza diagnóstica:**
 - a. Demonstração de áreas de desmielinização difusas ou multifocais por histopatologia, **ou**
 - b. Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo **um ou mais** dos seguintes:
 1. Encefalopatia (veja definição de caso de encefalite para especificação de encefalopatia).
 2. Sinais corticais focais (afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical).
 3. Anormalidade/anormalidades de nervos cranianos.
 4. Defeito/defeitos de campos visuais.
 5. Presença de reflexos primitivos (sinal de *Babinski*, reflexo glabellar, reflexo de sucção).
 6. Fraqueza motora (difusa ou focal; mais frequentemente focal).
 7. Anormalidades sensoriais (ou positivas ou negativas; nível de sensorio).
 8. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo ou hiperreflexia, assimetria de reflexos) ou
 9. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar e
 - c. Achados de imagem de RNM mostrando lesões de substâncias brancas, difusas ou multifocais ponderadas em T2, ponderadas por difusão, ou FLAIR (*fluid - attenuated inversion recovery*) (intensificação por gadolínio em sequências T1) e
 - d. Padrão monofásico da doença (isto é, **ausência** de recaída dentro de um **mínimo** de três meses após o momento mais crítico).

- **Nível 2 de certeza diagnóstica:**
 - a. Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo **um ou mais** dos seguintes:
 1. Encefalopatia (veja definição de caso de encefalite para especificação de encefalopatia).
 2. Sinais corticais focais (incluindo, mas não limitada a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical).
 3. Anormalidade/anormalidades de nervos cranianos.
 4. Defeito/defeitos de campos visuais.
 5. Presença de reflexos primitivos (sinal de *Babinski*, reflexo glabellar, reflexo de sucção).
 6. Fraqueza motora (difusa ou focal, mais frequentemente focal).
 7. Anormalidades sensoriais (ou positivas ou negativas; nível de sensorio).
 8. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo ou hiperreflexia, assimetria de reflexos) ou
 9. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar.
 - b. Achados de imagem de ressonância magnética (RNM) mostrando lesões na substância branca, difusas ou multifocais ponderadas em T2, ponderadas por difusão, ou FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) (+/- intensificação por gadolínio em sequências T1) e
 - c. Tempo insuficiente de acompanhamento para documentar ausência de recaída no período de menos de três meses após nadir sintomático).

- **Nível 3 de certeza diagnóstica:**
 - a. Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo **um ou mais** dos seguintes:
 1. Encefalopatia (veja definição de caso).
 2. Sinais corticais focais (incluindo, mas não limitada a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical).
 3. Anormalidade/anormalidades de nervos cranianos.
 4. Defeito(s) de campo(s) visual(is).

5. Presença de reflexos primitivos (sinal de Babinski, reflexo glabellar, reflexo de fochinar/sugar).
6. Fraqueza motora (ou difusa ou focal; mais frequentemente focal).
7. Anormalidades sensoriais (ou positivas ou negativas, nível de sensorio).
8. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo ou hiperreflexia, assimetria de reflexos) ou
9. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar.

- **Nível 3A:** A informação disponível é insuficiente para distinguir entre encefalite aguda ou Adem, portanto, é **inclassificável**.

Atenção! Critérios de exclusão para todos os níveis de certeza diagnóstica:

- Presença de *diagnóstico alternativo* claro de infecção aguda ou outro diagnóstico para a doença.
- *Recorrência* ou *recaída de doença* em qualquer ponto após um período de três meses de melhora clínica desde o nadir sintomático ou
- Se conhecidos, achados de ressonância neuromagnética ou histopatológicos *inconsistentes* com o diagnóstico de Adem.

23.3.5 Encefalopatia

Encefalopatia é um termo genérico que, em essência, significa **doença do encéfalo**. Usamos essa denominação quando uma pessoa apresenta conjunto de sinais e de sintomas decorrentes de uma disfunção cerebral.

Existem várias condições que podem causar encefalopatia: doenças infecciosas (encefalites virais, meningoencefalite bacteriana), doenças desmielinizantes (Adem), doenças genéticas (erros inatos do metabolismo), distúrbios metabólicos (insuficiência renal ou hepática), insultos hipóxico isquêmicos ao cérebro, hipertensão arterial, colagenoses, malformações cerebrais, neoplasias e quaisquer outras condições que causem dano ao tecido cerebral.

Os pacientes com encefalopatia apresentam sintomas que podem ser agrupados em três grandes grupos:

- Sintomas envolvendo a consciência: englobam desde manifestações psiquiátricas (alucinações, distúrbios de personalidade e agitação psicomotora) até alterações do sensorio (sonolência, torpor e coma).
- Sintomas de localização: relacionam-se diretamente com a(s) área(s) afetada(s) do cérebro. Em geral esses sintomas são de natureza motora ou sensitiva e variam desde a perda localizada de movimento em um determinado membro ou dimídio corporal, a paralisia de nervos cranianos, até a presença de incoordenação motora (ou ataxia) ou de movimentos involuntários (como coreia, atetose, distonia ou mioclonia).
- Sintomas de irritação do córtex: neste grupo se encontram as crises convulsivas. Em geral, quando os neurônios do córtex são afetados por algum agente agressor, eles causam impulsos e potenciais elétricos anômalos que resultam em fenômenos convulsivos ou epiléticos. As crises podem ser de qualquer tipo (focais ou generalizadas), mas geralmente a ocorrência de crises focais também é considerada como sinal de localização.

Diagnóstico

O diagnóstico desta condição é **essencialmente clínico** e deve ser considerado quando o paciente apresenta **um ou mais dos sintomas** descritos acima. A realização de exames complementares como LCR, RNM, TC e EEG deve ser indicada caso a caso e tem como principal objetivo o diagnóstico da causa da encefalopatia.

23.3.6 Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)

O EHH é caracterizado pelo início súbito da *tríade*:

- Diminuição do tônus muscular.
- Hiporresponsividade (responsividade menor que a habitual a estímulos verbais ou outros estímulos sensoriais) ou ausência de resposta a estímulos e
- Alteração na cor da pele (palidez ou cianose).

Tem sido referido por vários termos incluindo “choque”, “síndrome semelhante ao choque”, “colapso” e “reação de colapso”.

A ocorrência de EHH tem sido relatada após imunização com as vacinas difteria, tétano, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatite B entre outras. Entretanto, a maioria dos episódios ocorreu após a administração de vacinas com o componente pertússis e foram relacionados mais frequentemente com as vacinas de células inteiras que com as vacinas acelulares. Também tem sido observado mais frequentemente durante a série primária de imunizações, principalmente após a primeira dose. As taxas relatadas após vacinas combinadas celulares e acelulares, incluindo o componente pertússis, podem variar de 21 a 71 episódios e 7 a 36 episódios por 100 mil doses, respectivamente.

A mediana de tempo para início dos sinais após imunização é de 3 a 4 horas, mas varia de imediatamente a 48 horas após a imunização e a duração dessa tríade de sinais é, geralmente de 6 a 30 minutos. Raramente os pais podem relatar uma duração maior que essa. Febre em associação com EHH é relatada em até um terço dos casos.

A patogenia do EHH é desconhecida e tem sido mal estudada em virtude das limitações de investigação, sendo condição rara e que resulta em sinais transitórios. É provável que seja multifatorial e resulte de fatores idiossincrásicos à criança ou inerentes às vacinas.

A maioria dos casos é relatada em crianças com menos de 2 anos de idade. Não há dados que sugiram que o EHH não possa ocorrer em indivíduos de maior idade.

A definição dos casos baseia-se necessariamente na presença da tríade de sintomas, mas em algumas situações o EHH pode ser classificado segundo a causalidade em níveis de certeza diagnóstica, conforme abaixo:

- **Nível 1 de certeza:** início súbito da hipotonia (diminuição do tônus muscular); hiporresponsividade (responsividade menor que a habitual a estímulos verbais ou outros estímulos sensoriais) ou ausência de resposta a estímulos; e alteração na cor da pele (palidez ou cianose).
- **Nível 2 de certeza:** início súbito da hiporresponsividade (responsividade menor que a habitual a estímulos verbais ou outros estímulos sensoriais) ou ausência de resposta a estímulos; alteração na cor da pele (palidez ou cianose); e tônus muscular desconhecido.
- **Nível 3 de certeza:** início súbito da hiporresponsividade (responsividade menor que a habitual a estímulos verbais ou outros estímulos sensoriais) ou ausência de resposta a estímulos; alteração na cor da pele (palidez ou cianose); e tônus muscular normal **ou** hipotonia; palidez ou cianose e nível de resposta a estímulos desconhecidos.

Quadro 9 – EHH: níveis de evidência diagnóstica

Nível de evidência	Tônus	Responsividade	Cor da pele
Nível 1	Hipotonia	Diminuída ou ausente	Palidez ou cianose
Nível 2	Desconhecido	Diminuída ou ausente	Palidez ou cianose
	Hipotonia	Diminuída ou ausente	Desconhecida
Nível 3		Diminuída ou ausente	Palidez ou cianose
		Desconhecida	Palidez ou cianose

Fonte: Brighton Collaboration Working Group. Standardized Cases Definition.

Atenção especial deve ser dada na **diferenciação** entre EHH e:

- **Síncope:** refere-se à alteração transitória da consciência acompanhada por perda do tônus postural causada pela diminuição do fluxo sanguíneo ao cérebro. É uma das causas mais comuns de perda parcial ou total da consciência e, embora, em geral, seja um distúrbio benigno, quase um terço das pessoas que a apresentam sofrem lesões, como fraturas no quadril ou nos membros.
- **Síncope vasovagal:** é o tipo de síncope mais frequente em adolescentes e adultos jovens, sendo particularmente comum em pessoas com alguma labilidade emocional. Geralmente há algum estímulo desencadeante como dor intensa, expectativa de dor ou um choque emocional súbito. Vários estados de fundo como jejum, aposentos quentes e superlotados, ficar de pé por muito tempo e fadiga podem aumentar a probabilidade de ocorrer a síncope.
- **Convulsão atônica:** pode se apresentar com semelhantes características clínicas, mas é caracterizada por inconsciência (diferente de hiporresponsividade), perda súbita de tônus em músculos posturais, ausência de palidez ou cianose.
- **Intoxicação exógena:** pode apresentar-se clinicamente como EHH e deve ser descartada por meio de investigações clínicas e laboratoriais apropriadas. Se uma intoxicação explica os sinais e sintomas da criança, esse evento **não** deve ser relatado como EHH.
- **Outros quadros clínicos:** broncoaspiração, refluxo gastroesofágico, apneia etc.

23.3.7 Febre

É definida como uma elevação da temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. É uma resposta fisiológica à administração de antígenos, com produção de citocinas inflamatórias que atuam no hipotálamo, com liberação de prostaglandinas e elevação da temperatura. Está associada à resposta imunológica.

Atenção à presença de sinais/sintomas/doenças concomitantes ao uso de medicamentos.

23.3.8 Invaginação intestinal

Invaginação é uma das mais comuns causas de abdome agudo na infância, sendo a causa mais comum de obstrução intestinal em lactentes e em crianças pequenas. Consiste em uma invaginação do intestino proximal para dentro da luz intestinal distal. A porção invaginada é denominada “intussuscepto” e o intestino que o recebe é denominado “intussusceptiente”. Sua frequência é variável, com incidência de 1,5 a 4,3 casos para mil recém-nascidos. Sessenta por cento dos casos ocorrem durante o 1º ano de vida e 90% ocorrem até o final do 2º ano de vida.

Atenção:

A tríade clássica: dor abdominal em cólica, fezes em “geleia de framboesa” (ou hematoquezia) e massa abdominal palpável está presente em menos de 50% das crianças com invaginação, enquanto 20% dos pacientes podem não apresentar dor.

A dor abdominal é caracterizada pelo choro da criança e pela flexão das pernas em direção ao abdome. Os paroxismos de dor costumam acompanhar-se de esforços para defecar e as fezes em “geleia de framboesa”, de modo geral, aparecem nas primeiras 24 horas, mas em raras ocasiões surgem até dois dias após o início do quadro. Ao exame físico, o sinal mais consistente é a presença de massa palpável, de aspecto tubular, no quadrante superior direito do abdome, podendo ser subcostal. Esta pode ser maldefinida e de consistência amolecida.

Para a definição dos casos devem ser considerados alguns critérios:

a. Critérios maiores:

1. Evidências de obstrução intestinal:

- história de vômitos biliosos; e
- exame clínico com achados de distensão abdominal e diminuição ou ausência de ruídos hidroaéreos; ou
- RX simples do abdome mostrando a presença de níveis líquidos e distensão de alças intestinais.

2. Características da invaginação intestinal. Presença de um ou mais dos seguintes:

- massa abdominal;
- massa retal;
- prolapso intestinal;
- RX simples do abdome mostrando a presença de invaginação (visível) ou massa em partes moles;
- ultrassom de abdome mostrando a presença de invaginação (visível) ou massa em partes moles;
- tomografia computadorizada do abdome mostrando a presença de invaginação (visível) ou massa (“tumoração”) em partes moles.

3. Evidência de comprometimento vascular ou congestão venosa:

- sangramento retal; ou
- fezes sanguinolentas (aspecto de “geleia de framboesa”); ou
- presença de sangue ao toque retal.

b. Critérios menores:

1. Fatores predisponentes: idade menor que 1 ano e sexo masculino.
2. Dor abdominal.
3. Vômitos.
4. Letargia.
5. Palidez.
6. Choque hipovolêmico.
7. RX simples de abdome mostrando distribuição anormal de gases, porém inespecífica.

Observações:

- Se um dos critérios maiores for a presença de fezes diarreicas com sangue, deve ser considerada a possibilidade de causas infecciosas: *E. coli*, shigella, amebíase.
- Em caso de vômitos biliosos, considerar somente como um sinal maior.

- Letargia e palidez ocorrem intermitentemente em associação com espasmos agudos de dores abdominais. Em pacientes com invaginação severa ou prolongada, podem ser manifestações de agravamento no sistema cardiovascular e iminente choque hipovolêmico.
- Sinais radiológicos: o mais comum é uma massa de partes moles frequentemente observadas no quadrante superior direito, obscurecendo o contorno hepático adjacente. A radiografia simples é normal em 25% dos casos. Portanto, deve-se enfatizar que radiografia simples normal **não** exclui este diagnóstico.

c. Outros critérios para o diagnóstico:

- **Crítérios clínicos:** ver critérios maiores e menores.
- **Crítérios cirúrgicos:** Achado de invaginação em ato cirúrgico.
- **Crítérios radiológicos:**
 - Enema (com contraste líquido – bário ou gasoso).
 - Sinais clássicos são o sinal do “menisco” e o sinal da “mola espiralada” ou “em espiral”. O sinal do “menisco” no enema baritado é análogo ao visto nas radiografias simples e é produzido pelo ápice arredondado do intussuscepto projetando-se na coluna do meio de contraste baritado, que assume configuração em crescente ou
 - Ultrassonografia de abdome (US): método de eleição de diagnóstico por imagem.
 - Descrição do produto do sinal do “alvo/rosquinha” e o sinal do “pseudorrim” (sinais não patognomônicos de invaginação podendo ser observados em outras condições, tais como espessamento inflamatório/edematoso da parede intestinal, hematoma, enterocolite, vólculo e até mesmo impactação fecal no colón). Outros aspectos característicos descritos. Estes incluem o sinal dos “anéis concêntricos múltiplos” e o sinal do “crescente” (obtidos em tomadas axiais), bem como o sinal do “sanduíche” e o sinal do “garfo” (obtidos em planos longitudinais).
 - Tomografia computadorizada: os achados tomográficos são: massa com densidade de partes moles (complexo intussuscepto-intussusceptiente); área de densidade adiposa excêntrica dentro da massa, principalmente se em contiguidade com a gordura mesenterial; vasos mesentéricos no interior da lesão e uma orla de contraste oral ou gás margeando o intussuscepto. Estes achados de TC correlacionam-se os descritos na US. Quando evidenciada em imagem perpendicular ao seu eixo longitudinal, forma um padrão em alvo e aparecerá com padrão em pseudorrim, quando observada em imagens paralelas a este eixo.

> Critérios de autópsia: achado de invaginação *post mortem* em autópsia.

Definição de caso segundo o nível de certeza de diagnóstico:

- **Nível 1 de certeza:** Presença de critério cirúrgico **e/ou** critério radiológico **e/ou** critério de autópsia.
- **Nível 2 de certeza:** Critérios clínicos: presença de dois critérios maiores; **ou**
- Presença de um critério maior **e** três critérios menores.
- **Nível 3 de certeza:** presença de quatro ou mais critérios clínicos menores.

Atenção:

Para qualquer nível de diagnóstico de certeza: ausência de diagnóstico de outras causas de obstrução intestinal ou isquemia intestinal em atos cirúrgicos (tais como, volvos ou estenose pilórica congênita).

Nota: É importante e imprescindível na investigação do caso:

- Data do início: momento das primeiras observações ou sintomas após o dia da vacinação.
- Descrição do produto do histórico vacinal prévio do vacinado.
- Especial atenção ao estado de saúde prévio do indivíduo vacinado.
- Atenção aos antecedentes clínicos do vacinado: se portador de diagnóstico prévio de condições predisponentes, tais como má-formações intestinais congênitas; pólipos intestinais, divertículo de Meckel, fibrose cística, doença de Hirschsprung, cirurgias abdominais prévias, entre outras.
- Atenção à presença de sinais/sintomas/doenças, uso de medicamentos concomitantes.

23.3.9 Meningite asséptica (MA)

A meningite é uma síndrome causada pela inflamação das meninges, um conjunto de membranas que envolve todo o sistema nervoso central com a finalidade de proteção e nutrição. Os principais agentes causadores desta condição são os vírus (principalmente os Entoreovírus), mas também pode ser causada por outras etiologias, como o *Mycobacterium tuberculosis*, o *Treponema pallidum*, o *Mycoplasma*, fungos, protozoários e doenças autoimunes, entre outras.

Casos de meningite asséptica foram relatados após imunização com várias vacinas de vírus vivos atenuados, incluindo pólio oral, vacina combinada sarampo-caxumba-rubéola (SCR), varicela, febre amarela e varíola.

O início é geralmente agudo e o estado geral do paciente costuma ser preservado. Os principais sinais e sintomas são febre, cefaleia, vômito e rigidez de nuca, mas crianças com menos de 2 anos podem ter sintomas menos exuberantes.

O exame do líquor (LCR) tem papel fundamental no diagnóstico desses pacientes. O aumento na celularidade (acima de 5 células em adultos e crianças com mais de 2 meses; e maior que 15 células/ μL nas crianças com menos de 2 meses) com predomínio mononuclear é o principal achado. Além desta alteração, a glicose costuma estar normal e a proteína pode ter resultado normal ou estar levemente aumentada. O uso de antibióticos pode interferir no resultado do LCR e, nessa situação, o fato precisa ser relatado para que a análise possa ser realizada com maior confiabilidade.

Reservamos o termo MA apenas quando o paciente **não** apresenta **sinais de disfunção cerebral**. Nessa situação a notificação deve ser feita como um caso de **encefalite**.

A **definição dos casos** baseia-se em níveis de certeza de diagnóstico, conforme abaixo:

- **Nível 1 de certeza diagnóstica**
 - a. Evidência clínica de meningite aguda, como febre, cefaleia, vômitos, abaulamento de fontanela, rigidez de nuca ou outros sinais de irritação meníngea e
 - b. Pleocitose no LCR (>5 leucócitos/ mm^3 em adultos e crianças maiores de 2 meses de idade ou >15 leucócitos/ mm^3 em menores de 2 meses) e
 - c. Ausência de qualquer microrganismo na coloração do LCR pelo Gram e
 - d. Cultura bacteriana de rotina do LCR negativa, na ausência de tratamento com antibióticos antes da primeira coleta de amostra do LCR.

- **Nível 2 de certeza diagnóstica**
 - a. Evidência clínica de meningite aguda, como febre, cefaleia, vômitos, abaulamento de fontanela, rigidez de nuca ou outros sinais de irritação meníngea e
 - b. Pleocitose no LCR (>5 leucócitos/mm³ em adultos e crianças maiores de 2 meses de idade ou >15 leucócitos/mm³ em menores de 2 meses) e
 - c. Ausência de qualquer microrganismo na coloração do LCR pelo Gram e
 - d. **Não** foi obtida cultura do LCR **ou**
 - e. Cultura **negativa** na presença de tratamento com antibióticos antes da obtenção da primeira amostra do LCR.

- **Nível 3 de certeza diagnóstica:** Não se aplica.

Atenção:

Se o caso preenche os critérios diagnósticos de MA e encefalite, deverá ser notificado somente como encefalite.

23.3.10 Narcolepsia

Narcolepsia é um distúrbio neurológico do sono primariamente caracterizado pela presença de:

- Sonolência diurna excessiva.
- Cataplexia: é um sintoma patognomônico e caracterizado por um breve episódio de paralisia ou fraqueza dos músculos voluntários, sem alteração da consciência e precipitado por emoções fortes; a mais comum é o riso, mas outras emoções como a raiva, a surpresa, o medo e a expectativa, também podem ser desencadeantes.

Outros sintomas que podem ser encontrados nesses pacientes são:

- Alucinações hipnagógicas (experiências semelhantes às dos sonhos que ocorrem durante a transição entre a vigília e o sono).
- Paralisia do sono (episódios de incapacidade de se mover durante o início do sono ou ao acordar, com duração de alguns segundos ou minutos).
- Sono noturno fragmentado.
- Diminuição da capacidade de atenção.
- Outros sintomas tais como obesidade, ansiedade, distúrbios cognitivos e emocionais, problemas de comportamento e puberdade precoce em crianças.

Diagnóstico

É baseado nos aspectos clínicos. No entanto, particularmente, quando a cataplexia está ausente, o diagnóstico deve ser apoiado por polissonografia, pelo teste de latências múltiplas e/ou pela dosagem do neuropeptídeo hipocretina-1 (também chamado de orexina A) no líquido cefalorraquidiano (LCR), obtido por punção lombar.

Em geral, níveis muito baixos ou indetectáveis de hipocretina-1 (<110 pg/ml) é o achado mais específico, inclusive nos casos em que há cataplexia e em mais de 90% dos casos ambíguos, o que torna este neuropeptídeo um bom biomarcador para o diagnóstico. Nos casos sem cataplexia é muito menos sensível, com apenas 20% dos casos com deficiência de hipocretina-1. Pessoas com níveis intermediários (entre 110 e 200 pg/ml) nem sempre sofrem de narcolepsia, pois estes achados também

podem ser observados em outras condições neurológicas tais como tumores, infecções agudas, traumatismo craniano e síndromes genéticas.

A dosagem de hipocretina-1 no LCR é a mais precisa ferramenta de diagnóstico de narcolepsia com cataplexia disponível.

Os exames neurofisiológicos são a polissonografia seguida pelo Teste de Latências Múltiplas do Sono (TLMS), que tipicamente mostra latência média do sono inferior ou igual a 8 minutos (adultos) ou 12 minutos (crianças e adolescentes) e dois ou mais episódios de sono REM (Rapid Eye Movement). Com tais linhas de corte, a sensibilidade do TMLS é 94,5%, porém a especificidade é de apenas 73,3%.

A narcolepsia com cataplexia tem uma prevalência estimada de 2 a 5 por 10 mil pessoas e uma incidência média de 7,4 por milhão de pessoas, por ano. Mais de 50% dos casos podem ter início antes dos 18 anos de idade. Tem sido descrita incidência bimodal, com um pico aos 15 anos de idade (faixa 10 a 19 anos) e outro em torno de 35 anos. O início da doença pode ser insidioso (ao longo dos anos) ou agudo (em semanas ou dias). A forma aguda é mais frequentemente relatada em crianças, em especial nos casos de narcolepsia com cataplexia em pessoas com elevado índice de massa corporal (IMC) no início dos sintomas. Em 5% a 8% dos pacientes a cataplexia desenvolve-se como um sintoma inicial, geralmente com sonolência excessiva diurna ou, em média, seis anos após o início da sonolência. Diferenças sexuais significativas não foram observadas, apesar de uma ligeira predominância do sexo masculino ter sido relatada.

Tal como acontece com muitas outras doenças raras, a narcolepsia é muitas vezes negligenciada ou mal diagnosticada, levando a uma média estimada de demora no diagnóstico de cerca de oito anos depois do aparecimento dos sintomas clínicos. O atraso entre a sonolência diurna excessiva e o início da cataplexia pode contribuir para esta demora. Na prática clínica, o reconhecimento dos casos na infância está aumentando, talvez por causa de um melhor conhecimento da doença na população em geral e na comunidade médica.

O reconhecimento da doença em crianças é particularmente difícil, devido a uma maior necessidade de sono durante o dia ser considerada normal, pelo fato de a cataplexia em crianças apresentar-se, por vezes, de forma atípica e por não existirem critérios de diagnóstico pediátrico.

23.3.11 Possível relação entre a narcolepsia e a vacinação contra a *influenza* pandêmica (H1N1) – 2009

Em 2010, um aumento de novos casos de narcolepsia foi relatado na Suécia (34 casos), Finlândia (30), França (10), Noruega (6) e Portugal (1) entre crianças e adolescentes, após imunização com a vacina *influenza* pandêmica (H1N1) 2009 (Pandemrix[®]). Relatos de narcolepsia após vacinação ou infecção pelo H1N1 também surgiram.

Para a definição de caso foi desenvolvido um guia para diagnóstico, coleta de dados, análise e classificação dos casos. Raramente um caso suspeito não poderá ser classificado de acordo com os níveis abaixo.

Nessas circunstâncias, o comitê de análise de eventos adversos pós-vacinação, avaliará os dados clínicos e decidirá se o caso pode ser classificado como narcolepsia e em qual nível de certeza diagnóstica.

- **Nível 1 de certeza diagnóstica:** presença de:
 - sonolência diurna excessiva⁵ **ou** suspeita de cataplexia e
 - deficiência de hipocretina-1 no liquor.
- **Nível 2 de certeza diagnóstica:** presença de:

⁵ Sonolência diurna excessiva: quatro a cinco cochilos no TLMS.

- sonolência diurna excessiva e
- suspeita de cataplexia e
- alteração do teste de múltiplas latências para o sono (TLMS) conforme os padrões recomendados para cada faixa etária.

- **Nível 3 de certeza diagnóstica:** presença de:
 - sonolência diurna excessiva e
 - alteração do TLMS conforme os padrões recomendados para cada faixa etária.
- **Para todos os níveis:**
 - Na **ausência** de outras desordens, verificar critérios de **exclusão**.

Legendas e definições:

1. Sonolência diurna excessiva

- a. **Definição em pessoas com idade igual ou superior a 16 anos.** Caracterizada por:
 - episódios involuntários de sonolência diurna e
 - acometimento diário por período de pelo menos um mês.
- b. **Definição em pessoas com idade inferior a 16 anos.** Caracterizada por:
 - aumento dos episódios de sonolência durante o dia e
 - acometimento diário por período de pelo menos um mês.

Nota: Geralmente esse sintoma está relacionado a uma sensação subjetiva de sonolência, à dificuldade de concentração e também pode se manifestar com irritabilidade ou hiperatividade.

2. Deficiência de hipocretina 1: é a concentração de hipocretina-1 abaixo de 110 pg/ml no LCR, medido por radioimunoensaio de Phoenix, de acordo com padrões de referência publicados por Stanford.

