

MINISTÉRIO DA SAÚDE

# MANUAL DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE **EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO**

4ª edição

BRASÍLIA DF 2020



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis

# MANUAL DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE **EVENTOS** **ADVERSOS** **PÓS-VACINAÇÃO**

4ª edição



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](http://www.saude.gov.br/bvs).

Tiragem: 4ª edição - 2020 - versão eletrônica

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis

Esplanada dos Ministérios, bloco G,

Edifício Sede do Ministério da Saúde, sobreloja

CEP: 70058-900 - Brasília/DF

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

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

*Organização:*

Ana Goretti Kalume Maranhão - CGPNI/SVS

Alexsandra Freire da Silva - CGPNI/SVS

Karla Calvette Costa - CGPNI/SVS

Sandra Maria Deotti Carvalho - CGPNI/SVS

Sirlene de Fátima Pereira - CGPNI/SVS

*Projeto gráfico:*

Assessoria Editorial GAB/SVS

*Diagramação:*

Fred Lobo - Assessoria Editorial GAB/SVS

*Revisão:*

Khamila Silva - Editora MS/CGDI

*Normalização:*

Isabella Maria Silva Barbosa - Editora MS/CGDI

---

Ficha Catalográfica

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis.

Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. - 4. ed. - Brasília : Ministério da Saúde, 2020.

340 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web:

[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_epidemiologica\\_eventos\\_vacinacao\\_4ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf)

ISBN 978-85-334-2839-3

1. Vacinação. 2. Epidemiologia - amostragem. 3. Saúde pública. I. Título.

CDU 616-002.5

---

Catálogo na fonte - Coordenação-Geral de Documentação e Informação - Editora MS - OS 2020/0027

*Título para indexação:*

Manual of Epidemiological Surveillance of Adverse Events Following Immunization

# Dedicatória e agradecimentos

Dedicamos este Manual ao estimado Dr. Reinaldo de Menezes Martins, nosso eterno mestre e que já não se encontra entre nós, pelos ensinamentos que farão parte de nossas vidas e pela paciência em nos conduzir durante a produção e as revisões deste documento.

Este Manual, na sua 4ª edição, fundamenta-se em publicações, documentos, informações e contribuições de muitos profissionais com *expertise* em vacinologia, em especial sobre o tema específico da farmacovigilância de vacinas. Enumerá-los seria impossível e correríamos o risco de omissões, até imperdoáveis.

Nesse 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, a toda a equipe técnica desta Coordenação-Geral e a todas as instituições parceiras, acadêmicas ou não, pela anuência quanto à participação desses profissionais.

# Lista de ilustrações

## FIGURAS

FIGURA 1	Fluxograma de notificação e investigação de eventos adversos pós-vacinação	36
FIGURA 2	Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação	42
FIGURA 3	Etapas de avaliação de causalidade	56
FIGURA 4	Checklist para avaliação de causalidade	58
FIGURA 5	Algoritmo para classificação de causalidade	59
FIGURA 6	Classificação segundo a causalidade	62
FIGURA 7	Algoritmo para investigação de falhas vacinais	69
FIGURA 8	Critérios específicos para classificação da DNA-VFA (OMS, 2008)	148
FIGURA 9	Critérios específicos para classificação da DVA-VFA (OMS, 2008)	149
FIGURA 10	Algoritmo para detecção precoce de EAPV após VFA	154
FIGURA 11	Material biológico (amostras) a serem colhidas para investigação de suspeita de evento adverso grave e VFA	155
FIGURA 12	Espécimes a serem coletadas, <i>post mortem</i> , em casos de DVA-VFA	156
FIGURA 13	Fluxo de materiais para os laboratórios	158
FIGURA 14	Algoritmo para identificação do tipo de manifestação local	252
FIGURA 15	Algoritmo para investigação de SAM em crianças e adultos	297
FIGURA 16	Posição recomendada para o paciente	303

## QUADROS

QUADRO 1	Recomendações para revacinação em pessoas vacinadas com doses inadequadas	70
QUADRO 2	Imunização de pessoas com imunodeficiência (ID) primária e secundária	76
QUADRO 3	Uso de vacinas em recém-nascidos de mães em uso de imunossupressores na gestação e durante a amamentação	77
QUADRO 4	Resumo dos principais eventos adversos - vacina penta (DTP/HepB/Hib)	110
QUADRO 5	Resumo dos principais eventos adversos - vacina DTP	112
QUADRO 6	Resumo dos principais eventos adversos - vacina DTPa	114
QUADRO 7	Resumo dos principais eventos adversos - vacina DT	116
QUADRO 8	Resumo dos principais eventos adversos - vacinas dT e dTpa	118

QUADRO 9	Resumo dos principais eventos adversos - vacina HepA	121
QUADRO 10	Vacina BCG em recém-nascidos de mães que utilizaram durante os dois últimos trimestres da gestação ou durante o aleitamento materno drogas imunomoduladoras e imunossupressoras	124
QUADRO 11	Resumo dos principais eventos adversos - vacina BCG (lesões locais e regionais)	129
QUADRO 12	Resumo dos principais eventos adversos - vacina BCG (lesões resultantes de disseminação)	131
QUADRO 13	Tipos de vacinas - cólera	133
QUADRO 14	Composição da vacina Dukoral®	134
QUADRO 15	Composição da vacina Shanchol®	135
QUADRO 16	Resumo dos principais eventos adversos - vacina cólera	136
QUADRO 17	Suspeita de doença viscerotrópica (lista de exames laboratoriais prioritários para o diagnóstico diferencial)	151
QUADRO 18	Suspeita de doença neurológica/neurotrópica (lista de exames laboratoriais prioritários para o diagnóstico diferencial)	152
QUADRO 19	Resumo de coleta de material biológico (amostras), acondicionamento e transporte para investigação de EAG/VFA	152
QUADRO 20	Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação VFA	159
QUADRO 21	Número e percentual de adultos de 18 a 40 anos com reações locais ou sistêmicas nas primeiras 48h após a primeira imunização com a vacina polissacarídica de febre tifoide	161
QUADRO 22	Crianças de 1 a 12 anos com reações locais ou sistêmicas nas primeiras 48h após a primeira imunização com a vacina polissacarídica de febre tifoide	161
QUADRO 23	Percentual (%) de eventos adversos solicitados locais e gerais em adultos, adolescentes e crianças, nas primeiras 48h após a vacinação	162
QUADRO 24	Resumo dos principais eventos adversos - vacina febre tifoide	163
QUADRO 25	Resumo dos principais eventos adversos - vacina Hib	167
QUADRO 26	Resumo dos principais eventos adversos - vacina HepB	171
QUADRO 27	Resumo dos principais eventos adversos - vacina <i>influenza</i> (trivalente)	178
QUADRO 28	Resumo dos principais eventos adversos - vacina MenC	188
QUADRO 29	Resumo dos principais eventos adversos - vacina MenACWY	189
QUADRO 30	Resumo dos principais eventos adversos - vacina MenB	190
QUADRO 31	Resumo dos principais resumos eventos adversos: vacina HPV4	194
QUADRO 32	Resumo dos principais eventos adversos - VPC10	203
QUADRO 33	Resumo dos principais eventos adversos - VPC13	204
QUADRO 34	Resumo dos principais eventos adversos - VPP23	204
QUADRO 35	Resumo dos principais eventos adversos - vacina VOPb	212

QUADRO 36	Resumo dos principais eventos adversos - vacina VIP	212
QUADRO 37	Resumo dos principais eventos adversos - VR	217
QUADRO 38	Resumo dos principais eventos adversos - vacina rotavírus G1P[8]	223
QUADRO 39	Cepas que compõem as diversas combinações existentes da vacina SCR	224
QUADRO 40	Principais combinações de cepas nas apresentações atualmente disponíveis	225
QUADRO 41	Resumo dos principais eventos adversos - SCR	232
QUADRO 42	Composição das vacinas varicela monovalente e tetraviral	234
QUADRO 43	Resumo dos principais eventos adversos - vacinas VAR e SCRv	237
QUADRO 44	EHH: níveis de evidência diagnóstica	268
QUADRO 44	Alterações encontradas no LCR para meningites virais e bacterianas	274
QUADRO 46	Doses de adrenalina por faixa etária e peso	304
QUADRO 47	Doses de difenidramina por faixa etária e peso	304
QUADRO 48	Doses de hidroxizina por faixa etária e peso	305
QUADRO 49	Doses de corticosteroides	305
QUADRO 50	Elementos para diagnóstico diferencial entre poliomielite SGB e mielite transversa	312

# Lista de abreviaturas e siglas

Adem	<i>Acute disseminated encephalomyelitis</i> – Encefalomielite disseminada aguda
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AASM	Academia Americana de Medicina do Sono
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin (vacina tuberculose)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention – Centros de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América
CGPNI	Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações
CIDP	<i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i> – 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
CNMM	Centro Nacional de Monitoramento de Medicamentos
CPK	Creatinina fosfoquinase
Crie	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
DataSUS	Departamento de Informática do SUS
DNA-VFA	Doença neurológica aguda associada à vacina febre amarela
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 ou Tdap	Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) adulto
DTP-HepB-Hib	Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada) – penta
DVA-VFA	Doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela
EAIE	Evento adverso de interesse especial

EAG	Evento adverso grave
EANG	Evento adverso não grave
EAPV	Evento adverso pós-vacinação
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
EDRV	Estresse desencadeado em resposta à vacinação
EEG	Eletroencefalograma
EHH	Episódio hipotônico-hiporresponsivo
EI	Erro de imunização
ENMG	Eletroneuromiografia
FAS	Febre amarela silvestre
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
Gfarm	Gerência de Farmacovigilância
Ggmon	Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária
HepA	Vacina adsorvida hepatite A (inativada)
HepB	Vacina hepatite B (recombinante)
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HDCV	<i>Human diploid cell vaccine</i> - Vacina produzida em células diploides humanas
IH	Imuno-histoquímica
Hib	Vacina <i>Haemophilus influenzae b</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICSD	<i>International Classification of Sleep Disorders</i>
IG	Imunoglobulina
IGHHB	Imunoglobulina humana anti-hepatite B
IGHR	Imunoglobulina humana antirrábica
IGHT	Imunoglobulina humana antitétano
IGHV	Imunoglobulina humana antivaricela
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 <i>influenza</i> trivalente (fragmentada, inativada)
IV	Intravenoso
Lacen	Laboratório Central de Saúde Pública
LCR	Líquido cefalorraquidiano (líquor)
LRN	Laboratório de Referência Nacional
MenACWY	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)
MenB	Vacina meningocócica B (recombinante)
MenC	Vacina meningocócica C (conjugada)
MS	Ministério da Saúde
OCMD	Óbito com causas mal definidas
OMS/WHO	Organização Mundial da Saúde - World Health Organization
Opas/PAHO	Organização Pan-Americana da Saúde - Pan American Health Organization
PCECV	<i>Purified chick-embryo cell vaccine</i> - Vacina purificada produzida em cultura de fibroblasto de embrião de galinha
Pdev	<i>Purified duck embryo vaccine</i> - Vacina purificada produzida em embrião de pato
Peesa	Panencefalite esclerosante subaguda
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PRPCQ	Protocolo Resumido de Produção e Controle de Qualidade
PVRV	<i>Purified Vero cell rabies vaccine</i> - Vacina purificada produzida em cultura de células Vero
PAVV	Poliomielite associada ao vírus vacinal
PDDV	Poliovírus derivado da vacina
PHKCV	<i>Purified hamster kidney cell vaccine</i> - Vacina purificada produzida em rim de hamster
REM	<i>Rapid eye movements</i> - Movimentos rápidos dos olhos
RN	Recém-Nascido
RNA	Ácido ribonucleico
RNM	Ressonância neuromagnética
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real
SAD	Soro antidiftérico
SAR	Soro antirrábico
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	<i>Sudden Infant Death Syndrome</i>
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 lactente
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	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VEAPV	Vigilância de evento adverso pós-vacinação
VFA	Vacina febre amarela (atenuada)
Vigipós	Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
VIP/IPV	Vacina poliomielite 1, 2, 3 (inativada)
VigiMed	Sistema de notificação de reações inesperadas a medicamentos e vacinas
Visa	Centros de Vigilância Sanitária Estaduais, DF e Municipais
VOP/OPV	Vacina poliomielite 1, 3 (atenuada) - polio geral
VPC10	Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)
VPC13	Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)
VPP23	Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)
VR	Vacina raiva (inativada)
VRH	Vacina rotavírus humano G1P1 [8] (atenuada) - rota
VZ	Vacina varicela
VZV	Vírus varicela-zóster

# Sumário

<b>Apresentação</b>	<b>23</b>
<hr/>	
CAPÍTULO 1	
<b>Introdução</b>	<b>24</b>
<hr/>	
CAPÍTULO 2	
<b>Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação – SNVEAPV</b>	<b>27</b>
<hr/>	
2.1 Introdução	27
2.2 Objetivos	28
2.3 Composição do SNVEAPV	29
2.3.1 Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações – CGPNI	29
2.3.2 Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa	29
2.3.3 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS	32
2.3.4 Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos – Cifavi	34
2.4 Instrumentos do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação – SNVEAPV	34
2.4.1 Formulário de notificação e investigação de eventos adversos pós-vacinação	35
2.4.2 Fluxograma de notificação e investigação de eventos adversos pós-vacinação	35
2.5 Atribuições dos diferentes níveis do sistema de saúde	37
2.5.1 Nível local	37
2.5.2 Nível municipal	37
2.5.3 Nível regional	38
2.5.4 Nível estadual	38
2.5.5 Nível nacional	39
2.6 Sistemas de Informação: Sipni/SIEAPV e VigiMed	39
2.6.1 Sistema de informação em imunizações	40
2.6.2 Registro das notificações/investigações	40

<b>CAPÍTULO 3</b>	
<b>Conceitos gerais e definição de evento adverso pós-vacinação – EAPV</b>	<b>43</b>
<hr/>	
3.1. Vacinação segura e farmacovigilância	43
3.1.1 Farmacovigilância de vacinas	43
3.2 Imunização e vacinação	45
3.3 Evento adverso pós-vacinação – EAPV	45
3.4 Classificação dos EAPV	48
3.4.1. Quanto ao tipo de manifestação	48
3.4.2. Quanto à gravidade	48
3.4.3 Segundo a causalidade	49
<b>CAPÍTULO 4</b>	
<b>Avaliação de causalidade</b>	<b>50</b>
<hr/>	
4.1 Introdução	50
4.2 Níveis de avaliação de causalidade e sua base científica	51
4.2.1 Nível populacional	51
4.2.2 Nível individual	52
4.3 Investigação de sinais	54
4.4 Seleção de casos para avaliação de causalidade	54
4.4.1 Pré-requisitos para uma avaliação de causalidade	55
4.4.2. Quem deve realizar uma avaliação de causalidade	55
4.4.3 Etapas de uma avaliação de causalidade	55
4.5 Classificação de causalidade	60
4.5.1 Conclusão	63
<b>CAPÍTULO 5</b>	
<b>Erros de imunização e falha vacinal</b>	<b>64</b>
<hr/>	
5.1 Erros de imunização	64
5.1.1 Relação de fatores que caracterizam os erros de imunização	64
5.2 Falha de vacinação	67
5.2.1 Definições gerais	67
5.2.2 Tipos de falhas	68
5.2.3 Falha na vacinação	69
5.3 Recomendações para revacinação em pessoas vacinadas com doses inadequadas	70

<b>CAPÍTULO 6</b>	
<b>Vacinação em indivíduos com imunodepressão</b>	<b>73</b>
6.1 Introdução	73
6.2 Fatores associados a uma resposta à vacinação adequada e segura	73
6.2.1 Tipos de imunodeficiência	73
6.2.2 Grau de imunodeficiência	74
6.2.3 Vacinação ou infecção prévia	74
6.2.4 Época escolhida para vacinação	74
6.2.5 Tipo de vacina administrada	74
6.3 Avaliação da soroconversão	75
6.4 Utilização de imunização passiva	75
6.5 Imunização de profissionais de saúde e dos contatos domiciliares	75
6.6 Eventos adversos e investigação de imunodeficiência	75
<b>CAPÍTULO 7</b>	
<b>Vacinas adsorvidas difteria, tétano e pertússis</b>	<b>78</b>
7.1 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e <i>Haemophilus influenzae</i> b (conjugada) - DTP/HepB/Hib (penta)	78
7.1.1 Introdução	78
7.1.2 Descrição do produto	79
7.1.3 Precauções gerais e contraindicações	79
7.1.4 Eventos adversos	79
7.2 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis - DTP	86
7.2.1 Introdução	86
7.2.2 Descrição do produto	86
7.2.3 Precauções gerais e contraindicações	86
7.3 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) tipo infantil - DTPa	93
7.3.1 Introdução	93
7.3.2 Descrição do produto	94
7.3.3 Precauções gerais e contraindicações	94
7.3.4 Eventos adversos	94
7.4 Vacina adsorvida difteria e tétano infantil - DT (dupla bacteriana infantil)	99
7.4.1 Introdução	99
7.4.2 Descrição do produto	99
7.4.3 Precauções gerais e contraindicações	100
7.4.4 Eventos adversos	100

7.5 Vacina adsorvida difteria e tétano adulto – dT e vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) adulto – dTpa	105
7.5.1 Introdução	105
7.5.2 Descrição dos produtos	105
7.5.3 Precauções gerais e contra-indicações	106
7.5.4 Eventos adversos	106
7.5.5 Comparação entre eventos adversos associados à vacina dT e à dTpa	109
7.6 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	110

## CAPÍTULO 8

### **Vacina adsorvida hepatite A (inativada) – HepA** **120**

---

8.1 Introdução	120
8.2 Descrição do produto	120
8.3 Precauções gerais e contra-indicações	120
8.3.1 Precauções	120
8.3.2 Contra-indicações	120
8.4 Eventos adversos	120
8.4.1 Manifestações locais	120
8.4.2 Manifestações sistêmicas	121
8.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	121

## CAPÍTULO 9

### **Vacina BCG** **122**

---

9.1 Introdução	122
9.2 Descrição do produto	122
9.3 Precauções gerais e contra-indicações	123
9.3.1 Precauções gerais	123
9.4 Evolução habitual da lesão vacinal	124
9.5 Eventos adversos	125
9.5.1 Manifestações locais e regionais mais frequentes	125
9.5.2 Lesões resultantes de disseminação	126
9.6 Reativação da BCG	127
9.7 Acidentes com profissionais de saúde durante a aplicação da vacina BCG	127
9.8 Protocolo de investigação para os casos de suspeita de evento adverso ao BCG com imunodeficiência de base	128
9.9 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	129

<b>CAPÍTULO 10</b>	
<b>Vacina cólera (inativada)</b>	<b>133</b>
<hr/>	
10.1 Introdução	133
10.2 Descrição dos produtos	134
10.3 Precauções gerais e contraindicações	135
10.4 Eventos adversos	135
10.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	136
<b>CAPÍTULO 11</b>	
<b>Vacina febre amarela (atenuada) - VFA</b>	<b>137</b>
<hr/>	
11.1 Introdução	137
11.2 Descrição do produto	137
11.3 Precauções gerais e contraindicações	138
11.3.1 Precauções gerais	138
11.3.2 Contraindicações	139
11.4 Eventos adversos	139
11.4.1 Manifestações locais	139
11.4.2 Manifestações sistêmicas	140
11.5 Eventos adversos graves e VFA - EAG-VFA	140
11.5.1 Reações de hipersensibilidade associadas à vacina febre amarela	140
11.5.2 Doença neurológica aguda associada à vacina febre amarela - DNA-VFA	141
11.5.3 Doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela (DVA-VFA)	142
11.6 Classificação de eventos adversos graves associados à VFA, segundo a causalidade	144
11.6.1 Doença neurológica aguda associada à VFA (DNA-VFA)	144
11.6.2 Doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela (DVA-VFA)	146
11.6.3 Critérios específicos para classificação da DNA-VFA (OMS, 2008)	148
11.6.4 Critérios específicos para classificação da DVA-VFA (OMS, 2008)	149
11.6.5 Investigações de EAG após VFA	150
11.6.6 Relação de exames laboratoriais recomendados para investigação de EAG após VFA	151
11.6.7 Algoritmo para detecção precoce de EAPV após VFA	154
11.6.8 Amostras a serem coletadas, <i>post mortem</i> , em casos de DVA-VFA	156
11.6.9 Fluxo de materiais para os laboratórios	158
11.7 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	159