3. Cataplexia

- a. Definição em pessoas com idade igual ou superior a 16 anos:
 - > Instalação súbita, inesperada e anterior ao início do tratamento de todos os critérios abaixo:
 - > episódios de fraqueza muscular – parcial ou generalizado;
 - > consciência preservada;
 - > pelo menos duas crises precipitadas por fator emocional;
 - > maioria das crises com duração menor que 30 segundos **ou**
 - > episódios com arreflexia reversível documentada duração menor que 30 segundos e **não** classificáveis como convulsão parcial ou generalizada nem como desordens neuromusculares.
- b. **Definição em pessoas com idade inferior a 16 anos:** episódios que preenchem os critérios de adultos ou que apresentem os seguintes critérios:
 - **Cataplexia pediátrica.** Início súbito e inesperado dos seguintes sintomas:
 - > perda do tônus muscular (queda ao chão durante atividades rotineiras como caminhar ou correr), marcha de base alargada, queda de cabeça, envolvimento facial com face cataplética (ptose palpebral, abertura da boca, protusão de língua, fraqueza da musculatura facial), movimentos estereotipados, involuntários, semelhantes à coreia e

- > consciência preservada e
- > duração dos episódios de alguns segundos a muitos minutos (algumas vezes “em salva”).

Atenção: a cataplexia em crianças pode ser **desencadeada ou não** por fatores emocionais, tais como risos, gargalhadas, assistir a desenhos animados divertidos, ingestão de certos alimentos, jogos, *video games* etc. e não

- > convulsão parcial ou generalizada **ou**
- > desordens neuromusculares **ou**
- > outra explicação conhecida.

TMLS: de acordo com a Academia Americana de Medicina do Sono (AASM), uma latência média de sono inferior a 8 minutos nos adultos e 12 minutos em crianças menores de 16 anos de idade, com pelo menos 2 períodos de sono REM, são característicos de narcolepsia.

Exclusões

As seguintes condições deverão ser excluídas clínica e laboratorialmente, pois podem apresentar um ou mais sintomas da narcolepsia (principalmente sonolência excessiva diurna) ou constituírem uma comorbidade desta doença:

- Outras desordens do sono, de acordo os critérios do ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders):
 - > distúrbios respiratórios do sono;
 - > comportamentos induzidos por sono insuficiente;
 - > desordens do ritmo circadiano;
 - > hipersonia recorrente secundária a condições clínicas ou psiquiátricas;
 - > uso de sedativos e antidepressivos;
 - > lesões focais cerebrais confirmadas por exame clínico neurológico e/ou exames de imagens.

Nota: A abordagem clínica deverá ser realizada após o tratamento adequado das comorbidades para não se atribuir a estas como causa principal dos sintomas.

23.3.12 Neurite óptica (NO)

O termo neurite óptica (NO) ou papilite é utilizado para definir a presença de inflamação do nervo óptico. Esta é uma condição relativamente frequente, de natureza autoimune e que pode acometer um ou ambos os olhos.

Muitas vezes a NO é considerada idiopática, mas sua ocorrência está descrita em pacientes com esclerose múltipla, com algumas infecções sistêmicas (sífilis) e colagenoses. Algumas vacinas como a tríplice viral e *influenza* foram temporalmente relacionadas com a ocorrência dessa condição.

Os pacientes acometidos com NO apresentam redução progressiva da acuidade visual podendo, inclusive, evoluir para a cegueira. Outros sintomas visuais também são descritos, como visão borrada, escotomas e dor à movimentação ocular. O exame das pupilas pode mostrar uma lentificação das reações pupilares à luz e o exame de fundo de olho revela a presença de edema na papila afetada.

Diagnóstico

Além do diagnóstico **clínico** e dos exames oftalmológicos, a critério do médico assistente, os pacientes com NO são investigados com exame do LCR e RNM do sistema nervoso para avaliação de esclerose múltipla.

23.3.13 Paralisia facial

O termo paralisia facial é utilizado quando a pessoa apresenta uma paralisação dos músculos inervados pelo nervo facial, que é o **VII nervo craniano**.

Os pacientes acometidos por esta condição apresentam dificuldade na contração dos músculos em um lado da face e, conseqüentemente, um desvio da comissura labial para o lado sadio quando pedimos para que a pessoa sorria ou contraia os lábios. Os olhos também são afetados e a alteração pode ser vista quando pedimos para que o paciente feche os olhos. A pálpebra do lado afetado não se fecha completamente, expondo a conjuntiva e fazendo com que o paciente apresente o que se chama **Sinal de Bell**.

Quando o fechamento dos olhos **não** se encontra afetado, o paciente pode estar apresentando uma forma **central** de paralisia facial e deve ser referenciado imediatamente ao médico para investigação de outras causas.

A paralisia facial periférica é bastante frequente (23 casos para cada 100 mil pessoas) e, na maioria das vezes, sua causa é desconhecida. Algumas infecções (Varicela-zoster, Herpes vírus), processos expansivos com compressão do nervo facial (tumores de parótida e neurofibromas) e algumas vacinas (*influenza* e tríplice viral) foram relacionadas temporalmente com a ocorrência de paralisia facial.

A maioria dos pacientes com paralisia facial periférica apresenta boa evolução, com reversão completa dos sintomas. Apenas uma pequena parcela pode evoluir com a persistência dessas anormalidades.

Diagnóstico

O diagnóstico desta condição é essencialmente **clínico** e a solicitação de exames complementares deve ser indicada caso a caso, conforme orientação do médico assistente.

23.3.14 Polirradiculoneuropatias Inflamatórias – PRN

Incluem um grupo de doenças imunomediadas causadas por lesão ou disfunção envolvendo as raízes nervosas. O processo pode afetar principalmente a mielina e/ou axônios nervosos. Duas das formas desmielinizantes mais comuns são a polirradiculoneuropatia aguda inflamatória (SGB) e a polirradiculoneuropatia crônica inflamatória desmielinizante (CIDP).

23.3.14.1 Síndrome de Guillain-Barré – SGB

A SGB é caracterizada por uma inflamação desmielinizante dos nervos periféricos e das raízes nervosas, podendo acometer também os nervos cranianos. É uma das mais importantes causas de paralisia flácida aguda.

Caracteriza-se por manifestações em vários estágios de fraqueza muscular, alterações de sensibilidade, disfunções autonômicas, tais como falência respiratória por fraqueza da musculatura, instabilidade hemodinâmica e distúrbios cardíacos (labilidade pressórica, arritmias cardíacas e hipovolemia).

Apesar de sua etiologia e fisiopatologia serem pouco compreendidas, acredita-se que estimulação imune tenha participação importante em sua patogenia. Considera-se que algumas desordens resultem na produção de autoanticorpos que provocam reação cruzada com os epítomos dos nervos periféricos, ocasionando inflamação e destruição da mielina.

Cerca de dois terços dos casos de SGB ocorrem no período de alguns dias até semanas após alguma infecção, geralmente gastrointestinais ou do trato respiratório superior. Outras que parecem temporalmente relacionadas à síndrome incluem vírus *influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, HIV, vírus *Epstein-Barr*, citomegalovírus, *Helicobacter pylori* e hepatite B. Procedimentos cirúrgicos e alguns tumores malignos, como a doença de Hodgkin e alguns linfomas, também podem desencadear esta condição. Em situações raras, algumas vacinas de vírus vivos atenuados ou mortos podem anteceder a SGB.

A incidência de SGB na população em geral é de 0,6 a 4 casos por 100 mil habitantes ao ano e isoladamente, após pacientes vacinados, é de **0,07 a 0,46 casos por 100 mil habitantes** ao ano, ocorrendo **até 6 semanas após** a administração de uma vacina. Estudos prospectivos em países desenvolvidos estimam a incidência anual da SGB em 1 a 2 casos por 100 mil habitantes ao ano. Na Europa e na América do Norte é mais frequente em adultos e sua incidência aumenta com a idade. Outros estudos sugerem que os homens são mais afetados que as mulheres.

Manifestações clínicas

- Fraqueza muscular progressiva de distribuição geralmente simétrica e distal que evolui para diminuição ou perda dos movimentos de maneira ascendente com flacidez dos músculos.
- Perda dos reflexos profundos de início distal, bilateral e simétrico a partir das primeiras horas ou primeiros dias.
- Os sintomas sensitivos, por vezes, podem também estar presentes, tais como dor neurogênica (ou neuropática), queimação e parestesias (formigamento) no(s) membro(s) afetado(s). Pode haver ainda alteração da deglutição devido ao acometimento dos nervos cranianos IX, X e XII (relacionados à deglutição) e paralisia facial por acometimento do VII par craniano (que inerva os músculos da face), que pode ser bilateral.
- O comprometimento da musculatura respiratória eleva o risco de parada respiratória.
- Sinais de disfunção do sistema nervoso autônomo traduzido por variações da pressão arterial (pressão alta ou baixa), aumento da frequência ou arritmia cardíaca, transpiração, e, em alguns casos, alterações do controle vesical e intestinal também são relatados.
- Alteração dos movimentos dos olhos decorrentes de acometimento do III, IV e VI nervos cranianos e ataxia cerebelar (déficit de equilíbrio e incoordenação) associada à ptose palpebral (pálpebra caída) e perda dos reflexos.
- Assimetria importante da fraqueza muscular ou da perda de movimento, distúrbios graves de sensibilidade e disfunção vesical ou intestinal persistentes induzem a questionamentos a respeito deste diagnóstico, apesar de não excluí-lo.
- A doença progride por três ou quatro semanas até atingir um platô, cuja duração pode variar de semanas a meses. Após essa fase, o paciente entra na fase de recuperação, que pode durar anos. Geralmente, o máximo da recuperação da força muscular e dos reflexos acontece após 18 meses do início dos sintomas.

Atenção especial deve ser dada ao exame neurológico de crianças menores de 2 anos de idade, que devido à imaturidade do sistema nervoso, difere em vários aspectos do exame de um adulto. Sugere-se, portanto, que esses pacientes sejam avaliados, na medida do possível, por profissionais médicos treinados. Deve-se ainda considerar que a ocorrência da SGB em crianças abaixo de 6 meses de idade é muito rara.

Para o diagnóstico, alguns critérios devem ser observados:

1. Características obrigatórias:

- fraqueza progressiva em mais de um membro: bilateral, relativamente simétrica e de instalação aguda;
- diminuição ou perda de reflexos profundos; e
- alterações sugestivas em, pelo menos, um exame complementar (itens B2 e B3).

2. Características fortemente sugestivas de SGB:

a. Características clínicas:

- progressão em até quatro semanas;
- fraqueza em membros, relativamente simétrica;
- sintomas ou sinais sensitivos leves;
- envolvimento de nervos cranianos (facial, bulbares e oculomotores);
- disfunções autonômicas;
- ausência de febre no início dos sintomas neurológicos; e
- recuperação funcional, em cerca de 80% dos pacientes.

Variantes clínicas:

- febre no início da doença;
- dor e déficit sensitivo graves;
- progressão mais prolongada, de quatro a oito semanas;
- déficit residual permanente; e
- disfunção de esfíncter vesical.

b. **Características do líquido cefalorraquidiano (LCR):** apresenta **elevação importante da proteína com número de células normal ou próximo do normal** a partir da primeira ou da segunda semana de doença (dissociação citoalbuminológica). O LCR normal **não exclui** o diagnóstico quando este é feito na primeira semana. O aumento máximo de proteínas acontece de quatro a seis semanas após o início dos sintomas. Baseado nas evidências existentes, utiliza-se o número de células mononucleares menores que 50 células/mm³ como sugestivo para SGB. Em pessoas com infecções do sistema nervoso central (meningoencefalites), a proteína é elevada e o número de células também.

c. **Características eletrofisiológicas: a eletroneuromiografia (ENMG)⁶:** demonstra **diminuição da velocidade de condução nervosa** (sugestiva de desmielinização) podendo levar várias semanas para serem definidas. Diversas anormalidades podem ser observadas na ENMG dos pacientes com SGB. São elas:

- redução da velocidade de condução motora em dois ou mais nervos;
- bloqueio de condução do potencial na neurocondução motora ou dispersão temporal anormal em um ou mais nervos;
- prolongamento da latência motora distal em dois ou mais nervos;
- abolição ou aumento na latência da onda F.

3. Características que permitem *dúvidas* no diagnóstico:

- fraqueza nitidamente assimétrica e persistente;
- disfunção vesical ou intestinal persistentes após o início;

⁶ Exame que mede a atividade elétrica dos músculos e a velocidade de condução dos nervos.

- LCR com número de células superior a 50, com presença de leucócitos polimorfonucleares; e
- nível sensitivo bem definido ao exame neurológico.

4. Características que *excluem* o diagnóstico:

- evidências clínicas e/ou laboratoriais de polineuropatias tóxicas, infecciosas ou metabólicas;
- evidências clínicas e/ou laboratoriais de mielopatia (mielite transversa ou processo expansivo medular); e
- síndrome sensitiva pura.

5. Diagnósticos diferenciais mais significativos: existem muitas outras doenças que podem ocorrer em várias localizações no sistema nervoso central ou periférico que clinicamente se apresentam semelhantes à SGB como:

- meningite, encefalites do tronco cerebral, mielites, compressão medulares;
- poliomielite e outras viroses RNA, incluindo doença do Nilo Ocidental;
- polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica;
- doenças metabólicas (hipermagnesinemia, hipofosfatemia);
- saturnismo;
- porfiria aguda intermitente;
- intoxicações por organofosforados, hexacarbonados;
- botulismo;
- difteria;
- miastenia grave;
- polimiosite.

A **definição dos casos** baseia-se em níveis de certeza de diagnóstico, conforme abaixo:

- **Nível 1 de certeza diagnóstica:** presença de:
 - fraqueza/paralisia flácida dos membros, bilateral e relativamente simétrica, de início agudo, com ou sem envolvimento respiratório ou da musculatura inervada por nervos cranianos e
 - diminuição ou abolição de reflexos profundos nos membros afetados e
 - padrão monofásico da doença com início entre 12 horas e 28 dias, seguido por período de latência clínica, evoluindo para piora ou morte e
 - presença de dissociação citoalbuminológica no LCR – elevação dos níveis de proteínas com celularidade menor que 50 células/mm³ e
 - achados de ENMG compatíveis com a SGB e
 - ausência de outros diagnósticos de fraqueza/paralisia.
- **Nível 2 de certeza diagnóstica:** presença de:
 - fraqueza/paralisia flácida dos membros, bilateral e relativamente simétrica, de início agudo com ou sem envolvimento respiratório ou da musculatura inervada por nervos cranianos e
 - diminuição ou abolição de reflexos profundos nos membros afetados e
 - padrão monofásico da doença com início entre 12 horas e 28 dias, seguido por período de latência clínica, evoluindo para piora ou morte e
 - LCR com celularidade menor que 50 células/mm³, com ou sem elevação dos níveis de proteínas líquóricas ou
 - punção líquórica não realizada ou inadequada, mas com ENMG compatível com a SGB
 - ausência de outros diagnósticos de fraqueza/paralisia.

- **Nível 3 de certeza diagnóstica:** presença de:
 - fraqueza/paralisia flácida dos membros, bilateral e relativamente simétrica, de início agudo com ou sem envolvimento respiratório ou da musculatura inervada por nervos cranianos e
 - diminuição ou abolição de reflexos profundos nos membros afetados e
 - padrão monofásico da doença com início entre 12 horas e 28 dias, seguido por período de latência clínica, evoluindo para piora ou morte e
 - ausência de outros diagnósticos de fraqueza/paralisia.

Notas:

- a. Quando um diagnóstico diferencial explicando a etiologia da fraqueza/paralisia for realizado a SGB é descartada. Entretanto em muitos casos, se não na maioria deles, documentos que comprovem outras etiologias são incompletos ou inexistentes.
- b. Reconhece-se a existência de muitas síndromes clínicas consideradas como fazendo parte do espectro da SGB que não fazem parte desta definição de caso. Porém são casos raros e compreendem menos que 1% dos casos de SGB.
- c. A fraqueza/paralisia dos membros é normalmente simétrica e tem um padrão de progressão ascendente das pernas para os braços. Entretanto, outros padrões podem ocorrer, como o início pelos braços. Músculos inervados por pares cranianos podem ser envolvidos. É importante que a força (resistência) seja acessada de uma forma que leve em conta a idade, sexo e o grau de funcionalidade.
- d. Flutuações na intensidade da fraqueza, desde seu início até sua evolução, ocorrem em alguns casos, normalmente relacionados com o uso de terapias alternativas. Essas flutuações ocorrem entre as nove primeiras semanas de estabelecimento do quadro.
- e. Achados de ENMG compatíveis com a SGB: os exames realizados no início da doença, principalmente antes de sete dias da instalação da fraqueza, podem apresentar resultados normais. Nesta situação, não se pode confirmar o diagnóstico.
- f. As concentrações das proteínas líquóricas devem estar mais elevadas que os níveis considerados normais, de acordo com cada faixa etária. O exame do LCR pode ser “normal” em casos típicos de SGB, principalmente na primeira semana de doença. Casos com LCR normal ou LCR com ≥ 50 células/mm³, **não** serão considerados como confirmados.

23.3.15 Síncope Vasovagal

A síncope vasovagal é uma reação transitória, benigna com recuperação espontânea e que não deixa sequelas. Ela pode ser desencadeada por inúmeros fatores externos como: calor excessivo, alterações posturais, jejum prolongado, ansiedade, dor súbita etc. Os sintomas ocorrem na maioria dos casos nos primeiros 20 minutos após a administração da vacina. Entre os principais sinais e sintomas relatados está a perda de consciência.

Ao contrário do que se observa nas crises epiléticas generalizadas, a perda da consciência raramente é súbita e vem precedida por sintomas de hipotensão arterial: palidez, sudorese fria, parestesia (formigamento nos membros superiores e/ou membros inferiores), turvamento visual e, caso não seja adotada alguma medida, o indivíduo costuma desfalecer. A queda raramente é súbita e costuma ocorrer gradualmente. Imediatamente após perder a consciência, podem haver alguns pequenos espasmos musculares nos braços, pescoço e/ou nas pernas, mas não com a intensidade nem a duração dos observados nas pessoas com crises epiléticas (em geral, duram menos de 15 segundos). A perda da consciência também é rápida, na maior parte das vezes dura menos de 1 minuto (média de 20 a 30 segundos) e o paciente desperta aos poucos, voltando ao normal em 5 ou 10 minutos.

A síncope não costuma apresentar os sintomas observados após uma crise epiléptica (sonolência, dor de cabeça e dores musculares). É muito importante observar que, durante o evento, não costuma haver liberação de fezes ou urina e na maior parte das vezes os pacientes permanecem de olhos fechados ou semiabertos com exposição da conjuntiva (olhos revirando), mas eles não ficam abertos e nem permanecem fixados em um ponto. Se esses sintomas estiverem presentes, ou se a duração for mais prolongada, a possibilidade de uma síncope de outra natureza precisa ser investigada.

A ocorrência de alterações da consciência após um período muito longo da administração (mais de 1 hora) precisa ser investigada mais amiúde, pois pode ser outro EAPV ou até mesmo não estar relacionada com a vacina. A síncope vasovagal não interfere no perfil de segurança da vacina.

23.3.16 Síndrome dolorosa complexa regional (SDCR)

A SDCR representa um grupo de desordens que acomete as extremidades, onde a dor e a incapacidade funcional são desproporcionais em severidade e duração do que se espera do evento desencadeante. Foi assim denominada, a partir de 1994, por um consenso da Associação Internacional para o Estudo da Dor, para designar a condição dolorosa regional associada às alterações sensoriais decorrentes de um evento nóxico onde a dor é o sintoma principal, podendo estar associada à coloração anormal da pele, mudanças de temperatura no membro, atividade sudomotora anormal ou edema.

Anteriormente conhecida por diversos nomes como distrofia simpático reflexa, causalgia, algodistrofia ou atrofia de Sudeck. É uma doença cuja compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos são insuficientes, levando a diagnósticos e tratamentos muitas vezes insatisfatórios.

A SDCR predomina nas mulheres na proporção de 3:1 sendo nas crianças a idade de 9 a 15 anos e, nos adultos, a idade média de 41 anos. Frequentemente um único membro é afetado, sendo a incidência maior a direita, sem prevalência nos membros superiores ou inferiores, nos adultos. Nas crianças a prevalência é maior nos membros inferiores, sendo os pequenos traumas e estresses psicológicos os principais fatores desencadeantes. Estudos recentes sugerem que fatores genéticos estão envolvidos na predisposição para o desenvolvimento da síndrome.

Etiologia:

1) Traumas:

- a. Acidental: cortes, picadas de agulhas, contusões, fraturas, lacerações de dedos, amputações traumáticas de dedos, queimaduras etc.
- b. Cirúrgico: procedimentos em extremidades, injúria de pequenos nervos periféricos com agulhas (punção venosa, bloqueios analgésicos, injeções) etc.

2) Doenças:

- a. Neurológicas: AVC, tumores, doenças degenerativas, pólio, lesão de plexo braquial, herpes zoster etc.

3) Infecção:

- a. Pele e outros tecidos das extremidades.
- b. Periarticular.

4) Doença vascular:

- a. Generalizada: periarterite nodosa, arterioesclerose, outras.
- b. Periférica: tromboflebite.

5) Desordens musculoesqueléticas: desordens posturais, síndrome miofasciais.

Quadro clínico:

A dor espontânea e intensa é a principal característica da patologia. A qualidade da dor varia, pode ser em queimação, choque, pressão e agulhadas e é sentida profundamente na região afetada. Em

90% dos pacientes a força muscular está diminuída, envolvendo todos os músculos das extremidades. Os reflexos estão normais. Tremores estão presentes na metade dos pacientes. Reflexos miotáticos, distonias, espasmos musculares e mioclonias também fazem parte do cortejo dos sintomas.

O aumento de sudorese é observado em cerca de 50% dos pacientes.

Alterações da cor e temperatura da pele são comumente observados. Na fase aguda há tendência do membro afetado apresentar-se quente e vermelho, enquanto na fase crônica torna-se frio, cianótico e/ou pálido.

Em 30% dos pacientes, em fases mais tardias, as unhas podem tornar-se atróficas e hipertróficas, o crescimento do cabelo e sua textura podem estar aumentados ou diminuídos e a pele tornar-se atrófica.

Critérios diagnósticos:

- 1) Dor contínua que é desproporcional ao evento inicial.
- 2) Relato de um sintoma em cada uma das categorias:
 - sensoriais: hiperestesia;
 - vasomotor: alteração da temperatura e/ou coloração;
 - sudomotor/balanço hídrico: edema e/ou sudorese;
 - motor e trófico: diminuição da motricidade, fraqueza, tremor e alterações tróficas do cabelo, pele e unhas;
- 3) Apresentar pelo menos um dos seguintes sinais em duas ou mais categorias:
 - sensoriais: hiperalgesia (teste da agulha) e/ou alodínea (leve toque);
 - vasomotor: alteração assimétrica de temperatura e/ou cor;
 - sudomotor: edema e/ou sudorese;
 - motor/trófico: disfunção motora e alterações tróficas da pele, cabelo e unhas.

23.3.17 Síndrome de reação sistêmica precoce (SRSP)

Geralmente tem o aparecimento dentro de três horas após a aplicação da vacina, de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tremores, calafrios, febre, cefaleia intensa, vômitos, sonolência, prostração, cianose perioral ou de dedos.

23.3.18 Trombocitopenia (TP) ou plaqueropenia

É a redução da contagem de plaquetas abaixo do nível esperado em um indivíduo sadio do mesmo sexo e idade. Pode ser congênita ou adquirida e resultar de uma redução da produção ou aumento da destruição, aumento do consumo ou de perda extravascular. TP pode, também, ser causada por mecanismos autoimunes, isoimunização neonatal ou por resposta imune não específica-TP idiopática (PTI) ou sem uma etiologia identificada. Embora a etiologia autoimune é frequentemente suspeitada, nem sempre é verificada por meio de uma exaustiva exclusão de diagnósticos diferenciais.

Na infância, pode seguir a doenças virais. No entanto, quedas transitórias no número de plaquetas são relatadas após a imunização com as vacinas hepatite B, hepatite A, gripe (*influenza*), difteria-tétano-pertússis (DTP), *Haemophilus influenzae* tipo b, sarampo, caxumba e rubéola, poliomielite, varicela e raiva. Ensaios clínicos prospectivos medindo a contagem de plaquetas antes e após a imunização com as vacinas *influenza* e *H. influenzae* tipo b não demonstraram reduções significativas na contagem de plaquetas. Com as vacinas rubéola e varicela, todas as crianças vacinadas permaneceram assintomáticas e a contagem de plaquetas mantidas acima de 100 mil.

Definição de caso

Contagem de plaquetas inferiores a 150 mil (realizada por contador automático de células) e confirmada por esfregaço sanguíneo **ou** presença de sinais/sintomas clínicos de sangramento espontâneo.

Nota:

Sangramento espontâneo (não traumático) inclui: púrpura (petequias, púrpura, equimose), hemorragia cutânea (rash, hematoma), epistaxe, sangramento gengival, gastrointestinal (hematêmese, melena, sangue oculto nas fezes), pulmonar (hemoptise), hematúria, sangramento vaginal (fora do período menstrual), conjuntival ou intracraniano.

23.3.19 Morte súbita inexplicável e síndrome da morte súbita da infância

23.3.19.1 Morte súbita inexplicável

A OMS define morte súbita inesperada, *Subitaneis mortibus*, como a que ocorre dentro das primeiras 24 horas do início dos sintomas. Por muito tempo a definição de morte estava ligada à parada de funcionamento do coração e a consequente parada de respiração, entretanto, com o desenvolvimento tecnológico com medicamentos e máquinas capazes de restaurarem a vida em poucos minutos, as autoridades médicas passaram a considerar a “morte cerebral” como a definição biológica de morte. Segundo o conceito médico-legal, morte súbita é a morte inesperada que acontece em pessoa considerada saudável ou tida como tal e, pela forma como ocorre, levanta suspeita de tratar-se de uma morte violenta.

23.3.19.2 Síndrome da morte súbita da infância

A definição de síndrome da morte súbita da infância, do inglês *Sudden Infant Death Syndrome* (SIDS) ou síndrome da morte súbita do lactente (SMSL) é a morte súbita e inesperada, durante o sono, de criança com menos de 1 ano de idade, onde a história clínica, o exame físico, a necropsia e o exame do local do óbito não demonstram a causa específica. A morte ocorre no local em que o bebê está dormindo (cama, carrinho, outros) e não existe previamente sinal consistente indicando que o bebê está em risco de vida. Também conhecida como morte do berço (*cot death*, *crib death*), pois acontece enquanto o bebê está cochilando ou dormindo à noite. É considerada a maior causa de morte entre os bebês.

Muitos fatores são conhecidos de risco para SMSL, como faixa etária (maior risco encontra-se entre 2 e 5 meses de vida), fatores maternos e fatores peri e pós-natais: mãe jovem, múltiparas, intervalo curto entre as gestações, ausência de pré-natal, prematuridade, baixo peso de nascimento, irmão de SMSL, baixo nível socioeconômico, tabagismo materno e domiciliar, apneia anterior, posição de dormir de bruços ou em colchões macios, dormir muito agasalhado ou em ambiente superaquecido. Existe predomínio no sexo masculino (60% dos casos), em determinadas etnias, regiões geográficas e em geral no outono, inverno e no início da primavera.

Como o calendário de vacinação primária nos lactentes coincide com a idade de maior incidência de SMSL, especula-se sobre a associação desta, quando as mortes ocorrem após vacinações. Apesar de sua ocorrência previsível por acaso, vários estudos já demonstraram que a imunização não aumenta o risco de SMSL.

Em quaisquer das situações o diagnóstico é feito pela história clínica e por exclusão de outras prováveis causas por meio de cuidadoso exame pós-óbito (necrópsia).

Definição de casos de SMSL no 1º e 2º anos de vida

- **Nível 1 de certeza diagnóstica** (morte inexplicável após investigação *post mortem* completa).
Morte súbita em criança com menos de 2 anos de idade que permanece inexplicável após exclusão de outras causas de morte, por meio de:
 1. revisão da história clínica e

2. história dos últimos acontecimentos antes do óbito e
 3. revisão do resultado completo da necrópsia, por meio de protocolo padronizado que inclui:
 - Exame macroscópico
 - Exame microscópico
 - Amostras microbiológicas
 - Amostras toxicológicas
 - Amostras para doenças metabólicas
 - Estudo radiológico e
 4. revisão de circunstâncias da morte, incluindo exame da cena da morte realizado por uma pessoa devidamente qualificada, como médicos ou investigadores.
- **Nível 2 de certeza diagnóstica** (morte inexplicável após relatório final de história clínica e necrópsia). Morte súbita em criança com menos de 2 anos de idade que permanece inexplicável após exclusão de outras causas de morte, por meio de:
 1. revisão da história clínica e
 2. história dos últimos acontecimentos antes do óbito e
 3. revisão do resultado incompleto da necrópsia: pelo menos um dos exames (microscópico, microbiológico, outro).
 - **Nível 3 de certeza diagnóstica** (morte inexplicável após relatório final de história clínica, mas **sem** a realização de necrópsia). Morte súbita em criança com menos de 2 anos de idade que permanece inexplicável após exclusão de outras causas de morte, por meio de:
 1. revisão da história clínica e
 2. história dos últimos acontecimentos antes do óbito.

Nota:

Para qualquer nível de certeza diagnóstica: criança com menos de 2 anos de idade que foi encontrada sem resposta a estímulos, é ressuscitada e evolui para o óbito; deverá ser investigada quando preenche os critérios.

23.3.19.3 Óbitos com causas maldefinidas (OCMD)

Os dados serão obtidos por meio de entrevistas e visitas domiciliares às pessoas envolvidas.

1. O trabalho de campo inclui:
 - a. Descrição das condições socioeconômicas, tipo de moradia, fonte de energia utilizada, lugar onde se dorme (em caso de crianças/bebês, verificar com quem dormia), quantidade de pessoas por quarto, presença de água potável e saneamento básico.
 - b. Iniciar processo de investigação: sensibilização imediata aos familiares e/ou responsáveis para autorização de realização de procedimentos necessários: encaminhamento ao Serviço de Verificação de Óbito (SVO) e realização de necrópsia.
 - c. Acompanhamento rigoroso de coleta de amostras, encaminhamentos aos laboratórios de referência para realização de relatórios finais e possibilidade de encerramento do caso.
 - d. Verificação dos componentes de vacinação segura: condições da sala de vacina, rede de frio, transporte, armazenamento, vacinadores e manuseio dos imunobiológicos.

- e. Efetuar acompanhamento de outros indivíduos vacinados com a mesma vacina/mesmo lote ou frasco.
- f. Apresentar um relatório completo do resultado do protocolo de autópsia, exame toxicológico e anatomopatológico.
2. Morte no domicílio:
 - a. Descrição minuciosa das condições em que o falecido foi encontrado (posição, horário, local, história clínica pregressa, uso de medicamentos, história vacinal, eventos que precederam o óbito etc.).
 - b. Encaminhamento ao Serviço de Verificação de Óbito (SVO) ou de Medicina Legal da região para necrópsia e procedimentos legais (Necrópsia Forense).
3. Morte em unidade de saúde:
 - a. Relatório médico e prontuário preenchidos com antecedentes, história clínica e exames: físico e complementares (laboratorial, imagens) completos.
 - b. Encaminhamento Serviço de Verificação de Óbito (SVO) ou de Medicina Legal (IML) da região para necrópsia e procedimentos legais (Necrópsia Forense)⁷.
 - c. Se possível, realizar radiografias do corpo (post mortem).

ATENÇÃO: Se o óbito ocorreu no domicílio sem causa evidente, no estabelecimento de saúde, sugere-se a realização de autópsia verbal com os pais ou familiares, utilizando orientações contidas no *Manual para Investigação do Óbito com Causa Mal Definida*, do Departamento de Análise da Situação de Saúde (DASS/SVS/MS), 2009. Sugere-se utilização dos formulários disponibilizados pelo DASS/SVS:

- AV1 – Formulário de Autópsia Verbal em menor de 1 ano;
- AV2 – Formulário de Autópsia Verbal em criança com 1 ano de idade ou mais e menos de 10 anos;
- AV3 – Formulário de Autópsia Verbal em pessoa com 10 anos ou mais;
- AV3.1 – Formulário de Autópsia Verbal em mulher em idade fértil.

Disponíveis nos sites:

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_obito_mal_definida.pdf>;

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/av1_28_08_2009.pdf>.

23.4 Necrópsia

Em caso de notificação de óbitos temporalmente associados a EAPV e em coordenação com o departamento médico legal: Instituto Médico Legal (IML) e Serviço de Verificação de Óbitos (SVO), nos locais onde forem disponíveis, recomenda-se a realização de necrópsia o mais cedo possível (primeiras 72 horas), para se evitar a produção de lesões dos tecidos, o que pode dificultar o diagnóstico (como acontece com as glândulas suprarrenais).

Protocolo de necrópsia para obtenção de amostras para:

1. Exame anatomopatológico:

- Exame macroscópico para busca de sinais de doença (por exemplo, icterícia, petequias, hemorragias, cianose, palidez, entre outros).

⁷ **Necrópsia** é toda a série de observações e intervenções efetuadas no cadáver com o objetivo de esclarecer a causa da morte (causa mortis). A necrópsia clínica é realizada por um médico patologista, ao passo que a necrópsia forense é realizada por um perito médico legista.

- Exame microscópico: colher entre 3 e 4 centímetros de cada órgão (fígado, rim, cérebro, coração, pulmão basicamente) em frascos com formol.
 - Identificar e enviar aos laboratórios de anatomopatologia de referência nas Unidades Federadas quando houver serviço de anatomia patológica no estado. Para os estados sem serviço de referência de anatomia patológica, encaminhar as amostras para o Laboratório de Referência Nacional.
 - Todas as amostras deverão estar rotuladas com identificação do paciente e com o número de protocolo de necrópsia, acompanhadas dos documentos de solicitação de exames e investigação. Orienta-se acrescentar a história clínica, a causa da morte (utilizar o CID-10) e agentes causantes, quando possível.
- 2. Exame toxicológico** para exames de drogas de abuso, álcool e venenos.
- Colher de 80 a 100 gramas de fígado, de cérebro e de conteúdo de estômago; em caso de não haver conteúdo gástrico, enviar um corte de estômago.
 - Todas as amostras juntas deverão ser colocadas em frasco de boca larga e vazio (sem formol), para a conservação, usar somente gelo reciclável, quando possível.

24 Condutas diante de alguns eventos adversos comuns a vários imunobiológicos

24.1 Introdução

A orientação dada a seguir destina-se aos serviços de rotina de imunização, com os seus recursos habituais. Não é orientação impositiva, devendo ser adaptada às circunstâncias operacionais e à experiência e treinamento de cada grupo.

24.2 Reações locais

- Analgésico, se necessário.
- Compressas frias, nas primeiras 24 a 48 horas após a administração, nos casos de dor e reação locais intensas.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica, para conduta apropriada (uso de antibióticos, drenagem cirúrgica etc.).
- Contraindicação para doses subsequentes: Não há.

24.3 Febre

Quando a febre se deve à vacinação, o quadro geralmente é benigno e autolimitado.

Manter a pessoa em repouso, em ambiente bem ventilado, administrar água e outros líquidos apropriados, tais como o leite materno, terapia de reidratação oral e considerar o uso de antitérmico.

Antitérmicos

1. Acetaminofen (paracetamol): administração oral

- Neonatos: via oral – dose de ataque: 24 mg/kg; dose de manutenção: 12 mg/kg. Supositório – dose de ataque: 30 mg/kg; dose de manutenção: 20 mg/kg.
- Crianças: via oral – dose usual: 10 mg a 15 mg/kg, de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas; dose máxima: 5 doses ao dia. Supositório – dose usual: 10 mg a 15 mg/kg, de 6 em 6 horas.
- Adultos: 500 mg a 1.000 mg 3 a 4 vezes por dia.

2. Dipirona: administração oral, parenteral e retal

- Neonatos: 10 mg/kg/dose, de 6 em 6 horas.
- Crianças de 3 a 7 anos: 300 mg, 1 a 4 vezes ao dia.
- Crianças: 20 mg a 25 mg/kg/dose, de 6 em 6 horas; dose máxima: 500 mg.
- Crianças de 8 a 11 anos: 300 mg a 600 mg, 1 a 4 vezes ao dia.
- Crianças de 12 a 14 anos: 600 mg, 1 a 4 vezes ao dia.
- Adolescentes (acima de 15 anos) e adultos: 500 mg a 750 mg por dose, até 4 doses por dia.

3. Ibuprofeno: administração oral

- 5 mg a 10 mg/kg, de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas; dose máxima: 40 mg/kg/dia.
- Crianças acima de 30 kg e adultos: 1.200 mg/dia.

Atenção:

- **Contraindicação para doses subsequentes de vacinas: não há.**
- **Considerar a conveniência de utilização de antitérmico profilático quando, na dose anterior, houve febre elevada ou história prévia de convulsão febril.**
- **Ficar atento para a possibilidade de infecção intercorrente, que pode necessitar de tratamento apropriado.**

24.4 Convulsão

24.4.1 Convulsão febril

A fase aguda da crise febril deve ser tratada como qualquer outra convulsão. Embora a maioria das crises cesse espontaneamente em poucos minutos, aquelas mais prolongadas exigem tratamento. Nestes casos, devem ser adotadas as medidas básicas de suporte, ao mesmo tempo em que se combate a febre com antitérmicos e a crise com drogas anticonvulsivantes.

1. Colocar o paciente em decúbito lateral, em uma posição segura, livre de objetos que possam machucá-lo durante a crise, de preferência no chão sobre uma superfície macia (cochonetes, mantas etc.).
2. Manter as vias aéreas livres, por meio de uma leve hiperextensão do pescoço após o término da crise.
3. Aspirar secreções quando necessário.
4. Afrouxar as roupas.
5. Oxigênio úmido, se necessário (cianose, mesmo após a aspiração).
6. Uso do anticonvulsivante: o medicamento de escolha para a terapêutica inicial é o **Diazepam**, administrado por via intravenosa, lentamente, na dose de 0,05 mg a 0,2 mg/kg. Esse medicamento não deverá ser aplicado caso a crise tenha cessado espontaneamente. Pode também ser utilizada a via retal, na dose de 0,5 mg/kg. Dose máxima: 10 mg/dose. Outra alternativa é a utilização do **Midazolam** por via intravenosa ou intranasal na dose de 0,05 mg a 0,15 mg/kg. Dose máxima: 6 mg/dose.
7. As doses dos diazepínicos podem ser repetidas por até três vezes, respeitando-se as doses máximas de cada medicamento. Caso não haja melhora e o paciente continue apresentando crise convulsiva, deve-se iniciar o protocolo de convulsão refratária, com o uso de drogas antiepiléticas – **fenobarbital ou fenitoína intravenosos**, segundo orientação médica.
8. É comum a criança dormir, após a crise, mesmo sem medicação; não se deve acordá-la.
9. Encaminhar para avaliação médica, se for primeiro episódio de crise convulsiva.

Atenção:

- **Contraindicação para doses subsequentes de vacinas.**
- **Quando a convulsão for associada às vacinas penta e DTP encaminhar ao CRIE para completar o esquema com a vacina tríplice acelular (DTPa).**

24.4.2 Convulsão afebril

É rara em associação com a vacina e necessita de avaliação e acompanhamento neurológico. O tratamento da fase aguda é semelhante ao da convulsão febril.

Atenção:

- **Contraindicação para doses subsequentes de vacinas.**
- **Quando a convulsão for associada às vacinas penta e DTP encaminhar ao CRIE para completar o esquema com a vacina tríplice acelular (DTPa).**

24.5 Anafilaxia (reação de hipersensibilidade tipo I)

Em virtude do risco de vida, uma reação anafilática deve ser prontamente tratada. O local de atendimento deve dispor de material adequado e uma equipe treinada para a abordagem inicial, que deve ser imediata, com avaliação do nível de consciência e via aérea do paciente.

Conduta imediata

1. Checar responsividade.
2. Checar/acessar vias aéreas.
3. Checar sinais vitais.
4. Posição supina e Trendelemburg.
5. Oxigênio.

Quadro 10 – Tratamento da reação anafilática

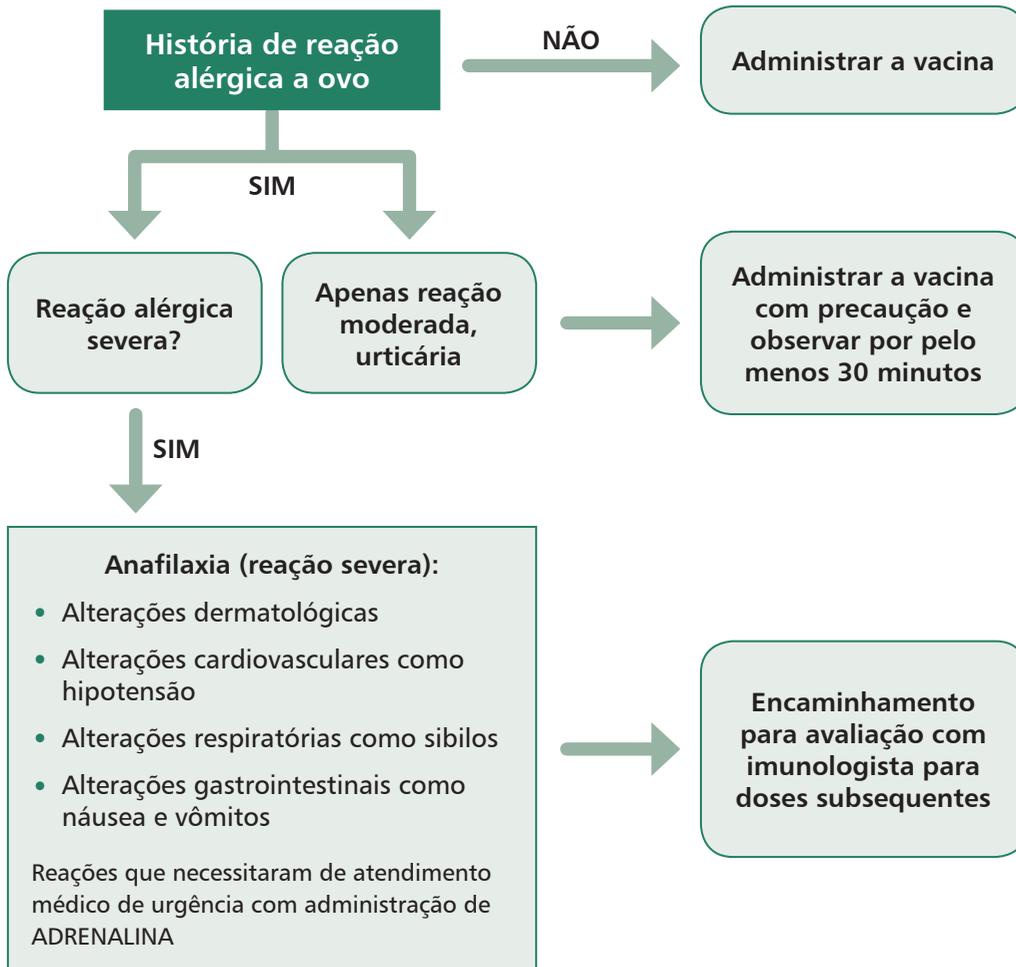
Drogas	Dose	Comentário
Adrenalina	– 1:1.000 0,3-0,5 mL SC/IM (adulto) – 1:1.000 0,01 mg/kg ou 0,1-0,3 mL SC/IM (criança) – 1:1.000 0,1 mL diluído em 10 mL de solução salina IV	Repetir a cada 10 a 15 minutos. O uso IV requer monitorização adequada e lenta administração
Difenidramina	– 25-50 mg IM ou IV (adulto) – 12,5-50 mg VO, IM ou IV (criança)	
Hidrocortisona	– 100 mg – 1 g IV ou IM (adulto) 6/6h – 10-100 mg IV (criança)	Pode-se usar prednisona VO em casos leves
Metilprednisolona	– 1-2 mg/kg IV 6/6h	
Broncodilatadores inalatórios (adultos)	– Doses iguais às usadas para asma: 0,25-0,5 mL em NBZ	
Aminofilina	– Doses iguais às usadas para asma	Deve ser reservada para pacientes sob o efeito de betabloqueadores
Cristaloides (soro fisiológico, ringer lactato)	– 1.000-2.000 mL rápidos (adulto) – 30 mL/kg na 1ª hora (criança)	
Atropina	– 0,3-0,5 mg IV	Pode ser repetida a cada 10 minutos, máximo de 2 mg
Glucagon	– Bolus de 1-5 mg IV com infusão de 5-15 µg/min	

Fonte: Geller, M. e Scheinberg, M. Diagnóstico e Tratamento das Doenças Imunológicas. Ed Elsevier, 2005.

Atenção:

- **Contraindicação para doses subsequentes de vacinas?**
- **Sim, de todos os componentes vacinais do imunobiológico causador.** Quando houver o risco aumentado de reação de hipersensibilidade (história prévia de aparecimento após uso de um imunobiológico ou algum de seus componentes), recomenda-se a **administração em ambiente hospitalar.**

Figura 3 – Precauções para administração da vacina *influenza* em pessoas com alergia a ovo



Fonte: ACIP – US – *Influenza* season 2012-2013.

24.5.1 Outras manifestações alérgicas (menos graves)

- São reações alérgicas sem sinais de insuficiência respiratória e ou colapso circulatório.

Conduta

- Anti-histamínico via oral no caso de urticária ou exantema pruriginoso.
- Corticosteroides, na dependência da intensidade e tipo das manifestações alérgicas.

Atenção:

- **Contraindicação para doses subsequentes.**
- **Orienta-se que as doses subsequentes devem ser administradas com precauções, preferencialmente em ambiente hospitalar.**

24.6 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo II (citotóxica)

Reações imunológicas anômalas e indesejáveis, em que anticorpos fixam-se a células do próprio corpo (autoimunidade), provocando sua destruição.

Nos eventos neurológicos pós-vacinações, como por exemplo, na Síndrome de Guillain-Barré (SGB), provavelmente esse mecanismo imunológico está envolvido.

Considerando-se que a gravidade máxima da SGB poderá ser atingida em quatro semanas, a suspeita clínica precoce obriga a monitorização clínica intensiva (exame neuromuscular sistemático). Cabe salientar que a função cognitiva do paciente está preservada, entretanto, sua função respiratória merece atenção especial, evitando-se complicações, como períodos de má ventilação pulmonar (usar tubo endotraqueal, se a capacidade vital for igual ou inferior a 50% do normal) e pneumonias.

A maioria dos autores concorda que o emprego de medicação está indicado para o paciente nos graus 4 ou 5 da escala funcional (gravidade dos sintomas) na primeira semana dos sintomas. O tratamento medicamentoso está relacionado ao uso de imunomoduladores: corticoterapia, imunoglobulina endovenosa (IGIV) na dose de 400 mg/kg/dia durante cinco dias, ou plasmáfereze, isolada ou em combinação. Estudos indicam o insucesso do tratamento com o uso de corticoides.

Atenção:

- **Contraindicação para doses subsequentes de vacinas?**
- **Sim, porém avaliar criteriosamente a situação epidemiológica local, riscos e benefícios.**

24.7 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo III (por complexo imune)

A magnitude da reação depende da quantidade de complexos imunes formados, bem como de sua distribuição no organismo. Quando os complexos são depositados próximos ao local de aplicação da vacina ou do soro, denomina-se **reação de Arthus**.

Conduta

- Corticosteroides tópicos para aliviar o desconforto causado pelo prurido e erupção cutânea.
- Anti-histamínicos para abreviar a duração da doença e ajudam também a aliviar a erupção cutânea e o prurido.
- Anti-inflamatórios não esteroides para aliviar a dor articular.

Atenção:

- **Contraindicação para doses subsequentes.**
- No caso de vacinas como a DTP, dT ou outras não administrar dose de reforço até dez anos depois dessa última dose.

24.8 Prevenção de reações anafiláticas na administração de soros heterólogos

Para prevenção de reações anafiláticas, alguns cuidados específicos são adotados. Os procedimentos básicos para realizar estas atividades são os seguintes:

1. Lavar as mãos com água e sabão.
2. Organizar todo o material: seringa, agulha e outros materiais necessários ao tratamento preventivo da anafilaxia: adrenalina 1:1.000, anti-histamínico, corticoide, oxigênio, soro glicosado e fisiológico, equipo de soro e material para assistência ventilatória.
3. Cateterizar uma veia de grosso calibre no antebraço e instalar o soro fisiológico ou glicosado a 5% no paciente, garantindo adequado acesso venoso e a manutenção do gotejamento, mesmo depois da administração do soro heterólogo.
4. Controlar os sinais vitais, antes de iniciar a administração do soro.
5. Abrir todos os frascos do soro heterólogo indicado e com ajuda de uma seringa aspirar e colocar no interior de um frasco de 250 ou 500 ml de soro glicosado ou fisiológico previamente esvaziado.
6. Iniciar o gotejamento lentamente (15 a 20 gotas por minuto) do soro heterólogo prescrito em “y” com o soro fisiológico ou glicosado a 5% previamente instalado no antebraço do paciente. Lembre-se que quanto mais rapidamente o paciente receber o antiveneno, menor as chances de sequelas pelo envenenamento.
7. A supervisão médica deve ser permanente durante a aplicação do soro heterólogo.
8. Observar continuamente o paciente, por mais ou menos duas horas, após a administração do soro, mantendo o acesso venoso com soro fisiológico instalado, controlando o gotejamento, controlando sinais vitais e observando coloração e temperatura das extremidades (lábios, dedos), sinais de inquietação, sudorese, dificuldade respiratória, queda de pressão arterial, pulso fraco, entre outros.
9. Em caso de alguma reação indesejável, **parar imediatamente** o gotejamento do soro heterólogo, continuar o gotejamento do soro fisiológico ou glicosado a 5% e **iniciar o tratamento com as drogas indicadas** (adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides).
10. Durante a infusão o paciente pode desenvolver mal-estar, mudança de voz, de dificuldade respiratória e até mesmo choque anafilático. Nessa situação deve-se **parar imediatamente a**

infusão do soro heterólogo e tomar as providências clínicas cabíveis para cada situação, de acordo com a faixa etária do indivíduo (p. 67-68 Red Book).

11. Assim que o paciente melhorar, reiniciar o gotejamento do soro heterólogo.

Recomenda-se manter o paciente sob observação hospitalar após a aplicação dos soros heterólogos por, pelo menos, 24 horas.

Atenção:

- A realização do teste *de sensibilidade cutâneo foi excluída* há muito tempo da rotina da administração de soros, conforme normas e recomendações do Ministério da Saúde.
- A OMS considera que o valor preditivo deste teste é discutível e imprevisível para as manifestações de hipersensibilidade imediata, precoce ou tardia, motivo pelo qual não indica a sua realização.
- **Contraindicação** para doses subsequentes de soros.
- Nos casos de reação à aplicação de soros de origem equina, se for necessário repetir a imunização passiva, devem ser utilizadas as *imunoglobulinas humanas (Ig)*, quando possível.
- Na impossibilidade do uso de Ig, administrar *soro hierólogo com pré-medicação e acompanhar o paciente nos dez dias seguintes*.

24.9 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo IV (tardia)

24.9.1 Reações locais tardias

O timerosal é usado como conservante de várias vacinas, como DTP, DT, dT, TT, meningocócica B/C etc. O timerosal pode provocar dermatite de contato mediada por células (hipersensibilidade de tipo IV, tardia). Caso uma pessoa tenha alergia cutânea ao timerosal pode apresentar após, vacinação, um discreto aumento do processo inflamatório local nos primeiros dias após a vacinação.

A alergia à neomicina, contida em algumas vacinas, em geral segue o mesmo padrão da alergia ao timerosal.

Atenção:

- Tratamento geralmente desnecessário.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.
- Orientar a família.

24.10 Doenças desmielinizantes

Reações de hipersensibilidade anômala e indesejável, em que linfócitos T citotóxicos atacam a bainha de mielina dos nervos, com a participação de outros mecanismos imunológicos, como anticorpos.

Podem ocorrer raramente, após o uso de algumas vacinas, como a vacina febre amarela (atenuada) – síndrome de Guillain-Barré, ou mesmo a tríplice viral (encefalomielite aguda disseminada).

Atenção:

Conduta e tratamento a ser orientado pelo neurologista.

24.11 Episódio hipotônico-hiporresponsivo

1. Tratamento: conservador.
2. Oferecer água e leite materno, ambiente ventilado.
3. Se necessário, antitérmicos.
4. Precauções especiais para evitar broncoaspiração.
5. Observação rigorosa, até a resolução do quadro.

Atenção:

- **Contraindicação para doses subsequentes de vacinas.**
- **Utilizar preferencialmente em dose subsequente a vacina *DTP acelular*.**

24.12 Síncope

1. Tratamento: conservador.
2. Manter o paciente em decúbito dorsal com membros inferiores discretamente elevados (posição de Tendelenburg).
3. Manter o paciente em observação clínica no estabelecimento de Saúde até a recuperação completa.
4. Caso a pessoa já tenha apresentado evento semelhante em outras ocasiões, sugere-se o encaminhamento ao médico assistente para as investigações que se julgar necessário.

Atenção:

- **Não há contra-indicação para doses subsequentes de vacinas.**

24.13 Poliomielite associada ao vírus vacinal – PAVV

1. Providenciar coleta de pelo menos uma amostra de fezes para isolamento viral o mais precocemente possível, nos primeiros 14 dias do início do déficit motor.
 - a. Mesmo em notificações tardias devem ter as amostras coletadas, como descritas acima.
 - b. As fezes devem ser colhidas seguindo as normas de biossegurança, ser adequadamente acondicionadas conforme padronizado pela Vigilância das PFAs (mínimo 8 gramas, em frasco de boca larga e tampa de rosca ou pressão, rotulado e envolto em saco plástico e congeladas em freezer -20°C ou refrigeradas entre 4°C e 8°C por, no máximo, 48 horas), e encaminhadas aos Laboratórios de Referência Regional, preferencialmente em sistema de transporte triplo⁸, com gelo seco ou reciclável suficiente em caixa térmica, seguindo o fluxo estabelecido.

⁸ Sistema de transporte triplo: sistema de embalagem apropriada para assegurar a integridade dos materiais enviados e minimizar o risco potencial de danos durante o seu transporte. Consiste de três recipientes: primário que contém a amostra (ex.: tubo de cultura) devidamente lacrado e à prova de vazamentos; secundário, também à prova de vazamentos que encerra e protege o recipiente primário; terciário destinado a proteger o recipiente secundário e o seu conteúdo de fatores externos, tais como o impacto físico e a água, durante o transporte. Entre o recipiente secundário e a embalagem externa vão os formulários com dados da amostra, cartas e outras informações que identifiquem ou descrevam a amostra e também que identifiquem o remetente e o destinatário.