CAPÍTULO 12	
<b>Vacina febre tifoide (polissacarídica)</b>	<b>160</b>
12.1 Introdução	160
12.2 Descrição do produto	160
12.3 Eventos adversos	160
12.4 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	163
CAPÍTULO 13	
<b>Vacina <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada) - Hib</b>	<b>164</b>
13.1 Introdução	164
13.2 Descrição do produto	164
13.3 Precauções gerais e contraindicações	164
13.3.1 Precauções	164
13.3.2 Contraindicação	164
13.4 Eventos adversos	164
13.4.1 Manifestações locais	165
13.4.2 Manifestações sistêmicas	165
13.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	167
CAPÍTULO 14	
<b>Vacina hepatite B (recombinante) - HepB</b>	<b>168</b>
14.1 Introdução	168
14.2 Descrição do produto	168
14.3 Precauções gerais e contraindicações	168
14.3.1 Precauções	168
14.3.2 Contraindicações	168
14.4 Eventos adversos	168
14.4.1 Manifestações locais	169
14.4.2 Manifestações sistêmicas	169
14.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	171
CAPÍTULO 15	
<b>Vacina <i>influenza</i> trivalente (fragmentada, inativada) - INF</b>	<b>172</b>
15.1 Introdução	172
15.2 Descrição do produto	173

15.3 Precauções gerais e contraindicações	174
15.3.1 Precauções gerais	174
15.3.2 Contraindicações	174
15.4 Eventos adversos	174
15.4.1 Manifestações locais	175
15.4.2 Manifestações sistêmicas	175
15.4.3 Reações de hipersensibilidade	175
15.4.4 Manifestações neurológicas	176
15.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	178

## CAPÍTULO 16

### **Vacinas meningocócicas** **179**

---

16.1 Introdução	179
16.2 Vacina meningocócica C (conjugada) – MenC	179
16.2.1 Descrição do produto	179
16.2.2 Precauções gerais e contraindicações	180
16.2.3 Eventos adversos	180
16.3 Vacina meningocócica ACWY (conjugada) – MenACWY	182
16.3.1 Descrição dos produtos	182
16.3.2 Precauções gerais e contraindicações	182
16.3.3 Eventos adversos	183
16.4 Vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) – MenB	185
16.4.1 Descrição do produto	185
16.4.2 Precauções gerais e contraindicações	185
16.4.3 Eventos adversos	186
16.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	188

## CAPÍTULO 17

### **Vacinas papilomavírus humano – HPV** **191**

---

17.1 Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)	192
17.1.1 Introdução	192
17.1.2 Descrição do produto	192
17.1.3 Precauções gerais e contraindicações	192
17.1.4 Eventos adversos	193
17.1.5 Resumo dos principais resumos eventos adversos: vacina HPV4	194

<b>CAPÍTULO 18</b>	
<b>Vacinas pneumocócicas</b>	<b>195</b>
<hr/>	
18.1 Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) - VPC10	195
18.1.1 Introdução	195
18.1.2 Descrição do produto	196
18.1.2 Precauções gerais e contraindicações	196
18.1.3 Eventos adversos	196
18.2 Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) - VPC13	198
18.2.1 Introdução	198
18.2.2 Descrição do produto	198
18.2.3 Precauções gerais e contraindicações	199
18.2.4 Eventos adversos	199
18.3 Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) - VPP23	200
18.3.1 Introdução	200
18.3.2 Descrição do produto	201
18.3.3 Precauções gerais e contraindicações	201
18.3.4 Eventos adversos	201
18.4 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	203
<b>CAPÍTULO 19</b>	
<b>Vacinas poliomielite</b>	<b>206</b>
<hr/>	
19.1 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) - VIP	207
19.1.1 Descrição do produto	207
19.1.2 Precauções gerais e contraindicações	207
19.1.3 Eventos adversos	207
19.2 Vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) - VOPb	208
19.2.1 Descrição do produto	208
19.2.2 Precauções gerais e contraindicações	208
19.2.3 Eventos adversos	209
19.3 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	212
<b>CAPÍTULO 20</b>	
<b>Vacina raiva (inativada) - VR</b>	<b>213</b>
<hr/>	
20.1 Introdução	213
20.2 Descrição dos produtos	213

20.3 Precauções gerais e contraindicações	214
20.3.1 Precauções gerais	214
20.3.2 Contraindicações	215
20.4 Eventos adversos	215
20.4.1 Manifestações locais	215
20.4.2 Manifestações sistêmicas	215
20.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	217

## CAPÍTULO 21

### **Vacina rotavírus - rota** **218**

---

21.1 Introdução	218
21.2 Vacinas rotavírus	218
21.3 Descrição dos Produtos	219
21.3.1 Vacina rotavírus G1P[8] - VR1	219
21.3.2 Vacina rotavírus G1, G2, G3, G4 e P1[8] - VR5	220
21.4 Precauções gerais e contraindicações	220
21.4.1 Precauções	220
21.4.2 Contraindicações	221
21.5 Eventos adversos	221
21.5.1 Manifestações sistêmicas	221
21.6 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	223

## CAPÍTULO 22

### **Vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) - SCR - tríplice viral** **224**

---

22.1 Introdução	224
22.2 Descrição do produto	224
22.3 Precauções gerais e contraindicações	225
22.3.1 Precauções	225
22.3.2 Contraindicações	225
22.4 Eventos Adversos	226
22.4.1 Manifestações locais	226
22.4.2 Manifestações sistêmicas	226
22.5 Protocolo para investigação do sarampo e diagnósticos diferenciais	231
22.5.1 Critérios diagnósticos	231
22.6 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	232

<b>CAPÍTULO 23</b>	
<b>Vacina varicela (atenuada) e vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) – SCRIV – tetraviral</b>	<b>234</b>
<hr/>	
23.1 Introdução	234
23.2 Descrição do produto	234
23.3 Precauções gerais e contraindicações	235
23.3.1 Precauções	235
23.3.2 Contraindicações	235
23.4 Eventos adversos	235
23.4.1 Manifestações locais	235
23.4.2 Manifestações sistêmicas	236
23.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação	237
<b>CAPÍTULO 24</b>	
<b>Imunoglobulinas e soros</b>	<b>238</b>
<hr/>	
24.1 Imunoglobulinas	238
24.1.1 Introdução	238
24.1.2 Descrição dos produtos	239
24.1.3 Indicações	239
24.1.4 Imunoglobulina humana anti-hepatite B – IGHHB	239
24.1.5 Imunoglobulina humana antirrábica – IGHR	240
24.1.6 Imunoglobulina humana antitétano – IGHT	240
24.1.7 Imunoglobulina humana antivaricela – IGHV	240
24.1.8 Eventos adversos	241
24.2 Soros heterólogos	242
24.2.1 Introdução	242
24.2.2 Descrição dos produtos	242
24.2.3 Eventos adversos	243
<b>CAPÍTULO 25</b>	
<b>Definições de casos para notificação e investigação</b>	<b>246</b>
<hr/>	
25.1 Introdução	246
25.2 Manifestações locais	246
25.2.1 Abscesso no sítio de administração	247
25.2.2 Celulite no sítio de administração	248
25.2.3 Dor no sítio de administração	249
25.2.4 Edema no sítio de administração ou próximo a este	249
25.2.5 Enduração no sítio de administração ou próxima a este	249

25.2.6 Nódulo no sítio de administração	250
25.2.7 Granuloma como subcategoria de nódulo no sítio de administração	250
25.2.8 Reação ou fenômeno de Arthus	250
25.2.9 Exantemas ou <i>rash</i> cutâneo	251
25.2.10 Úlceras ou lesões ulcerativas	251
25.2.11 Urticária	251
<b>25.3 Algoritmo para identificação do tipo de manifestação local</b>	<b>252</b>
<b>25.4 Manifestações sistêmicas</b>	<b>252</b>
25.4.1 Anafilaxia	252
25.4.2 Artralgia	255
25.4.3 Artrite asséptica aguda	256
25.4.4 Choro persistente	257
25.4.5 Convulsão	257
25.4.6 Encefalite, mielite e encefalomielite disseminada aguda – Adem	260

## CAPÍTULO 26

### **Condutas frente a alguns eventos adversos comuns a vários imunobiológicos** **299**

---

26.1 Introdução	299
26.2 Reações locais	299
26.3 Febre	299
26.3.1 Antitérmicos	299
26.4 Convulsão	300
26.4.1 Convulsão febril	300
26.4.2. Convulsão afebril	301
26.5 Anafilaxia – reação de hipersensibilidade tipo I	302
26.6 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo II – citotóxica	306
26.7 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo III – por complexo imune	307
26.7.1 Doença do soro	307
26.7.2 Prevenção de reações anafiláticas na administração de soros	307
26.7.3 Orientações diante da necessidade de uso de doses subsequentes de soros	308
26.8 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo IV – tardia	309
26.8.1 Manifestações locais tardias	309
26.8.2 Doenças desmielinizantes	309
26.9 Episódio hipotônico-hiporresponsivo	309
26.10 Síncope	310

26.11 Poliomielite associada ao vírus vicinal – PAVV	310
26.12 Profilaxia com imunoglobulina humana antitetânica - IGHAT	312
26.13 Protocolo para investigação do sarampo	313
26.13.1 Informações gerais	313
26.13.2 Condutas laboratoriais a serem adotadas	315
<b>Referências</b>	<b>318</b>
<b>Glossário</b>	<b>332</b>
<b>Equipe técnica</b>	<b>339</b>

# Apresentação

Por sua excelência comprovada, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) é destaque internacional. No Brasil, mais de 200 milhões de cidadãos vivem em um panorama de saúde pública de reduzida ocorrência de óbitos por doenças imunopreveníveis.

O País tem investido recursos vultosos na universalidade do atendimento e na descentralização de ações, na aquisição de imunobiológicos com qualidade comprovada, na adequação de sua cadeia de frio, na vigilância de eventos adversos pós-vacinação, nos sistemas de informação e em capacitações e atualizações técnicas 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 do que nunca, uma preocupação mundial. 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 estar preparado para atender a qualquer motivo de preocupação do público. Se, porventura, um número elevado de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) acontecesse, uma crise na saúde pública poderia ser desencadeada e o manejo inadequado dessa crise geraria um descrédito em relação ao PNI.

Para garantir esse processo, faz-se necessária uma integração entre várias entidades parceiras, como: instituições de saúde, vigilâncias epidemiológicas de doenças transmissíveis, 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 de Medicamentos (DRM), a Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS).

Este Manual, em sua 4ª edição, oferece, aos profissionais de saúde e/ou tomadores de decisões em saúde pública, uma ferramenta com o objetivo primordial do fortalecimento do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Vacinas. Por meio de definições de casos padronizadas internacionalmente, visa facilitar o reconhecimento dos EAPV, principalmente os graves e/ou inusitados, além de harmonizar as notificações, aprimorando, dessa forma, as análises de casos e a 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





## CAPÍTULO 1

# Introdução

Graças à vacinação, milhões de crianças foram salvas e tiveram a oportunidade de viver com mais saúde, por mais tempo e de forma melhor, uma vez que foram maiores as suas chances de aprender, brincar, ler e escrever sem sofrimento.

Nelson Mandela

No século passado, o estudo das grandes epidemias de 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 dessa nova ciência ao estudo de uma nova epidemia, um dos mais graves problemas de saúde pública de nosso tempo: as reações adversas aos medicamentos e vacinas. A contribuição da epidemiologia ao estudo do uso dos medicamentos nas sociedades contemporâneas, seus determinantes e suas consequências é, pois, recente, mas bastante rica.

O avanço da farmacologia clínica e do conhecimento sobre os efeitos dos medicamentos (entre estes, as vacinas) no homem permitiu-nos compreender mais claramente a distinção entre os 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 dos fármacos, seus determinantes e suas consequências nas sociedades modernas se fizeram imperativo.

A farmacoepidemiologia é uma disciplina-ponte entre a farmacologia clínica, a terapêutica, a epidemiologia e a estatística. O objetivo dessa 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 informações sobre os efeitos não 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; 3) farmacoeconomia, que se ocupa com o impacto econômico e os benefícios à saúde produzidos pelos fármacos. Daí a necessidade de 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 da sociedade. Portanto, 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, ou seja, os ensaios clínicos, última fase dos testes de uma droga, durante a qual se buscam conhecimentos sobre a sua eficácia e uma avaliação da sua margem de segurança. No período posterior à comercialização, encontramos a aplicação, não necessariamente exclusiva, mas preponderante da investigação observacional, com o objetivo de suprir as limitações metodológicas dos ensaios em grupos relativamente pequenos.

O desenvolvimento das vacinas, em especial, mostrou-se uma das mais bem-sucedidas e rentáveis medidas de saúde pública, no sentido de prevenir doenças e salvar vidas. Desde a última metade do século 20, 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 poupados em saúde pública.

Entretanto, o impacto do uso de vacinas em uma sociedade tem várias facetas. Se, por um lado, elas podem aumentar a expectativa de vida, erradicar doenças e trazer benefícios sociais e econômicos – estudos apontam que, desde o século 18, a expectativa de vida do ser humano quase dobrou, passando de 33 anos para mais de 76,3 anos atualmente (BRASIL, IBGE, 2018); por outro, elas podem aumentar os custos da atenção à saúde quando utilizadas inadequadamente e/ou levar à ocorrência de eventos adversos indesejáveis no decorrer do tratamento (Pfaffenbach *et al.*, 2002).

Ressalta-se que, embora nenhuma vacina esteja totalmente livre de provocar eventos adversos, os riscos de complicações graves causadas pelas vacinas são muito menores do que os das doenças contra as quais elas conferem proteção. É preciso, ainda, grande cuidado ao contraindicar as vacinações em virtude da possibilidade da ocorrência de eventos adversos, pois as pessoas não imunizadas estão sujeitas a adoecer e, além disso, representam um risco para a comunidade, pois poderão ser um elo na 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 erros de medicação ou imunização, de modo que tais programas sirvam como fonte de conhecimento e base para futuras ações preventivas. Quando não se tomam medidas apropriadas 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.

Desse fato, surgem dois eixos fundamentais de ação: a formação adequada em farmacologia clínica e terapêutica em todos os níveis, para garantir a melhor utilização dos medicamentos e das 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 pelas vacinas, e sua análise cuidadosa serve para verificar a causalidade em relação ao produto administrado, com posterior divulgação das informações, incluindo incidência e gravidade das reações observadas. Seu exercício cumpre um papel ético e legal na supervisão da fase de comercialização e do uso em larga escala do referido produto. Isso envolve o monitoramento da ocorrência de eventos adversos, incluindo os sintomas indesejáveis, as 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, portanto, 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 a partir dos relatórios espontâneos de eventos adversos, ou seja, na notificação e na investigação de casos.

Assim, essa nova ciência depende da contribuição de muitas pessoas com formações diversas para a obtenção de um sistema coerente e eficiente. Pressupõe o desenvolvimento de diretrizes e procedimentos operacionais padrão que descrevam os detalhes práticos do fluxo de informação 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 envio ou compilação de relatórios; as boas práticas de comunicação; os indicadores a serem usados para medir a evolução do sistema de monitoramento para o cumprimento das boas práticas de farmacovigilância; a proteção à confidencialidade dos registros que possam identificar as pessoas envolvidas, respeitando a privacidade delas e as normas de confidencialidade; entre outros.

Em anos recentes, multiplicaram-se as iniciativas para a investigação dos eventos adversos pós-vacinação 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, a notificação e a investigação de dados, os quais podem ser acessados no endereço: <https://vaccine-safety-training.org/brighton-collaboration.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 o português (WHO, 2012).

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

O Brasil tem sido pioneiro na investigação de eventos adversos pós-vacinação e o Programa Nacional de Imunizações vem realizando um trabalho intenso no sentido de investigar e elucidar todos os casos suspeitos de eventos adversos, oferecendo esclarecimentos à população e, dessa forma, mantendo a credibilidade do programa.

A revisão deste Manual, agora em sua 4ª edição, representa mais um esforço para sistematizar a investigação dos eventos adversos pós-vacinação, dentro das possibilidades atuais, em uma área cujo conhecimento está em evolução e que ainda enfrenta muitos desafios. Longe de ser completo e isento de dúvidas, este Manual poderá ser complementado com documentos técnicos sempre que necessário. Não obstante, espera-se que as informações aqui contidas sejam disseminadas por todos os serviços de imunizações no País, a fim de aprimorar o reconhecimento e o manejo dos EAPV, ampliando a segurança em saúde da população brasileira.





## CAPÍTULO 2

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

### 2.1 Introdução

As vacinas pertencem a um grupo de produtos biológicos com excelente perfil de segurança. A ocorrência de eventos adversos relacionados às vacinações deve ser imediatamente notificada, investigada e esclarecida para que não coloque em risco não apenas a segurança geral da população, mas todo o programa de imunizações. Por essa razão, os sistemas de vigilância de eventos adversos pós-vacinação realizam a busca e a investigação de todas as possíveis reações notificadas à autoridade sanitária local. Essa atividade é de fundamental importância para a manutenção da confiança nos programas de imunizações e orienta a tomada de medidas que assegurem a melhor relação benefício/risco para a população vacinada.

Por várias razões, as vacinas requerem sistemas específicos para o monitoramento de sua segurança. Elas são frequentemente administradas a pessoas saudáveis, particularmente as vacinas utilizadas em programas nacionais de imunização, e são aplicadas na maioria das pessoas de um grupo etário da população de um país, em uma idade em que doenças coincidentes são prováveis.

Desde 1991, a OMS recomenda o estabelecimento de vigilância de eventos adversos pós-vacinação (VEAPV).

O Brasil, então, por meio do Programa Nacional de Imunizações, iniciou, em 1992, a estruturação do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SNVEAPV). Entretanto, apenas em 1998, com a publicação da 1ª edição do *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*, essa atividade passou a ser sistemática em todo o País e, a partir do ano 2000, com a implantação do Sistema de Informação de 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 n.º 33 (posteriormente revogada pela Portaria n.º 204, de 17 de fevereiro de 2016), que introduziu os eventos adversos pós-vacinação graves ou óbitos pós-vacinação como agravos de notificação e investigação compulsória.

Como diversos países mantêm sistemas de vigilância semelhantes, tem sido cada vez mais necessário o estabelecimento de protocolos e definições que uniformizem os eventos adversos, permitindo a comparação de dados. Para suprir essa necessidade, especialistas em segurança de vacinas reuniram-se e organizaram o grupo Brighton Collaboration (independente, mas em parceria com a OMS), com

o objetivo, entre outros, de 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 4.300 especialistas de 148 países e já concluiu o processo de uniformização de 60 definições de casos (*vide Capítulo 25*).

## 2.2 Objetivos

O Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde 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 EAPV.
- Permitir maior conhecimento sobre a natureza dos EAPV, provendo regularmente informação pertinente à segurança dos imunobiológicos disponíveis no PNI.
- Identificar eventos novos e/ou raros.
- Possibilitar a identificação de imunobiológicos ou lotes com desvios de qualidade na produção, resultando em produtos ou lotes mais “reatogênicos”, e decidir quanto à sua utilização ou suspensão.
- Identificar possíveis falhas no transporte, no armazenamento, no manuseio ou na administração (erros de imunização, programáticos) que resultem em EAPV.
- Estabelecer ou descartar, quando possível, a relação de causalidade com a vacina.
- Promover a consolidação e a análise dos dados de EAPV ocorridos no País em um sistema único e informatizado.
- Subsidiar ou sinalizar a necessidade de realização de pesquisas pertinentes, bem como realizá-las.
- Assessorar os processos de capacitação ligados à área de imunizações, visando ao aprimoramento da vigilância de eventos adversos pós-vacinação e promovendo supervisões e atualizações científicas.
- Assessorar profissionais da assistência para avaliação, diagnóstico e conduta diante da suspeita de um EAPV.
- Avaliar, de forma continuada, a relação risco/benefício quanto ao uso dos imunobiológicos.
- Contribuir para a manutenção da credibilidade do PNI junto aos profissionais de saúde e à população geral.