2. Exames complementares (inespecíficos):
- Líquor (LCR): permite o diagnóstico diferencial com a síndrome de Guillain-Barré e com as meningites que evoluem com deficiência motora.
 - o Na poliomielite, observa-se um discreto aumento do número de células, podendo haver um discreto aumento de proteínas;
 - o Na síndrome de Guillain-Barré, observa-se uma dissociação proteino-citológica (aumento acentuado de proteínas sem elevação da celularidade); e
 - o Nas meningites, observa-se um aumento do número de células, com alterações bioquímicas.
 - Eletroneurografia: os achados e o padrão eletromiográfico da poliomielite são comuns a um determinado grupo de doenças que **afetam o neurônio motor inferior**. Este exame pode contribuir para **descartar** a hipótese diagnóstica de poliomielite, quando seus achados são analisados com os resultados do isolamento viral e da evolução clínica.
 - Anatomopatologia: o exame anatomopatológico do sistema nervoso **não** permite o diagnóstico de certeza, pois **não há alterações patognomônicas**. Entretanto, dada a predileção do parasitismo do poliovírus pelas **células motoras do corno anterior da medula e de alguns núcleos motores dos nervos cranianos**, as alterações histológicas podem ser extremamente sugestivas e possibilitam fechar o diagnóstico diante de um quadro clínico suspeito. As alterações consistem em atividade inflamatória, perivasculite linfocitária, nódulos ou atividade microglial difusa e figuras de neuronofagia (neurônios sendo fagocitados por células da microglia). Essas alterações são comuns a quaisquer encefalomielite virais, sendo que, **em casos da poliomielite, predominam nitidamente no corno anterior da medula e no tronco cerebral**.

Quadro 11 – Elementos para diagnóstico diferencial entre poliomielite, SGB e mielite transversa

Especificação	Poliomielite	SGB	Mielite transversa
Instalação da paralisia	24 a 48 horas	Desde horas até 10 dias	Desde horas até 4 dias
Febre no início	Alta. Sempre presente no início da paralisia, desaparecendo no dia seguinte	Não é frequente	Raramente presente
Paralisia	Aguda, assimétrica, principalmente proximal	Geralmente aguda, simétrica e distal	Aguda, simétrica em membros inferiores
Reflexos osteotendinosos profundos	Diminuídos ou ausentes	Globalmente ausentes	Ausentes em membros inferiores (MMII)
Sinal de Babinsky	Ausente	Ausente	Presente
Sensibilidade	Grave mialgia	Parestesia, hipoestesia	Anestesia de MMII com nível sensitivo
Sinais de irritação meníngea	Geralmente presentes	Geralmente ausentes	Ausentes
Comprometimento de nervos cranianos	Somente nas formas bulbares	Pode estar presente	Ausente

continua

conclusão

Especificação	Poliomielite	SGB	Mielite transversa
Insuficiência respiratória	Somente nas formas bulbares	Em casos graves, exarcebação por pneumonia bacteriana	Em geral torácica, com nível sensorial
LCR	Inflamatório	Dissociação proteico-citológica	Células normais ou elevadas; aumento moderado ou acentuado de proteínas
Disfunção vesical	Ausente	Às vezes transitória	Presente
Velocidade de condução nervosa	Normal ou pode-se detectar apenas redução na amplitude do potencial da unidade motora	Redução da velocidade de condução motora e sensitiva	Dentro dos limites da normalidade
Eletroneuromiografia	Presença ou não de fibrilações. Potencial da unidade motora com longa duração e aumento da amplitude	Presença ou não de fibrilação e pontas positivas. Potencial da unidade motora pode ser normal ou neurogênico	Dentro dos limites da normalidade

Fonte: Guia de Vigilância Epid. MS, 2009.

Quadro 12 – Situações em que se indica a profilaxia com imunoglobulina específica contra a hepatite B (HBIG) em indivíduos não previamente imunizados contra a hepatite B

Situação	Conduta	Observações
Prevenção da infecção perinatal em recém-nascidos de mães HBsAg positivas	Aplicar nas primeiras 12 horas de vida HBIG 0,5 mL IM concomitante com a 1ª dose de vacina hepatite B (em grupos musculares diferentes)	Completar o esquema vacinal de acordo com a idade gestacional e o peso ao nascimento
Exposição percutânea ou de mucosa a sangue de indivíduo HBsAg positivo ou a fluidos corpóreos contendo sangue	Aplicar a HBIG (0,06 mL/kg) e a vacina	Completar o esquema vacinal
Contato sexual ou hábito de compartilhar agulhas com indivíduo HBsAg positivo	Aplicar a HBIG (0,06 mL/kg) e a vacina	Completar o esquema vacinal
Vítima de abuso sexual por indivíduo HBsAg positivo	Aplicar a HBIG (0,06 mL/kg) e a vacina	Completar o esquema vacinal

Fonte: Guia de Vigilância Epid. MS, 2009.

Quadro 13 – Conduta para a profilaxia após a exposição a sangue HBsAg positivo

Pessoa exposta	Tratamento quando a fonte é:		
	HBsAg positiva	HBsAg negativa	Desconhecida ou não testada
Não vacinada	HBIG 0,06 mL/kg + Vacinar	Vacinar	Vacinar
Vacinada e respondedora	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar. Nada
Vacinada e não respondedora	HBIG 0,06 mL/kg (1 dose) e iniciar revacinação ou HBIG 0,06 mL/kg 2 doses com intervalo de 1 mês	Não vacinar	Se fonte de alto risco, tratar como se fosse HBAG positiva
Vacinada e com resposta desconhecida	Testar para anti-HBs e administrar dose de reforço de vacina	Não vacinar	Testar anti-HBs e: – Se inadequada: administrar 1 dose de reforço de vacina – Se adequada: nada

Fonte: Guia de Vigilância Epid. MS, 2009.

O tempo máximo entre o acidente e a administração da HBIG deve ser de 7 dias na exposição percutânea e de mucosas e na exposição perinatal; em casos de exposição sexual, esse tempo máximo é de 14 dias.

24.14 Profilaxia contra o tétano em casos de ferimentos

A imunização passiva contra o tétano é utilizada tanto como parte da profilaxia de ferimento extenso, sujo ou profundo em casos de vacinação incompleta ou desconhecida (Quadro 14), como parte do tratamento de pacientes com tétano.

Há duas preparações: o soro antitetânico (SAT), obtido a partir de cavalos hiperimunizados com a toxina tetânica, e a imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT), derivada de plasma de indivíduos hiperimunizados. Atualmente, a IGHAT é o produto de eleição a ser utilizado, devido ao menor risco de eventos adversos quando comparada ao SAT.

A dose recomendada na profilaxia é de 5.000 U do SAT e de 250 U da IGHAT, independentemente de idade ou peso. Para o tratamento, a dose do SAT é de 50.000 U a 100.000 U e de 3.000 U a 6.000 U para a IGAT. Nos casos de tétano, recomenda-se a infiltração de parte da dose do SAT ou da IGAT em volta do ferimento, aplicando-se o restante por via intramuscular.

Outra opção para a IGHAT nos casos de profilaxia de ferimentos contra o tétano é a administração de IGIV na dose de 200 mg a 400 mg/kg.

Quadro 14 – Profilaxia contra o tétano em casos de ferimentos

Vacinação	Ferimentos pequenos e limpos		Ferimentos extensos e contaminados	
	dT ou DTP	IGAT ou SAT	dT ou DTP	IGAT ou SAT
Desconhecida ou menos de 3 anos	Sim	Não	Sim	Sim
3 doses, última menos de 3 anos	Não	Não	Não*	Não

Fonte: Guia de Vigilância Epid MS, 2009.

* Sim, se última dT ou DTP há mais de 5 anos.

Referências

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Farmacopeia brasileira 5. ed.** Brasília, 2010. (Monografias, v. 2).
- _____. **Manual das denominações comuns brasileiras:** farmacopeia brasileira. Brasília, 2013. v. 16.
- AMATO NETO, Vicente. **Imunizações:** atualizações, orientações e sugestões. São Paulo: Segmento Farma, 2011.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Report of the committee on infectious diseases (Red Book).** 29th ed. Elk Grove Village, 2012.
- BRASIL. **Formulários de autópsia verbal**, 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_obito_mal_definida.pdf; http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/av1_28_08_2009.pdf>. Acesso em: 27 set. 2013.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica.** 7. ed. Brasília, 2009.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação.** 2. ed. Brasília, 2008.
- _____. Ministério da Saúde. **Manual do CRIE.** Brasília, 2006.
- BRIGHTON COLLABORATION WORKING GROUP. **Standardized cases definition.** Disponível em: <<https://brightoncollaboration.org>>. Acesso em: 20 set. 2013.
- CASTRO, R. C. F. **Comunicação Científica na Área de Saúde Pública:** perspectivas para a tomada de decisão em saúde baseada em conhecimento. 2003. 238 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Saúde Pública: Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- CIOMS; WHO. **Working Group on vaccine pharmacovigilance:** definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Geneva, 2012.
- CODY, C. L. et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. **Pediatrics**, Evanston, Ill, v. 68, n. 5, p. 650-660, nov. 1981.
- KELSO, J. M. et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. **Immunology and allergy clinics of North America**, Philadelphia, v. 23, n. 4, p. 555-588, nov. 2003.
- OFFIT, P. A.; DESTEFANO, F. Vaccine safety. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (Org.). **Vaccines.** 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013.
- PFÄFFENBACH, Grace; CARVALHO, Olga Maria; BERGSTEN-MENDES, Gun. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 48, n. 3, set. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302002000300037&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 6 ago. 2014.
- TRUDY, V. Murphy et al. Intussusception among Infants Given an Oral Rotavirus Vaccine. **New England journal of medicine**, Waltham, Mass., V. 344, p. 564-572, 2001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the production control and regulation of snake antivenom immunoglobulins**, Geneva, 2010.

Farmacovigilância e Controle de Qualidade

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos**. Brasília, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO/IEC 17025:2005**: requisitos gerais relativos para a competência de laboratórios de ensaio e calibração. Rio de Janeiro, 2005.

BRASIL. **Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977**. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete o sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/decreto_79094_77.pdf>. Acesso em: 2 maio 2012.

_____. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_6360_76.pdf>. Acesso em: 2 maio 2012.

_____. **Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/9782_99.htm>. Acesso em: 2 maio 2012.

_____. **Portaria Conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/poc0092_09_10_2008.html>. Acesso em: 2 maio 2012.

_____. **Resolução RDC nº 73, de 21 de outubro de 2008**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para procedimento de liberação de lotes de vacinas e soros hiperimunes heterólogos para consumo no Brasil e também para exportação. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0073_21_10_2008.html>. Acesso em: 19 set. 2012.

HEALTH PROTECTION AGENCY'S VACCINE PROGRAMME BOARD. **Vaccine incidence guidance**: actions to take in response to vaccine errors. London, 2012.

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. WDC, 2012. Disponível em: <<http://www.nap.edu>>. Acesso em: 20 out. 2013.

ISO/IEC 9000:2005. Quality management systems: Fundamentals and vocabulary. Genebra, 2005.

PONTE, C. F. Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. **História, ciências & saúde**, Manguinhos, v. 10, sup. 2, p. 619-53, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Causality Assessment of an adverse event following immunization**: user manual for the revised WHO Classification. Genebra, 2013.

_____. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. **Adverse events following immunization**: causality assessment. Disponível em: <http://www.who.int/immunization_safety/en>. Acesso em: 20 out. 2013.

_____. **Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products**: adopted at ECBS 1991. Genebra, 1992. (Technical Report Series, 822, Annex 2).

_____. **Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing Regulatory Authorities**: adopted at ECBS. Genebra, 1994.

Vacinas adsorvidas: Penta, DT, dT, DTPa, dTpa

CHANG, S. et al. Postlicensure safety surveillance for adolescent and adult tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccines: 2005-2007. **Vaccine**, Kidlington, 2012 Nov. 8. pii: S0264-410X(12)01570-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.097.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; INSTITUTO BUTANTAN. **Avaliação de imunogenicidade e segurança da vacina pentavalente contra coqueluche, tétano, difteria, *haemophilus influenzae* tipo B e hepatite B brasileira**: relatório conclusivo. Pesquisador responsável: L. A. Camacho. Brasil, 2010.

GENTILE, A. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a combined fully liquid DTPw-HepB-Hib pentavalent vaccine in healthy infants: no clinically relevant impact of a birth dose of hepatitis B vaccine. **International journal of infectious diseases**, Hamilton, Canada, v. 15, p. e24-e29, 2011.

KULENKAMPF, M.; SCHWARTZMAN, J. S.; WILSON, J. Neurological complications of pertussis inoculation. **Arch. dis. child.**, London, v. 49, p. 46-49, 1974.

PICKERING, L. K. et al. Pertussis (whooping cough). In: AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Report of committee on infectious diseases (Red Book)**. 29th ed. Elk Grove Village, 2012. p. 553-566.

SCHEIFELE, D. W. Pertussis vaccine and encephalopathy after the Loveday trial. **CMAJ**, [S.l.], v. 139, p. 1045-1046, 1988.

SHARMA, H. et al. A phase III randomized, controlled study to assess the immunogenicity and tolerability of DTPw-HBV-Hib, a liquid pentavalent vaccine in Indian infants. **Vaccine**, Kidlington, v. 29, p. 2359-2364, 2011.

SHARMA, H. et al. Immunogenicity and safety of an indigenously manufactured reconstituted pentavalent (DTwP-HBV+Hib) vaccine in comparison with a foreign competitor following primary and booster immunization in Indian children. **Human vaccines**, [S.l.], v. 7, n. 4, p. 451-457, Apr. 2011.

SUÁREZ, E. et al. A fully liquid DTPw-HepB-Hib combination vaccine for booster vaccination of toddlers in El Salvador. **Rev. panam. salud publica**, Washington, v. 27, n. 2, p. 117-124, 2010.

ZHETHEYEVA, Y. A. et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. **Am. j. obstet. gynecol.**, Saint Louis, Mo., v. 207, n. 59, p. e1-e7, 2012.

Vacina Adsorvida Hepatite A

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Report of the committee on infectious diseases (Red Book)**. 29th ed. Elk Grove Village, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Vacina da Hepatite A**. Brasília, 2012.

Vacina BCG

CAMARGOS, P. A.; GUIMARAES, M. D.; ANTUNES, C. M. Risk assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case-control study. **Int J Epidemiol.**, Oxford, v. 17, p. 193-197, 1988.

DE SOUZA Campos Fernandes R. C.; MEDINA-ACOSTA, E. BCG-itis in two antiretroviral-treated HIV-infected infants. **Int. J. std. aids**, [S.l.], 21:662-3, 2010.

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

JAING, T. H. et al. Successful unrelated mismatched cord blood transplantation in an infant with severe combined immunodeficiency and Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin disease. **Pediatr. Transplantation**, [S.l.], v. 10, 501-504, 2006.

RABIE, H. et al. Early antiretroviral treatment reduces risk of Bacille Calmette-Guérin immune reconstitution adenitis. **Int. J. Tuberc. Lung. Dis.**, [S.l.], v. 15, p. 1194-1200, 2011.

RITZ, N. et al. Susceptibility of Mycobacterium bovis BCG vaccine strains to antituberculous antibiotics. **Antimicrob. Agents Chemother**, [S.l.], v. 53, p. 316-318, 2009.

UEHARA R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 29, p. 430-433, 2010.

Vacina Cólera

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Cholera in Yellow Book**, 2011. Disponível em: <<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/cholera.htm>>. Acesso em: 15 out. 2013.

FRASER, A. et al. Vaccines for preventing typhoid fever (review). **Cochrane Collaboration**. Wiley, 2009. Disponível em: <<http://www.thecochranelibrary.com>>. Acesso em: 20 jun. 2013.

TYPHERIX™. **Typhoid polysaccharide vaccine**. GlaxoSmithKline Inc. Bula de vacina. Disponível em: <<http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Typherix.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2013.

TYPHIM VI™. **Polysaccharide Typhoid Vaccine**. Sanofi Pasteur. 2004. Bula de vacina.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological record. **Cholera**, v. 87, n. 31-32, p. 289-304, 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/wer>>. Acesso em: 16 set. 2013.

Vacina Febre Amarela

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **ACIP Yellow Fever Recommendations**. Atlanta, 2010.

DOUCE, R. W. et al. Case report: a case of Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease in Ecuador. **American journal of tropical medicine and hygiene**, Mclean, Va., v. 82, n. 4, p. 740-742, 2010.

MARTINS, R. M. et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil. **Vaccinology**, [S.l.], v. 2, p. 178-183, 2010.

MONATH, T. P. Short report: suspected Yellow fever Vaccine-Associated Viscerotropic Adverse Events (1973 and 1978), United States. **American journal of tropical medicine and hygiene**, Mclean, Va., v. 82, n. 5, p. 919-921, 2010.

TOMAS, R. E. et al. active and passive surveillance fo yellow fever 17D or 17DD-associated serious adverse events: Systematic review. **Vaccine**, Kidlington, v. 29, p. 4544-4555, 2011.

TRANSMISSION of Yellow Fever Vaccine Virus through Breast-Feeding – Brazil, 2009. **MMWR**, [S.l.], v. 59, n. 5, Feb. 12 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination**: guidance from an informal consultation of experts. Genebra, 2008.

_____. **Surveillance of adverse events following immunization against yellow fever**: field guide for staff at central, intermediate and peripheral level. Genebra, 2010.

Vacina Febre Tifoide

FRASER, A. et al. **Vaccines for preventing typhoid fever (review)**. Oxford: Cochrane Collaboration. Wiley, 2009. Disponível em: <<http://www.thecochranelibrary.com>>. Acesso em: 20 jun. 2013.

TYPHERIX™. **Typhoid polysaccharide vaccine**. GlaxoSmithKline Inc. Bula de vacina. Disponível em: <<http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Typherix.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2013.

TYPHIM VI™. **Polysaccharide Typhoid Vaccine**. Sanofi Pasteur. 2004. Bula de vacina.

Vacina Hepatite B (recombinante)

DAMME, P. et al. Hepatitis B Vaccine. In: PLOTKIN, S. A.; ORESTEIN, W.; OFFIT, P. A. (Org.). **Vaccines**. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. cap. 15.

MARTINS, R. et al. Estudo multicêntrico de imunogenicidade e reatogenicidade de vacinas contra hepatite B: informe preliminary. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Brasília, v. 12, n. 3, p. 165-166, 2003.

WANG, J. D. et al. Acute immune thrombocytopenic purpura in infants: associated factors, clinical features, treatment and long-term outcome. **European journal of haematology**, Copenhagen, v. 77, n. 4, p. 334-337, Oct. 2006.

ZAFRIR, Y. et al. Autoimmunity following Hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. **Lupus**, London, v. 21, p. 146-152, 2012.

Vacina HPV

CATHY, A. Sila Heidenreich et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope: From the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: In Collaboration With the Heart Rhythm Society: Endorsed by the American Autonomic Society. **Circulation**, Baltimore, v. 113, p. 316-327, 2006.

MERCK & Co. Inc. **Vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano: tipos 6,11,16,18**. Protocolo de Eventos Adversos Pós-Vacinação. [S.l.], 2013.

Vacina Influenza (inativada)

GUILLEMINAULT, Christian et al. Narcolepsy in children: a practical guide to its diagnosis, treatment and follow-up. **Pediatr. Drugs**, [S.l.], v. 2, p. 1-9, 2000.

LIN, Ling et al. **Guidelines for the appropriate use of CSF measurements to diagnose narcolepsy and accreditation of measurement sites: Narcolepsy and Hypersomnia**. Edited by Bassetti, Billiard and Mignot. Bethesda, Maryland: Lung Biology in Health and Disease, 2006.

LITTNER, Ner et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and maintenance of wakefulness test. **Sleep**, New York, v. 28, p. 113-121, 2005.

SERRA, L. et al. Cataplexy features in childhood narcolepsy. **Movement disorders**, New York, v. 23, n. 6, p. 858-865, 30 Apr. 2008.

Vacinas Meningocócicas

CASANUEVA, V. et al. Reacciones colaterales a la vacuna antimeningococcica administrada masivamente em El Estado de Rio de Janeiro, Brasil, Nov-Dic 1994. In: CONGRESO PANAMERICANO DE INFECTOLOGIA, 7.; CONGRESO LATINO AMERICANO DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA, 6.; CONGRESO COLOMBIANO DE INFECTOLOGIA, 2. Cartagena de Indias, Colombia, 1995, C-15.157. **Anais...**, 1995.

GRANOFF, D. M.; PELTON, S.; HARRISON, L. H. Meningococcal vaccines. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (Org.). **Vaccines**. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. cap. 21.

HUERGO, C. C.; GONZÁLEZ, G. S: **Vacuna contra La enfermedad meningococcica de los grupos B y C**. Habana: Centro Nacional de Vacuna Antimeningococcica Minsap, 1989.

LAKSHMAN, R. et al. Safety of a new conjugate meningococcal C vaccine in infants. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 85, p. 391-397, 2001.

MACLENNAN, J. M. et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v. 283, n. 21, p. 2795-2801, 2000.

MENJUGATE™. **Meningococcal C Conjugate Vaccine CRM197**. F Novartis Vaccines And Diagnostics S.R.L. 2010. Bula de vacina.

PADRÓN, F. S. et al. Cuban meningococcal BC vaccine: experiences & contributions from 20 years of application. **MEDICC Review**, [S.l.], v. 9, p. 16-22, 2007.

TAPPERO, J. W. et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled Trial in Chile. **JAMA**, Chicago, v. 281, n. 16, p. 1520-1527, 1999.

Vacinas Pneumocócicas

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe Técnico Introdução da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no calendário básico de vacinação da criança**. Brasília, fev. 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of pneumococcal disease among infants and children- use of 13-valente pneumococcal vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, [S.l.], v. 59, n. RR-11, p. 1-1, 2010.

_____. **The Pink Book**: Course Textbook: Pneumococcal Disease Chapter. 12th ed. Atlanta, 2012.

CHEVALLIER, B. et al. Safety and Reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when co-administered with routine childhood vaccines. **The pediatric infectious disease journal**, Baltimore, v. 28, n. 4, p. S109-118, 2009.

DAGAN, R.; FRASCH, C. Clinical characteristics of a novel 10-valent non typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine candidate (PHiD-CV). **The pediatric infectious disease journal**, Baltimore, v. 28, n. 4, p. S63-S65, 2009.

GLAXO SMITH KLINE. vacina pneumocócica -10 valente (conjugada). [S.l.], 2012. Bula de vacina.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Position Paper: Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 82, n. 12, p. 93-104, 2007.

Vacinas Poliomielite

DE OLIVEIRA, L. H.; STRUCHINER, C. J. Vaccine associated paralytic poliomyelitis in Brazil, 1989–1995. **Revista panamericana de salud publica**, Washington, v. 7, n. 4, p. 219-224, 2000.

SUTTER, R. et al. Poliovirus Vaccine – Live. In: PLOTKIN, S. A.; ORESTEIN, W; OFFIT, P. A. (Org.). **Vaccines**. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. cap. 27.

TEIXEIRA-ROCHA, E. S.; CARMO, E. H.; TAVARES-NETO, J. Ocorrência de poliomielite associada à vacina no Brasil, 1995 a 2001. **Revista panamericana de salud publica**, Washington, v. 18, n. 1, p. 21-24, 2005.

VIDOR, E.; PLOTKIN, S. A. Poliovirus Vaccine – Inactivated. In: PLOTKIN, S. A.; ORESTEIN, W; OFFIT, P. A. (Org.). **Vaccines**. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. cap. 28.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. **Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – SAGE Yellow Book**. Geneva, Nov. 2012.

_____. **The Global Polio Eradication Initiative**. [homepage na internet]. Geneva, 2013. Disponível em: <<http://www.polioeradication.org>>. Acesso em: 8 ago. 2013.

_____. **The Global Polio Eradication Initiative: Strategic Plan 2013-2018**. Geneva, 2013.

Vacina Raiva (inativada)

COSTA, W. A. et al. Immunogenicity and safety of a new Vero cell rabies vaccine produced using serum-free medium. **Vaccine**, Kidlington, v. 25, p. 8140-8145, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rabies position paper nº 32**, 2010, 85, 309-320. Disponível em: <<http://www.who.int/wer>>. Acesso em: 10 ago. 2013.

Vacina Rotavírus

BUETTER, M.; BONHOEFFER, J. et al. Three-Year Surveillance of Intussusception in Children In Switzerland. **Pediatrics**, Evanston, Ill, v. 120, p. 473-480, 2007. Doi: 10.1542/peds.2007-0035.

CUNHA, F. M. et al. Intussusception in children: imaging evaluation and therapeutic approach. **Radiologia brasileira**, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 209-218, 2005.

HABER, Penina et al. **Intussusception After Rotavirus Vaccines Reported to US VAERS, 2006-2012**. *Pediatrics* peds 2012-2554. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/Vac-label-parents.htm>>. Acesso em: 10 ago. 2013.

MANISH, M. P. et al. Intussusception Risk and Health Benefits of Rotavirus Vaccination in Mexico and Brazil. **New England journal of medicine**, Waltham, Mass., v. 364, n. 24, 2011.

OMENACA, F. et al. Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of the Human Rotavirus vaccine in Preterm European Infants: a Randomized Phase IIIb Study. **The Pediatrics Infectious Disease journal**, Baltimore, v. 31, n. 5, May 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Immunological Basis for Immunization Series: Module 21: Rotavirus**. Genebra, 2010.

Vacina SCR

HORTON, R. The lessons of MMR. **Lancet**, London, v. 363, p. 747-749, 2004.

Vacina Varicela e Vacina SCRv

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Varicella-zoster infections. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book)**. 29th ed. Elk Grove Village, IL, 2012. p. 774-89.

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Policy statement – Prevention of varicella: update of recommendations for use of quadrivalent and monovalent varicella vaccines in children. **Pediatrics**, Evanston, Ill., v. 128, n. 3, p. 630-632, 2011.

KLEIN, N. P. et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. **Pediatrics**, Evanston, Ill., v. 126, n. 1, p. e1-8, 2010.

KLUTHE, M. Neonatal vaccine-strain varicella-zoster virus infection 22 days after maternal postpartum vaccination. **The Pediatric infectious disease journal**, Baltimore, v. 31, n. 9, p. 977-979, 2012.

Imunoglobulinas

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Hepatitis B. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book)**. 29th ed. Elk Grove Village, IL, 2012. p. 369-90.

_____. Rabies. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book)**. 29th ed. Elk Grove Village, IL, 2012. p. 600-7.

_____. Tetanus. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book)**. 29th ed. Elk Grove Village, IL, 2012. p. 707-12.

_____. Varicella-zoster infections. In: PICKERING, L. K. et al. (Ed.). **Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book)**. 29th ed. Elk Grove Village, IL, 2012. p. 774-89.

Soros heterólogos

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Caderno 14: acidentes por animais peçonhentos. In: _____. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília, 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual.pdf>. Acesso em: 1 out. 2013.

DE SILVA, H. A. et al. Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Med.*, [S.l.], v. 8, n. 5, p. e1000435, May 2011.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Snakebite envenoming from a global perspective: towards an integrated approach. *Toxicon*, Elmsford, v. 56, p. 7, p. 1223-1235, 15 Dec. 2010.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Stability, distribution and use of antivenoms for snakebite envenomation in Latin America: report of a workshop. *Toxicon*, Elmsford, NY, v. 53, n. 6, p. 625-630, May 2009.

HABIB, A. G. Effect of pre-medication on early adverse reactions following antivenom use in snakebite: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety*, Auckland, v. 34, n. 10, p. 869-880, 1 Oct. 2011.

WECKX, L. Y.; KFOURI, R. A.; NETO, V. A. **Controvérsias em imunizações**. São Paulo, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rabies and envenomings**: a neglected public health issue: report of a consultative meeting. Geneve, 2007.

Leituras sugeridas

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and Molecular Immunology**, 7th Ed. Elsevier, 2012. [edição electrónica], cap. 18, p. 407-423. (hypersensitivity disorders). Disponível em: <<http://www.us.elsevierhealth.com/immunology/cellular-and-molecular-immunology-paperback/9781437715286/>>. Acesso em: 28 ago. 2013.

KLEIN, N. P.; HANSEN, J.; CHAO, C. et. al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, Chicago, v. 166, p. 1140-1148, Oct. 2012.

MARTINS, R. M.; MAIA, M. L. S. Eventos adversos pós-vacinais e resposta social. **História, ciências, saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10, supl. 2, p. 807-825, 2003.

MURCH, S. H. et al. Retraction of an interpretation. *Lancet*, London, v. 363, p. 750, 2004.

OLIVEIRA, L. H.; STRUCHINER, C. J. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a retrospective cohort study of acute flaccid paralyses in Brazil. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 29, p. 757-763, 2000.

POSTLICENSURE Vaccine Safety Monitoring, 2006-2013 – United States. **MMWR**, Atlanta, v. 62, n. 29, p. 591-595, 2013.

STOKLEY, S.; CURTIS, R.; JEYARAJAH, J. Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007-2012. **MMWR**, Atlanta, v. 62, n. 29, p. 591-595, 26 Jul. 2013.

Glossário

Adjuvante: produto que se usa frequentemente na composição de vacinas para melhorar a resposta imunológica e conferir proteção de longa duração. Uma de suas vantagens está na capacidade de produzir mais vacinas a partir de uma quantidade de antígeno, permitindo, portanto, que se vacinem mais pessoas.

Alérgeno: substância tipo antigênica que produz hipersensibilidade imediata. Substância capaz de provocar uma reação alérgica.

Anticorpos: são glicoproteínas sintetizadas e excretadas por células plasmáticas derivadas dos linfócitos B, presentes no plasma, tecidos e secreções que atacam proteínas estranhas ao corpo, chamadas de antígenos, realizando assim a defesa do organismo (imunidade humoral). Depois que o sistema imunológico entra em contato com um antígeno (proveniente de bactérias, fungos, etc.), são produzidos anticorpos específicos contra ele. Há cinco classes de imunoglobulina com função de anticorpo: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Anticorpo monoclonal é o produzido pela linhagem de uma única célula, fato que o torna extremamente puro, preciso e homogêneo.

Antígeno: é qualquer substância estranha ao organismo (partícula ou molécula) capaz de se ligar especificamente a anticorpos ou linfócitos e iniciar uma resposta imune; também utilizado para descrever materiais de uso na imunização.

Antitoxina: anticorpos protetores que inativam proteínas solúveis tóxicas de bactérias.

Associação: relação estatística entre o significado de dois eventos; empregada usualmente com o significado de “associação estatística”.

Autoimunidade: resposta imunológica aos tecidos próprios ou a seus componentes. Estas respostas podem ser consequências patológicas ocasionando as doenças autoimunológicas.

Autólogo: derivado do mesmo indivíduo, próprio.

Avaliação de causalidade: compreende a avaliação da probabilidade de que um evento adverso seja consequência do uso de um imunobiológico.

Bridge: termo utilizado em informática para designar um dispositivo que une duas ou mais redes que usam protocolos distintos. Essa ferramenta pode ser utilizada para fazer a correspondência entre as terminologias de reação adversa da OMS (WHO-ART) e Conferência Internacional de Harmonização – ICH (MedDRA).

Causa: definida como multiplicidade de condições propícias que, reunidas em configurações adequadas, aumentam a probabilidade (ou risco) de ocorrência de determinada doença ou evento adverso à saúde.

Causalidade: relação de causa e efeito.

Comunicante: pessoa que tenha mantido contato com doentes ou portadores de agentes infecciosos, ou com ambientes onde tais doentes e portadores permaneceram.

Controle (de uma doença): conjunto de ações e intervenções dirigidas a reduzir a prevalência ou a incidência; manter a doença em níveis de incidência que deixe de constituir problema de saúde pública.

Cluster ou grupo de eventos: dois ou mais casos de um mesmo evento ou eventos similares relacionados ao(s) tipo(s) de vacina(s) administrada(s), temporal e geograficamente.

Confidencialidade: manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais da saúde e de instituições, incluindo identidades e todas as informações médicas pessoais.

Detentor de registro: abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano, entre eles os imunobiológicos, regulados pela Anvisa.

Dose de reforço: quantidade de antígenos administrada com o fim de manter ou reavivar a resistência conferida pela imunização.

Eficácia: capacidade de atingir determinado objetivo, por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina é capaz de conferir, em condições ideais; forma de avaliação do impacto da vacinação.

Efetividade: capacidade de atingir determinado objetivo em condições reais; por exemplo, proteção contra a doença que uma vacina é capaz de conferir, em condições de uso; geralmente observada após a liberação do imunobiológico (pós-comercialização). Tem como efeito direto a imunidade individual, adquirida pelo uso de uma vacina (refletida por altas taxas de anticorpos protetores) e efeito indireto com aumento da proporção de pessoas imunes na coletividade, ou seja, “imunidade de grupo ou de rebanho”.

Embalagens e acessórios:

1. Embalagens primárias:

- a. Ampola:** recipiente fechado hermeticamente, destinado ao armazenamento de líquidos estéreis para uso por via parenteral e cujo conteúdo é utilizado em dose única.
- b. Frasco:** recipiente normalmente de formato tubular, com um gargalo estreito e de fundo plano ou côncavo.
- c. Frasco-ampola:** recipiente normalmente de formato tubular usado para o acondicionamento de medicamentos administrados por via parenteral, lacrado com material flexível que deve ser perfurado para a administração de medicamento.
- d. Frasco gotejador:** recipiente normalmente de formato tubular, com um gargalo estreito e de fundo plano ou côncavo. Possui um dispositivo especificamente destinado para a aplicação de um líquido na forma de gota.
- e. Frasco *spray*:** recipiente normalmente de formato tubular, com um gargalo estreito e de fundo plano ou côncavo. Possui um automatizador ou um dispositivo que expela o medicamento finamente dividido e carregado pelo ar.
- f. Seringa preenchida:** dispositivo cilíndrico com adaptador em forma de cânula, com ou sem agulha prefixada e com êmbolo.

2. Embalagens secundárias:

- a. Caixa
- b. Caixa térmica
- c. Cartucho
- d. Envelope

3. Acessórios:

- a. Adaptador:** dispositivo auxiliar para administração dirigida do medicamento, a ser acoplado na embalagem primária do produto.

- b. Agulha:** dispositivo cilíndrico oco de fixação destinado à administração de formas farmacêuticas líquidas.
- c. Caneta aplicadora:** dispositivo para aplicação de medicamento em local determinado do organismo, com ou sem agulha acoplada e com mecanismo de dose fixa ou variável.
- d. Conta-gotas:** dispositivo destinado à aplicação de um líquido gota por gota.
- e. Diluente:** líquido utilizado na reconstituição e/ou diluição de um medicamento.
- f. Seringa:** dispositivo cilíndrico com adaptador em forma de cânula, com ou sem agulha prefixada e com êmbolo, para administração por via parenteral de uma dose de um medicamento.
- g. Seringa dosadora:** dispositivo cilíndrico com adaptador em forma de cânula e com êmbolo, para administração de um medicamento.

Endemia: presença constante de uma doença (ou de um agente infeccioso) em determinada área geográfica.

Epidemia: ocorrência, em uma comunidade ou região, de casos de uma mesma doença, em número que ultrapassa a incidência normalmente esperada. O número de casos varia segundo o agente, o tamanho e o tipo de população exposta, sua experiência prévia com a doença, tempo, lugar de ocorrência e em contínuo alargamento. Uma epidemia de grandes proporções, envolvendo extensas áreas e um número elevado de pessoas é uma **pandemia**.

Erradicação (de uma doença): completo desaparecimento da transmissão de agentes patogênicos da doença (incidência igual a zero); exemplo: erradicação da varíola.

Farmacoepidemiologia: é a aplicação de métodos, conhecimentos e raciocínio epidemiológico ao estudo dos efeitos (benéficos ou adversos) relacionados ao uso dos medicamentos pela população.

Fator de risco: elemento ou característica positivamente relacionado ao risco (ou probabilidade) de desenvolver uma doença; a associação dos fatores de risco é complexa podendo resultar em efeitos somatórios ou multiplicativos (ex.: fumo e câncer de pulmão).

Forma farmacêutica: estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração.

Imunidade: estado de resistência geralmente relacionado à presença de anticorpos que possuem ações específicas sobre o microrganismo responsável por determinada doença infecciosa ou sobre suas toxinas.

Imunidade ativa: imunidade adquirida naturalmente pela infecção, ou artificialmente, pela inoculação de frações ou produtos de agentes infecciosos, ou do próprio agente morto ou modificado.

Imunidade de grupo (de rebanho, coletiva ou populacional): resistência à disseminação de agentes patogênicos na coletividade, devido à elevada proporção de pessoas resistentes ao agente; confere proteção indireta às pessoas suscetíveis.

Imunidade passiva: imunidade adquirida naturalmente da mãe, ou artificialmente, pela inoculação de anticorpos protetores específicos (soro imune de convalescentes ou imunoglobulinas séricas). É pouco duradoura.

Imunobiológico: são produtos de origem biológica (soros e vacinas) usados na prevenção e tratamento de doenças.

Imunomodulador: produto farmacológico, natural ou sintético, ao qual se atribui o poder de estimular a produção de anticorpos.

Imunoprofilaxia: prevenção de doença por intermédio da imunidade conferida pela administração de vacinas ou soros a uma pessoa ou animal.

Investigação epidemiológica de campo: estudos efetuados a partir dos casos clínicos, ou de portadores, para a identificação das fontes de infecção e modos de transmissão do agente. Pode ser realizada em casos isolados, agregados de casos ou surtos.

Líquido: forma farmacêutica que consiste de uma substância química pura no estado líquido, podendo ser aquosa ou oleosa. Obs.: esta forma farmacêutica não deve ser aplicada para soluções, suspensões, emulsões, xampus e sabonetes líquidos.

MedDRA: dicionário médico para as atividades regulatórias desenvolvidas pela International Conference on Harmonization (ICH).

Memória imunológica: é a capacidade que o sistema imune possui de responder rápida e efetivamente a patógenos encontrados anteriormente, refletindo a persistência de populações clonais de linfócitos específicos ao antígeno.

Necrópsia: é toda a série de observações e intervenções efetuadas no cadáver com o objetivo de esclarecer a causa da morte (*causa mortis*). A mesma pode ser subdividida em dois tipos: a necrópsia anátomo-clínica ou anatomopatológica ou ainda não judicial e a necropsia forense ou médico legal ou judicial. A necrópsia clínica visa esclarecer a fisiopatologia e a patogenia da doença, enquanto a necrópsia forense busca esclarecer os mecanismos, efeitos e causas que levaram o indivíduo ao óbito. A necrópsia clínica é realizada por um médico patologista, ao passo que a necrópsia forense é realizada por um perito médico legista.

Notificação: comunicação às autoridades sanitárias da ocorrência de um agravo a saúde.

Notificação compulsória: consiste na comunicação obrigatória da ocorrência de casos individuais, agregados de casos ou surtos, de doenças, agravos e eventos de saúde pública, suspeitos ou confirmados, às autoridades sanitárias por profissionais de saúde ou qualquer cidadão, visando à adoção das medidas de controle pertinentes. Portaria MS nº 104, de 25 de janeiro de 2011.

Pó: forma farmacêutica sólida contendo um ou mais princípios ativos secos e com tamanho de partícula reduzido, com ou sem excipientes.

Pó liofilizado para solução injetável: pó estéril destinado à adição subsequente de líquido para formar uma solução. Preparado por liofilização, um processo que envolve a remoção de água dos produtos pelo congelamento a pressões extremamente baixas.

Pó liofilizado para suspensão injetável: pó estéril destinado à adição subsequente de líquido para formar uma suspensão. Preparado por liofilização, um processo que envolve a remoção de água dos produtos pelo congelamento a pressões extremamente baixas.

Pó para solução: pó destinado a ser reconstituído para formar uma solução.

Pó para solução injetável: pó estéril destinado à adição subsequente de líquido para formar uma solução.

Pó para suspensão: pó destinado a ser reconstituído para formar uma suspensão.

Pó para suspensão injetável: pó estéril destinado à adição subsequente de líquido para formar uma suspensão.

Pré-qualificação: é o procedimento para avaliar a aceitabilidade de medicamentos, diagnósticos e vacinas para a compra pela Organização das Nações Unidas. Informações sobre vacinas pré-qualificadas podem ser acessadas no *web site* da OMS: <http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_system/en/index.html>.

Profilaxia: conjunto de medidas que têm por finalidade prevenir ou atenuar as doenças, suas complicações e consequências. Quando a profilaxia se baseia no uso de medicamentos, trata-se da quimioprofilaxia.

Quimioterapia: uso de uma droga com o objetivo de tratar uma doença clinicamente reconhecível ou de eliminar seu progresso.

Resistência: conjunto de mecanismos específicos (imunidade) e inespecíficos (resistência natural ou inerente) do organismo que serve de defesa contra a invasão ou multiplicação de agentes infecciosos ou contra os efeitos nocivos de seus produtos tóxicos.

Risco: é o grau de probabilidade da ocorrência de um determinado evento (ex.: risco de alguém acidental-se ou ter câncer).

Sinal: evidência objetiva de uma doença. O Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) define como um sinal a informação (a partir de uma ou várias fontes) que sugere uma nova associação potencialmente causal, ou um novo aspecto de uma associação conhecida, entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, seja adverso ou benéfico e que apresenta probabilidade suficiente para justificar uma ação investigatória. Um sinal é, portanto, uma hipótese, com dados e argumentos.

Solução: forma farmacêutica líquida límpida e homogênea, que contém um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou em uma mistura de solventes miscíveis.

Solução gotas: solução destinada à administração na forma de gotas.

Solução injetável: solução estéril destinada à administração por injeção.

Solução para diluição: solução apresentada em uma forma mais concentrada e que deve ser diluída antes da administração.

Solução para diluição injetável: solução estéril em uma forma concentrada e que deve ser diluída a um volume determinado e com um líquido adequado antes da administração.

Solução *spray*: solução administrada na forma de líquido finamente dividido por um jato de ar ou de vapor.

Sorotipo: caracterização de um microrganismo pela identificação de seus antígenos.

Suspensão: forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis.

Suspensão gotas: suspensão destinada à administração na forma de gotas.

Suspensão injetável: suspensão estéril destinada à administração por injeção.

Suspensão *spray*: suspensão administrada na forma de líquido finamente dividido por um jato de ar ou de vapor.

Surto: ocorrência de dois ou mais casos epidemiologicamente relacionados. Resulta do surgimento de vários casos de uma doença, causada pelo mesmo agente infeccioso, em um mesmo território ou região e em curto espaço de tempo.

Suscetível: qualquer pessoa ou animal que supostamente não possui resistência suficiente contra um determinado agente patogênico, que o proteja da enfermidade, caso venha a entrar em contato com o agente.

Toxina: proteínas ou substâncias conjugadas, letais para certos organismos. São produzidas por algumas plantas superiores, determinados animais e por bactérias patogênicas. O alto peso molecular e a antigenicidade das toxinas diferenciam-nas de alguns venenos químicos alcaloides de origem animal.

Via de administração: local do organismo por meio do qual o medicamento é administrado. Pode ser: intradérmica, intramuscular, intratecal, intravenosa, nasal, oral, retal, subcutânea, sublingual, vaginal, entre outras.

Vigilância de doença: levantamento contínuo e sistemático de dados – coleta, análise e disseminação de informações relevantes para a prevenção e o controle eficaz de determinados agravos à saúde. Consiste de:

- Dados de morbimortalidade.
- Dados de investigação de campo sobre casos individuais ou surtos.
- Dados relativos a isolamento e a notificação de agente infeccioso em laboratório.
- Dados relativos à disponibilidade, ao uso e a eventos adversos pós-vacinações, toxoides, imunoglobulinas e outros produtos utilizados no controle de doenças.
- Dados sobre níveis de imunidade em certos grupos populacionais.

Vigilância de pessoa: observação médica rigorosa, ou outro tipo de supervisão de contatos de pacientes com doenças infecciosas, que visa permitir a identificação rápida da infecção ou da doença, porém sem restringir liberdade de movimentos.

Vigilância epidemiológica: um conjunto de ações que proporciona o conhecimento, a detecção ou a prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e de controle das doenças ou dos agravos.

Vigilância sanitária: observação dos comunicantes durante o período máximo de incubação da doença a partir da data do último contato com um caso clínico ou portador, ou da data em que o comunicante abandonou o local em que se encontrava a fonte primária da infecção. Não implica restringir liberdade de movimentos.

WHO-ART: terminologia de reações ou eventos adversos da Organização Mundial da Saúde.

Anexos

Anexo A – Avaliação de causalidade

Causalidade é a relação entre dois eventos (causa e efeito), em que o segundo acontecimento é uma consequência do primeiro. A causa direta é um fator, na ausência do qual o efeito não ocorreria (causa necessária) e, às vezes, existem vários fatores que podem precipitar ou funcionam como cofatores para que o efeito (evento) possa ocorrer.

Existe uma associação causal conhecida com a vacina ou vacinação?

A maioria dos eventos adversos pós-vacinações são não graves, são temporários, tais como dor local em um braço (local ou sítio de aplicação) ou febre baixa.

Eventos adversos mais graves ocorrem raramente (na ordem de um caso por milhares de doses administradas) e alguns são tão raros que o risco não pode ser avaliado com precisão.

Os eventos adversos e particularmente aqueles relacionados às vacinas que têm sido usadas durante várias décadas estão disponíveis na literatura. Entretanto, é importante estar alerta para se detectar novos eventos (sinais).

Uma avaliação causal é feita por meio de uma revisão sistemática dos dados/informações de um caso a fim de se determinar a probabilidade de uma associação causal entre o evento e a vacina(s) administrada(s).

A qualidade de uma avaliação da causalidade depende:

1. Da revisão sistemática do caso:
 - a. Informações completas: dados de investigação, dados clínicos e laboratoriais (incluindo laudos de necrópsia) e com diagnóstico definitivo, compatível, podendo ser um sinal, sintoma, alteração laboratorial ou doença.
 - b. Da disponibilidade de serviços médicos e laboratoriais adequados e de acesso a informações pregressas.
 - c. Preparo de documentos/relatórios para revisão de um comitê de especialistas.
2. Do desempenho do sistema de informação de EAPV em termos de capacidade de resposta, eficácia e qualidade da investigação e dos relatórios.
3. De banco de dados adequado.

Notas:

Na vigência de informações incompletas ou insuficientes, um EAPV pode ser considerado **inclassificável**. No entanto, pode também, ser classificado como **indeterminado**, devido à falta de evidências, presença de dados conflitantes ou ainda **inconsistência** de associação causal e imunização.

As notificações/investigações de EAPV são de extrema importância, porque em algum momento podem ser consideradas como **um sinal**¹, podendo criar hipóteses de associação causal entre uma vacina e um determinado evento e propor a realização de estudos específicos destinados a testar uma associação causal.

¹ **Sinal (sinal de segurança)**: Informação, a partir de uma ou várias fontes, que sugere uma nova associação potencialmente causal ou uma mudança de padrão de associação conhecida entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, seja adverso ou benéfico, seja considerado de risco e suficiente para justificar a ação investigatória.

Atenção:

- A avaliação de causalidade é realizada para se determinar se existe *uma relação* e, em caso afirmativo, *em que grau*.
- Uma avaliação causal geralmente *não* prova ou refuta uma associação entre um evento adverso com uma imunização e *sim* determina o *nível de certeza* de tal associação. A associação causal definitiva ou a ausência de associação normalmente não pode ser estabelecida para eventos isolados.

Níveis de avaliação da causalidade e sua base científica

A avaliação da causalidade de um EAPV deve ser realizada em diferentes situações:

1. Avaliação da população para verificar se existe uma relação causal entre o uso de uma vacina e determinado evento adverso em determinada população.
2. Após notificações de casos individuais de algum evento adverso isolado, deve-se avaliar evidências anteriores a fim de determinar se um EAPV em uma pessoa é causalmente relacionado à utilização de uma vacina.
3. Investigação de **sinais**.

Critérios, baseados em evidência científica, necessários para avaliação de causalidade:

- **Associação temporal:** a “causa” deve preceder ao “efeito”: a administração de uma vacina deve preceder à ocorrência de um evento.
- **Força ou intensidade da associação:** deve existir uma associação estatisticamente significativa que demonstre que não é simplesmente uma ocorrência por “chance”. Medida pelo cálculo do risco relativo ou relação dose-resposta (ex.: febre e SCR – Odds ratio = 2,83. Virtanen et al. 2000).
- **Relação dose-resposta:** a evidência que o aumento de exposição incrementa o risco de ocorrer um evento sugere a relação causal. Entretanto, é preciso ter em mente que no caso das vacinas, as doses e intervalos são geralmente fixos.
- **Consistência da evidência:** eventos previamente conhecidos; ser replicáveis em outros locais e outros tipos de estudos e investigações.
- **Especificidade:** a vacina é a única “causa” do evento que pode ser demonstrada.
- **Plausibilidade biológica e coerência:** a associação entre uma vacina e o evento adverso deve ser plausível e consistente por meio do conhecimento biológico existente (história natural da doença, evidência laboratorial, estudos em animais).

Atenção:

Esses critérios são necessários e relevantes para se estabelecer a causalidade, entretanto *a associação temporal é absolutamente essencial*.

Notas:

- a. Sempre considerar a possibilidade de “vieses” (*analytic bias*) na análise dos métodos de estudos que concluem haver associação causal.
- b. Observar as taxas de eventos adversos entre os vários antígenos (isolados ou em produtos combinados) publicados na literatura.
- c. Em casos de eventos adversos inusitados e raros, relacionados à determinada vacina e notificação única (nível individual), normalmente é muito difícil atribuir-se causalidade. Porém, é importante que se analise a possibilidade de relação com novas vacinas, bem

como a determinação se o evento é prevenível ou remediável, como um evento relacionado à qualidade do produto ou um erro de imunização. A identificação de um evento adverso coincidente, que erroneamente é atribuído a uma vacina, pode ocasionar o surgimento de uma crise e o programa de imunização cair em descrédito.

- d. Para uma avaliação de causalidade é essencial buscar os diagnósticos diferenciais e outras possíveis alternativas etiológicas. Fazem parte do processo de investigação considerar:
- Doenças preexistentes.
 - Doenças adquiridas recentemente.
 - Ocorrência de um evento sem um fator de risco conhecido.
 - Emergência de doença de origem genética.
 - Exposição a drogas ou toxinas anteriormente ao evento.
 - Surgimento de complicações por traumas ou cirurgias.
 - Manifestação ou complicação de alguma infecção, já presente anteriormente ou no período de incubação, e surgimento coincidentemente à vacinação.

Investigação de sinais

Para a avaliação se uma vacina pode causar um determinado evento adverso, deve-se levar em conta as evidências da incidência de casos, a vigilância epidemiológica e, quando aplicável, a investigação de ocorrência em um grupo de pessoas (*cluster*) análise de dados não clínicos.

Seleção de casos para avaliação de causalidade

A seleção de casos deve ter como foco:

1. Eventos adversos graves (EAG) (ver definições de casos no Capítulo 23).
2. Eventos adversos com incidência (taxas) acima do esperado ou eventos raros e ou inusitados.
3. inais causados por casos isolados ou em agrupamentos (*clusters*) que podem se transformar em uma crise na saúde pública.

A OMS recomenda, também, que outros tipos de eventos adversos sejam revisados, analisados e avaliados segundo a causalidade por um comitê de especialistas, a fim de determinar se são eventos raros/inusitados e da necessidade de se conduzir estudos especiais. Incluem:

1. EA causados por erros de imunização: abscessos bacterianos, reações locais severas, sepse, linfadenite por BCG, síndrome do choque tóxico.
2. Eventos inusitados e de causas inexplicáveis que ocorrem no período de até 30 dias após vacinação.
3. Eventos que causem grande consternação tanto em familiares como na comunidade, por exemplo, os eventos neurológicos.

Etapas de uma avaliação de causalidade

Uma investigação completa e detalhada é o que garante o sucesso de uma avaliação de causalidade, que geralmente deve ser feita por passos e por um comitê de especialistas, a saber:

Passo 1 – Elegibilidade: para determinar se casos de EAPV satisfazem os critérios mínimos para avaliação de causalidade: informações adequadas com relatório completo de dados do produto utilizado [vacina(s)], história e evolução clínica, exames laboratoriais etc.; além de um diagnóstico clínico, podendo ser um sinal, um sintoma ou a doença definidos.

Passo 2 – Checklist: revisão sistemática da relevância das informações disponíveis e possível causalidade do EAPV.

Passo 3 – Algoritmo: para direcionar a causalidade por meio das informações obtidas por intermédio do *checklist*.

Passo 4 – Classificação: para categorizar a associação entre os EAPV e as respectivas vacinas/vacinações, baseada na direção determinada pelo algoritmo.

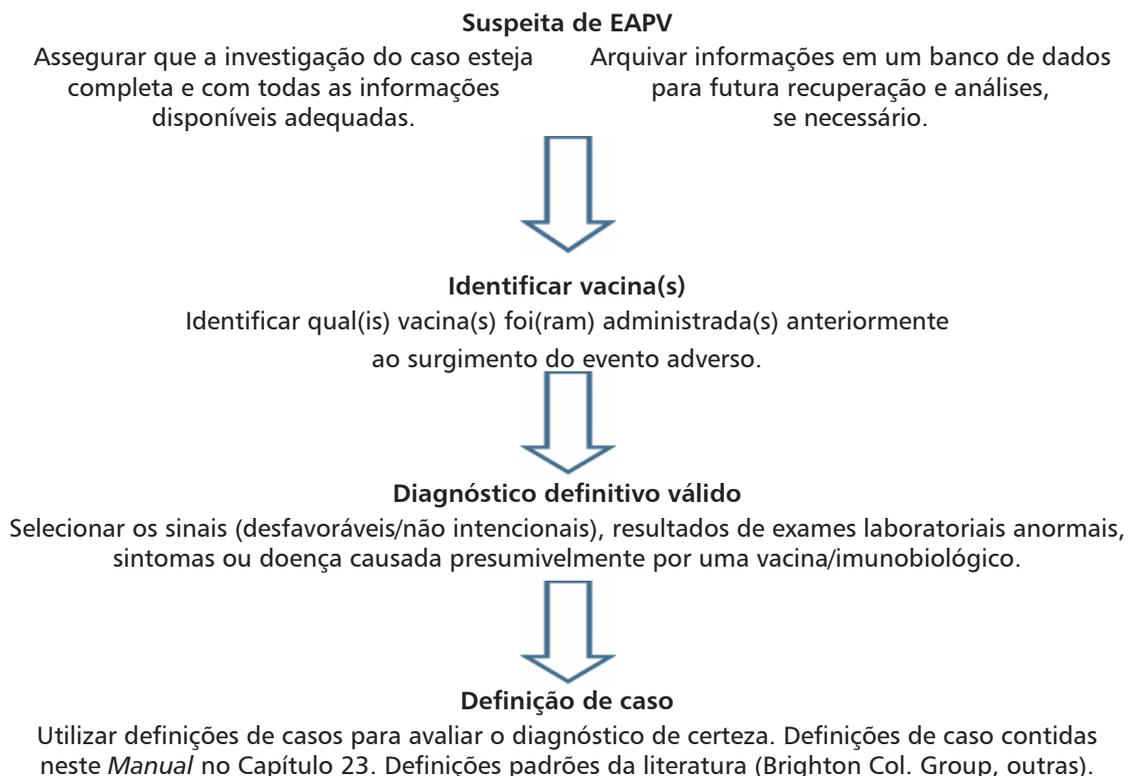


Elegibilidade

Antes de se iniciar uma avaliação de causalidade é necessário confirmar se a administração de uma vacina foi realmente **anterior** ao aparecimento de uma suspeita de EAPV.

Para avaliar se uma notificação tem uma associação causal é necessário levar-se em conta as evidências científicas existentes e de outras possíveis explicações.