## 2.3 Composição do SNVEAPV

### 2.3.1 Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações - CGPNI

O Programa Nacional de Imunizações, criado em 1973 e institucionalizado em 1975 (Lei n.º 6.259, de 30 de outubro de 1975, e Decreto n.º 78.231, de 12 de agosto de 1976), tem como missão organizar a política nacional de vacinação, contribuindo para o controle, a eliminação e/ou a erradicação de doenças imunopreveníveis. É coordenado pelo Ministério da Saúde (MS) de forma compartilhada com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

Com a institucionalização do Programa e das ações de vigilância epidemiológica, define-se sua competência para estabelecer as vacinações obrigatórias no País. As Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal poderão tornar obrigatório o uso de outros tipos de vacina para a população de suas áreas geográficas, desde que sigam o disposto no Decreto e se responsabilizem pela aquisição desses insumos.

O PNI, reconhecido internacionalmente como um dos mais avançados do mundo, já obteve significativas vitórias, como a erradicação da poliomielite e a eliminação da circulação do vírus autóctone da rubéola. Sua maior perspectiva é consolidar-se como uma política pública efetiva na melhoria da expectativa de vida da população brasileira.

A vacinação segura constitui, portanto, um componente prioritário do PNI, o qual procura garantir a utilização de vacinas de qualidade, aplicar as boas práticas de imunização, monitorar os EAPV e fortalecer alianças com os meios de comunicação para disseminar mensagens claras sobre as estratégias, prioridades e segurança da vacinação.

### 2.3.2 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 artigo 79, da Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, determina que todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos sejam transmitidos à autoridade sanitária competente.

O artigo 16, do Decreto n.º 8.077, de 14 de agosto de 2013, no seu parágrafo único, determina que os eventos adversos e as queixas técnicas relacionadas a produtos submetidos à vigilância sanitária deverão ser notificados à Anvisa para monitoramento, análise, investigação, medidas de comunicação à população e demais ações de prevenção, redução ou eliminação do risco. Já o artigo 17 explicita que as empresas devem garantir a qualidade dos produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária por meio do atendimento dos requisitos técnicos da regulamentação específica da Anvisa.

A Lei Orgânica da Saúde (Lei n.º 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 n.º 3.916, de 30 de outubro de 1998, incluem-se as ações de farmacovigilância, a fim de assegurar a promoção do uso racional de medicamentos (URM).

A Lei n.º 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 municípios para o controle e a fiscalização dos produtos e dos serviços relacionados à saúde, dispondo, em seu artigo 7º, inciso XVIII, que compete



à Anvisa estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica. O artigo 8º também incumbe à Anvisa o papel de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e os 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 Anvisa e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz); no nível estadual, o órgão de vigilância sanitária e o Laboratório Central (Lacen) de cada uma das 27 unidades da Federação; e, no nível municipal, os Centros de Vigilância Sanitária (Visa) dos 5.570 municípios brasileiros, muitos dos quais ainda se encontram em fase de organização.

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

Em 2001, a Portaria n.º 696, de 7 maio de 2011, instituiu o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Gerência de Farmacovigilância (Gfarm). O CNMM tem por função representar o Brasil no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS), sediado no Uppsala Monitoring Centre (UMC – Uppsala/Suécia), e tem como missão montar o fluxo nacional de notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos. Seu objetivo maior, assim como o do Programa Internacional de Monitorização, é identificar, precocemente, uma nova reação adversa ou aumentar o conhecimento sobre uma reação adversa pouco descrita que tenha uma possível relação de causalidade com os medicamentos comercializados.

A Portaria n.º 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. No seu artigo 1º, a Portaria institui o monitoramento, a análise e a investigação dos eventos adversos e queixas técnicas relacionadas aos serviços e aos produtos sob vigilância sanitária na fase de pós-comercialização/pós-uso e, no artigo 8º, estabelece 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 houver ocorrência de eventos de relevância epidemiológica relacionados com os produtos sob vigilância sanitária.

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

Com o objetivo de garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos (entre estes, as vacinas e os imunobiológicos) no Brasil, 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 à fabricação de medicamentos – entre eles, os imunobiológicos –, as empresas devem possuir a devida autorização de funcionamento junto à Anvisa, além da licença sanitária junto ao estado em que se localizam. Já a inspeção no estabelecimento fabricante, seja no país ou fora dele, 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, seja de fabricação nacional ou importada, só pode ser utilizado no País após a obtenção de registro sanitário da Agência.

Entretanto, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 203, de 26 de dezembro de 2017 (Publicada no Diário Oficial da União n.º 247, de 27 de dezembro de 2017), que dispõe sobre os critérios e os procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa, são passíveis de utilização as vacinas integrantes do Programa Nacional de Imunização que forem adquiridas por meio do Fundo Rotatório para Aquisições de Imunobiológicos da Opas/OMS e de doações oriundas de organismos internacionais multilaterais ou agências oficiais de cooperação estrangeira.

O registro sanitário de um produto imunobiológico é a demonstração documentada de sua segurança, eficácia e qualidade. Portanto, antes da concessão do registro sanitário, é realizada avaliação criteriosa de um conjunto de documentos relacionados a estudos clínicos e 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. Esses registros podem ser renovados a cada cinco anos por interesse do detentor de registro de medicamento (DRM), ou cancelados a 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, visando à manutenção da sua identidade e qualidade. Essa atividade apresenta um especial impacto para as vacinas, que exigem condições estritas de temperatura a serem mantidas durante toda a cadeia de distribuição para sua conservação.

### 2.3.2.1 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). Esse processo costuma levar oito anos ou mais, e tradicionalmente é composto pelas etapas não clínica (*in vitro* e/ou em animais) e clínica (dividida em três fases - I, II e III - realizadas anteriormente à obtenção do registro).

A etapa não clínica é fundamental para embasar o início dos testes em seres humanos (etapa clínica). Essa etapa inclui todos os testes *in vivo* (em animais) e *in vitro* realizados antes e durante o desenvolvimento clínico de vacinas. Em geral, englobam a caracterização do produto, prova de conceito ou estudos de imunogenicidade e testes de segurança em animais.

A etapa clínica tem como objetivo principal fundamentar o registro da vacina por meio de informações de segurança e eficácia obtidas em seres humanos. De acordo com a OMS, as principais pretensões desses ensaios clínicos conduzidos previamente ao registro seriam: descrever a interação entre a vacina e a imunidade nos indivíduos; identificar esquemas posológicos seguros e eficazes; estimar a eficácia da vacina por meio de mensuração direta e/ou do fornecimento de evidências com base nas respostas imunes; descrever o perfil de segurança; e, ainda, avaliar a coadministração com outras vacinas, quando aplicável.



Antes de ser utilizada nos serviços de saúde, uma vacina percorre um longo processo de muitos anos, desde o desenvolvimento, passando pelos estudos não clínicos e clínicos (fases I, II e III) que assegurem segurança e imunogenicidade, até a aprovação e o registro sanitário do produto. Estudos clínicos pré-comercialização (fases I, II e III) deveriam definir todos os eventos desfavoráveis. Entretanto, a realização desses estudos apresenta uma série de limitações, como o reduzido número 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 sua utilização em larga escala, deve ser mantida a vigilância quanto a possíveis eventos adversos 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 a 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. Esses estudos podem ser iniciados a partir de sinais de farmacovigilância ou 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, o Notivisa. Com relação à notificação de eventos adversos, o Notivisa vem sendo substituído, gradualmente, por outro sistema, denominado VigiMed. A partir dos dados levantados, busca-se gerar hipóteses a respeito de novas informações sobre segurança (sinais) e a tomada de ações para minimização de risco, que vão desde alterações de texto de bula e rotulagem até o recolhimento, a interdição e a suspensão dos produtos ou das linhas de fabricação, caso sejam observados riscos para a saúde da população.

Com o propósito de regulamentação, a Anvisa, por meio da Resolução RDC n.º 4, de 10 de fevereiro de 2009, dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos (DRM) de uso humano, considerando a necessidade de promover a identificação precoce de problemas relacionados com os medicamentos distribuídos ou comercializados, visando prevenir e minimizar os danos à saúde dos usuários. Entende-se como farmacovigilância as atividades relativas à detecção, à avaliação, à compreensão e à prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos (entre estes, as vacinas e os imunobiológicos); à notificação e à investigação dos eventos adversos graves à autoridade reguladora; à implementação de planos de minimização de riscos; e à elaboração de relatórios periódicos de farmacovigilância, entre outros.

### **2.3.3 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS**

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz) é um órgão público federal, de caráter técnico-científico, que atua nas áreas de pesquisa e ensino e no controle da qualidade de produtos, insumos, ambientes e serviços sujeitos à vigilância sanitária. Cooperar diretamente com as vigilâncias sanitárias federal (Anvisa), estaduais e municipais (VISA) na elaboração de legislação sanitária e em inspeções de indústrias e laboratórios.



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 e profissionais especializados.

A história do controle de qualidade oficial dos imunobiológicos utilizados no Brasil inicia-se com a criação do Programa Nacional de Imunizações em 1973, o qual tinha como objetivo a promoção do controle das principais doenças infectocontagiosas da época, tais como sarampo, poliomielite, tuberculose, tétano, difteria e coqueluche. No entanto, o PNI questionava, no seu documento de criação, a necessidade de avaliar a qualidade dos antígenos para uso humano. Dessa forma, reconhecia-se a necessidade de implantar uma estrutura laboratorial com capacidade de realizar o controle de qualidade dos imunobiológicos.

Desde 1983, todos os lotes de imunobiológicos adquiridos pelo PNI são submetidos à análise técnica pelo INCQS/Fiocruz, antes de serem utilizados na população.

O controle de qualidade tem como objetivo verificar os requisitos específicos de qualidade para cada tipo de produto. Esses requisitos são padronizados e estabelecidos em compêndios oficiais, tais como a *Farmacopeia Brasileira* e/ou farmacopeias internacionais e nas normas de produção e controle de qualidade, publicadas nas Séries de Informes Técnicos da Organização Mundial da Saúde. Essa avaliação engloba a análise documental e/ou laboratorial.

A análise documental consiste na avaliação da documentação de cada lote do produto, que inclui o Protocolo Resumido de Produção e Controle de Qualidade (PRPCQ). Esse documento resume todas as etapas de produção e os resultados de ensaios de controle de qualidade do lote, o qual é certificado e assinado pelo responsável técnico da empresa fabricante. Nessa documentação é possível conferir se o produto foi fabricado e controlado de acordo com as normas oficiais.

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

Com base na avaliação do PRPCQ e/ou análise laboratorial, é emitido um “Laudo de Análise” para que se proceda à liberação do produto para uso. Essas avaliações são fundamentais para assegurar a qualidade e a conformidade dos produtos. Ao longo dos anos, detectaram-se não conformidades de alguns lotes de vacinas, cujas principais ocorrências foram contaminações por bactérias e/ou fungos, alteração do resultado da toxicidade inespecífica, potência inadequada, presença de pirogênio e pH fora da faixa adequada. Na década de 80, o percentual de lotes não conformes para uso se situava em torno de 12%, diminuindo para 4% na década de 90; recentemente, a não conformidade é inferior a 1% dos lotes analisados.

As análises laboratoriais realizadas pelo INCQS são também utilizadas como ferramenta de assessoria técnica ao PNI no âmbito de Rede de Frio e Eventos Adversos.

A manutenção da integridade da Rede de Frio é um desafio que exige compromisso e responsabilidade das equipes dos serviços de imunizações. Falhas no cumprimento das recomendações para a conservação de vacinas, por exemplo, podem comprometer a eficácia das vacinas utilizadas pelo PNI. Sendo assim, de acordo com procedimentos estabelecidos, o INCQS pode realizar testes em produtos que sofreram alterações de temperatura, auxiliando assim na tomada de decisão quanto à utilização ou não do produto.



Com relação aos eventos adversos causados por vacinas e outros imunobiológicos, o INCQS trabalha em parceria com o PNI e a Anvisa no monitoramento e na investigação dos eventos adversos, podendo realizar também análises laboratoriais no produto. A elucidação dos eventos adversos é fundamental para garantir a segurança das ações de vacinação, prestar esclarecimentos à população e manter a credibilidade do programa.

### **2.3.4 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 n.º 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/Anvisa), a Secretaria de Vigilância em Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI/DEIDT/SVS/MS) e o INCQS, da Fundação Oswaldo Cruz, sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Essa mesma Portaria criou o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi), que tem por finalidade apoiar o PNI e a Gfarm em 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 SUS.

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

O SNVEAPV, implantado nacionalmente, conta com os seguintes instrumentos:

- i. Formulário próprio de notificação/investigação.
- ii. *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação* com informações sobre os principais eventos relacionados aos imunobiológicos utilizados na rede pública e instruções sobre a conduta a ser adotada diante da ocorrência desses agravos.
- iii. Sistemas informatizados:
  - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações, módulo de Eventos Adversos Pós-Vacinação (Sipni/SIEAPV/PNI/SVS/MS).
  - VigiMed/Notivisa/Anvisa.



## 2.4.1 Formulário de notificação e investigação de eventos adversos pós-vacinação

O formulário de notificação e investigação de eventos adversos contém campos para a descrição detalhada dos eventos e do cuidado especial que deve ser dispensado ao preenchimento de campos referentes a lotes, doses e locais anatômicos de vacinação. Deve-se procurar documentar o evento adverso com o maior número possível de informações para o estabelecimento de diagnóstico final e definitivo, possibilitando, dessa forma, a avaliação de causalidade.

## 2.4.2 Fluxograma de notificação e investigação de eventos adversos pós-vacinação

Frente a uma suspeita de um EAPV, as unidades notificadoras realizam a primeira classificação, segundo a gravidade, em evento adverso grave (EAG) ou evento adverso não grave (EANG) ou, ainda, erro de imunização (EI). Caso o evento seja não grave, o formulário de notificação e investigação é preenchido e inserido no Sipni/SIEAPV (módulo *on-line*), não havendo necessidade de investigação, com exceção das situações de “surto” de eventos adversos.

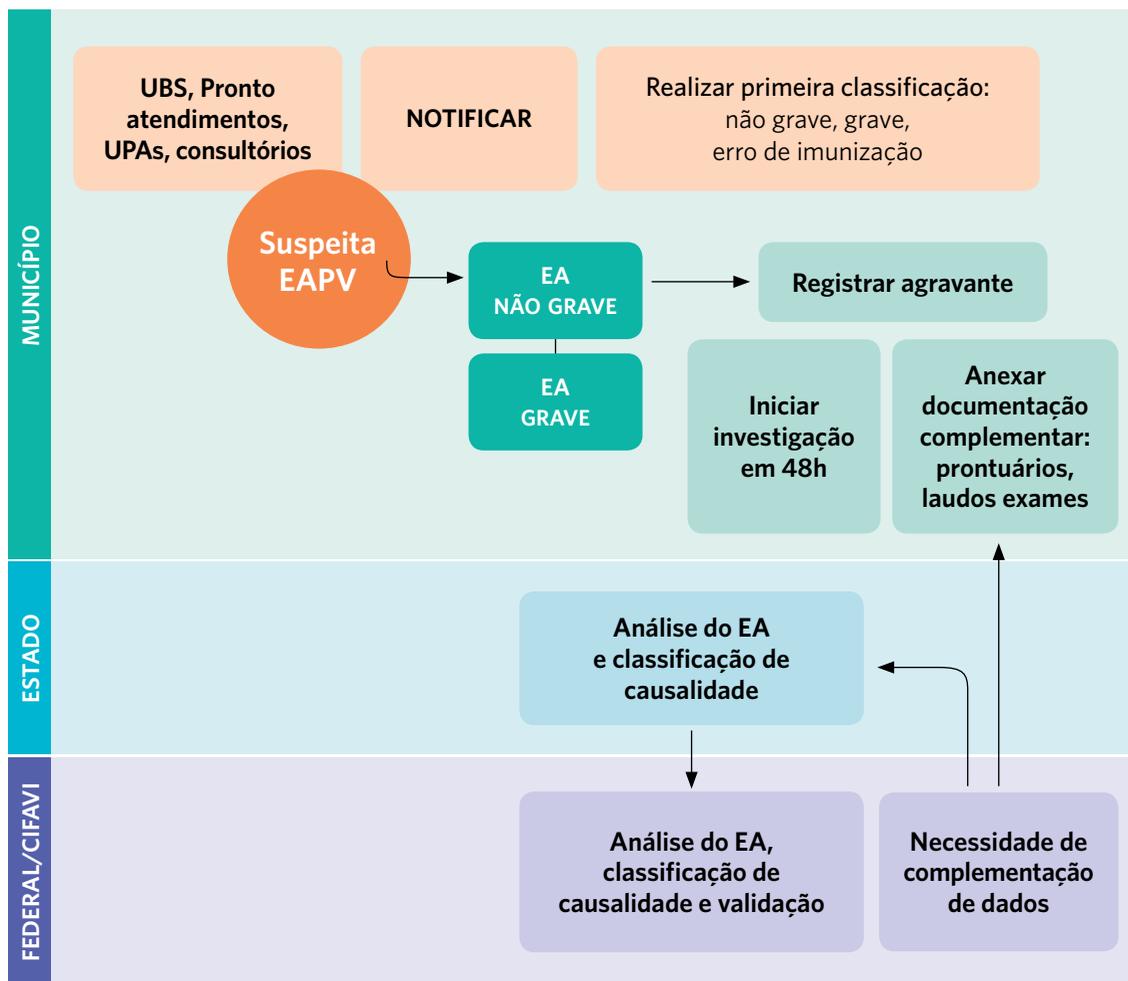
Caso ocorra um agravante, ou se o evento adverso for classificado como um EAG, este deve ser notificado e inserido no Sipni/SIEAPV (módulo *on-line*) imediatamente ou em até 24h (ou mesmo por telefone, *e-mail*, WhatsApp). Nas localidades em que a internet ainda não esteja disponível, o EAG deverá ser notificado às Coordenações Municipais de Imunização, que o notificarão às Regionais de Saúde, que o notificarão às Secretarias Estaduais de Saúde, que, por sua vez, o notificarão ao PNI/SVS/MS. Todos os casos graves deverão ser investigados e, para fins de vigilância epidemiológica, sugere-se que a investigação seja iniciada em até 48h após a notificação do caso suspeito.

Para a investigação, é necessária solicitação de documentação complementar (prontuários médicos, laudos de exames laboratoriais e de imagem, relatórios de evolução, declaração de óbito). Os casos graves e pareceres deverão ser discutidos com profissionais capacitados, visando à elucidação do caso. Todas as notificações deverão ser inseridas no Sipni/SIEAPV (os dados inseridos no sistema de informação devem ser atualizados sempre que novas informações forem incorporadas à investigação) e, a partir dessa inserção, todas as instâncias envolvidas - municípios, Regionais de Saúde, Secretarias Estaduais de Saúde e PNI - terão acesso às informações. Quando há necessidade de informações complementares nas análises estaduais ou na análise federal, faz-se solicitação destas aos municípios, conforme a instância.

No nível federal, os EAG são avaliados, discutidos e classificados segundo a causalidade, sendo que os casos mais graves são apresentados, para avaliação e classificação, pelo Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi). Após o encerramento final e validação dos casos pelo comitê, ocorre uma retroalimentação (*feedback*) a todos os envolvidos.



Figura 1 - Fluxograma de notificação e investigação de eventos adversos pós-vacinação



Fonte: CGPNI/SVS/MS.

**ATENÇÃO:** Unidades Notificadoras são todas as Unidades Básicas de Saúde/salas de vacinação, Unidades de Pronto Atendimento (UPA), prontos-socorros e hospitais. No entanto, qualquer unidade de saúde pública ou privada deve notificar a ocorrência de um EAPV.



**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, conforme segue:

Fluxo imediato dentro das primeiras 24 horas, por telefone, e-mail, WhatsApp.