Exames clínicos e laboratoriais podem ajudar no diagnóstico definitivo de outras possíveis etiologias ou até anomalias congênitas que podem ter causado o evento. No Reino Unido, a morte de uma adolescente após administração da vacina HPV foi, inicialmente, atribuída à vacina, entretanto, no exame *post mortem* verificou-se que ela apresentava um tumor maligno de mediastino.



Neste estágio é essencial que os revisores definam a causalidade e identifiquem algum sinal, achado laboratorial, sintoma ou doença não favorável/não desejável.

Exemplos de questionamentos em causalidade:

- A “vacina A” causa hepatomegalia? (um exemplo de sinal não desejável) ou
- A “vacina B” causa trombocitopenia? (um exemplo de achado laboratorial) ou
- O paciente reclamou que a “vacina C” causou prurido ou vermelhidão?
- A “vacina D” causou meningite? (exemplo de doença)

É raro que as vacinas produzam eventos adversos devido às suas propriedades inerentes quando administradas corretamente. No entanto, esses casos podem ocorrer. Por exemplo:

- Paralisia associada ao vírus vacinal (PAVV): evento adverso extremamente raro associado ao uso da vacina poliomielite 1, 2, 3 (atenuada) (VOP) que pode ocorrer em pessoas vacinadas ou em seus contatos. O risco global de PAVV é estimado entre 1 e 2,9 casos por milhão de doses de VOP administradas.
- A associação causal entre a vacina sarampo-caxumba-rubéola (SCR) e púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) foi confirmada por meio de hospitalizações e o risco absoluto dentro de seis semanas após vacinação foi de 1 em 22.300 doses.
- Algum teste específico pode demonstrar o papel causal de uma vacina ou qualquer um dos seus componentes?
 - A meningite asséptica é conhecida como complicação da vacina SCR e o componente caxumba. Entre 630.157 vacinados com a referida vacina (componente caxumba Urabe AM9) houve, pelo menos, 311 casos de meningite suspeitos de serem relacionados à vacina. Em 96 destes 311 casos, o vírus vacinal foi isolado a partir do exame do liquor.

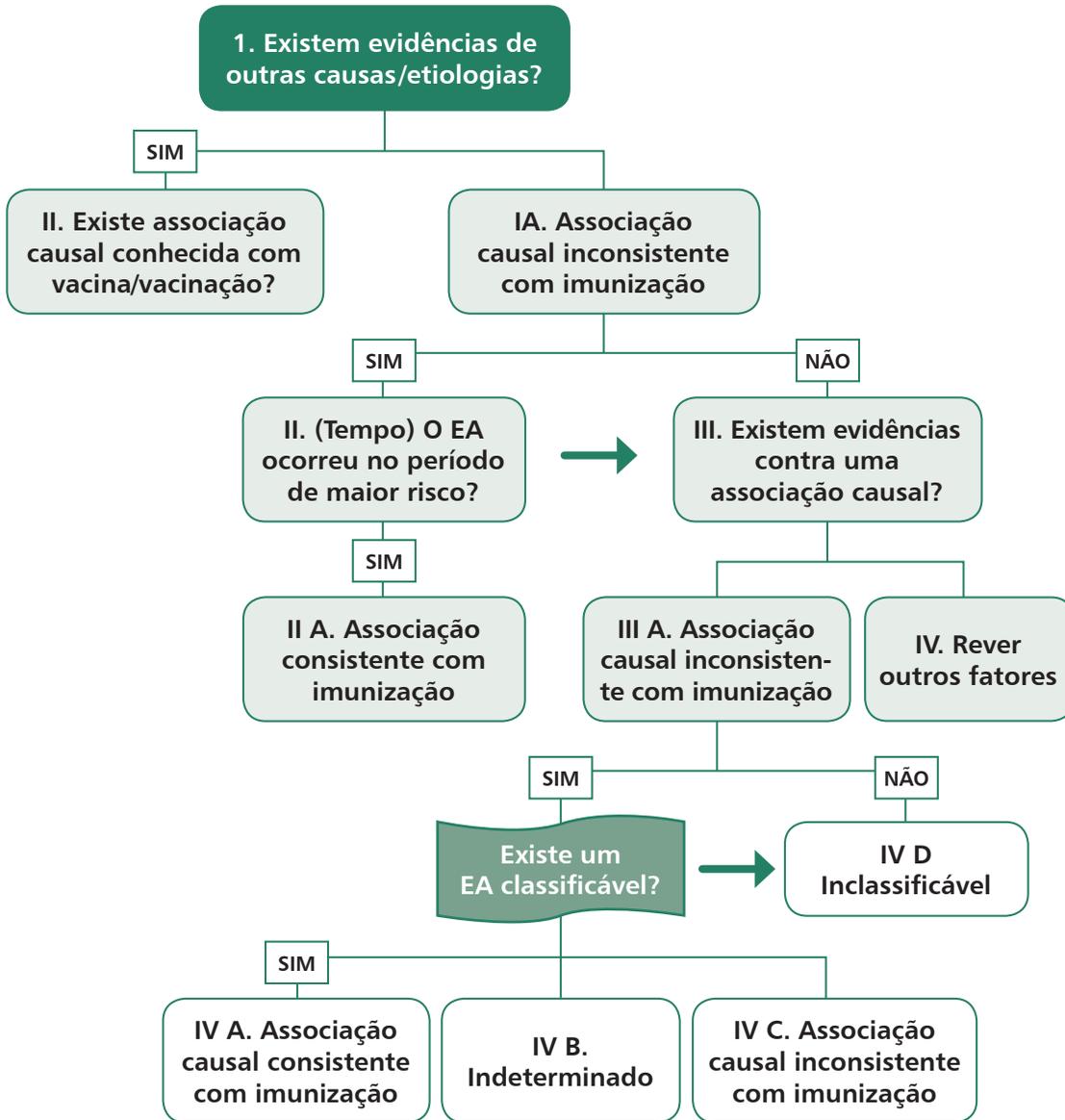
Checklist

Destina-se à busca de informações a respeito dos antecedentes pessoais, fatores de risco, antecedentes vacinais, história clínica, evolução, exames laboratoriais etc. e na busca de evidências para a avaliação e classificação de causalidade.

1	Existe uma forte evidência para outras causas/etiologias?	Sim	Não	Ign	NA	Observações
	O exame clínico do paciente ou algum exame laboratorial pode confirmar outra causa/etiologia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
2	Exite uma associação com a vacina(s) ou com a vacinação?					
2.1	Relação com o produto (componentes da vacina)					
	Existe evidência na literatura que a vacina(s) pode causar o EA notificado, mesmo se administrado adequadamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Algum exame laboratorial específico comprova ser a vacina ou seus componentes os causadores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
2.2	Erro de imunização					
	Tipo de imunobiológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Erro de técnica de administração	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Uso incorreto de diluentes, administração de diluentes ou outros produtos que não imunobiológicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Erros de armazenamento (acondicionamento, conservação de temperatura, transporte, armazenamento inadequado)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Prazo de validade vencido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Erros de indicação ou prescrição (fora da idade recomendada)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Intervalo inadequado entre doses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Não observação de contraindicações/precauções	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
2.3	Alguma reação de ansiedade relacionada à imunização?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Se sim em alguns dos itens anteriores, o EA ocorreu dentro do período de maior risco após a vacinação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
3	Existe evidência contra uma associação causal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
4	Existência de outros fatores					
	O EA ocorreria independentemente da vacinação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	O EA pode ser uma manifestação de outra doença?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Um evento semelhante já ocorreu após administração de doses anteriores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Houve exposição a algum fator de risco anterior à vacinação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Alguma doença prévia ao aparecimento do EA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Uso de algum medicamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Existe plausibilidade biológica para ser um EA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

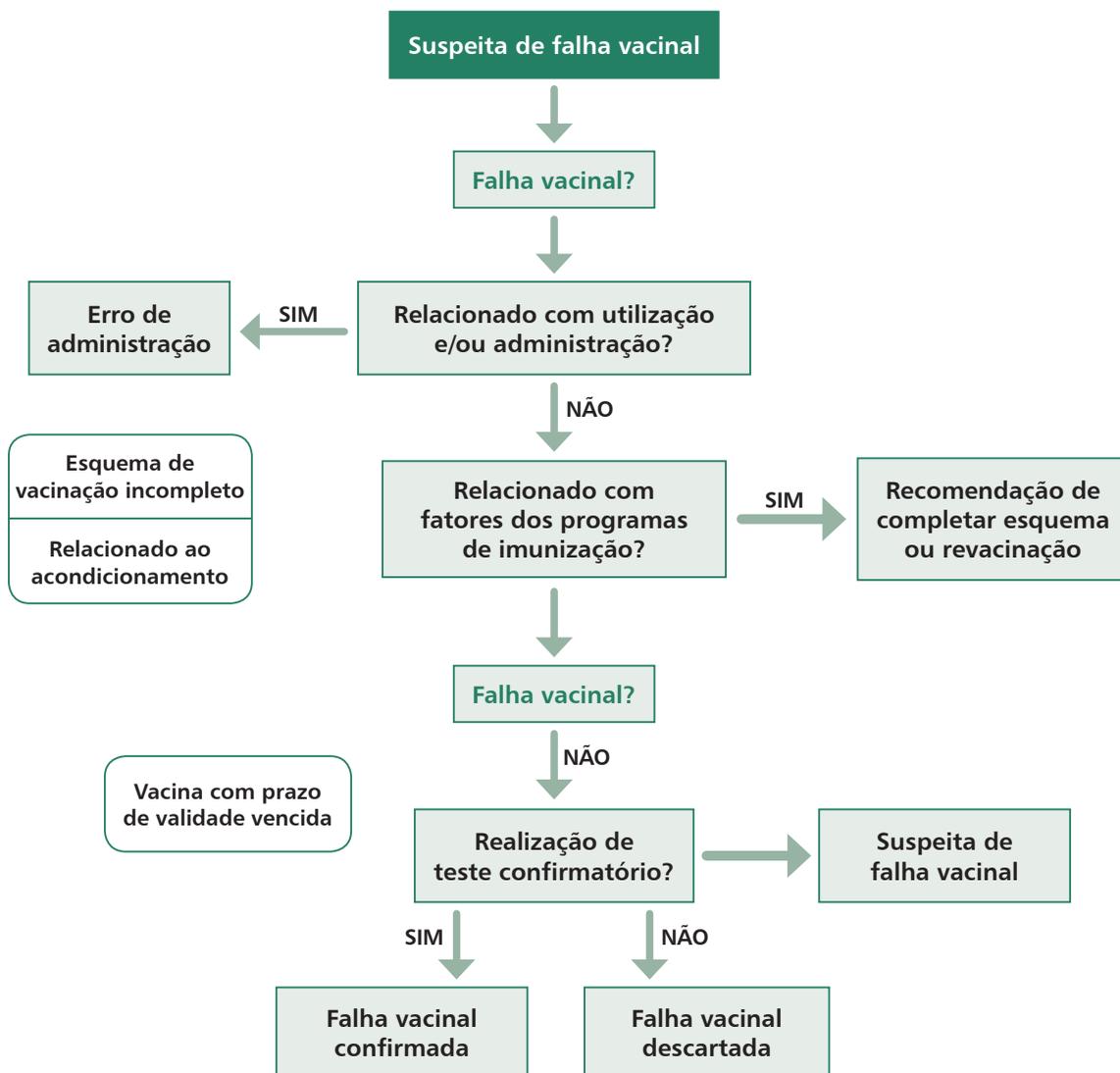
Ign= ignorado – NA = não se aplica

Algoritmo: Visa permitir aos revisores uma análise lógica e conclusões pertinentes



Classificação – Ver Capítulo 3.

Anexo B – Algoritmo diante da suspeita de falha vacinal



Anexo C – Recomendações para revacinação para pessoas vacinadas com doses inadequadas

Vacinas	Grupos	Recomendações	Observações
BCG	Todos (qualquer pessoa vacinada).	Repetir vacinação não é recomendado.	Alto risco de lesões locais significantes e formações de queloides. Avaliação médica por especialista para cada caso individualmente.
DTP-Hib/HB	Crianças que receberam uma ou mais doses do esquema primário.	Repetir dose o mais rápido possível.	Aumento na incidência de reações locais com a DTP pode ocorrer. Orientar os pais/responsáveis da possibilidade de ocorrência de reações mais severas em crianças após administração da quarta e doses subsequentes. Como é reação já conhecida de ocorrer não contraindica doses futuras.
DTP DTPa dT	Pessoas que receberam reforço há dez ou mais anos, sejam na rotina, viagens ou até em vacinação primária.	Repetir dose o mais rápido possível.	Aumento na incidência de reações locais com a dT pode ocorrer em algumas pessoas com doses adicionais. Orientar os pais/pacientes a possibilidade de ocorrência de reações mais severas em crianças após administração da quarta e doses subsequentes. Como é reação já conhecida de ocorrer não contraindica doses futuras.
DTP DTPa dT	Diante de ferimentos propensos ao tétano.	Em caso de dose para completar esquema incompleto, repetir a dose o mais rápido possível.	A vacina do tétano como parte do manejo de ferimentos em pessoas já imunizadas só será efetiva no final do período de incubação. Se algum problema com a vacinação é descoberto no período de maior risco, poderá ser muito tarde para se repetir uma dose e deve-se, então, administrar imunoglobulina ou soro heterólogo.
VIP	Crianças que receberam uma ou mais doses do esquema primário.	Repetir dose o mais rápido possível.	Doses adicionais da vacina não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.
Hib MenC	– Crianças menores de 12 meses de idade e doses fazendo parte de calendário de rotina.	– Repetir dose(s) o mais rápido possível e garantir dose de reforço após 1 ano de idade como no calendário de rotina.	Doses adicionais da vacina não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal.
	– Crianças maiores de 12 meses e doses fazendo parte de calendário de rotina.	– Repetir dose(s) o mais rápido possível.	
	– Pacientes ≥ 2 anos de idade e todos grupos de risco.	– Repetir dose(s) o mais rápido possível.	

Vacinas	Grupos	Recomendações	Observações
Hep A	– Pessoas que receberam 1 ou mais doses por motivos de viagens.	– Sugerir repetir dose(s) se houver indicação para futuras viagens.	Doses adicionais da vacina Hep A não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal.
	– Ou por outros fatores de risco.	– Repetir dose(s) o mais rápido possível.	
Hep B	Pessoas que receberam 1 ou mais doses por motivo de viagem; pré-exposição; pós-exposição.	– Por motivo de viagem ou pré-exposição repetir dose o mais rápido possível;	Doses adicionais da vacina Hep B não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal.
		– Pós-exposição: realizar exame para verificar status sorológico e administrar dose da vacina; – Crianças menores de 12 meses, repetir dose e assegurar realização de HbsAg aos 12 meses de idade.	
Pneumocócicas (conjugadas) Pnc 10 Pnc 13	– Crianças menores de 12 meses de idade e doses fazendo parte de calendário de rotina.	– Repetir dose(s) considerando o intervalo mínimo de 2 meses entre doses quando necessário mais de uma dose. Garantir dose de reforço após 1 ano de idade como no calendário de rotina.	Doses adicionais da vacina pneumocócica (conjugada) não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal.
	– Crianças maiores de 12 meses.	– Repetir dose única, exceção para grupos especiais de risco em que 2 doses são recomendadas e, dependendo do erro de imunização, pode ser necessário mais de 1 dose.	
Pneumocócica polissacarídica (Pn 23)	– Pessoas > 2 anos de idade em todos os grupos de risco.	– Aprazamento de reforço 3 anos após (e não com 5 anos).	A efetividade e segurança de revacinação com Pn23 em intervalo menor que 3 anos não é conhecida. Aumento na incidência de reações locais pode ocorrer, além de poder ocasionar uma diminuição na resposta imunológica.
	– Pessoas > 60 anos de idade.	– Revacinação não é recomendada.	
Febre amarela (atenuada)	Pessoas vacinadas nas áreas com recomendação de vacinação (ACRV) e viajantes.	Sugerir repetir dose com intervalo mínimo de 4 semanas da última dose administrada.	Doses adicionais não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal. Anticorpos preexistentes neutralizam os vírus vacinais atenuados.

Vacinas	Grupos	Recomendações	Observações
Influenza	Todos (qualquer pessoa já vacinada).	Revacinação somente recomendada durante o período sazonal. Repetir apenas 1 dose o mais rápido possível.	Doses adicionais da vacina <i>influenza</i> não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal.
SCR	Pessoas que já receberam uma ou mais doses.	Repetir dose(s) com intervalo mínimo de 4 semanas da última dose administrada.	Doses adicionais não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal. Anticorpos preexistentes neutralizam os vírus vacinais atenuados em doses subsequentes.
Varicela	Pessoas que já receberam uma ou mais doses.	Repetir dose(s) com intervalo mínimo de 4 semanas da última dose administrada.	Doses adicionais não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal. Anticorpos preexistentes neutralizam os vírus vacinais atenuados.
HPV	Pessoas que já receberam uma ou mais doses.	Repetir dose(s) o mais rápido possível.	Doses adicionais não oferecem aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal.
Raiva	– Pessoas que receberam uma ou mais doses devido risco ocupacional.	– Dosar níveis de anticorpos; administrar dose de reforço se níveis <0,5 UI/ml.	– Doses adicionais podem aumentar a frequência de reações locais e não oferecem nenhum aumento de risco de evento adverso além do esperado após vacinação normal.
	– Pessoas que receberam uma ou mais doses por motivo de viagem.	– Em caso de suficiente tempo anterior à viagem, dosar níveis de anticorpos e administrar dose de reforço se níveis <0,5 UI/ml; repetir a dose administrada incorretamente.	
	– Pessoas que receberam uma ou mais doses pós-exposição.	– Repetir qualquer dose administrada incorretamente.	– O risco da doença supera qualquer possível evento adverso.

Fonte: Vaccine Incidence Guidance – Action to take in response to vaccine errors. Health Protection Agency, London, 2012.

Anexo D – Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

Vacina pentavalente (DTP/HB/Hib) (1)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Reações locais	Rubor, calor, dor, endurecimento. Ver definições de casos no Capítulo 23	De 24 a 48 horas	15,3% a 57,3%	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar reações mais intensas ou “surto”. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	
Febre baixa a moderada	Idem	Nas primeiras 24 horas	4,1% a 58,8%	<ul style="list-style-type: none"> – Observar. – Não contraindica doses subsequentes. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	
Febre alta	Idem	Nas primeiras 24 horas	0 a 1,7%	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Não contraindica doses subsequentes. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Não se recomenda antitérmico profilático. 	<p>Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.</p>
Sonolência	Idem	Nas primeiras 24 horas	28% a 48,8%	<ul style="list-style-type: none"> – Observar, nas 24 horas seguintes, procurando-se descartar outras causas. – Não contraindica doses subsequentes. 	<p>Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.</p>
Anorexia	Idem	Nas primeiras 24 horas	2% a 26,5%	<ul style="list-style-type: none"> – Não contraindica doses subsequentes. 	
Irritabilidade	Idem	Nas primeiras 24 horas	2,6% a 85,8%	Idem.	
Vômito	Idem	Nas primeiras 24 horas	1,7% a 7,8%	Idem.	

Vacina pentavalente (DTP/HB/Hib) (2)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Choro persistente	Ver definição de caso no Capítulo 23	Inicia-se entre 2 a 8 horas, prolongando-se até 48 horas após a vacina	0 a 11,8%	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar a existência de relação com outras causas. – Tratamento: analgésico, se necessário – ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	Clínico, para diagnóstico diferencial.
Apneia	Idem	Nas primeiras 48 horas	Ainda não estabelecida	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Vacinar prematuros extremos e extremo baixo peso (<31 semanas de gestação e/ou <1.000 g de peso de nascimento) aos 2 meses de idade com vacina DTP acelular isolada, administrando-se também as vacinas Hib e Hepatite B. 	
Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)	Idem	Nas primeiras 48 horas, principalmente nas primeiras 6 horas após a vacina	1:1.500 doses	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento de suporte: ver Capítulo 24. – Continuar esquema com DTP acelular. 	Clínico, para diagnóstico diferencial.

Vacina pentavalente (DTP/HB/Hib) (3)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Condução	Exame
Encefalopatia	Ver definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 7 dias	1:110.000 doses	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento a cargo do neurologista. – Contraindica as doses subsequentes de DTP ou DTPa. Completar o esquema com a DT (dupla infantil). 	Exame neurológico e investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Convulsão	Idem	Até 72 horas, geralmente nas primeiras 12 horas	1/5.000 doses	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Continuar esquema com DTP acelular. 	Exame neurológico e investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Anafilaxia	Idem	De imediato a 2 horas	Extremamente rara	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Contraindica DTP, DT, DTPa, dT, dTpa, HB, Hib. 	
Reações imunoalérgicas	Idem	Mais de 2 horas até dias após a aplicação da vacina	Raras	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	Clinico, para diagnóstico diferencial.

Vacina DTP (células inteiras) (1)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Rubor, calor, dor, endurecimento. Ver definições de casos no Capítulo 23	De 24 a 48 horas	37% a 50%	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar reações mais intensas ou "surto". – Tratamento: ver Capítulo 24. 	
Febre baixa a moderada	Idem	Nas primeiras 24 horas	Até 50%	<ul style="list-style-type: none"> – Observar. – Não contraindica doses subsequentes. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	
Febre alta	Idem	Nas primeiras 24 horas	Rara	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Não contraindica doses subsequentes. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico
Vômitos	Idem	Ocorrem nas primeiras 24 horas	1,7% a 7,8%	<ul style="list-style-type: none"> – Não contraindica doses subsequentes. 	
Anorexia	Idem	Ocorrem nas primeiras 24 horas	2% a 26,5%	<ul style="list-style-type: none"> – Não contraindica doses subsequentes. 	
Irritabilidade	Idem	Nas primeiras 24 horas	2,6% a 85,8%	<ul style="list-style-type: none"> – Não contraindica doses subsequentes. 	

Vacinas DTP (células inteiras) (2)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Sonolência	Ver definição de caso no Capítulo 23	Ocorrem nas primeiras 24 horas		<ul style="list-style-type: none"> – Observar nas 24 horas seguintes, procurando-se descartar outras causas. – Não contraindica doses subsequentes. 	
Choro persistente	Idem	Inicia-se entre 2 a 8 horas, prolongando-se até 48 horas após a vacina		<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar a existência de relação com outras causas. – Tratamento: analgésico, se necessário; ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	
Apneia	Idem	Nas primeiras 48 horas	Ainda não estabelecida	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Prematuros extremos e extremo baixo peso (<31 semanas de gestação e/ou <1.000 g de peso de nascimento). – Vacinar aos 2 meses de idade com vacina DTP acelular isolada, administrando-se também as vacinas Hib e Hepatite B. 	

Vacina DTP (células inteiras) (3)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência*	Conduta	Exame
Convulsão	Ver definição de caso no Capítulo 23	Até 72 horas, geralmente, nas primeiras 12 horas	1:1.750 doses	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: Ver Capítulo 24 – Continuar esquema com DTP acelular (CRIE). 	Exame neurológico e investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)	Idem	Nas primeiras 48 horas, principalmente nas primeiras 6 horas após a vacina	1:1.500 doses	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento de suporte: ver Capítulo 24. – Continuar esquema com DTP acelular. 	Clínico, para diagnóstico diferencial.
Anafilaxia	Idem	De imediato a 2 horas	Extremamente rara	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Contraindica DTP, DT, DTPa, dT, dTpa. 	
Reações imunoalérgicas	Idem	Mais de 2 horas até dias após a aplicação da vacina	Raras	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subseqüentes. 	Clínico, para diagnóstico diferencial.

*Frequência descrita em estudos com a vacina DTP utilizada no esquema primário de vacinação. Não se dispõe de estudos específicos de frequência de EAPV quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina pentavalente.

Vacina DTPa (1)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Rubor, calor, dor, endurecimento. Ver definições de casos no Capítulo 23	De 24 a 48 horas	1,2% – 22,9% Edema extenso: 2% a 3%	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar reações mais intensas ou “surto”. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	
Febre baixa a moderada	Idem	Nas primeiras 24 horas	Até 30%	<ul style="list-style-type: none"> – Observar. – Não contraindica doses subsequentes. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	
Febre alta	Idem	Nas primeiras 24 horas	<3:1.000 doses	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Não contraindica doses subsequentes. – Não se recomenda antitérmico profilático. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico
Sonolência	Idem	Nas primeiras 24 horas	30% a 52,2%	<ul style="list-style-type: none"> – Observar nas 24 horas seguintes, procurando-se descartar outras causas. – Não contraindica doses subsequentes. 	
Vômito	Idem	Nas primeiras 24 horas	2,5% a 21,6%	<ul style="list-style-type: none"> – Não contraindica doses subsequentes. 	
Anorexia	Idem	Nas primeiras 24 horas	Até 27,2%	<ul style="list-style-type: none"> – Não contraindica doses subsequentes. 	

Vacina DTPa (2)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)	Ver definição de caso no Capítulo 23	Nas primeiras 48 horas, principalmente nas primeiras 6 horas após a vacina	<0,7:1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento de suporte: ver Capítulo 24. – Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão. 	Clínico, para diagnóstico diferencial.
Encefalopatia	Idem	Nos primeiros 7 dias	Muito rara (associação causal controversa)	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento a cargo do neurologista. – Contraindica as doses subsequentes de DTP ou DTPa. Completar o esquema com a DT (dupla infantil). 	Exame neurológico e investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Convulsão	Idem	Até 72 horas, quase sempre primeiras 12 horas	<0,3:1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento de suporte: ver Capítulo 24. – Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão. 	Exame neurológico e investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Extremamente rara	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Contraindica DTP, DT, DTPa, dT, dTpa. 	
Reações imunoalérgicas	Idem	Mais de 2 horas até dias após a aplicação da vacina	Raras	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 23. – Não contraindica doses subsequentes. 	Clínico, para diagnóstico diferencial.

Vacina DT (1)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação / evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Ver definição de caso no Capítulo 23	De 24 a 48 horas	9% a 42% Edema extenso: 4% a 6%	<ul style="list-style-type: none"> - Notificar reações mais intensas ou "surto". - Tratamento: ver Capítulo 24. 	
Febre baixa a moderada	Idem	Nas primeiras 24 horas	9% a 35%	<ul style="list-style-type: none"> - Observar. - Não contraindica doses subsequentes. - Tratamento: ver Capítulo 24. 	
Febre alta	Idem	Nas primeiras 24 horas	<2:1.000 doses	<ul style="list-style-type: none"> - Notificar e investigar. - Não contraindica doses subsequentes. - Não se recomenda antitérmico profilático. - Tratamento: ver Capítulo 24. 	Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Sonolência	Idem	Nas primeiras 24 horas	43% a 54%	<ul style="list-style-type: none"> - Observar nas 24 horas seguintes, procurando-se descartar outras causas. - Não contraindica doses subsequentes. 	
Vômitos	Idem	Nas primeiras 24 horas	9% a 15%	<ul style="list-style-type: none"> - Não contraindica doses subsequentes. 	

Vacina DT (2)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Anorexia	Ver definição de caso no Capítulo 23	Nas primeiras 24 horas	22% a 26%	<ul style="list-style-type: none"> – Não há necessidade de notificar e investigar. – Não contraindica doses subsequentes. 	
Choro persistente	Idem	Inicia-se entre 2 a 8 horas, prolongando-se até 48 horas após a vacina	<0,6:1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar a existência de relação com outras causas. – Tratamento: analgésico, se necessário. Ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico
Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)	Idem	Nas primeiras 48 horas, principalmente nas primeiras 6 horas após a vacina	<0,4:1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento de suporte. Ver Capítulo 24. – Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão. 	
Encefalopatia	Idem	Nos primeiros 7 dias	Muito rara (associação causal controversa)	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento a cargo do neurologista. – Contraindica as doses subsequentes de DTP ou DTPa. – Completar o esquema com a DT (dupla infantil). 	Exame neurológico e investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.

Vacina DT (3)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Convulsão	Ver definição caso no Capítulo 23	Até 72 horas, quase sempre nas primeiras 12 horas.	<0,3:1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento de suporte. Ver Capítulo 24. – Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão. 	Exame neurológico e investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Síndrome de Guillain-Barré (SGB)	Idem	Ate 6 semanas	Extremamente raro e associação é discutível	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento especializado. – Avaliação criteriosa do risco-benefício para doses subsequentes. 	Investigação clínica e laboratorial especializadas.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Extremamente rara	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento. Ver Capítulo 24. – Contraindica doses subsequentes. – Usar imunização passiva em situações de risco. 	

Vacinas dT e dTpa (1)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Dor	Ver definição de caso no Capítulo 23	2 a 8 horas, evoluindo de intensidade até o 2º ou 3º dia, e melhora a partir do 4º dia	50% a 85% dos receptores de doses de reforço	– Notificar reações mais intensas ou “surto”. – Tratamento: ver Capítulo 24.	Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Edema e eritema	Idem		25% a 30% dos receptores de doses de reforço	– Notificar, investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24.	
Edema acentuado (reação de hipersensibilidade tipo III)	Idem	2 a 8 horas, com involução após alguns dias	2% dos receptores de doses de reforço	Observar e acompanhar.	
Nódulos subcutâneos	Idem	1º ou 2º dia após a vacinação, resolvendo-se em semanas a meses	Baixa	Notificar, investigar e considerar o uso de antimicrobiano sistêmico para processo infeccioso agudo. Capítulo 24.	
Abscesso quente	Idem	1º ou 2º dia após a vacinação	Baixa	Notificar, investigar e tratar. Não está contraindicada dose subsequente.	
Neuropatia do plexo braquial	Idem	2 a 28 dias após vacina contendo o toxoide tetânico	0,5 a 1 caso:100.000 vacinados		

Vacinas dT e dTpa (2)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Concluta	Exame
Febre	Ver definição de caso no Capítulo 23	Em geral, <39°C	0,5% a 7% dos casos	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar reações mais intensas ou “surto”. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	Avaliar clinicamente visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Cefaleia, irritabilidade, sonolência, perda do apetite, vômitos e linfonodomegalia	Idem	Nas primeiras 24 a 48 horas	Baixa		
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Minutos a 2 horas	Muito baixa	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – São contraindicadas doses subsequentes tanto da dT quanto da dTpa. 	
Síndrome de Guillain-Barré	Ver definição de caso no Capítulo 23	Dentro de 6 semanas após vacina contendo o toxoide tetânico	Muito baixa	Notificar, investigar e tratar. Solicitar avaliação por neurologista.	Exame neurológico e investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.

Vacina hepatite A

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Dor, vermelhidão, enduração	Sinais inflamatórios locais que regredem geralmente nas primeiras 24 horas após aplicação da vacina	Nas primeiras 48 horas	21% das crianças vacinadas	<ul style="list-style-type: none"> – Ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	
Sistêmico	Fadiga, febre, diarreia e vômitos	Idem	<5% dos vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Observação ou tratamento sintomático. 	
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até duas horas	Muito rara	<ul style="list-style-type: none"> – Ver Capítulo 24. – Contraindica doses subsequentes. 	

Eventos adversos associados à vacina BCG – Lesões locais e regionais (1)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Úlceras com diâmetro maior que 1 cm	Úlceras grandes e profundas que aparecem no local da aplicação e que não estão evoluindo para cicatrização após 12 semanas	Ocorre com maior frequência nos seis primeiros meses	1:2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – No caso de não cicatrização: isoniazida, na dose de 10 mg/kg/dia (dose máxima de 400 mg), até a regressão completa da lesão. Manter acompanhamento até três meses da suspensão da isoniazida. – Garantir limpeza local. – Evitar medicamentos tópicos. 	
Abscessos subcutâneos frios	São frios, indolores e tardios. Em torno do local da aplicação da vacina aparece uma área de flutuação ou não (dependendo do tempo de evolução). Podem fistulizar	Nos primeiros três meses	1:2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Isoniazida na dose de 10 mg/kg/dia (dose máxima de 400 mg/dia), até a regressão completa da lesão. – Manter acompanhamento até três meses da suspensão da isoniazida. 	
Abscessos subcutâneos quentes	São quentes, vermelhos e dolorosos. Em torno do local da aplicação podem aparecer sinais de flutuação e fistulização. Neste caso, houve contaminação por germes piogênicos	Podem ocorrer precocemente, até o 15º dia	1:2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Considerar o uso de antimicrobiano sistêmico para processo infeccioso agudo, inespecífico de pele. 	

Eventos adversos associados à vacina BCG – Lesões locais e regionais (2)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Granulomas	Lesões de aspecto verrucoso que aparecem durante a evolução da cicatriz da BCG	Nos primeiros três meses	Não conhecida	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – No caso da não cicatrização: isoniazida, na dose de 10 mg/kg/dia (dose máxima de 400 mg), até a regressão completa da lesão. Manter acompanhamento até três meses da suspensão da isoniazida. 	
Linfadenopatia regional não supurada	Linfonodos hipertrofiados com mais de 3 cm sem evidência de supuração (flutuação e/ou fistulização)	Em geral, nos três primeiros meses	1:2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e acompanhar. – Orientar retorno, pois pode ocorrer supuração. – Não puncionar e não administrar isoniazida. 	
Linfadenopatia regional supurada	Caracteriza-se por linfonodos hipertrofiados axilares, supra ou infraclaviculares, inicialmente endurecidos, podem atingir mais de 3 cm de diâmetro, seguindo-se a formação de abscesso com amolecimento central que poderá sofrer drenagem espontânea, podendo originar um trajeto sinusal residual (fístula)	Em geral, nos três primeiros meses	1:2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Esses gânglios não devem ser incisados; não fazer exérese. – Isoniazida na dose de 10 mg/kg dia (dose máxima de 400 mg/dia), até o desaparecimento da supuração e diminuição significativa do tamanho do gânglio. – Manter acompanhamento até três meses da suspensão da isoniazida. 	

Eventos adversos associados à vacina BCG – Lesões locais e regionais (3)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Reação queiloide	Trata-se de processo de cicatrização anormal, independente da presença de bacilos vacinais no local	Após a cicatrização	Não conhecida	<ul style="list-style-type: none"> – Conduta expectante. – Se necessário, indicar avaliação com especialista. 	
Reação lupoide	Seu aparecimento é muito raro. Surge após a cicatrização da úlcera, formando grandes placas com características lupoides	Tardia	Menos de 1 em 10 milhões de vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Esquema triplíce com: isoniazida: 10 mg/kg/dia; etambutol: 25 mg/kg/dia, por dois meses, seguido de: isoniazida: 10 mg/kg/dia e rifampicina: 10 mg/kg/dia por quatro meses. 	<p>Biópsia de fragmentos de pele: exame bacteriológico*; exame histopatológico.</p>

* Exame bacteriológico: baciloscopia, cultura, tipificação e antibiograma.

Eventos adversos à vacina BCG – Lesões resultantes de disseminação (1)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Condução	Exame
Pele	Semelhantes às da tuberculose cutânea	Varia de 3 meses a 30 anos	1:640.000 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Esquema triplíce com: isoniazida: 10 mg/kg/dia; rifampicina: 10 mg/kg/dia; etambutol: 25 mg/kg/dia, por dois meses, seguido de: isoniazida: 10mg/kg/dia e rifampicina: 10 mg/kg/dia por quatro meses. 	<p>Biópsia de fragmentos de pele.</p> <p>Hemocultura e/ou mielo-cultura.</p> <p>Avaliação Imunológica do paciente (ver Capítulo 7).</p>
Osteoarticulares	Lesões de osso ou articulações que ao RX se descreve como lesão lacunar limitada ou cavidade grande, com ou sem reação periostal. Geralmente acomete membros inferiores, comprometendo metáfise ou epífise. Os sinais e os sintomas são: dor local, edema e, algumas vezes, restrições à movimentação. Devem-se excluir outras causas possíveis de osteomielite granulomatosa	Entre 6 a 36 meses após a vacinação	1:2,6 milhões de vacinados (osteoarticulares e órgãos do tórax, abdome e linfonodos)	Idem.	Idem.

Eventos adversos à vacina BCG – Lesões resultantes de disseminação (2)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Condução	Exame
Linfonodos e acometimento de um único órgão	Lesões semelhantes às da tuberculose em pulmões, rins, órgãos genitais etc.	Entre 6 a 36 meses após a vacinação	1:2,6 milhões vacinados (osteoarticulares, órgãos do tórax, abdome e linfonodos)	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Esquema triplíce com: isoniazida: 10 mg/kg/dia; rifampicina: 10 mg/kg/dia; etambutol: 25 mg/kg/dia, por dois meses, seguido de: isoniazida: 10mg/kg/dia e rifampicina: 10 mg/kg/dia por quatro meses. 	<ul style="list-style-type: none"> – Biópsia de fragmentos de pele†. – Hemocultura e/ou mielo-cultura‡. – Avaliação Imunológica do paciente (ver Capítulo 7).
Lesões generalizadas acometendo mais de um órgão	Podem causar febre persistente, hepatomegalia e esplenomegalia e linfadenite múltipla. Pode ou não haver lesão locorregional associada	Em geral, no decorrer do 1º ano	1:530.000 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> Idem. Obs.: o esquema acima deve ser prescrito por um período mínimo de seis meses. 	Idem.

*O tratamento de evento adverso a BCG resultante de disseminação em indivíduos com imunodeficiência de base muitas vezes requer esquema amplo de drogas para ser efetivo. O profissional que se deparar com caso semelhante deve procurar auxílio em serviço com experiência no manejo desses pacientes.

†Realizar exame bacteriológico: baciloscopia, cultura, tipificação, avaliação de sensibilidade a drogas e exame histopatológico.

‡Realizar exame bacteriológico: baciloscopia, cultura, tipificação, avaliação de sensibilidade a drogas. Quando possível, realizar cultura automatizada (Bac-Tec).

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

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

Atenção: O BCG é naturalmente resistente a **pirazinamida**. A cepa Moreau Rio de Janeiro é sensível à **isoniazida**.

Vacina cólera

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Sistêmicos	Dor abdominal, diarreia, vômitos e náuseas, febre	48 horas	-	- Observação ou tratamento sintomático.	-
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Muito rara	- Ver Capítulo 24. - Contraindica doses subsequentes.	-

Vacina febre amarela (atenuada)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor, eritema e endureção por 1 a 2 dias	1 a 2 dias	2% a 4%	– Notificar abscessos, lesões extensas ou com limitação de movimentos.	Casos não graves não contraindica revacinação.
Manifestações gerais	Febre, mialgia e cefaleia. Sintomas leves por 1 a 2 dias	A partir do 3º dia	<4% (menor em revacinados)	– Notificar e investigar aglomerados de casos.	Buscar casos em não vacinados. Não contraindica revacinação.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	0,2:100.000 doses	– Notificar e investigar.	Contraindicada revacinação.
Doença neurológica associada à VFA	Febre, cefaleia, confusão mental, letargia, convulsões, ataxia, afasia e paresia e sinais meníngeos	7 a 21 dias	0,2:100.000 doses	– Notificar e investigar também outras síndromes neurológicas graves; diagnóstico diferencial.	Idem.
Doença viscerotrópica associada à VFA	Síndrome íctero-hemorrágica	Primeiros 10 dias	0,04:100.000 doses	– Notificação imediata e coleta urgente de espécimes (ver anexos H e I).	Idem.

Vacina febre tifoide

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Dor e outras manifestações locais	Sinais inflamatórios locais que regridem geralmente nas primeiras 24 horas após aplicação da vacina	Nas primeiras 48 horas	Variável, dependendo da vacina e da faixa etária. Ver tabelas 1, 2 e 3	<ul style="list-style-type: none"> – Ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	–
Sistêmicos	Mal-estar, cefaleia, febre	Idem	Idem	<ul style="list-style-type: none"> – Observação ou tratamento sintomático. 	–
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Muito rara	<ul style="list-style-type: none"> – Ver Capítulo 24. – Contraindica doses subsequentes. 	–

Vacina *Haemophilus influenzae b* – Hib

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor, endureção e rubor	1º dia	3,7% a 30%	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	–
Manifestações gerais	Febre, irritabilidade, sonolência	1º dia	< 10%	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	Clínico, para descartar intercorrência infecciosa.
Anafilaxia/reação anafilática	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Rara	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Contraindica doses subsequentes. 	–

Vacina hepatite B (recombinante)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor, rubor, endureção	1º dia	0,2% a 29%	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. 	
Manifestações gerais	Febre, fadiga, tontura, cefaleia, irritabilidade, desconforto gastrointestinal leve	1º dia	1% a 20%	<ul style="list-style-type: none"> – Não é necessário notificar e investigar. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	Clinico, para descartar intercorrência infecciosa.
Púrpura trombocitopênica	O diagnóstico baseia-se na exclusão de outras causas possíveis	Alguns dias a 2 meses	Raro	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar todos os casos. – Contraindica doses subsequentes. 	Corticoide e/ou imunoglobulina, a critério médico.
Anafilaxia/reação anafilática	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	1:600.000	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Contraindica doses subsequentes. 	

Vacina HPV

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor no local de aplicação, edema e eritema com intensidade moderada em sua maioria			<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. 	Tratamento sintomático.
Manifestações gerais	Febre, cefaleia gastroenterite	1º dia	4% a 4,9%	<ul style="list-style-type: none"> – Não é necessário notificar e investigar. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	Clínico, para descartar intercorrência infecciosa. Tratamento sintomático.
Síncope	Definição de caso no Capítulo 23	1º dia	Variado	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar todos os casos. 	Tratamento sintomático.
Anafilaxia/reação anafilática	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas		<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Contraindica doses subsequentes. 	

Vacina influenza

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor local, eritema, endureção	1 a 2 dias após a vacinação, durante 48 horas	15% a 20% dos vacinados	<ul style="list-style-type: none"> Notificar e investigar abscesso quente e manifestações locais muito extensas com limitações de movimento e "surto". Tratamento: ver Capítulo 24. Não contraindica doses subsequentes. 	Eventos locais graves devem ser avaliados pelo médico.
Manifestações gerais	Febre, mialgia, cefaleia leve	6 a 12 horas após a vacinação, durante 48 horas	-	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. Não há contraindicação formal para doses subsequentes. 	Considerar diagnósticos diferenciais.
Reações de hipersensibilidade	Reações cutâneas: ver definição de caso no Capítulo 23	Variável	Raras	<ul style="list-style-type: none"> Notificar e investigar. Tratamento: ver Capítulo 24. Contraindica doses subsequentes. 	Idem.
	Anafilaxia: hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Rara	<ul style="list-style-type: none"> Notificar e investigar. Tratamento: ver Capítulo 24. Contraindica doses subsequentes. 	Idem.
Neurológicos	SGB, Adem, neurite óptica e mielite transversa	De 1 dia até 6 semanas após a vacinação	-	<ul style="list-style-type: none"> Notificar e investigar. Acompanhamento especializado. Avaliar risco-benefício da revacinação. 	Idem.

Vacina meningocócica C (conjugada)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Vermelhidão, inchaço e sensibilidade/dor. Definições de casos no Capítulo 23	Primeiros 3 dias	1:10 a 1:100 doses	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”. – Tratamento: ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	Clínico.
Cefaleia	Leve a moderada, em crianças maiores	Primeiros 3 dias	1:8 doses	<ul style="list-style-type: none"> – Observação ou medicamento sintomático. 	Clínico.
Anafilaxia/reação anafilática	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	1:10.000	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento específico: ver Capítulo 24. – Contraindica doses subsequentes. 	Considerar diagnósticos diferenciais.
Outros eventos adversos	Ver texto	Primeiros 7 dias		<ul style="list-style-type: none"> – Avaliação clínica e decidir caso a caso. 	Considerar diagnósticos diferenciais.

Vacina pneumocócica-10 valente (conjugada)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Edema, dor, endureção e rubor. Ver definições de casos no Capítulo 23	1º dia	-	- Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. - Notificar eventos locais graves e surtos.	
Manifestações sistêmicas	Febre $\geq 39^\circ$, irritabilidade, perda de apetite e sonolência	1º dia	-	- Notificar e investigar. - Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. - Notificar febre $\geq 39^\circ\text{C}$.	
Crise convulsiva febril	Fenômeno convulsivo de qualquer natureza em vigência de febre	Até 72 horas	$\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$	- Notificar e investigar. - Tratamento sintomático: ver Capítulo 24.	Avaliação clínica considerando diagnósticos diferenciais.
Crise convulsiva afebril	Fenômeno convulsivo de qualquer natureza sem febre	Até 72 horas	$\leq 1/10.000$	- Notificar e investigar. - Tratamento sintomático: ver Capítulo 24.	Considerar caso a caso conforme avaliação médica.
Episódio hipotônico-hiporresponsivo	Ver definições de casos no Capítulo 23	Até 48 horas	$\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1000$	- Notificar e investigar. - Tratamento sintomático: ver Capítulo 24.	Considerar caso a caso conforme avaliação médica.
Anafilaxia/reação anafilática	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	-	- Notificar e investigar. - Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. - Contraindica dose subsequente.	

Vacina pneumocócica-13 valente (conjugada)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Edema, dor, enduração e rubor. Ver definições de casos no Capítulo 23	1º dia	–	– Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Notificar eventos locais graves, abscessos e surtos.	– Avaliação clínica.
Manifestações sistêmicas	Febre $\geq 39^\circ$, irritabilidade, perda de apetite, sonolência, diarreia e vômitos	2 primeiros dias	–	– Notificar e investigar. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Notificar febre acima de $39,5^\circ\text{C}$.	Idem.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Muito raro	– Notificar e investigar. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Contraíndica dose subsequente.	Idem.

Vacina pneumocócica-23 valente (polissacarídica)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais (Primovacinação)	Eritema ou edema (qualquer tamanho)	24 a 48 h	21%	<ul style="list-style-type: none"> – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Notificar eventos locais graves, abscessos e surtos. 	Avaliação clínica.
	Edema ≥5 cm		10%		
	Edema ≥10 cm		3%		
	Dor		57%		
Manifestações locais (Revacinação)	Eritema ou edema (qualquer tamanho)	24 a 48 h	38%	<ul style="list-style-type: none"> – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Notificar eventos locais graves, abscessos e surtos. 	Idem.
	Edema ≥5 cm		25%		
	Edema ≥10 cm		11%		
	Dor		74%		
Manifestações sistêmicas	Febre, mialgia, artralgia, cefaleia, astenia	1º dia	< 1%	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Notificar febre acima de 39,5°C. 	Idem.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Muito raro	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Contraindica dose subsequente. 	Idem.

* Adaptado de Jackson & Neuzil, 2008.

Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) – VOP

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Poliomielite associada ao vírus vacinal – VAPP	Doença aguda febril, com déficit motor flácido de intensidade variável, geralmente assimétrico e que deixa seqüela neurológica após 60 dias	Vacinado: 4 a 40 dias. Comunicante de vacinado: 4 a 85 dias após a vacinação	Por dose administrada Geral: De 1 caso: 2,4 milhões a 1 caso: 13 milhões de doses. Na 1ª dose: De 1 caso: 0,7 a 1:2,4 milhões.	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento de suporte. – Encaminhar aos CRIEs para continuar a vacinação com vacina inativada. 	<p>Fezes: colher 1 amostra nos primeiros 14 dias após o início da deficiência motora.</p> <p>Liquor.</p> <p>Eletroencefalografia (ENMG)</p>

Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – VIP

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Eritema, enduração, dor. Ver definições de casos no Capítulo 23	De 24 a 48 horas	Eritema discreto local (<3%), enduração (<12%), dor (<30%)	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar reações mais intensas, abscessos e “surto”. – Tratamento: ver Capítulo 24. 	Clinico.
Febre	Definições de caso no Capítulo 23	Nas primeiras 48 horas		<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	Idem.
Reações de hipersensibilidade	Anafilaxia Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Rara	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Contraindica dose subsequente. 	Idem.
	Reações cutâneas Definições de caso no Capítulo 23	Variável	Raras	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Não contraindica doses subsequentes. 	Idem.

Vacina raiva (inativada)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor, prurido, edema, endurecimento, pápulas urticariformes. Definições de caso no Capítulo 23	No momento da aplicação e poucas horas após. O eritema pode diminuir de intensidade ou desaparecer após 6 a 8 horas surgindo após nova dose	15% a 25% dos vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar os casos graves, abscessos e surtos. – Tratar com analgésicos e/ou compressas frias – se necessário. Ver Capítulo 24. – Manter esquema. 	Clínico.
Manifestações gerais	Febre, mal-estar, cefaleia, náuseas, dor abdominal, dores musculares e tonturas. Definições de caso no Capítulo 23	Durante ou após o término do esquema	10% a 20% dos vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar os casos graves, abscessos e surtos. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Manter esquema. 	Idem.
Hipersensibilidade	Exantema pruriginoso generalizado, urticária, artralgia, artrites, angioedema. Definições de caso no Capítulo 23	Manifestações tardias, mais de 2 horas após a vacinação. Geralmente 2 a 21 dias pós-vacinação	11:10.000 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar os casos graves. – Tratamento sintomático: ver Capítulo 24. – Anafilaxia e reações graves, substituir a vacina. 	Idem.
	Anafilaxia. Definições de caso no Capítulo 23	Manifestações imediatas, nos primeiros 30 minutos até 2 horas após a vacina	Em revacinações a incidência aumenta para 6%		

Vacina sarampo, caxumba e rubéola – VTV (1)

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Febre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$	Está associada a qualquer um dos componentes da vacina	Entre o 5º e o 12º dia após vacinação	5% a 15% dos primovacinados	Notificar, investigar e acompanhar, quando associado à exantema. ¹	
Cefaleia, irritabilidade, febre baixa, conjuntivite e/ou manifestações catarrais	Estão associadas aos componentes do sarampo e da rubéola	Entre o 5º e o 12º dia após vacinação	0,5% a 4% dos primovacinados	Notificar, investigar e acompanhar.	
Exantema	Pode ter extensão variável. Dura em torno de 2 dias	Entre o 7º e o 14º dia após vacinação	5% dos primovacinados	Notificar, investigar e acompanhar.	
Linfadenopatia	Associada ao componente da rubéola	Entre o 7º e o 21º dia após a vacinação	Menos de 1% dos primovacinados	Investigar e acompanhar.	
Meningite	Está relacionada ao componente da caxumba	Entre o 15º e o 21º dia após a vacinação	Variado	Notificar, investigar e acompanhar. Avaliação clínica e, se necessário, laboratorial. Contraindicar doses subsequentes.	Exame de LCR. ²
Encefalite	Relacionado ao componente do sarampo e ao da caxumba	Entre 15º e o 30º dia após a vacinação.	Variado	Notificar, investigar e acompanhar. Contraindicar doses subsequentes.	

Vacina sarampo, caxumba e rubéola – VTV (2)

Evento adverso	Descrição	Tempo Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Panencefalite esclerosante subaguda pós-vacinal (PEESA)	Não há dados epidemiológicos documentados que realmente comprovem o risco vacinal	Entre 15 a 30 dias após a vacinação	Estimativa de 0,7:1 milhão de doses nos EUA	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Contraindicar doses subsequentes. 	
Outras manifestações neurológicas	Ataxia, mielite transversa, neurite ótica, síndrome de Guillain-Barre e paralisia ocular motora. São consideradas associações temporais à vacina tríplice viral		Variado	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Avaliar cada caso em particular, para decidir indicação de doses subsequentes. 	
Púrpura trombocitopênica	Geralmente de evolução benigna	2 a 3 semanas após a vacinação	1:30.000 a 1:40.000 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Contraindicar doses subsequentes.³ 	
Artralgia e ou artrite	As articulações mais afetadas são: interfalangeanas, metacarpo-falangeanas, joelhos, cotovelos e tornozelos. Associado ao componente da rubéola, com duração de 1 a 3 semanas	Entre 1 a 3 semanas após a vacinação	25% das mulheres vacinadas com a cepa RA 27/3	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar, apenas os casos de artrite. – Tratamento sintomático, nos casos mais graves indicar avaliação de especialista. 	
Parotidite, pancreatite, orquite e ooforite	Associado aos componentes da caxumba	10º ao 21º dia após a vacinação (parotidite)	Parotidite: com cepa Jeryl Lynn: 1,6%, com cepa Urabe AM9 1% a 2% dos vacinados. Outros: bastante raros	<ul style="list-style-type: none"> – Investigar e acompanhar. – Não contraindica doses subsequentes. 	
Reações de hipersensibilidade	Urticária no local ou, menos frequentemente, em outras áreas do corpo	Geralmente nas primeiras 24 a 72 horas após a vacinação	Raras	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Não contraindica doses subsequentes. 	
Reação anafilática	Urticárias, sibilos, laringoespasma, edema de lábios, hipotensão e choque	Habitualmente na primeira hora após a aplicação da vacina	Extremamente raras	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar, investigar e acompanhar. – Contraindicar doses subsequentes. 	

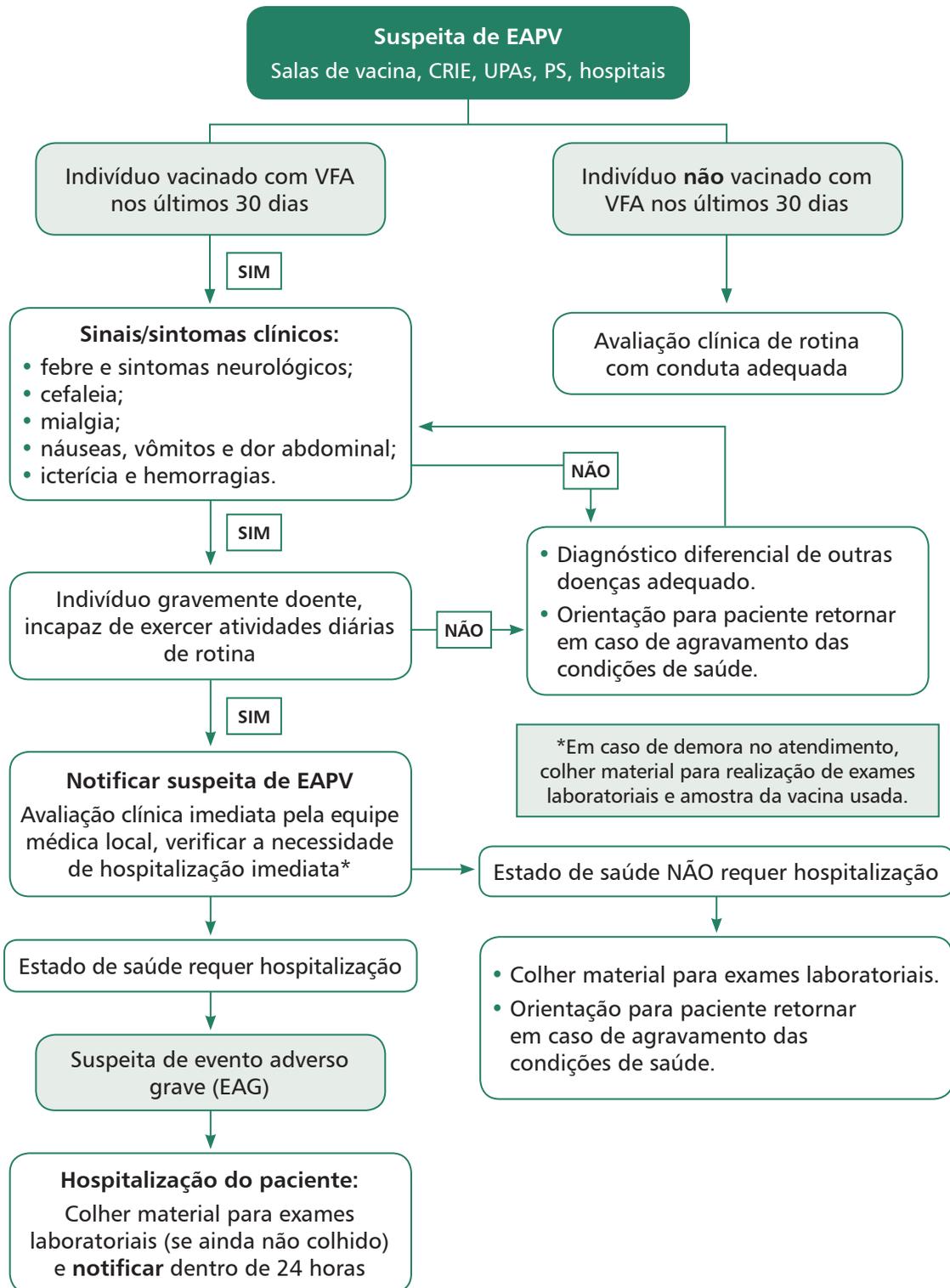
Vacinas varicela e tetraviral (1)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Definições de casos no Capítulo 22.				
Dor		1 a 2 dias	26%	– Observar.	Clínico
Vermelhidão		A partir do 3º dia	5%	– Observar.	
Vesículas no local da aplicação		Menos de 2 horas	1% a 3%	– Observar.	
Maculopapular ou vesicular		5 a 26 dias	3% a 5%	– Observar.	
Manifestações sistêmicas	Definições de casos no Capítulo 22				
Febre		5 a 12 dias	15% (varicela) 22% (tetraviral)		–
Exantema		5 a 14 dias	2% (varicela) 3% (tetraviral)	– Notificar e investigar os casos graves. – Tratamento específico: ver Capítulo 23.	–
Convulsão febril		5 a 10 dias	Um caso a mais para cada 2.500 crianças vacinadas com a vacina tetraviral na primeira dose		Sem diferença entre vacina varicela dada simultaneamente com a VTV e TV na segunda dose.