O tempo máximo para iniciar uma investigação de campo em tempo oportuno é de 48 horas após a notificação.



## 2.5 Atribuições dos diferentes níveis do sistema de saúde

Todos os EAPV compatíveis com as definições de casos estabelecidas devem ser notificados, seguindo o fluxo a seguir:

### 2.5.1 Nível local

Cabe à Unidade de Saúde:

- Identificar o EAPV e notificá-lo à Coordenação de Imunizações e/ou Serviço de Vigilância de referência do município, mediante o preenchimento do formulário de notificação/investigação de evento adverso pós-vacinação ou registro no Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações, módulo *on-line* de evento adverso pós-vacinação (Sipni/SIEAPV).
- Esclarecer e orientar os vacinados, familiares e/ou responsáveis sobre todos os acontecimentos observados no decorrer do acompanhamento do paciente, o que é um aspecto fundamental no atendimento de eventos adversos.
- Adotar as condutas clínicas pertinentes.
- Consolidar e analisar os casos notificados.

### 2.5.2 Nível municipal

Cabe à instância municipal de saúde:

- Receber e analisar os EAPV notificados das Unidades de Saúde.
- Identificar os eventos graves e ou inusitados.
- Notificar de imediato o caso à Regional de Saúde ou ao nível estadual, mediante registro no Sipni/SIEAPV.
- Promover a investigação do caso em conjunto com o nível local, analisando e estabelecendo a conduta adequada, no âmbito de sua competência.
- Repassar, quando relevante, cópias do formulário de notificação/investigação corretamente preenchido, bem como todo o material pertinente ao caso (prontuários médicos, laudos de exames laboratoriais, relatórios médicos, entre outros) ao nível hierárquico superior.
- Detectar, notificar e definir conduta frente à eventual ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Consolidar e avaliar os dados municipais.
- Supervisionar as atividades da vigilância dos EAPV no nível local.
- Promover a capacitação e atualização de recursos humanos.
- Retroalimentar o nível local com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).



### 2.5.3 Nível regional

Cabe à instância Regional de Saúde (quando houver):

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

### 2.5.4 Nível estadual

Cabe à instância estadual de saúde:

- Receber e analisar os EAPV notificados dos municípios da sua abrangência.
- Identificar os eventos graves e/ou inusitados.
- Notificar de imediato o caso ao nível nacional, mediante registro no Sipni/SIEAPV.
- 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.
- Garantir, com a participação dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries), os mecanismos necessários para a investigação, acompanhamento e elucidação de eventos adversos graves e/ou inusitados (Portaria n.º 48, de 28 de julho de 2004).
- Repassar, quando necessário e relevante, cópias do formulário de notificação/investigação corretamente preenchido, bem como todo o material pertinente ao caso (prontuários médicos, laudos de exames laboratoriais, relatórios médicos, entre outros) ao nível hierárquico superior.
- Detectar e notificar a ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Realizar supervisões nas regionais e nos municípios.
- Promover a capacitação e a atualização de recursos humanos e/ou apoiar as regionais e os municípios nessa área.



- Consultar o Comitê Estadual de Imunizações para auxiliar na investigação, no esclarecimento e na discussão de todos os casos de EAPV graves e/ou inusitados.
- Analisar, classificar segundo a causalidade e encerrar os casos, validando os dados do estado.
- Retroalimentar o nível regional e/ou municipal com informações atualizadas sobre o(s) EAPV notificado(s).

### 2.5.5 Nível nacional

Cabe à instância nacional de saúde:

- Receber e analisar as notificações/investigações dos EAPV registrados no Sipni/SIEAPV.
- Garantir apoio técnico aos estados em conjunto com os Cries, participando inclusive da investigação epidemiológica de campo, quando necessário, e orientando a conduta adequada no âmbito de sua competência.
- Elaborar e manter atualizados os protocolos e demais instrumentos de investigação dos eventos adversos.
- Identificar os eventos adversos de interesse especial e orientar investigação, quando necessário.
- Adotar medidas imediatas frente à ocorrência de surtos de eventos adversos.
- Realizar supervisões sistemáticas nos estados.
- Promover e apoiar os estados na capacitação e na 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).

## 2.6 Sistemas de Informação: Sipni/SIEAPV e VigiMed

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).



## 2.6.1 Sistema de informação em imunizações

O sistema de informação constitui-se em uma ferramenta fundamental para subsidiar as ações de planejamento, acompanhamento e avaliação das atividades de vacinação por meio do registro de doses aplicadas na população-alvo, além de permitir a comunicação entre gestores do nível federal, estadual, regional e municipal. Assim, é importante que todas as salas de vacinas utilizem o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (Sipni) com registro nominal e por procedência.

O adequado registro de cada dose de vacina administrada pelos profissionais de imunização nos instrumentos de coleta de dados tem importância fundamental para a obtenção de informações corretas. É imprescindível que as normas de registro e digitação sejam respeitadas, a fim de evitar erros que comprometam a avaliação da situação de imunização da população.

O Sipni de base nominal está disponível em versão *desktop* e *web*. É um sistema essencialmente local (município), que pode ser instalado desde a sala de vacina (estabelecimento de saúde), até a Secretaria Municipal de Saúde (município) para entrada de dados. A unidade de saúde que dispuser de conectividade à internet pode utilizar a versão *web*. Apesar do seu caráter essencialmente local, o monitoramento dos dados deve ser realizado por todas as esferas de gestão. Além das instâncias municipais, têm acesso à base de dados as regionais, o nível estadual e o nacional, o que permite o monitoramento do desempenho das ações de vacinação e a intervenção oportuna.

Como a vigilância de EAPV, principalmente diante da introdução de novas vacinas, necessita ser dinâmica e em tempo real, um módulo do Sipni *web*, o Sistema de Informação de Vigilância de EAPV (SIEAPV - módulo *on-line*) foi desenvolvido para utilização nas três esferas de governo, permitindo o monitoramento dos eventos adversos pós-vacinação *on-line*, desde a notificação e investigação até a conclusão e/ou encerramento do caso pelos níveis estadual e federal. Tem como benefícios: registro por pessoa e por estabelecimentos de saúde; identificação do lote da vacina que gerou o EAPV; digitação *on-line* das fichas de notificação, investigação e encerramento com classificação final dos casos; geração de taxas de incidência; criação de rotinas de segurança (senhas, cópias de segurança e verificação da base de dados); 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.

## 2.6.2 Registro das notificações/investigações

### 2.6.2.1 Sipni/SIEAPV

Para o registro de informações, o formulário de notificação/investigação de EAPV deverá ser preenchido corretamente (disponível em <http://pni.datasus.gov.br/sipni/formularioEAPV.pdf>).

Recomenda-se que sejam preenchidos todos os campos do formulário, com o maior detalhamento possível, a fim de que o nível hierárquico superior possa analisar o caso, classificá-lo segundo a causalidade, apresentá-lo ao Cifavi e realizar o encerramento final, além de verificar o surgimento de sinais, surtos de eventos adversos (*clusters*) ou ainda de algum evento adverso raro ou inusitado.



### 2.6.2.2 VigiMed

O VigiMed é o novo sistema disponibilizado pela Anvisa para que cidadãos e profissionais de saúde relatem eventos adversos a medicamentos e vacinas, contribuindo para a avaliação de segurança dos medicamentos. Foi lançado em dezembro de 2018 e é uma versão do VigiFlow, oferecido pela OMS aos Centros Nacionais que fazem parte do Programa Internacional para o Monitoramento de Medicamentos da OMS. Entre as principais vantagens do sistema, incluem-se a dispensa de cadastro prévio; a melhoria do processo de envio de notificações pelos usuários e o recebimento dessas informações pela Anvisa; o incremento de funcionalidades mais modernas para avaliação das notificações pela farmacovigilância; e a facilidade de geração de informações para tomada de decisão e para divulgação ao público externo.

O formulário de notificação deve ser utilizado para relatar reações adversas, erros de medicação e inefetividade, entre outros problemas relacionados a medicamentos e vacinas. Queixas técnicas devem ser relatadas pelo Notivisa. Além disso, em caso de dificuldades com a notificação, a Anvisa pode ser contatada pelo telefone 0800 642 9782.

O sistema enfatiza que o profissional de saúde e o cidadão devem realizar a notificação mesmo que não tenham certeza se o medicamento foi o causador do “problema”, ou seja, deve-se notificar qualquer suspeita de reações adversas, mesmo que nem todos os dados sejam conhecidos.

Toda notificação realizada no VigiMed, além de fazer parte do banco de dados nacional, é recebida também pela OMS para a formação do banco de dados mundial, que busca gerar sinais – hipóteses sobre novas informações referentes à segurança dos medicamentos e vacinas. Ressalta-se que a informação disponibilizada à OMS respeita as determinações da Lei n.º 13.709, de 14 de agosto de 2018, que dispõe sobre a proteção de dados pessoais. As notificações são mantidas em sigilo e só podem ser acessadas pela Anvisa e pelas Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais, além do próprio notificador.

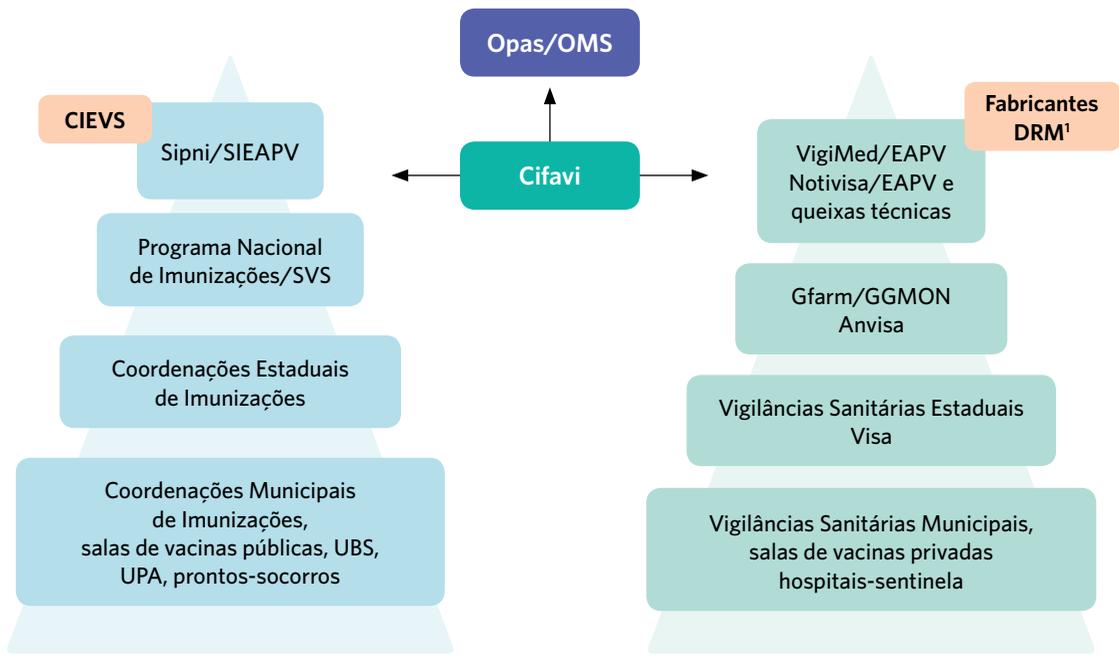
Para fazer a notificação no VigiMed, em caso de profissional liberal ou usuário do medicamento em questão, não é preciso cadastro prévio. Basta acessar o *link*: <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> e preencher os campos solicitados. O sistema é simples, rápido e intuitivo, a fim de estimular profissionais de saúde e cidadãos a notificarem os eventos. Já os profissionais de instituições denominadas “hospitais-sentinela” e, futuramente, as empresas detentoras de registro de medicamentos, deverão realizar cadastro prévio para utilizar o sistema. A transição do Notivisa para o VigiMed, durante a atualização deste Manual, está sendo feita em etapas.

Outro aspecto relevante do sistema é a adoção da forma e do padrão de transmissão de dados das notificações harmonizado internacionalmente.

É importante ressaltar que o VigiMed substituirá o Notivisa somente em relação à notificação de eventos adversos de medicamentos e vacinas.



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



Fonte: CGPNI/SVS/MS e Gfarm/GGMON/Anvisa.  
 1DRM - Detentores de Registro de Medicamentos





## CAPÍTULO 3

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

### 3.1. Vacinação segura e farmacovigilância

Vacinação segura significa toda 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 de uma vacina até a sua correta administração.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), farmacovigilância é a ciência relativa à detecção, à avaliação, à compreensão e à prevenção dos efeitos (eventos) adversos ou quaisquer problemas relacionados a 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.

#### 3.1.1 Farmacovigilância de vacinas

Entende-se como farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós-vacinação ou de qualquer outro problema relacionado à vacina ou à imunização.

A partir desse conceito, percebe-se a sua abrangência e ampliação para várias áreas de atuação e atividades que podem ser consideradas parte integrante da farmacovigilância e, portanto, a necessidade de aprimorar o conhecimento da relação risco/benefício de vacinas e outros imunobiológicos, bem como de minimizar seus efeitos nocivos à população (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: 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; farmacovigilância (vigilância pós-registro).

As vacinas exigem um nível muito alto de segurança. Portanto, o objetivo da farmacovigilância de vacinas é a detecção precoce e o provimento de resposta adequada e rápida aos EAPV, a fim de minimizar os efeitos negativos na saúde das pessoas, além de diminuir um potencial impacto nos programas de imunizações. A avaliação contínua do risco/benefício e a gestão de risco são partes integrantes do processo da farmacovigilância de vacinas.

A seguir tem-se uma lista de alguns dos principais elementos a serem considerados na condução da farmacovigilância de vacinas:

- As vacinas geralmente são administradas a pessoas saudáveis, incluindo as crianças.
- As vacinas podem ser administradas em uma coorte de pessoas, em grupos de alto risco para complicações de uma doença ou em toda a população.
- Algumas subpopulações podem ser mais suscetíveis a apresentar certos EAPV.
- A idade no momento da imunização pode coincidir com o surgimento de certas doenças relacionadas à faixa etária (por exemplo: transtornos no neurodesenvolvimento).
- A imunização com certas vacinas é obrigatória em alguns países.
- Devido à baixa aceitação de riscos, a investigação rigorosa de EAPV, mesmo que raros, é necessária.
- Os EAPV não graves devem, também, ser cuidadosamente monitorados, pois podem sinalizar algum problema potencialmente maior em relação à vacina ou à imunização, ou, ainda, ter impacto sobre a aceitabilidade da imunização em geral.
- São necessários métodos apropriados para detectar e avaliar qualquer potencial associação causal de eventos adversos graves, raros e/ou inusitados e de eventos adversos que ocorram em subgrupos (surtos).
- Vacinas são frequentemente administradas apenas uma vez ou com intervalos longos, e os EAPV graves muitas vezes impedem a administração de vacinas adicionais.
- Há vacinas que são frequentemente administradas concomitantemente a outras vacinas, tornando difícil a atribuição causal a uma vacina específica.
- A administração de vacinas vivas pode levar a doenças causadas pelos organismos atenuados nos vacinados ou seus contatos, necessitando diferenciação da infecção natural coincidente.
- As vacinas são produtos biológicos complexos, que podem incluir múltiplos antígenos, organismos vivos, adjuvantes e conservantes. Cada componente pode ter implicações de segurança únicas. Variabilidade e mudanças (mesmo pequenas) no processo de fabricação podem ter impacto na qualidade, no efeito protetor e na segurança. Portanto, a informação do lote é de importância crucial.
- As novas vacinas baseiam-se cada vez mais em novas tecnologias, com novos adjuvantes e sítios alternativos de administração, necessitando de sistemas de monitoramento de segurança adaptados.



- Dependendo do modo e da extensão do uso de uma vacina, ela pode provocar imunidade de rebanho para uma doença específica, portanto, ao se avaliar o risco-benefício de uma vacina, proteção individual e coletiva deve ser considerada.
- Uma comunicação efetiva sobre a segurança de vacinas é desafiadora. Apesar das fortes evidências de que um evento adverso grave não está relacionado à imunização, percepções de danos podem persistir e, potencialmente, ter impacto negativo na imunização da população.

## 3.2 Imunização e vacinação

“Imunização” significa o emprego de vacinas para a imunização de uma pessoa, incluindo todo o processo desde a produção, transporte, manuseio, até a prescrição e a administração do imunobiológico.

“Vacinação” é o procedimento de administração de uma vacina, isto é, a 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 do que “vacinação”, pois inclui imunização passiva e ativa e, quando utilizado estritamente, implica o desenvolvimento de resposta imunológica. Em publicações e na linguagem corrente, entretanto, os termos “imunização” e “vacinação” são usados como sinônimos; porém, quando o significado é considerado implícito e de uso comum, mantém-se o uso diferenciado, como em: “programas de imunização”, “campanhas de vacinação de massa”.

## 3.3 Evento adverso pós-vacinação - EAPV

Um EAPV é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, não possuindo necessariamente 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 achado laboratorial anormal (WHO, 2012).

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

Entre os eventos esperados, incluem-se aqueles relativamente comuns, como febre, dor e edema locais, ou mesmo 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 (Rotashield®) (invaginação intestinal), ou, inclusive, com vacinas de uso mais antigo, como visceralização e falência múltipla de órgãos, observada muito raramente após a vacina febre amarela.

São eventos inesperados, ainda, aqueles decorrentes de problemas ligados à qualidade do produto, a exemplo da contaminação de lotes, que pode provocar abscessos locais, ou teor indevido de endotoxina em certas vacinas, levando a reações febris e sintomatologia semelhante à seps.

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 administradas em pessoas com deficiência imunológica ou com fatores individuais de predisposição ainda desconhecidos (idiossincrásicos).

As vacinas não vivas geralmente constituem imunógenos potentes. Porém, a repetição exagerada do número de doses de algumas vacinas, como tétano e difteria, pode provocar eventos adversos relacionados com 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, principalmente, 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 a vacinação, pode ocorrer no mesmo período de aplicação de vários imunobiológicos do calendário básico de vacinação da criança, e 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 a um diagnóstico diferencial e possível tratamento.

Caso esses eventos sejam realmente causados pela vacina, são três os pontos básicos para a investigação:

- i. **Fatores relacionados à vacina:** incluem 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, lote da vacina.
- ii. **Fatores relacionados aos vacinados:** englobam idade, sexo, número de doses e datas das doses anteriores da vacina, eventos adversos às doses prévias, doenças concomitantes, doenças alérgicas, autoimunidade, deficiência imunológica.
- iii. **Fatores relacionados à administração:** referem-se a agulhas e seringas, ao local de inoculação e à via de inoculação (vacinação intradérmica, subcutânea ou intramuscular).

#### **NOTA:**

Alguns eventos adversos merecem atenção especial. São eles:

1. **Eventos adversos decorrentes de depressão imunológica** (*vide Capítulo 6*).
2. **Eventos adversos por reações de hipersensibilidade**, ligados às chamadas reações de hipersensibilidade, descritas por Gell e Coombs. São elas:
  - 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). Podem estar relacionadas a determinadas substâncias presentes nas vacinas, como:
    - a. Resíduos de linhas celulares ou embriões em que se cultivam os vírus vacinais.
    - b. Substâncias utilizadas nos meios de cultura.
    - c. Outras substâncias, agregadas durante a preparação e a 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 raiva preparadas em tecido nervoso, ocasionando doenças como a encefalomielite disseminada aguda (Adem) ou a Síndrome de Guillain-Barré (SGB).

**2.3 Reações de tipo III**, provocadas pela formação de complexos imunes, que ocasionam vasculite e necrose tecidual no sítio da aplicação, como pode ocorrer após número exagerado de doses de vacinas difteria e tétano (fenômeno de Arthus), ou 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, a exemplo do que ocorre na síndrome de Guillain-Barré e na encefalomielite pós-infecciosa aguda. As manifestações também podem ser localizadas em indivíduos que apresentam reações cutâneas à neomicina e ao timerosal, usados como conservantes em várias vacinas.

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

Há também evidências de que alguns eventos adversos decorrem de fatores genéticos, como a narcolepsia associada à vacina *influenza* contendo os adjuvantes 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 do que as vacinas acelulares de coqueluche, menos reatogênicas. Além disso, 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 do 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 usar depende da avaliação de vários fatores, como os de natureza epidemiológica.

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

### 3. Evento adverso de interesse especial - EAIE

Um evento adverso de interesse especial é digno de nota, ou seja, é uma preocupação científica em relação a um determinado produto ou classe de produtos específicos, ou mesmo a programas de imunização, implicando a necessidade de monitoramento contínuo e comunicação rápida (pelo



investigador ao PNI). Pode ser grave ou não grave (por exemplo, queda de cabelo, perda do paladar) e incluir eventos que possam ser potenciais precursores ou pródromos para condições médicas mais graves em indivíduos suscetíveis.

Tais eventos podem justificar uma investigação adicional para caracterizá-los e compreendê-los.

Devem ser descritos em protocolos, com o fornecimento de instruções aos investigadores sobre como e quando devem ser abordados.

Dependendo da natureza do evento, a comunicação rápida para outras instâncias (por exemplo, reguladores e produtores), também deve ser realizada.

## 3.4 Classificação dos EAPV

### 3.4.1. Quanto ao tipo de manifestação

- i. Locais.
- ii. Sistêmicos.

### 3.4.2. Quanto à gravidade

#### 3.4.2.1 Evento adverso grave - EAG

Qualquer evento clinicamente relevante que:

- i. Requeira hospitalização.
- ii. Possa comprometer o paciente, ou seja, que ocasione risco de morte e que exija intervenção clínica imediata para evitar o óbito.
- iii. Cause disfunção significativa e/ou incapacidade permanente.
- iv. Resulte em anomalia congênita.
- v. Ocasione o óbito.



#### **ATENÇÃO:**

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



### 3.4.2.2 Evento adverso não grave - EANG

Qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave (EAG). Os eventos não graves não representam risco potencial para a saúde do vacinado, embora também devam ser cuidadosamente monitorados, pois podem sinalizar um problema potencialmente maior em relação à vacina ou à imunização, ou ter um impacto sobre a aceitabilidade da imunização em geral.

### 3.4.3 Segundo a causalidade

De acordo com a relação causal, os eventos adversos podem ser:

- a. **Reação relacionada ao produto:** EAPV causados ou precipitados 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 potássio, albumina, gelatina), crescimento e purificação dos imunógenos (proteínas do ovo, leveduras, antibióticos) ou toxinas inativadas (formaldeído).
- b. **Reação relacionada à qualidade das vacinas:** EAPV causados ou precipitados por desvio (alteração) de qualidade de uma vacina, incluindo as embalagens (ampolas, frascos, frasco-ampola etc.) e acessórios (agulhas, conta-gotas, diluente, seringas etc.) utilizados em sua administração.
- c. **Erro de imunização:** EAPV causados por manuseio, prescrições e/ou administração inadequados, sendo, portanto, preveníveis.
- d. **Reação de ansiedade relacionada à imunização ou resposta desencadeada pelo estresse devido à vacinação:** EAPV motivados por ansiedade em relação ao processo de vacinação. Incluem síncope vagovagais, reações de hiperventilação ou reações consequentes a distúrbios psiquiátricos.
- e. **Coincidente:** eventos causados por outro(s) motivo(s) que não o produto (vacina). Condições emergentes coincidentes à vacinação.





## CAPÍTULO 4

# Avaliação de causalidade

### 4.1 Introdução

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); às vezes, também existem vários fatores que podem precipitar o efeito (evento) ou funcionam como cofatores para que este possa ocorrer.

Muitos desafios estão envolvidos em decidir se um evento adverso foi realmente causado por uma vacinação. As vacinas são frequentemente administradas a crianças em idades em que muitas doenças subjacentes se tornam evidentes; porém, as vacinas administradas a adultos podem, também, coincidir com diferentes fatores de risco. O fato de uma vacina ter sido administrada dentro do período da ocorrência de um evento tampouco sugere, automaticamente, que a vacina tenha causado o evento ou contribuído para a sua ocorrência.

A evidência de uma ligação entre uma vacina como potencial causa de um evento específico é derivada de estudos epidemiológicos que seguem métodos científicos e tentam evitar vieses e confundidores. Um exemplo é uma paciente fumante, mas também com histórico familiar de câncer de mama: o tabaco é a causa do câncer ou apenas um cofator?

Da mesma forma, para realizar uma avaliação de causalidade em casos individuais após a vacinação, mesmo quando existe evidência de uma ligação causal, como entre a vacina SCR e trombocitopenia, é importante considerar todas as explicações possíveis para o evento e o grau de probabilidade de cada um antes de atribuir o evento relacionado à vacina – por exemplo, um desvio de qualidade, um erro de imunização, uma reação de ansiedade associada à imunização ou apenas uma coincidência.

Uma avaliação de causalidade, portanto, é uma revisão sistemática de dados de um caso suspeito de EAPV e visa determinar a probabilidade de uma associação causal entre o(s) evento(s) e uma(s) vacina(s) recebida(s). Para casos individuais, tenta-se aplicar a evidência disponível com base no histórico e na temporalidade do evento para chegar à probabilidade causal. Geralmente, uma avaliação de causalidade não provará ou refutará uma associação entre um evento e a imunização, mas destina-se, então, a ajudar na determinação do nível de certeza de tal associação.

A qualidade de uma avaliação de causalidade depende:

- Da revisão sistemática do caso, sendo necessárias informações completas: dados de investigação, dados clínicos e laboratoriais (incluindo laudos de necropsia) e diagnóstico definitivo e compatível, podendo ser um sinal, sintoma, alteração laboratorial ou doença.
- Da disponibilidade de serviços médicos e laboratoriais adequados e acesso a informações progressas.
- Do preparo de documentos/relatórios para revisão de um comitê de especialistas.
- Do desempenho do sistema de informação (registro) de EAPV em termos de capacidade de resposta, eficácia, qualidade da investigação e relatórios.
- De um 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, podendo gerar hipóteses de associação causal entre uma vacina e um determinado evento e propor a realização de estudos específicos destinados a testar uma associação causal.



#### ATENÇÃO:

- A avaliação de causalidade é realizada para determinar se existe uma relação causal e, em caso afirmativo, em que grau.
- Uma avaliação causal geralmente não prova ou refuta uma associação entre um evento adverso e uma imunização, mas permite **determinar o nível de certeza de tal associação**.

## 4.2 Níveis de avaliação de causalidade e sua base científica

A avaliação da causalidade de um EAPV deve ser realizada em diferentes níveis. O primeiro é o nível da população, quando é necessário testar se existe uma associação causal entre o uso de uma vacina e um determinado evento adverso na população. Em segundo lugar, vem o nível de relatório individual de caso, quando se devem revisar as evidências anteriores e fazer dedução lógica para determinar se o EAPV está causalmente relacionado ao uso de uma vacina. O terceiro nível de avaliação está no contexto da investigação de sinais.

### 4.2.1 Nível populacional

No nível da população, o objetivo é responder à pergunta: “A vacina administrada pode causar um evento adverso específico?”. As avaliações desse nível são feitas por meio de estudos epidemiológicos.



Vários critérios são relevantes para o estabelecimento da causalidade, mas apenas o primeiro critério é absolutamente essencial:

- i. **Relação temporal:** a “causa” deve preceder o “efeito”, ou seja, a exposição à vacina deve preceder a ocorrência do evento.
- ii. **Força de associação:** deve existir uma associação estatisticamente significativa que demonstre que o evento não é simplesmente uma ocorrência por “acaso”. Essa associação é medida pelo cálculo do risco relativo ou relação dose-resposta (ex.: febre e vacina penta).
- iii. **Relação dose-resposta:** a evidência de que o aumento da exposição aumenta o risco do evento suporta a sugestão de uma relação causal. No entanto, deve-se ter em mente que, no caso das vacinas, a dose e a frequência tendem a ser fixas.
- iv. **Consistência da evidência:** resultados semelhantes ou iguais, gerados por estudos usando diferentes métodos em diferentes contextos, suportam uma relação causal; eventos previamente conhecidos; ser replicáveis em outros locais e outros tipos de estudos e investigadores.
- v. **Especificidade:** a vacina é a única “causa” do evento que pode ser demonstrada.
- vi. **Plausibilidade e coerência biológica:** a associação entre a vacina e o evento adverso deve ser plausível e consistente com base no conhecimento biológico existente (história natural da doença, evidência laboratorial, estudos em animais).



#### **ATENÇÃO:**

Esses critérios são necessários e relevantes para estabelecer a causalidade; entretanto, a associação temporal é absolutamente essencial.

#### **NOTAS:**

- Sempre considerar a possibilidade de vieses (*analytic bias*) na análise dos métodos de estudos que concluem haver associação causal.
- Observar as taxas de eventos adversos entre os vários antígenos (isolados ou em produtos combinados) publicados na literatura.

### **4.2.2 Nível individual**

No nível individual, é muito difícil estabelecer uma relação causal definida entre um determinado evento adverso e uma vacina específica com base em um único relato de caso de EAPV. No entanto, é importante tentar avaliar essa relação para identificar possível novo evento adverso raro ou inusitado relacionado a uma vacina, bem como para determinar se o evento é evitável, como em um desvio de qualidade ou um erro de imunização. É vital identificar um EAPV coincidente que é “falsamente” atribuído a uma vacina, pois pode resultar em uma crise na saúde pública, na perda de confiança nos programas de imunização e consequente retorno de uma doença imunoprevenível.



O objetivo da avaliação da causalidade no nível individual é abordar a questão: “A vacina administrada a uma pessoa em particular causou o evento adverso relatado?”. Como observado, raramente é possível obter uma resposta direta a essa pergunta; portanto, na maioria dos casos, a avaliação envolve a consideração de todas as possíveis causas de um EAPV, a fim de chegar à conclusão de que a evidência é consistente, inconsistente ou indeterminada em relação à vacina.

A base científica para os critérios avaliados no processo inclui:

- i. **Relação temporal:** a exposição à vacina deve preceder a ocorrência do evento.
- ii. **Prova definitiva de que a vacina causou o evento:** a prova clínica ou laboratorial de que a vacina causou o evento é mais frequentemente encontrada para vacinas vivas atenuadas. Por exemplo, em um caso de meningite asséptica após a imunização com a vacina caxumba, o isolamento do vírus Urabe a partir do líquido cefalorraquidiano é uma prova definitiva de que a vacina causou a meningite. Outro exemplo é o isolamento do agente BCG em um foco de osteomielite.
- iii. **Evidência de causalidade baseada na população:** a ausência de uma resposta clara para a questão no nível da população frequentemente levará a uma conclusão indeterminada no nível individual. Caso haja um número significativo de casos individuais, isso indica claramente a necessidade de tentar responder à pergunta no nível da população.
- iv. **Plausibilidade biológica:** a associação deve ser compatível com a teoria e o conhecimento existentes relacionados ao funcionamento da vacina.
- v. **Consideração de explicações alternativas:** ao fazer a avaliação da causalidade em um relato de caso individual, deve-se lembrar de que, em essência, está-se realizando um diagnóstico diferencial. Assim, é importante atentar para os eventos adversos coincidentes, ou seja, causados por outros fatores não vacinas; nesse sentido, todas as possíveis etiologias devem ser consideradas, incluindo outros fatores QUE não vacina:
  - Doenças preexistentes.
  - Doenças recém-adquiridas.
  - 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 coincidente à vacinação.
- vi. **Evidência prévia de que a vacina em questão poderia causar um evento semelhante no vacinado:** o conceito de “reexposição”, mais comumente usado na avaliação de causalidade em medicamentos, tem sido útil para certas considerações de EAPV, a exemplo da síndrome de Guillain-Barré (SGB) após a vacinação com toxoide tetânico, em que a SGB ocorreu em três ocasiões distintas na mesma pessoa algumas semanas após administrações da referida vacina.



## 4.3 Investigação de sinais

Sinal significa uma informação sobre a possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi previamente documentada de forma incompleta. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma notificação e investigação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode ser gerado um sinal com apenas uma única notificação e investigação. Também pode ser incluído como sinal um evento adverso conhecido, para o qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência. A identificação de um sinal demanda uma explicação adicional, vigilância contínua ou aplicação de processo de investigação (ANVISA, 2008).

Para a avaliação quanto à possibilidade de uma vacina causar um determinado evento adverso, devem-se levar em conta as evidências da incidência de casos individuais, a vigilância epidemiológica e, quando aplicável, a investigação de ocorrência em grupo de pessoas (cluster) e análise de dados não clínicos.

O objetivo da avaliação de sinal é chegar a conclusões sobre a presença ou ausência de uma associação causal suspeita entre um evento adverso e uma vacina, além de identificar a necessidade de coleta de dados adicionais ou tomada de medidas de minimização de risco. A avaliação também pode levar as autoridades regulatórias a solicitar ao produtor responsável uma análise adicional dos dados disponíveis sobre um evento específico sob investigação.

## 4.4 Seleção de casos para avaliação de causalidade

A seleção de casos deve ter como foco:

- i. Eventos adversos graves (EAG).
- ii. Eventos adversos com incidência (taxas) acima do esperado ou eventos raros e/ou inusitados.
- iii. Sinais gerados por casos isolados ou em agrupamentos (*clusters*) que podem gerar 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 verificar a necessidade de conduzir estudos especiais. Eles incluem:

- i. EA causados por erros de imunização: abscessos bacterianos, manifestações locais intensas, sepsse, linfadenite por BCG, síndrome do choque tóxico.
- ii. Eventos inusitados e de causas inexplicáveis que ocorram no período de até 30 dias após a vacinação.
- iii. Eventos que causem grande consternação tanto em familiares como na comunidade, a exemplo dos eventos neurológicos.



#### 4.4.1 Pré-requisitos para uma avaliação de causalidade

Os EAPV são geralmente notificados por meio de vigilância passiva ou passiva-estimulada e, menos frequentemente, por sistemas de vigilância ativa. A notificação e a investigação oportuna de EAPV, seguida de investigação apropriada e detalhada, são muito importantes.

As informações e as evidências coletadas durante uma investigação de boa qualidade de um EAPV, como as circunstâncias de sua ocorrência, são a chave para uma avaliação bem-sucedida do evento.

Formulários padrão de notificação/investigação de EAPV fornecem orientações para uma investigação adequada. No entanto, é essencial lembrar que esses documentos de orientação podem não abordar todas as circunstâncias e situações passíveis de surgir durante uma investigação. Bons investigadores fornecem evidências adicionais para os avaliadores pelo seu pensamento crítico e capacidade de resolver problemas, atenção rigorosa aos detalhes para garantir que nada seja perdido, excelente habilidade de comunicação oral ao entrevistar as partes interessadas e a capacidade de documentar e preparar bons relatórios e dossiês de investigações.

Um EAPV deve preencher quatro pré-requisitos antes da avaliação da causalidade, a saber:

- i. A investigação do caso já deve ter sido concluída. Avaliações prematuras com informações inadequadas podem induzir erro de classificação do evento.
- ii. Todas as particularidades do caso devem estar disponíveis no momento da avaliação. Os detalhes devem incluir documentos relativos à investigação, assim como achados laboratoriais e de autópsia, conforme apropriado.
- iii. Deve haver um diagnóstico definitivo e válido para o sinal/sintoma, doença ou achado laboratorial anormal, evitando informar apenas os sintomas apresentados.
- iv. Todas as vacinas que foram administradas antes do evento devem ser identificadas.

#### 4.4.2. Quem deve realizar uma avaliação de causalidade

Para garantir que os critérios descritos anteriormente sejam cumpridos e que haja maior aceitação dos resultados, a avaliação de causalidade dos EAPV deve, idealmente, ser realizada por uma equipe de revisão ou comitê de revisores cujas áreas de especialidade incluam Pediatria, Neurologia, Medicina Geral e Medicina Forense, Patologia, Microbiologia, Imunologia e Epidemiologia. Outros especialistas médicos externos (*ad hoc*) podem ser convidados para a revisão de eventos específicos.

O comitê precisa ser independente, ter apoio e trabalhar em estreita comunicação tanto com o Programa de Imunização quanto com a Autoridade Reguladora Nacional (ARN). No entanto, em locais e situações em que os especialistas não estão todos disponíveis, os recursos humanos existentes, devidamente capacitados, podem ser utilizados para a avaliação de causalidade de EAPV.

#### 4.4.3 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 um comitê de especialistas seguindo passos determinados, a saber:



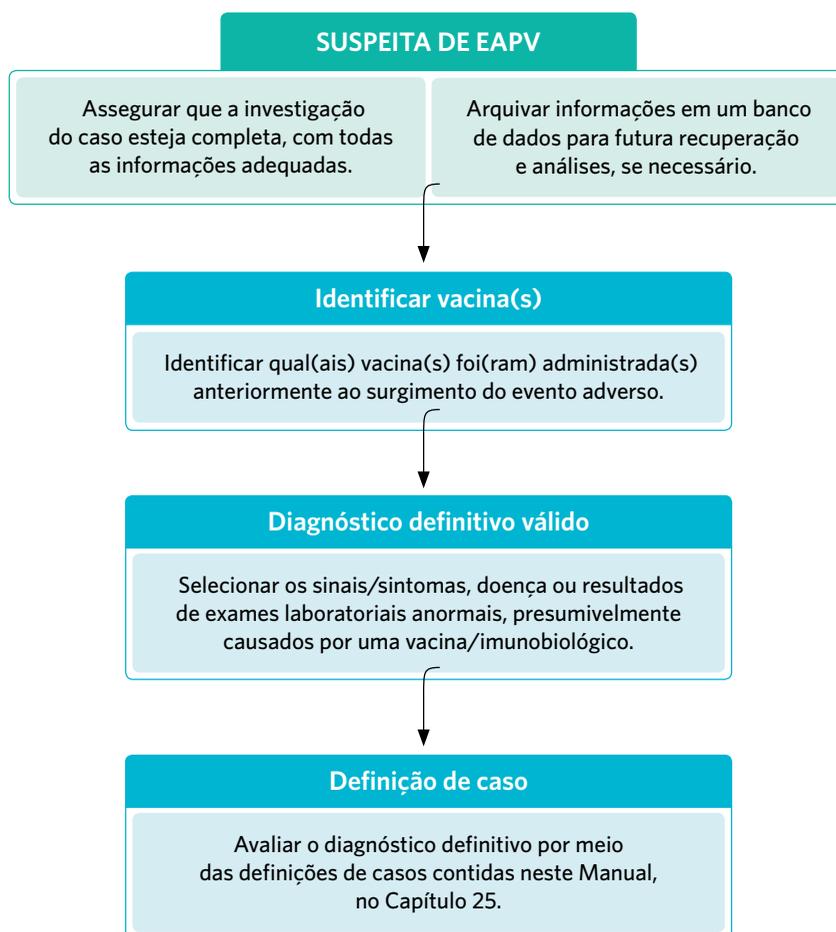
**Passo 1 - Elegibilidade:** determinar se casos de EAPV satisfazem os critérios mínimos para avaliação de causalidade, como informações adequadas com relatório completo de dados do produto utilizado, história e evolução clínica, exames laboratoriais etc., além de um diagnóstico clínico, podendo ser um sinal, um sintoma ou uma doença definida.

**Passo 2 - Checklist:** proceder à revisão sistemática da relevância das informações disponíveis e possível causalidade do EAPV.

**Passo 3 - Algoritmo:** direcionar a causalidade mediante as informações obtidas no *Checklist*.

**Passo 4 - Classificação:** categorizar a associação entre os EAPV e as respectivas vacinas/vacinações, com base na direção determinada pelo algoritmo.

**Figura 3 - Etapas de avaliação de causalidade**



Fonte: WHO, 2018.

#### 4.4.3.1 Elegibilidade

Antes de iniciar uma avaliação de causalidade, é necessário confirmar se a administração de uma vacina foi realmente **anterior** ao aparecimento da suspeita de um EAPV.



Do mesmo modo, para avaliar se uma notificação/investigação tem uma associação causal, é preciso levar em conta as evidências científicas existentes e todas 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. Por exemplo, a morte de uma adolescente após administração da vacina HPV foi, inicialmente, atribuída à vacina; entretanto, no exame *post mortem*, verificou-se que a jovem apresentava um tumor maligno de mediastino.