Vacinas varicela e tetraviral (2)

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 23.	Nos primeiros 30 minutos até 2 horas	Raramente associadas temporalmente à vacina varicela	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Revacinação contraindicada. 	
Meningite, herpes zoster grave, encefalite, ataxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, pneumonia, trombocitopenia e síndrome de Guillain-Barré.		Variado	Raramente associadas temporalmente à vacina varicela	<ul style="list-style-type: none"> – Notificar e investigar. – Revacinação contraindicada. 	

Anexo E – Algoritmo para detecção precoce de EAPV após VFA



Anexo F – Relação de exames laboratoriais recomendados

A. Para todos os EAG suspeitos (primeira lista de exames laboratoriais essenciais básicos)

Espécimes	Exames laboratoriais	Relação clínica
Sangue	Hemograma completo com contagem de plaquetas	Básico, auxílio no diagnóstico de infecções
Sangue	Gota espessa	Diagnóstico de malária
Urina	Uranálise	Proteinúria, hematúria
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	Citologia, dosagem de proteínas, bacterioscopia	Básico, auxílio no diagnóstico diferencial (ex.: meningites)

B.1. Suspeita de doença viscerotrópica aguda (segunda lista de exames laboratoriais para diagnóstico e auxílio no diagnóstico diferencial)

Espécime	Exames laboratoriais	Relação clínica
Sangue	Hemograma completo com contagem de plaquetas	Básico, auxílio no diagnóstico de infecções
	Hemocultura	Afastar bacteremia
Soro	Transaminases	Análise de função hepática
	Bilirrubina direta e indireta	Análise de função hepática
	Fosfatase alcalina	Análise de função hepática
	Gama glutamil transferase	Análise de função hepática
	Hepatites virais	Excluir hepatites
	Ureia	Análise de função renal
	Creatinina	Análise de função renal
	Amilase	Análise de infecção pancreática
	Creatinofosfoquinase	Análise de rabdomiólise
	Tempo de protombina e tromboplastina parcial	Coagulograma
Urina	Uranálise	Análise de rabdomiólise
	Pesquisa de antígenos urinários	Excluir leptospirose
Saliva	PCR	Deteção do vírus da FA
Fezes	PCR	Deteção do vírus da FA
Exames recomendados (desejáveis):		
Soro	Pesquisa de anticorpos da febre amarela IgM e IgG (doença aguda ou convalescença)	Confirmar febre amarela vacinal ou infecção
	PCR/Cultura viral	Excluir infecção pelo vírus selvagem da febre amarela.

B.2. Suspeita de doença neurológica/neurotrópica:

Espécimes	Exames laboratoriais	Relação clínica
Essenciais		
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	Citologia, dosagem de proteínas, glicose, bacterioscopia e bacteriologia	Básico, auxílio no diagnóstico diferencial (ex.: meningites)
Sangue	Gota espessa	Excluir malária
Pesquisa viral/recomendados (desejáveis)		
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	PCR/Cultura viral nos primeiros sete dias	Confirmar a presença do vírus FA
	FA IgM e confirmatório PRNT (título)	Confirmar a presença do vírus FA vacinal
Soro	PCR/Cultura	Confirmar a presença do vírus FA
	Teste de anticorpos	Excluir outras viroses
Fezes	Cultura viral	Pólio, enterovírus

C. Suspeita de doença viscerotrópica, neurológica ou reação de hipersensibilidade.

Ver Anexo I para realização de exames laboratoriais específicos para se determinar causalidade.

Anexo G – Fluxograma para investigações de EAG após VFA

A. Fluxograma para investigação de caso suspeito de DVA-VFA

- Identificação do paciente com pelo menos dois dos seguintes eventos clínicos, nos primeiros 15 dias após a vacinação contra febre amarela: febre; hipotensão ou choque; icterícia e/ou hemorragia; no caso de lactentes, casos com sintomatologia de sépsis no mesmo período após vacinação contra a febre amarela.
- Entrar em contato (nome e telefone) com o responsável na Coordenação Estadual de Imunização/CRIE/Vigilância Epidemiológica/Lacen.

Amostras 1 e 2

Coletar sangue total em dois tubos com 5 ml cada (sem anti-coagulante) ou se coletar em tubo com gel, centrifugar e enviar imediatamente.

Conservar o soro em **temperatura de +2 °C a +8 °C** e enviar ao Lacen nas primeiras 24 horas. (Pode ser conservado em gelo seco ou freezer à -70 °C)*

Coágulos: enviar em temperatura ambiente

Amostra 3

Coletar 9 mL de sangue total em três tubos com 3,5 mL cada um contendo citrato.

Conservar e transportar em **temperatura ambiente**. Deve chegar ao destino no máximo em 48 horas após a coleta.

Amostra 4

Coletar 5 mL de sangue total em tubo de 9 ml com heparina. Conservar e transportar em **temperatura ambiente**, devendo chegar ao destino no máximo em até 24 horas após a coleta.

Amostra 5 – Visceras

Em caso de óbito, coletar quatro amostras de vísceras (2 cm³ cada) incluindo fígado e cérebro (prioridades), pulmão, timo, coração, baço, linfonodo e rim. Duas amostras devem ser conservadas em solução de formalina a 10% em tampão fosfato (PBS), mantidas a temperatura ambiente e duas amostras em frascos estéreis conservadas e **transportadas a -70 °C ou em gelo seco**.

Atenção:

* Caso não se disponha de gelo seco é aceitável a utilização de gelo reciclável ou gelo comum envolto em papel (como jornal) na caixa térmica, para evitar contato direto do gelo com os tubos, enviando a imediatamente para o destino. A temperatura de acondicionamento dessas amostras deverá estar entre 4 °C e 8 °C ou abaixo de -70 °C. **A pior temperatura é em torno de 20 °C.**

- ✓ Em caso de não ser possível colher quantidade total de espécimes, priorizar as amostras 1 e 2.
- ✓ Observar a ordem sequencial de prioridades: amostras 1 → 2 → 3 → 4 → 5.

B. Fluxograma para investigação de caso suspeito de DNA-VFA

- Identificação de paciente com dois ou mais dos seguintes eventos clínicos, entre 1 a 30 dias após a vacinação contra febre amarela: febre e cefaleia por mais de 24 horas; confusão mental; afasia; parestia; paralisia e convulsão.
- Entrar em contato com (nome e telefone) o responsável na Vigilância Epidemiológica.

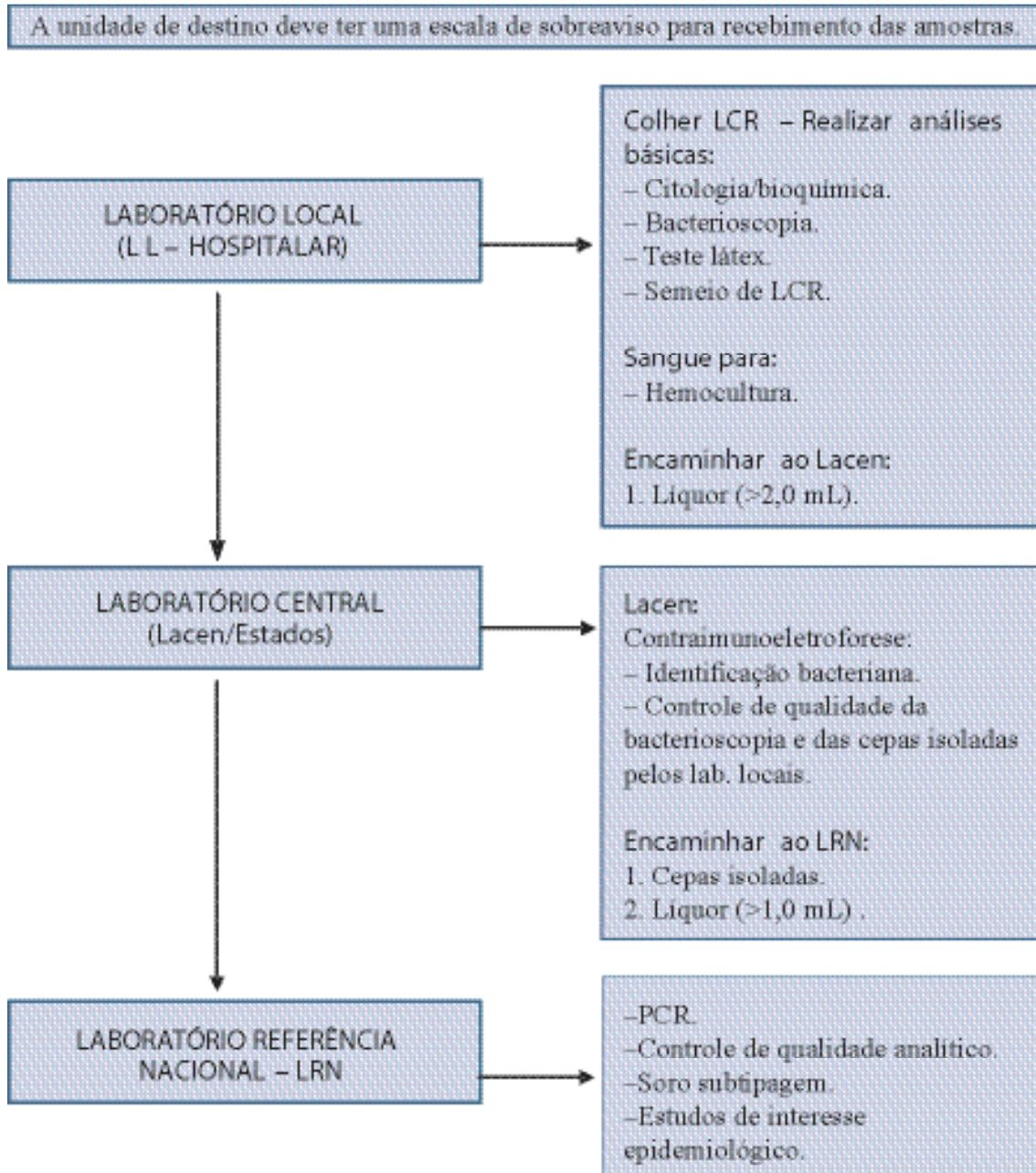
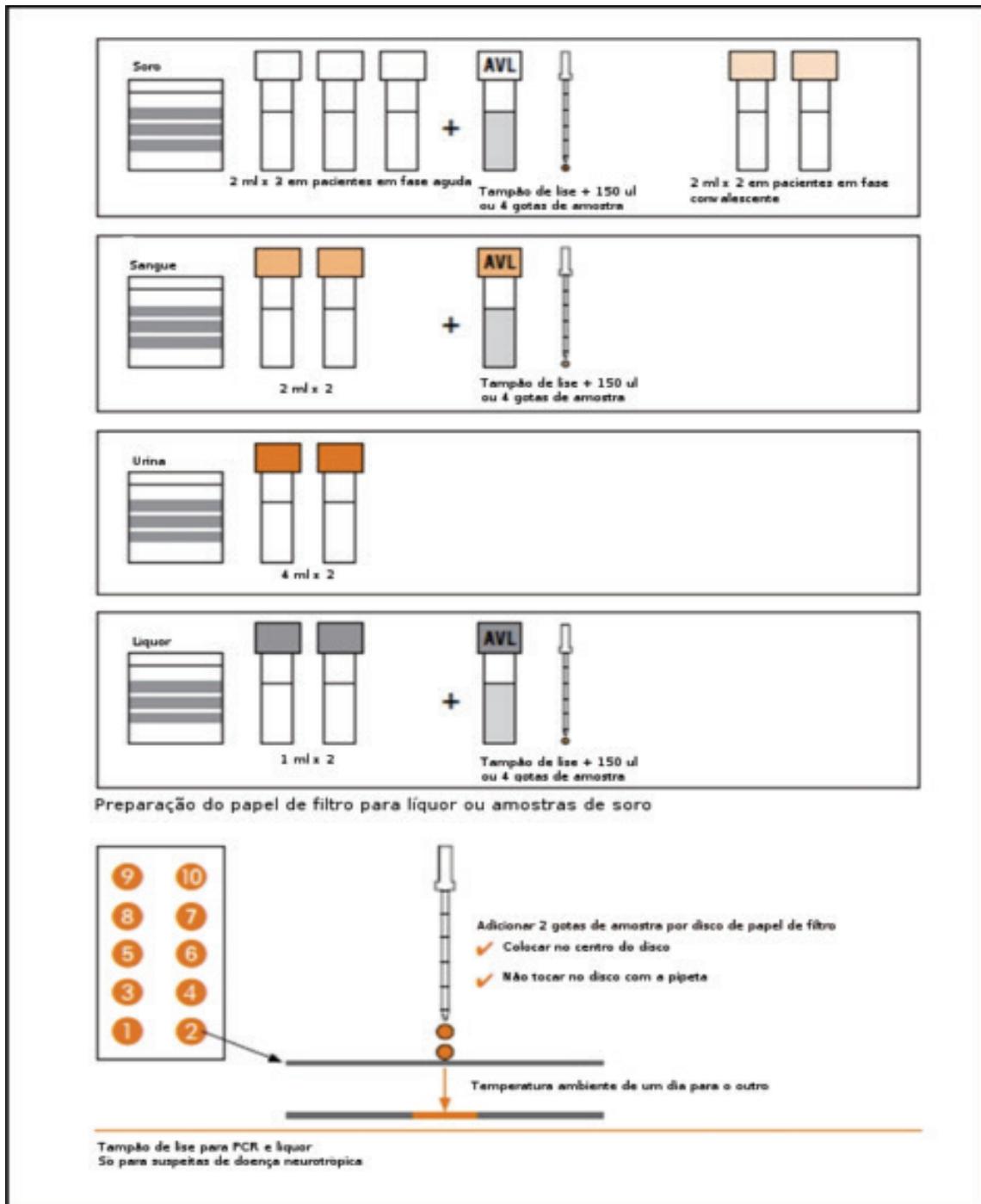


Tabela 1 – Resumo de material biológico (amostras), acondicionamento e transporte para investigação de EAG/VFA

Material biológico	Quantidade	Tubos coletores	Acondicionamento/ transporte
Sangue total (somente em casos de pesquisas)	Mínimo de 5 mL e preferencialmente 15 mL (quantidade deve ser adaptada em caso de crianças pequenas)	Citrato de sódio	Transporta em gelo seco, não congelar. Nos laboratórios locais, centrifugar sangue separando as células e armazenar o soro a -70°C ou nitrogênio líquido
Soro	Mínimo de 5 mL, preferencialmente 10 mL. Acondicionar em vários tubos (quantidade deve ser adaptada em caso de crianças pequenas)	Seco	Transportar em gelo ou gelo seco ou congelado a -70°C
Urina	Mínimo de 5 mL em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro
Saliva	Mínimo de 0,2 mL em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro
Fezes	Mínimo de 1 grama em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro
Liquor	5 mL e, em caso de crianças, 3 mL. Colocar em vários tubos com 0,5 mL em cada	Seco	Idem ao soro
Outros (ex.: líquido pleural/peritoneal, outros)	Mínimo de 200 µL em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro

Fonte: World Health Organization. Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination. Guidance from an informal consultation of experts, 2008.

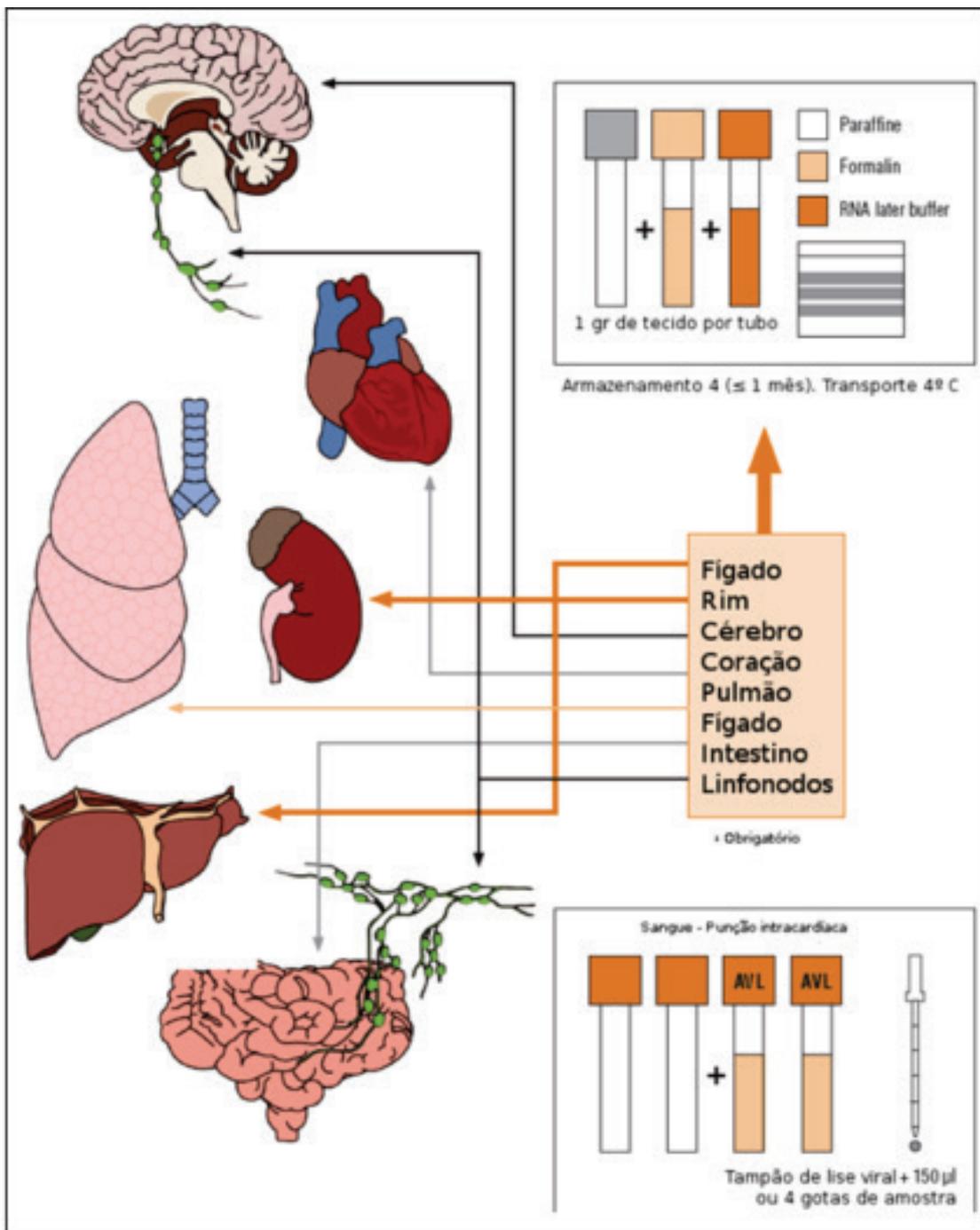
Figura 1 – Material biológico (amostras) a serem colhidas para investigação de suspeita de evento adverso grave e VFA



Fonte: World Health Organization – 2008. *Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination. Guidance from an informal consultation of experts.*

AVL – é um reagente de tampão, tendo sido avaliado seu uso para estabilizar suspensões virais, permitindo a coleta e manipulação de amostras potencialmente infecciosas.

Figura 2 – Espécimes a serem coletadas, post mortem, em casos de DVA-VFA



Fonte: World Health Organization – 2008. *Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination. Guidance from an informal consultation of experts.*

AVL – é um reagente de tampão, tendo sido avaliado seu uso para estabilizar suspensões virais, permitindo a coleta e manipulação de amostras potencialmente infecciosas.

Esquema dos procedimentos laboratoriais

1. Diagnóstico etiológico e diferencial – Sorologia

- Febre amarela, hepatites A, B e C, leptospirose, riquettsioses, mononucleose, dengue, infecções por citomegalovírus, hantavírus e outras infecções ou condições mórbidas que sejam pertinentes.

2. Estudo virológico

- Isolamento viral em células C6/36, Vero e camundongos neonatos.
- Quantificação da viremia expressa por unidade formadora de placas de lise em células Vero e por PCR em tempo real.
- Detecção do genoma viral por RT-PCR. Sorologia específica para FA.
- Quantificação de anticorpos neutralizantes pelo teste de redução de placas de lise em células Vero.
- Identificação genética do vírus:
 - > A partir do vírus isolado ou suspensão de tecidos realizar o isolamento do RNA viral e amplificação do genoma por PCR. Determinação da sequência de nucleotídeos dos produtos de PCR cobrindo regiões específicas ou o genoma inteiro.

3. Estudo imunológico e genético do paciente

- Citometria de fluxo.
- Imunofenotipagem de leucócitos do sangue periférico *ex vivo*.
- Imunofenotipagem de leucócitos após cultura rápida *in vitro* na presença do antígeno vacinal.
- Pesquisa de citocinas.

4. Outros estudos

- Identificação de situações de imunodeficiências primárias ou adquiridas.
- Histopatologia (em vísceras).
- Técnica de hematoxilina-eosina e histoquímica.
- Imuno-histoquímica.
- Pesquisa de antígeno do vírus da FA.
- Pesquisa de citocinas teciduais.

Anexo H – Encaminhamentos e endereços

Região	Amostra nº 1	Amostra nº 2	Amostra nº 3	Amostra nº 4	Amostra nº 5
Norte, Centro-Oeste (MS), PI e MA	Lacen	IEC	Adolfo Lutz Fiocruz	CPqRR e Fiocruz/MG	IEC
SP, Sul e MS	Lacen	Adolfo Lutz	Adolfo Lutz Fiocruz	Fiocruz/MG	Adolfo Lutz
Sudeste (SP) + Nordeste (PI e MA)	Lacen	Fiocruz	Adolfo Lutz Fiocruz	CPqRR e Bio- Manguinhos	Fiocruz
Norte, Centro-Oeste (MS), PI e MA	Lacen	IEC	Adolfo Lutz	CPqRR e Bio- Fiocruz	Fiocruz /RJ

Contatos:

Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (DEVIT/SVS/MS). Endereço: SCS Quadra 4, bloco A, Edifício Principal, 4º andar – Brasília/DF – CEP: 74304-000 – Fones: (61) 3213-8296/8297 – Fax: (61) 3213-8385.

Dra. Rita M. Ribeiro Nogueira. Fiocruz Instituto Oswaldo Cruz. Pavilhão Hélio e Peggy Pereira. Laboratório de Flavivírus. Endereço: Av. Brasil 4.365, Manguinhos – Rio de Janeiro/RJ – CEP: 21040-900 – Fone: (21) 2562-1920.

Dra. Patrícia Cristina C. Neves. Fiocruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. Pavilhão Rockefeller (anexo). Laboratório de Tecnologia Imunológica. Endereço: Av. Brasil 4.365 – Rio de Janeiro/RJ – CEP: 21040-360 – Fones: (21) 3882-9493/3882-9428.

Dr. Olindo Assis Martins Filho. Centro de Pesquisas René Rachou. Laboratório de Biomarcadores Diagnóstico e Monitoração. Endereço: Av. Augusto de Lima 1.715 – Belo Horizonte/MG – CEP: 30190-002 – Fones: (31) 3349-7764/7765.

Farmacovigilância/Asclin/Bio-Manguinhos.

SAC: 0800-210310

E-mail: sac@bio.fiocruz.br

Equipe técnica

Editores

Jarbas Barbosa da Silva Jr. – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças Transmissíveis

Carla Magda A. S. Domingues – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Responsável pela coordenação dos trabalhos:

Samara Maria Deotti Carvalho, Dr. MsC – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Equipe técnica responsável pela revisão Edição 2014

Alexandre Ribeiro Fernandes, Dr. Me – Médico. Universidade Federal Fluminense. Niterói/RJ

Ana Goretti Kalume Maranhão – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Antonia Maria da Silva Teixeira – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Benedito Barraviera, Dr. MSc, PhD – Professor Titular do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, Faculdade de Medicina de Botucatu; Universidade Estadual Paulista – Unesp

Helena Keiko Sato, Dr. – Médica, Coordenadora do Programa Estadual de Imunizações do Estado de São Paulo. São Paulo/SP

Jaline Alves Cabral da Costa, Me – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS; Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz. Rio de Janeiro/RJ

Karla Calvette Costa – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Mara El-Corab Moreira de Oliveira – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Maria Isabel Moraes Pinto, Dr. Me, PhD – Médica. Universidade Federal do Estado de São Paulo – Unifesp. São Paulo/SP

Maria Tereza Schermann, Dr. – Médica, Assessora do Programa Nacional de Imunizações. Porto Alegre/RS

Patrícia Mandali de Figueiredo, Dr. – Médica. Gerência de Farmacovigilância, Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – Nuvig/Anvisa. Brasília, DF

Paulo Ricardo Brites Esteves – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Reinaldo Menezes Martins, Dr. – Médico. Consultor Externo Senior de BioManguinhos; Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz. Rio de Janeiro/RJ

Renate Morhdieck, Dr. – Médica Pediatra, Coordenação Estadual de Imunizações e Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação, Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul/RS

Sandra A. Moreira G. Monteiro, Dr. Me – Médica. Universidade Federal de Mato Grosso, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de Mato Grosso/MT

Sandra Maria Deotti Carvalho, Dr. MSc – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Sirlene de Fátima Pereira, Me – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Solange Dourado de Andrade - Médica. Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais. Manaus/AM

DISQUE SAÚDE



Ouvidoria Geral do SUS
www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde
do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



Ministério da
Saúde