Nesse estágio, é essencial que os revisores definam a “pergunta de causalidade” e identifiquem algum sinal, achado laboratorial, sintoma ou doença não favorável/não desejável.



#### **ATENÇÃO À PERGUNTA DE CAUSALIDADE:**

A vacina \_\_\_\_\_ causou o evento adverso (diagnóstico definitivo válido)?

Exemplos de questionamentos em causalidade:

- A vacina A causou hepatomegalia? (Exemplo de sinal).
- A vacina B causou trombocitopenia? (Exemplo de achado laboratorial).
- O paciente reclamou que a vacina C causou prurido? (Exemplo de sintoma).
- A vacina D causou meningite? (Exemplo de doença).

**ATENÇÃO:** para uma avaliação de causalidade, apenas um “diagnóstico válido” e uma “vacina administrada” podem ser avaliados ao mesmo tempo. Caso várias vacinas sejam administradas ao paciente no mesmo período, cada vacina deve ser avaliada separadamente. Quando confrontado com múltiplos diagnósticos presuntivos, o revisor deve considerar fazer uma avaliação de causalidade separada para cada diagnóstico.

Da mesma forma, para um grupo de EAPV, cada caso deve ser avaliado individualmente. Não se pode reunir um grupo de casos dentro de um cluster e tentar uma avaliação de causalidade coletiva de tal grupo dentro do conjunto de casos.

Nesse ponto de avaliação, o revisor precisa tomar uma decisão sobre se a informação que está disponível é suficiente para prosseguir (“elegibilidade para avaliação”); se não, a avaliação deve ser temporariamente suspensa até que as informações básicas sejam obtidas.

#### **4.4.3.2 Checklist**

Destina-se à coleta de todas as informações possíveis e detalhadas a respeito dos antecedentes pessoais, fatores de risco, antecedentes vacinais, história clínica, evolução e exames laboratoriais, entre outros, e à busca de evidências para a avaliação e classificação de causalidade (Figura 4).



**Figura 4 - Checklist para avaliação de causalidade**

Checklist		Sim	Não	Ign	NA	Observações
<b>I EXISTE UMA FORTE EVIDÊNCIA PARA OUTRAS CAUSAS/ETIOLOGIAS?</b>						
1	A história, o exame clínico do paciente e/ou a investigação podem confirmar outra causa ou etiologia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
<b>II EXISTE UMA ASSOCIAÇÃO CAUSAL CONHECIDA COM A VACINA OU VACINAÇÃO?</b>						
<b>Relação com o produto (componentes da vacina)</b>						
1	Existe evidência na literatura de que a vacina pode causar o EA notificado, se administrada adequadamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
2	Existe plausibilidade biológica que a vacina pode causar tal EA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
3	No presente paciente, foi realizado algum exame laboratorial específico que comprove a causalidade da vacina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
<b>Relação com a qualidade do produto (desvio de qualidade)</b>						
4	A vacina administrada pode ser de baixa qualidade ou até ser falsificada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
<b>Erro de imunização</b>						
5	Houve erro de indicação/prescrição, não observação de contraindicações/precauções (tipo de imunobiológico administrado), fora da idade recomendada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
6	Erro de técnica de administração (dose, sítio de administração)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
7	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"/>	-
8	Erros de armazenamento (acondicionamento, conservação de temperatura, transporte, armazenamento inadequado)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
9	Prazo de validade vencido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
10	Intervalo inadequado entre doses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
11	Erro de técnica de administração	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
<b>Reação de ansiedade associada à imunização ou EDRI?</b>						
12	Pode o EA ter sido desencadeado devido ao estresse à vacinação: desmaio, hiperventilação, ansiedade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
13	Se sim em alguns dos itens anteriores, o EA ocorreu dentro do período plausível após a vacinação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
14	O EA ocorreu dentro de período plausível após a vacinação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
<b>III EXISTE FORTE EVIDÊNCIA CONTRA UMA ASSOCIAÇÃO CAUSAL?</b>						
1	Existem evidências na literatura (revisões sistemáticas, revisões do GACVS ou Cochrane) contra uma associação causal entre vacina e EA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
<b>IV OUTROS FATORES</b>						
1	Um evento semelhante já ocorreu após administração de doses anteriores de vacina similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
2	O paciente já apresentou mesmo EA independentemente da vacinação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
3	O EA poderia ter ocorrido independentemente da vacinação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
4	O paciente é portador de alguma doença prévia ou houve exposição a algum fator de risco anterior ao aparecimento do EA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
5	O paciente faz uso de alguma medicação?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
6	Houve exposição a outros agentes (que não seja a vacina) anterior à vacinação: drogas, produtos tóxicos, outros alérgenos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-

Fonte: WHO, 2018.

Ign = ignorado; NA = não se aplica.



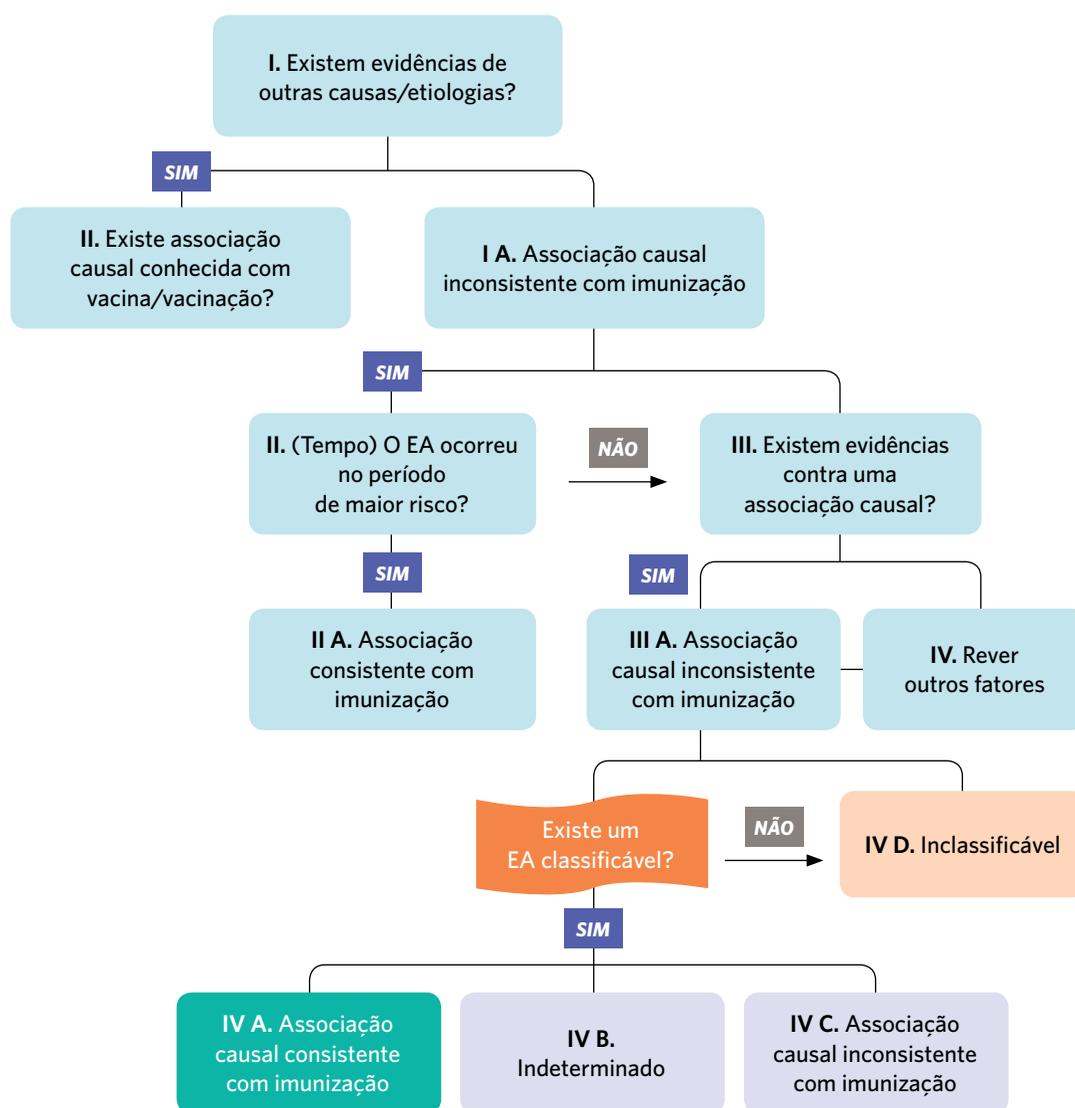
### 4.4.3.3 Algoritmo

Após a conclusão do preenchimento da lista de verificação (*checklist*), os dados relacionados à associação sob investigação estão prontos para serem aplicados ao algoritmo.

Portanto, o algoritmo pretende ser um roteiro para a tomada de decisão dos revisores, não devendo induzir o processo lógico inerente à vinculação de um diagnóstico à sua causa potencial.

O uso do algoritmo permite, ainda, que os revisores se concentrem logicamente e documentem suas observações para as conclusões apropriadas. A abordagem etapa a etapa do algoritmo ajudará o próximo passo, que é a classificação final de causalidade. Ver Figura 5 a seguir.

Figura 5 - Algoritmo para classificação de causalidade



Fonte: WHO, 2018.



## 4.5 Classificação de causalidade

A classificação final de causalidade é baseada na disponibilidade de informações fidedignas e completas, como descrito a seguir e demonstrado na Figura 6.

**A – Associação consistente:**

**A1 – Reação relacionada ao produto:** causada ou precipitada pela vacina ou por um ou mais dos componentes das vacinas.

As vacinas são projetadas para induzir uma resposta do sistema imune que envolve uma interação complexa entre os antígenos vacinais, o adjuvante (se presente), as células apresentadoras de antígenos, os linfócitos e os múltiplos mediadores imunológicos (citocinas). Essa interação é importante para o desenvolvimento da imunidade desejada contra a doença específica evitável. No entanto, a resposta imune em um vacinado pode se manifestar como reações adversas relativamente comuns e leves à(s) vacina(s), como vermelhidão e inchaço no local da injeção, ou febre. Os mecanismos homeostáticos geralmente limitam a resposta inflamatória, de modo que tais reações são de curta duração e não têm consequências duradouras.

Incomumente, a resposta imune a um ou mais componentes da vacina pode resultar em uma reação adversa mais duradoura e mais grave e, raramente, a resposta imune pode causar uma reação alérgica com risco de vida.

É importante notar que as reações relacionadas às vacinas podem mascarar uma predisposição em certas pessoas com alto risco para outros eventos adversos que não ocorreriam na maioria dos vacinados. Por exemplo, a febre é uma resposta inflamatória relativamente comum para a maioria dos vacinados; contudo, pode desencadear convulsão em crianças com um distúrbio convulsivo subjacente ou em bebês e crianças pequenas com tendência a ter convulsões febris.

Outros eventos que causam febre, como infecção respiratória, também podem desencadear convulsão. Em tais casos, as convulsões resultam de uma combinação entre uma propriedade inerente da vacina que causou febre e fatores subjacentes no vacinado.

**A2 – Reação relacionada à qualidade das vacinas:** causada ou precipitada por alteração de qualidade de uma vacina, inclusive dos diluentes e materiais (seringas e agulhas) utilizados para sua administração.

Caso essa reação esteja relacionada a um lote ou lotes específicos, a distribuição deles deve ser verificada e instruções específicas devem ser fornecidas sobre a sua utilização ou não.

É importante notificar a ocorrência ao Programa Nacional de Imunizações e à Autoridade Reguladora Nacional – Anvisa, assim como ao fabricante do produto.

**A3 – Erro de imunização:** causado por manuseio, prescrições e/ou administração inadequadas.

Em relação aos EAPV causados por erros de imunizações, ressalta-se a sua natureza evitável. Assim, o mecanismo de classificação concentra-se na natureza do erro, e não no(s) processo(s) biológico(s) que origina(m) os EAPV específicos.

Entretanto, muitos desses eventos adversos resultam de processos iguais ou semelhantes aos que estão relacionados às vacinas ou a algum desvio relacionado à qualidade da vacina.



**A4 – Reação de ansiedade associada à vacinação e ou a estresse desencadeado em resposta à vacinação (EDRV):** reação de ansiedade (estresse) que pode ser desencadeada e se manifestar imediatamente antes, durante ou após a vacinação.

As respostas de estresse desencadeadas pela vacinação (EDRV) podem ocorrer:

- Na “pré-vacinação” em antecipação ao procedimento, sendo geralmente imediatas, transitórias e de resolução espontânea.
- Após a imunização, precedidas ou não de estresse perivacinação, com sinais e sintomas que podem levar de algumas horas a dias para se desenvolverem. Mais duradouras, as respostas podem envolver sensibilidade aumentada do eixo hipotalâmico hipofisário adrenocortical.

Outros distúrbios ou síndromes podem ocorrer após uma vacinação, com relato de sinais e sintomas tardios e inexplicáveis após as investigações médicas apropriadas, nas quais a associação causal não está clara.

Para informações adicionais sobre as definições de casos, consultar o Capítulo 25.

## **B – Associação indeterminada:**

**B1 – Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para estabelecer uma relação causal:** nesse caso, a relação temporal é consistente, mas não há evidências definitivas suficientes de que a vacina causou o evento. Pode se tratar de um novo evento relacionado com a vacina; por isso, seus detalhes devem ser mantidos em um banco de dados nacional. A identificação de uma nova associação causal será possível à medida que novos eventos semelhantes forem relatados e registrados.

**B2 – Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade:** a investigação pode resultar em informações conflitantes de “consistência e inconsistência” com uma associação causal. Pode haver indicadores claros sugerindo que o evento está relacionado à imunização e, ao mesmo tempo, haver evidências de que a vacina pode não ser a responsável pelo evento.

**C – Associação inconsistente ou coincidente:** trata-se de um EAPV sem relação causal com o produto, ou de erros de imunização, ou de reação de ansiedade à imunização, ou seja, condições preexistentes ou emergentes causadas por outros fatores e não por vacinas. Exemplos: manifestação ou complicação de uma condição de doença congênita ou hereditária; infecções em geral; evento adverso devido à utilização recente ou concomitante de outras medicações, ou uso de substâncias ilícitas; doenças psicogênicas etc.

**D – Inclassificável:** quando há ausência de informações adequadas para classificação. Os casos ilegíveis para avaliação de causalidade são aqueles em que a quantidade de informação disponível é limitada, de modo que uma “pergunta de causalidade” não possa ser criada. Por exemplo, se a investigação estiver incompleta ou com as informações essenciais indisponíveis, como o(s) tipo(s) de vacina(s) administrada(s) ao paciente, e/ou se os detalhes clínicos são insuficientes, o revisor não tem informações necessárias para realizar uma avaliação de causalidade.

São considerados casos inclassificáveis aqueles em que o revisor é até capaz de formular uma pergunta de causalidade, mas durante o processo de avaliação descobre que alguns elementos importantes estão faltando e não permitem uma classificação lógica. Para esses casos (inelegíveis e inclassificáveis) é importante especificar os elementos faltosos e buscar obter as informações adequadas para que a avaliação da causalidade possa ser tentada novamente. É essencial que



os detalhes disponíveis de tais casos sejam colocados em um repositório central ao qual os pesquisadores possam retornar quando houver informações adicionais passíveis de ajudar na avaliação da causalidade, que poderá mudar quando as informações adicionais forem disponibilizadas. Por exemplo, a ocorrência de narcolepsia após uma determinada vacina *influenza* H1N1 pandêmica (que continha um componente não mais utilizado) poderia, atualmente, ser classificada como um caso “consistente” de EAPV relacionado à vacina. Antes do estabelecimento da associação entre narcolepsia e aquele componente da vacina *influenza* pandêmica em 2010, por evidências científicas, esses casos eram classificados como “coincidentes ou indeterminados”.

Restrições de recursos, como a indisponibilidade de autópsia e testes laboratoriais especiais (tendo o teste da triptase como um indicador de ativação de mastócitos em anafilaxia), podem modificar as interpretações.

**Figura 6 – Classificação segundo a causalidade**

	A. Consistente com associação causal com	B. Indeterminada	C. Inconsistente/ coincidente
Com informação adequada	<input type="checkbox"/> <b>A1</b> Reações relacionadas ao produto, conforme literatura. <input type="checkbox"/> <b>A2</b> Reações relacionadas à qualidade do produto. <input type="checkbox"/> <b>A3</b> Erros de imunização. <input type="checkbox"/> <b>A4</b> Reações de ansiedade relacionadas à imunização e/ou estresse desencadeado em resposta a vacinação (EDRV).	<input type="checkbox"/> <b>B1*</b> Reação temporal consistente, mas sem evidência na literatura para se estabelecer relação causal. <input type="checkbox"/> <b>B2</b> Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade.	<input type="checkbox"/> <b>C</b> Condições preexistentes causadas por outros fatores e não por vacinas.
	<b>D. Inclassificável</b>		
Com informação inadequada	<input type="checkbox"/> <b>D</b> Especificar informações adicionais necessárias para a classificação.		

Fonte: WHO, 2018.

B1\*: Pode se tratar de um sinal em potencial. Considerar a investigação.



### 4.5.1 Conclusão

Deve-se lembrar de que, em nível individual, geralmente, não é possível estabelecer uma relação causal definida entre um determinado EAPV e uma vacina específica com base em um único relato de caso. É importante destacar que a avaliação de causalidade de um EAPV em um paciente é um exercício médico de diagnósticos diferenciais. Um bom clínico não diagnostica diabetes ou doença coronariana com base em informações vagas ou conflitantes. Da mesma forma, um EAPV não deve ser vinculado causalmente a uma vacina sem a informação adequada.

Diferentes casos, quando revisados sistematicamente, podem revelar descobertas conflitantes que precisam ser debatidas por um grupo de especialistas, mesmo antes que surja um quadro mais claro de causalidade.

No processo de avaliação da causalidade de EAPV, revisado pela OMS, os usuários responsáveis pelo encerramento dos casos são incentivados a determinar se os critérios mínimos para elegibilidade da avaliação de causalidade são alcançados. Sugere-se usar a lista de verificação (*checklist*) para identificação de fatores que podem ter causado o evento, seguido de padronização por meio do algoritmo e, finalmente, realização da classificação de causalidade.





## CAPÍTULO 5

# Erros de imunização e falha vacinal

## 5.1 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 esses, todos os imunobiológicos, ou acarretar dano a um paciente, enquanto o medicamento está sob o controle de profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Pode estar relacionado com a 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, eles devem ser primeiramente descartados na investigação. Um evento adverso decorrente de um erro de imunização pode se tornar um evento isolado ou um conjunto de eventos (*cluster*) associados à vacinação.

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

### 5.1.1 Relação de fatores que caracterizam os erros de imunização

#### 5.1.1.1 Produção

O não cumprimento das boas práticas de fabricação pode levar a desvios de qualidade, como alterações de potência (inferior quantidade e qualidade dos microrganismos e menor resposta imunológica), aumento de reatogenicidade (alterações na esterilidade), entre outros. Exemplo: crianças imunizadas com vacinas contaminadas (geralmente por *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 a amostra do sítio de aplicação podem confirmar a fonte da infecção.

### 5.1.1.2 Rede de frio

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

### 5.1.1.3 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 outra vacina, quer reduzindo sua potência, o que resulta em uma resposta imune reduzida, quer 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) irão apresentar 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 a ineficácia da vacina. Deve-se avaliar a necessidade de revacinação seguindo as recomendações para revacinação em pessoas vacinadas com doses inadequadas (*vide item 5.3*).
3. **Dosagens incorretas:** a administração de doses superiores à recomendada não afeta a resposta de produção de anticorpos, sendo somente aconselhável informar os pacientes sobre a possibilidade de um risco aumentado de reações locais. Quando administrada em doses inferiores à recomendada, a vacinação terá de ser repetida, por não ser suficiente para desenvolver uma resposta imunológica completa. Idealmente, deve ser repetida no mesmo dia. Não sendo possível a reaplicação da vacina no mesmo dia, 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 ao invés de intramusculares, por injeção de vacinas com adjuvantes com alumínio e utilização de agulhas muito curtas.
6. **Troca de vacinas:** erros podem acontecer por falhas no acondicionamento e na troca de produtos.
7. **Via e sítio de administração:** vacinas de uso oral administradas por via parenteral ou vice-versa; lesões musculares, vasculares ou neurológicas por erros ou má técnica de administração.



8. **Idade fora da recomendada:** as vacinas administradas anteriormente 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 essa razão, deve-se repetir a dose quando a pessoa atingir a idade recomendada, pelo menos com intervalo de um mês a partir da primeira dose administrada.
9. **Intervalos entre vacinações:**
- i. Intervalos maiores que o recomendado: uma vacina administrada com intervalo maior que o recomendado não causa qualquer prejuízo e não há necessidade de reinício do esquema de vacinação, podendo, entretanto, haver interferência na proteção desejada.
  - ii. Intervalos menores que o recomendado: uma vacina administrada com intervalo menor que o recomendado pode levar a uma resposta imunológica reduzida e a revacinação deve ser programada como indicado a seguir (exceto para a vacina cólera):
    - a. Vacinas inativadas do mesmo tipo geralmente devem ser administradas após um intervalo de quatro semanas. Sempre que essas 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.
    - b. Vacinas vivas devem ser administradas ao mesmo tempo ou com intervalo mínimo de quatro semanas. Em caso de 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 que vacinas parenterais ou em qualquer intervalo entre elas.
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; todavia, existe a possibilidade de degradação da vacina ao longo do tempo e a consequente diminuição da sua potência. Por esse 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 recomendações no item 5.3.

## CONCLUINDO

As práticas inadequadas de imunização podem resultar em danos para o produtor dos imunobiológicos, para a instituição que os adquire e distribui, para o profissional que os manipula e administra e para as pessoas que os recebem.





### **ATENÇÃO:**

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

## **5.2 Falha de vacinação**

A definição geral de falha vacinal, também denominada falha de proteção adequada ou falha na eficácia da vacina, baseia-se em dois aspectos: fatores relacionados à vacina e ao hospedeiro.

Enquanto inadequações da vacina (como atenuação incompleta, esquemas de vacinação e/ou vias de administração incorretas, falhas na cadeia de frio) são razões para falhas que podem ser logisticamente corrigidas, os fatores para a não responsividade relacionados ao hospedeiro (associados ao estado imunitário e de saúde, idade ou fatores genéticos) são mais difíceis de definir, podendo envolver mecanismos subjacentes que, em grande parte, não são pesquisados ou são desconhecidos.

O termo não responsividade ou falha na vacinação primária é atualmente descrito como a incapacidade do hospedeiro (vacinado) de produzir anticorpos protetores suficientes após o estímulo primário ou reforços de uma vacinação.

Esse fenômeno afeta de 2% a 10% dos indivíduos saudáveis; porém, os antecedentes imunológicos, as consequências clínicas ou a questão sobre se a falha vacinal é antígeno-específico ou parte de um contexto geral é desconhecida.

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

### **5.2.1 Definições gerais**

#### **5.2.1.1 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 a imunização. Requer confirmação clínica e laboratorial (ou vínculo epidemiológico de caso confirmado) de doença imunoprevenível.

#### **5.2.1.2. Suspeita clínica de falha de vacinação**

Definida como a ocorrência de doença em pessoa com vacinação comprovada, conforme recomendações estabelecidas, com a diferença de que a doença não é confirmada (a exemplo de 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 a imunização.



### 5.2.1.3 Falha de vacinação imunologicamente confirmada

Além da falha clínica, existe a possibilidade de falha imunológica, não necessariamente associada com manifestações clínicas de doença imunoprevenível. É 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), com testagem de anticorpos anti-HBs seis semanas após a 3ª dose e níveis de anticorpos <10 U/l.

### 5.2.1.4 Suspeita de falha de vacinação imunológica

Situações em que, como no exemplo anterior (profissional de saúde comprovadamente vacinado com vacina hepatite B) e a dosagem de anticorpos foi realizada somente oito anos após o esquema vacinal e, em razão de o tempo de testagem ser inapropriado, a falha imunológica é possível, porém não confirmada.

## 5.2.2 Tipos de falhas

Os seguintes fatores podem estar associados a falhas de vacinação:

### 5.2.2.1 Fatores relacionados ao hospedeiro

- a. Imunodeficiência: ausência ou deficiência de 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 por meio de dosagens laboratoriais de anticorpos.
- d. Interferência de outros agentes infecciosos: por exemplo, infecções naturais por enterovírus não pólio interferindo na resposta imune à vacina poliomielite oral.
- e. Imunidade baixa: estado de saúde prévio, como em decorrência de 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.

### 5.2.2.2 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. No que se refere à produção: variação de lotes, falhas na qualidade do produto.



## 5.2.3 Falha na vacinação

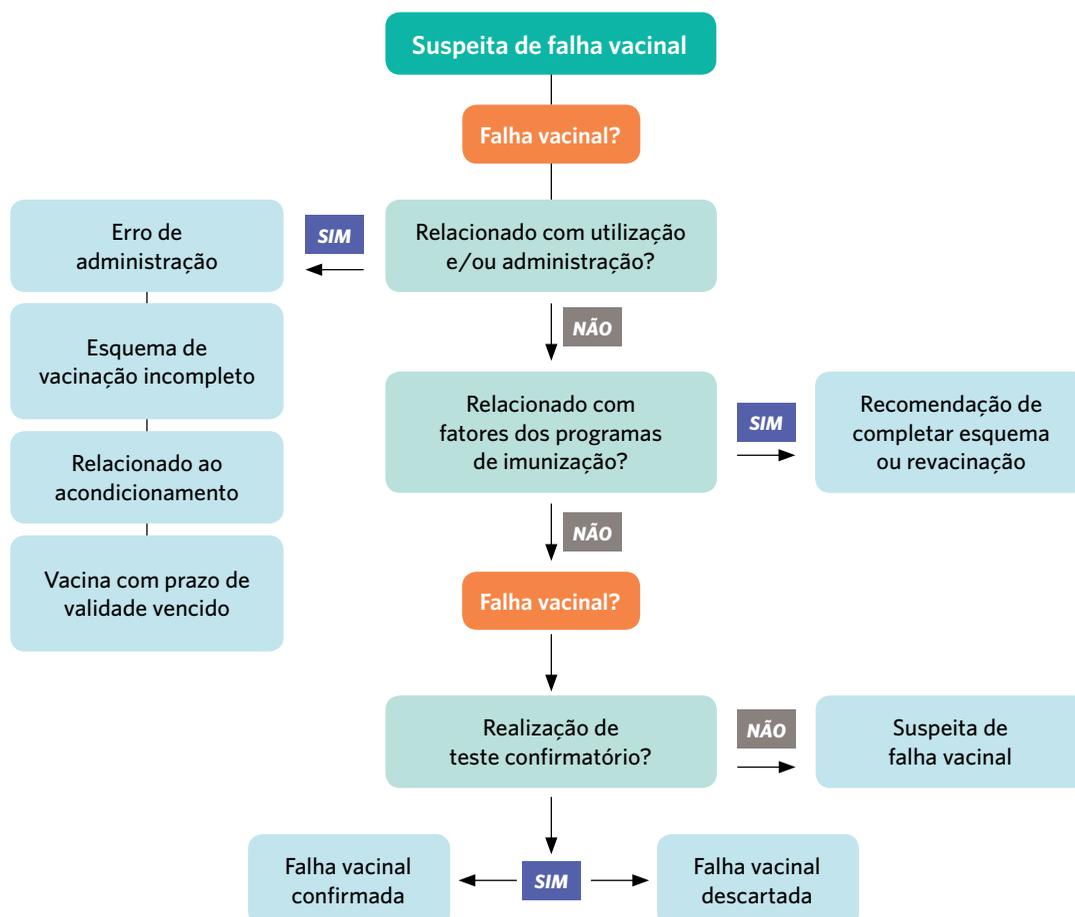
### 5.2.3.1. Fatores relacionados à utilização ou administração

- Erros de administração (via de administração, doses e/ou diluentes incorretos).
- Esquemas vacinais incompletos, não cumprimento de esquemas, incluindo reforços (falha na administração e não falha da vacina).
- No que se refere ao armazenamento e à conservação: falhas na rede de frio.
- Prazos de validade expirados.

### 5.2.3.2 Fatores relacionados aos programas de imunização

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

Figura 7 – Algoritmo para investigação de falhas vacinais



Fonte: Heininger, U. et al., 2012.

## 5.3 Recomendações para revacinação em pessoas vacinadas com doses inadequadas

**Quadro 1** - Recomendações para revacinação em pessoas vacinadas com doses inadequadas

Vacinas	Grupos	Recomendações	Observações
Hepatite B	Pessoas que receberam uma ou mais doses por motivo de: <ul style="list-style-type: none"> <li>Viagem</li> <li>Pré-exposição</li> <li>Pós-exposição</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Por motivo de viagem ou pré-exposição: repetir dose o mais rápido possível.</li> <li>Pós-exposição: realizar exame para verificar status sorológico e administrar dose da vacina.</li> <li>Crianças menores de 12 meses: repetir dose e assegurar realização de HbsAg aos 12 meses de idade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doses adicionais da vacina Hepatite B não oferecem nenhum</li> <li>aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.</li> </ul>
HPV	Pacientes que receberam uma ou mais doses	Repetir dose(s) o mais rápido possível.	Doses adicionais da vacina não oferecem nenhum aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.
Influenza (inativada)	Todos (qualquer pessoa já vacinada)	Revacinação somente recomendada durante o período sazonal. Repetir apenas uma dose o mais rápido possível.	Doses adicionais da vacina não oferecem nenhum aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.
Meningocócica C (conjugada) – MCC	<ol style="list-style-type: none"> <li>Crianças menores de 12 meses de idade e doses fazendo parte das primeiras doses</li> <li>Crianças maiores de 12 meses e doses fazendo parte de calendário de rotina</li> <li>Pacientes <math>\geq 2</math> anos de idade e todos grupos de risco</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Repetir dose(s) o mais rápido possível e garantir dose de reforço após 1 ano de idade como no calendário de rotina</li> <li>Repetir dose(s) o mais rápido possível.</li> <li>Repetir dose(s) o mais rápido possível</li> </ul>	Doses adicionais da vacina não oferecem nenhum aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.
Meningocócica ACWY (conjugada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas que já receberam uma ou mais doses, por motivo de viagem</li> <li>Pessoas que já receberam uma ou mais doses por outros fatores de risco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sugerir repetir dose(s) se houver indicação para futuras viagens.</li> <li>Repetir dose(s) o mais rápido possível.</li> </ul>	Doses adicionais da vacina não oferecem nenhum aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.
Meningocócica ACWY (polissacarídica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas que já receberam uma ou mais doses, por motivo de viagem</li> <li>Pessoas que já receberam uma ou mais doses por outros fatores de risco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sugerir repetir dose(s) se houver indicação para futuras viagens.</li> <li>Repetir dose(s) o mais rápido possível.</li> </ul>	Revacinação com vacina polissacarídica pode induzir hiporresponsividade imunológica para futuras doses da vacina MCC.

Continua



Vacinas	Grupos	Recomendações	Observações
Pneumocócicas (conjugadas) VPC 10 VPC 13	<ul style="list-style-type: none"> <li>Crianças menores de 12 meses de idade e doses fazendo parte de calendário de rotina</li> <li>Crianças maiores de 12 meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Repetir dose(s) considerando o intervalo mínimo de 2 meses entre doses quando necessária mais de uma dose. Garantir que dose de reforço seja administrada após 1 ano de idade como no calendário de rotina.</li> <li>Repetir dose única, exceto para grupos especiais de risco em que duas doses são recomendadas; dependendo do erro de imunização, pode ser necessária mais de uma dose.</li> </ul>	Doses adicionais da vacina pneumocócica (conjugada) não oferecem nenhum aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.
Pneumocócica polissacarídica (VPP 23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas &gt;2 anos de idade em todos os grupos de risco</li> <li>Pessoas &gt;65 anos de idade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aprazamento de reforço após três anos (e não após cinco anos).</li> <li>Revacinação não é recomendada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A efetividade e a segurança de revacinação com VPP23 em intervalo menor que três anos não é conhecida</li> <li>Aumento na incidência de reações locais pode ocorrer, além de poder ocasionar uma diminuição na resposta imunológica</li> <li>Não há aumento de benefício em administrar repetidas doses da VPP 23, exceto em grupos de alto risco.</li> </ul>
Poliomielite inativada (VIP)	Crianças que receberam uma ou mais doses do esquema primário	Repetir dose o mais rápido possível.	Doses adicionais da vacina não oferecem nenhum aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.
Raiva	Pessoas que receberam profilaxia pré ou pós-exposição	Repetir qualquer dose administrada incorretamente	O risco da doença supera qualquer possível evento adverso.
Rotavírus (rota)	Crianças que receberam uma ou mais doses segundo o calendário de vacinação	<ul style="list-style-type: none"> <li>Repetir a primeira dose se criança menor que 15 semanas de idade<sup>a</sup>.</li> <li>Repetir a segunda dose se criança menor que 32 semanas de idade.</li> <li>Se o intervalo entre as 2 doses for menor que 3 semanas, no entanto, o bebê deve receber uma dose adicional de rota em pelo menos 4 semanas a partir da primeira dose administrada e desde que a criança ainda tenha menos de 24 semanas de idade no momento da dose adicional.</li> </ul>	Doses adicionais de vacina rota são improváveis de produzir efeitos colaterais significativos. Quaisquer anticorpos pré-existentes devem neutralizar os vírus vacinais atenuados em doses subsequentes. Eventos adversos após a revacinação são semelhantes àqueles relatados com administração de rotina da vacina.

Continua



Conclusão

Vacinas	Grupos	Recomendações	Observações
Sarampo, caxumba e rubéola (SCR)	Pessoas que já receberam uma ou mais doses	Repetir dose(s) com intervalo mínimo de quatro semanas da última dose administrada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doses adicionais não oferecem nenhum aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.</li> <li>Anticorpos preexistentes neutralizam os vírus vacinais atenuados em doses subsequentes.</li> </ul>
Varicela	Pessoas que já receberam uma ou mais doses	Repetir dose(s) com intervalo mínimo de quatro semanas da última dose administrada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doses adicionais não oferecem nenhum aumento de risco de evento adverso além do esperado após a vacinação normal.</li> <li>Anticorpos preexistentes neutralizam os vírus vacinais atenuados.</li> </ul>

Fonte: adaptado de Health Protection Agency, 2020.

\*A idade mínima para a primeira dose da vacina rota é de 6 semanas, e a idade máxima de 14 semanas e 6 dias. A vacinação não deve ser iniciada em lactentes com 15 semanas ou mais, porque não existem dados suficientes sobre a segurança da primeira dose em lactentes mais velhos. A idade máxima para a última dose da rota é de 7 meses e 29 dias.





## CAPÍTULO 6

# Vacinação em indivíduos com imunodepressão

## 6.1 Introdução

O avanço no diagnóstico e no tratamento de pacientes com imunodeficiência primária e secundária nas últimas décadas levou a um aumento importante na expectativa de vida desses indivíduos.

Apesar disso, as infecções continuam sendo causas importantes de morbidade e de mortalidade nesse grupo de pessoas.

Diferentes condições têm sido descritas, de modo que o conhecimento das particularidades de cada patologia pode fornecer subsídios que orientem de forma mais adequada à vacinação nos diferentes grupos de indivíduos.

Nesse sentido, é clara a necessidade de avaliação desses pacientes, levando em conta fatores que possam garantir uma vacinação segura e eficaz.

## 6.2 Fatores associados a uma resposta à vacinação adequada e segura

### 6.2.1 Tipos de imunodeficiência

As condições associadas a imunodeficiências podem ser divididas entre as chamadas imunodeficiências primárias, que compreendem um grupo heterogêneo de mais de 300 doenças genéticas que levam a comprometimento da imunidade inata ou adaptativa, e as imunodeficiências secundárias, em que condições determinadas por patologias de base do indivíduo ou o uso de medicações imunossupressoras podem prejudicar diferentes funções do sistema imune.

Entre as imunodeficiências primárias, diversos defeitos podem estar presentes, acometendo a imunidade celular ou a imunidade humoral, assim como componentes da imunidade inata. Por outro lado, os imunodeficientes com comprometimento da imunidade humoral que utilizam imunoglobulina como terapia de reposição podem, inclusive, não apresentar resposta imune celular satisfatória.

Já as imunodeficiências secundárias incluem infecções como a causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a imunossupressão determinada por tumores sólidos ou neoplasias hematológicas e as causadas pelo tratamento de diferentes patologias com drogas imunossupressoras. Nesta última condição se incluem a quimioterapia para diferentes neoplasias, o transplante de células-tronco hematopoiéticas e a imunossupressão que se induz após o transplante de órgãos sólidos.

Além disso, tratamento com drogas imunossupressoras e imunomoduladoras é rotina no acompanhamento de pacientes com doenças autoimunes e autoinflamatórias, além de outras condições como a hemoglobinúria paroxística noturna, em que ocorre interferência em determinados aspectos da resposta imune.

Merece atenção, também, a possibilidade de drogas imunossupressoras usadas pela gestante atravessarem a barreira transplacentária e interferir na resposta imune das vacinas administradas ao recém-nascido e ao lactente jovem.

Nesse sentido, cada condição deve ser avaliada de modo particular, a depender dos componentes do sistema imune que apresentam resposta alterada e do tempo de duração do efeito da medicação utilizada.

## 6.2.2 Grau de imunodeficiência

Mesmo em se tratando de alguma das condições anteriormente descritas, é sabido que pode haver diferentes graus de imunodeficiência, de acordo com o comprometimento do paciente. Assim, na infecção pelo HIV, o conhecimento do número de linfócitos T CD4+ (ou, na criança, a sua porcentagem) é importante determinante da segurança e da eficácia de uma vacina.

## 6.2.3 Vacinação ou infecção prévia

A resposta imune a uma dose de reforço administrada na vigência de terapia imunossupressora é considerada menos comprometida que a resposta primária a uma vacina.

Por causa disso, um indivíduo que tiver sido adequadamente vacinado na infância e na adolescência, ao desenvolver uma imunodeficiência secundária, terá maior probabilidade de manter a imunidade que adquiriu previamente e de responder melhor aos reforços vacinais que receber.

## 6.2.4 Época escolhida para vacinação

A maioria dos trabalhos não tem demonstrado associação entre a administração de vacinas e aumento importante e mantido de carga viral de HIV, ou aumento de marcadores de atividade de doenças reumatológicas. Entretanto, é reconhecido que a estabilidade da doença de base no momento da imunização favorece uma melhor resposta imune ao antígeno vacinal.

## 6.2.5 Tipo de vacina administrada

A grande preocupação a respeito da vacinação de uma pessoa imunodeprimida refere-se ao uso de vacinas vivas atenuadas. Tal fato ocorre porque, na vacinação com esses agentes, pressupõe-se que haja replicação do agente vacinal, o que irá amplificar a resposta imune desencadeada.

A pessoa deve ser capaz de conter essa replicação; caso isso não ocorra, pode haver o desenvolvimento de eventos adversos graves, simulando muitas vezes uma infecção pelo vírus/bactéria selvagem. Nesse sentido, a administração de uma vacina viva atenuada deve ser prescrita para o paciente com um grau de imunossupressão que permita esse controle do agente vacinal.



Por outro lado, vacinas inativadas podem ser administradas a pessoas imunossuprimidas, pois não existe a possibilidade de disseminação do vírus ou bactéria. Entretanto, a resposta imune pode não ocorrer ou se dar de forma pouco eficiente (falha vacinal primária) ou transitória (falha vacinal secundária).

Os quadros 2 e 3 ilustram de forma resumida o uso de vacinas em pacientes com alguma condição de imunodeficiência.

### 6.3 Avaliação da soroconversão

Devido à possibilidade de desenvolvimento de uma resposta vacinal deficiente, sempre que possível, deve-se considerar a avaliação da soroconversão quatro a seis semanas após a vacinação de uma pessoa imunossuprimida. No caso da vacina hepatite B, essa avaliação pode determinar a repetição do esquema vacinal.

### 6.4 Utilização de imunização passiva

A imunização passiva é uma opção frequentemente utilizada em alguns pacientes com imunodeficiência. Esse é o caso dos portadores de imunodeficiência combinada grave ou de imunodeficiência humoral grave que recebem imunoglobulina endovenosa ou subcutânea a cada quatro semanas.

Além disso, a imunização passiva deve ser administrada como profilaxia pós-exposição em pessoas com imunodeficiência que não apresentem esquema de vacinação prévio; também deve ser considerada quando, apesar de comprovação de esquema de imunização ativa completa (para o tétano, por exemplo), haja suspeita de que a resposta imune possa não ter sido adequada.

### 6.5 Imunização de profissionais de saúde e dos contatos domiciliares

É fundamental lembrar que tanto os profissionais de saúde quanto os contatos domiciliares de pessoas imunodeficientes devem estar em dia com a vacinação. Essa medida protegerá os pacientes mais vulneráveis que não responderão se vacinados, que não têm ainda idade para ser vacinados ou que estão muito doentes para tal.

### 6.6 Eventos adversos e investigação de imunodeficiência

Toda vacinação de indivíduos com alguma imunodeficiência deve ser muito criteriosa. Na dúvida, os pacientes devem ser encaminhados a um dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie), que têm como uma de suas finalidades atenderem indivíduos nessas condições.

Apesar de todo critério e cuidado, eventos adversos pós-vacinação pode ocorrer em uma proporção maior nessa população, em especial no caso de administração de vacinas vivas atenuadas.

Por isso, o profissional de saúde deve estar habilitado a suspeitar e reconhecê-los. Nesses casos, impõe-se a notificação e a investigação de todos os casos graves.



Para uma descrição detalhada desses eventos adversos, o leitor deve reportar-se a cada um dos capítulos específicos deste Manual.

Finalmente, é importante lembrar a possibilidade de um evento adverso pós-vacinação ser uma manifestação de imunodeficiência ainda não diagnosticada. É fundamental atentar para esse fato, a fim de investigar ou encaminhar o caso para investigação de maneira adequada.

**Quadro 2 - Imunização de pessoas com imunodeficiência (ID) primária e secundária<sup>a</sup>**

Categoria da ID	Exemplo de ID	Vacinas contraindicadas
<b>Primária</b>		
Linfócitos B (humoral)	Agamaglobulinemia; imunodeficiência comum variável.	VOP, BCG, VFA e demais vacinas de bactérias vivas atenuadas; até o momento sem dados sobre vacina rotavírus.
-	Deficiências de anticorpos menos graves (deficiência seletiva de IgA, deficiência de subclasses de IgG).	VOP, BCG; demais vacinas vivas parecem ser seguras.
Linfócitos T (humoral e celular)	Imunodeficiência combinada grave (SCID), Síndrome de Di George completa.	Todas as vacinas com agentes vivos atenuados.
Complemento	Deficiência de componentes do complemento, ID secundária ao uso de eculizumabe.	Nenhuma
Função de fagócitos	Doença granulomatosa crônica.	Vacinas de bactérias vivas atenuadas.
-	Deficiências ainda incompletamente definidas ou associadas à deficiência de células T ou NK (ex.: Síndrome de Chédiak-Higashi).	Todas as vacinas bacterianas ou virais vivas atenuadas.
<b>Secundária</b>		
-	Infecção pelo HIV	BCG e VOP; SCR, SCRv, varicela e VFA se ID grave.
-	Neoplasias, transplante, doenças autoimunes, terapia com imunossupressor ou radioterapia.	Todas as vacinas bacterianas ou virais vivas atenuadas, dependendo do estado imune.
-	Asplenia (funcional, anatômica, congênita ou cirúrgica).	Nenhuma
-	Insuficiência renal crônica.	Nenhuma
-	Defeito de barreira anatômica do SNC (implante coclear, displasia congênita de orelha interna, fístula liquórica persistente).	Nenhuma

Fonte: Adaptado Red Book, 2018.

<sup>a</sup>As dúvidas de vacinação com relação a casos específicos devem ser decididas com o especialista que acompanha o paciente e/ou com os médicos dos Cries.



**Quadro 3 - Uso de vacinas em recém-nascidos de mães em uso de imunossupressores na gestação e durante a amamentação<sup>a</sup>**

Tipo de medicação	Uso pela mãe durante a gestação	Uso pela mãe durante o aleitamento	Evento adversos relatados
Anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, entre outros)	Contraídicadas vacinas vivas por 12 meses a contar da última dose de medicação durante a gestação.	SEM contraídicção	Disseminação da BCG (um caso) e evento adverso locorregional (3 em 15 casos estudados) em crianças expostas intraútero.
Anti-CD20 (Rituximab®)	Contraídicadas vacinas vivas por 12 meses a contar da última dose de medicação durante a gestação.	A princípio, sem contraídicções, mas dados de literatura são escassos.	Baixos níveis de anticorpos para difteria após a vacinação em um estudo em crianças expostas intraútero.
Associação de azatioprina + inibidores de calcineurina + prednisona (pacientes transplantadas de rim)	SEM contraídicção	SEM contraídicção	Nenhum

Fonte: Autoria própria

<sup>a</sup>As dúvidas de vacinação com relação a casos específicos devem ser decididas com o especialista que acompanha o paciente e/ou com os médicos dos Cries.





## CAPÍTULO 7

# Vacinas adsorvidas difteria, tétano e pertússis

## 7.1 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* B (conjugada) - DTP/HepB/Hib (penta)

### 7.1.1 Introdução

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

A vacina penta 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).

Eventos adversos pós-vacinação pode ocorrer, geralmente, nas primeiras 48h a 72h que se seguem à aplicação da vacina, sendo o componente pertússis o principal responsável por essas reações indesejáveis. Em sua maioria, são eventos adversos leves, de resolução espontânea e desprovidos de complicações maiores ou sequelas, não constituindo contraindicações 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 penta 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 compõem, isoladas ou nas várias vacinas combinadas disponíveis, como a vacina tetravalente (DTP/Hib) simultânea à vacina hepatite B ou a vacina DTP/HepB simultânea à vacina *Haemophilus influenzae* B (conjugada) (Hib), aplicadas em sítios separados.

Os eventos adversos após a aplicação da vacina penta brasileira foram avaliados em um ensaio clínico randomizado realizado no Brasil, sendo encontrada reatogenicidade semelhante à 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/HepB/Hib licenciada no Brasil e em uso também em outros países.

## 7.1.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por toxoides diftérico e tetânico, purificados, combinados com *Bordetella pertussis* (célula inteira) inativada e purificada, antígeno de superfície de hepatite B (HBsAg) e *Haemophilus influenzae* b (Hib) conjugado. Contém adjuvante fosfato de alumínio e conservante timerosal ( $\leq 200$  ppm).

## 7.1.3 Precauções gerais e contraindicações

### 7.1.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não 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 subcutânea (SC), de preferência logo após a aplicação de fatores de coagulação ou concentrado de plaquetas, se estes estiverem indicados. 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 (Cries), como nas situações a seguir:
  - a. Convulsão febril ou afebril nas primeiras 72h após a vacinação.
  - b. Síndrome hipotônica hiporresponsiva nas primeiras 48h após a vacinação.
  - c. Portadores de doenças neurológicas crônicas e cardiopatas e pneumopatas graves, com risco de descompensação devido à febre.
  - d. Recém-nascidos (RN) prematuros extremos ( $< 31$  semanas e/ou  $< 1.000$  g).
  - e. RN que permaneçam internados na unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.

### 7.1.3.2 Contraindicações

- Crianças com 5 anos ou mais de idade.
- Após eventos adversos graves em dose anterior, como episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48h, convulsões nas primeiras 72h, reação anafilática nas primeiras 2h e encefalopatia aguda nos primeiros sete dias após a vacinação.

## 7.1.4 Eventos adversos

As definições de casos de EAPV citados a seguir estão descritas no Capítulo 25.



### 7.1.4.1 Manifestações locais

Independentemente 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) têm por finalidade estimular o sistema imunológico, promovendo uma reação local de inflamação que ajuda na resposta imunológica.

As manifestações 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 contêm são frequentes, podendo comprometer transitoriamente a movimentação do membro. São provavelmente resultantes 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, ocorre formação de abscesso no local da aplicação, que pode ser estéril (abscesso frio), por vezes causado pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptico (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

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

#### 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), associada(s) eventualmente a erros de imunização (técnicos ou operacionais) ou a lote vacinal (“surtos”).

#### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático (*vide Capítulo 26*).
- Utilizar 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.



## 7.1.4.2 Manifestações sistêmicas

### FEBRE

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

Crianças com febre alta, com duração de mais de 24h ou que se inicia após as primeiras 24h 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 48h após a vacina.

### CONDUTA

- Avaliar clinicamente o caso visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Realizar tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (*vide Capítulo 26*).
- 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 (28% a 48,8%) após qualquer dose do esquema, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24h, podendo persistir por até 72h.

O prognóstico é bom, não sendo necessária nenhuma conduta especial.

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

### CONDUTA

- Observar o caso durante as 24h seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

### ANOREXIA

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



O prognóstico é bom, não sendo necessária nenhuma 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.

#### **VÔMITO**

Descrito em 1,1% a 7,8% dos vacinados com a vacina penta. 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 de irritabilidade foi muito variável (2,6% a 85,8%) em estudos com vacinas penta, sendo mais frequente na primeira dose.

#### **NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO**

Notificar e investigar os casos que apresentem irritabilidade persistente.

#### **CONDUTA**

- Realizar tratamento sintomático: analgésico, se necessário. Observar o caso durante as 24h seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

#### **CHORO PERSISTENTE**

Choro persistente, conforme a definição de caso do Capítulo 25, foi descrito em incidência bastante variável (0% a 11,8%) em estudos com vacinas penta, manifestando-se geralmente nas primeiras 24h (usualmente nas primeiras 2h a 8h), sendo mais comum na primeira dose.

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

#### **NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO**

Notificar o caso e investigar a relação com outras possíveis causas.



## CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático: analgésico, se necessário. Observar o caso durante as 24h 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

Conforme a definição de caso no Capítulo 25, o EHH pode ocorrer nas primeiras 48h (geralmente nas primeiras 6h) que se seguem à aplicação da vacina DTP (1/1.750 doses aplicadas) ou tetra (DTP-Hib) (1/1.505 doses aplicadas). Não se dispõe de estudos específicos sobre a frequência de EHH com a vacina penta, porém não foram encontradas ocorrências 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 nenhuma seqüela neurológica nem tendência à repetição nas doses subsequentes; porém, recomenda-se substituir a vacina pertússis de células inteiras pela vacina acelular.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

## CONDUTA

- Observar rigorosamente o caso, até o desaparecimento completo dos sinais e dos 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

Conforme a definição de caso do Capítulo 25, pode ocorrer convulsão nas primeiras 72h após a vacinação com DTP (1/1.750 doses aplicadas) ou DTP/Hib (tetra) (1/5.266 doses aplicadas), tanto no esquema inicial quanto após a administração de doses de reforço.

Não se dispõe de estudos específicos sobre a frequência de convulsões com a vacina DTP/HepB/Hib (penta), porém não foram encontradas ocorrências nos estudos pré-comercialização das vacinas utilizadas pelo PNI.

O prognóstico é bom, não havendo ocorrência de seqüelas em 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

- Tratar apropriadamente a convulsão e realizar acompanhamento neurológico (*vide Capítulo 26*).
- Continuar o esquema com vacina DTP acelular, completando também o das demais vacinas: hepatite B e Hib, administradas isoladamente.

## ENCEFALOPATIA

Encefalopatia aguda raramente ocorre no período pós-vacinação, conforme a definição de caso do Capítulo 25, com frequência estimada variando de 0,0 a 10,5 casos por um milhão de doses administradas da vacina DTP.

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

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

## CONDUTA

- Tratar imediatamente as manifestações neurológicas (*vide Capítulo 26*).
- Realizar investigação clínica.
- Contraindica-se a administração do componente pertússis, mesmo com as vacinas acelulares, para as doses subsequentes, devendo-se completar o esquema com a vacina DT (dupla infantil). Completar também o esquema das demais vacinas: hepatite B e Hib.

## REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

As reações de hipersensibilidade provocadas pela vacina penta, conforme a definição de caso do Capítulo 25, 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 penta) 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. Nesses 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

- Realizar tratamento adequado da reação alérgica presente (*vide Capítulo 26*).
- Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração da vacina penta, assim como qualquer um dos seus componentes isolados combinados (DTP, DT e dT, Hib, DTPa e HepB).



### ATENÇÃO:

É necessário seguir rigorosamente o diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças prevenidas pela vacina.

## 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, HepB e VIP, utilizadas isoladamente, combinadas ou simultâneas.

Tais eventos foram descritos como 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 de muito baixo peso (<1.000 g de peso de nascimento), aos 2 meses de idade administrar, preferencialmente, a vacina DTP acelular isolada, administrando também as demais vacinas indicadas: Hib, hepatite B e VIP.
- Manter observação médica cuidadosa durante 48h após a administração 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 penta de rotina.

## 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 penta.



Um relatório do Instituto de Medicina (IOM) dos EUA, em uma ampla revisão das informações disponíveis sobre outras possíveis consequências associadas ao uso da vacina DTP registradas na literatura, concluiu não existir evidência de relação causal entre essa vacina e os seguintes sintomas ou síndromes: autismo, diabetes infantojuvenil, 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, provavelmente, corresponde apenas a um fenômeno coincidente, sem relação de causa e efeito com a vacina. Nesses casos, o mais provável é que a reação do organismo à vacina tenha apenas revelado um distúrbio neurológico de base e subjacente crônico, existente previamente no indivíduo vacinado e até então não manifesto.

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

## 7.2 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis - DTP

### 7.2.1 Introdução

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

É uma vacina que pode provocar vários eventos adversos, geralmente nas primeiras 48h a 72h que se seguem à 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 maiores ou sequelas, não constituindo contraindicações para a administração de doses subsequentes da vacina.

### 7.2.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por toxoides diftérico e tetânico, purificados, combinados com *Bordetella pertussis* (célula inteira) inativada e purificada. Contém adjuvante fosfato de alumínio, podendo incluir o timerosal ( $\leq 200$  ppm) como conservante.

### 7.2.3 Precauções gerais e contraindicações

#### 7.2.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não 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 subcutânea (SC), de preferência logo após a aplicação de fatores de coagulação ou concentrado de plaquetas, se estes estiverem indicados. 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 (Cries), como nos casos de portadores de doenças neurológicas crônicas e cardiopatas e pneumopatas graves, com risco de descompensação devido à febre.

### 7.2.3.2 Contraindicações

- Crianças com 7 anos ou mais de idade.
- Após eventos adversos graves em dose anterior, como episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48h, convulsões nas primeiras 72h, reação anafilática nas primeiras 2h e encefalopatia aguda nos primeiros sete dias após a vacinação.

### 7.2.3.3 Eventos adversos

As definições de casos dos eventos adversos pós-imunização citados a seguir estão descritas no Capítulo 25.

### 7.2.3.4 Manifestações locais

Independentemente 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) têm por finalidade estimular o sistema imunológico, promovendo uma reação local de inflamação que ajuda na resposta imunológica.

As manifestações 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 contêm são frequentes, ocorrendo em 37% a 50% dos casos. Não se dispõe de estudos específicos sobre a frequência de reações locais quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina penta.

Essas manifestações podem comprometer transitoriamente a movimentação do membro, sendo provavelmente resultantes da ação irritativa dos componentes das vacinas, em especial do adjuvante contendo alumínio. Ocasionalmente, pode aparecer nódulo indolor no local na injeção, o qual 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), por vezes causado pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptico (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

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



## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

## CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático (*vide Capítulo 26*).
- Utilizar compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e/ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser empregados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser avaliados clinicamente para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

### 7.2.3.5 Manifestações sistêmicas

#### FEBRE

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

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

Crianças com febre alta, com duração de mais de 24h ou que se inicia após as primeiras 24h 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 48h após a vacina.

## CONDUTA

- Avaliar clinicamente o caso, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Realizar tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (*vide Capítulo 26*).
- 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.



## SONOLÊNCIA

Sonolência prolongada pode ocorrer em aproximadamente 32% dos vacinados com a vacina DTP utilizada no esquema primário, após qualquer dose, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24h e podendo persistir por até 72h.

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

O prognóstico é bom, não sendo necessária nenhuma conduta especial.

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

### CONDUTA

- Observar o caso durante as 24h seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

## ANOREXIA

Pode ocorrer em aproximadamente 21% dos vacinados com a vacina DTP quando utilizada no esquema primário, após qualquer dose, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24h. É habitualmente pouco intensa e transitória.

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

O prognóstico é bom, não sendo necessária nenhuma 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.

## VÔMITO

Descrito em aproximadamente 6% dos vacinados com a vacina DTP quando utilizada no esquema primário. Não se dispõe de estudos específicos sobre a frequência de vômitos quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina penta.

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 cerca de metade das crianças que receberam a vacina DTP no esquema primário, principalmente na primeira dose. Não se dispõe de estudos específicos sobre a frequência de irritabilidade quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina penta.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

## CONDUTA

- Observar o caso durante as 24h seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Realizar tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

## CHORO PERSISTENTE

Choro persistente, conforme a definição de caso do Capítulo 25, 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 sobre a frequência de choro persistente quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina penta.

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

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

## CONDUTA

- Observar o caso durante as 24h seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Realizar tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.



## EPISÓDIO HIPOTÔNICO-HIPORRESPONSIVO - EHH

O EHH, conforme a definição de caso do Capítulo 25, foi descrito no estudo clássico de Cody *et al.* (1981), ocorrendo nas primeiras 48h 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 sobre a frequência de EHH quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina penta.

Na maioria das crianças, ocorre inicialmente irritabilidade e febre, e 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 nenhuma seqüela neurológica, nem tendência à repetição nas doses subsequentes; porém recomenda-se substituir a vacina pertússis de células inteiras pela vacina acelular.

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

### CONDUTA

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

## CONVULSÃO

Convulsão, conforme a definição de caso do Capítulo 25, 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 sobre a frequência de convulsões quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial da vacina penta.

O prognóstico é bom, não havendo ocorrência de sequelas em 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

- Tratar apropriadamente a convulsão e realizar acompanhamento neurológico (*vide Capítulo 26*).
- Continuar o calendário com vacina DTP acelular para menores de 7 anos de idade.



## ENCEFALOPATIA

Encefalopatia pós-vacinal, conforme a definição de caso do Capítulo 26, é muito rara, com frequência estimada variando de 0,0 a 10,5 casos por um milhão de dose aplicada da vacina DTP.

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

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

### CONDUTA

- Tratar imediatamente as manifestações neurológicas (*vide Capítulo 26*).
- Realizar investigação clínica.
- Contraindica-se a administração do componente pertússis, mesmo que acelular, para as doses subsequentes, devendo-se completar o esquema com a vacina dupla tipo infantil (DT).

## REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

As reações de hipersensibilidade provocadas pela vacina DTP, conforme a definição de caso do Capítulo 25, 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. Nesses 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

- Realizar tratamento adequado da reação alérgica presente (*vide Capítulo 26*).
- 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).





### **ATENÇÃO:**

É necessário seguir rigorosamente o diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contra-indicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças prevenidas pela vacina.

## **OUTRAS MANIFESTAÇÕES**

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

Um relatório do Instituto de Medicina (IOM) dos EUA, em uma ampla revisão das informações disponíveis sobre outras possíveis consequências associadas ao uso da vacina tríplice DTP registradas na literatura, concluiu não existir evidência de relação causal entre essa vacina e os seguintes sintomas ou síndromes: autismo, diabetes infantojuvenil, 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 provavelmente corresponde apenas a um fenômeno coincidente, sem relação de causa e efeito com a vacina. Nesses casos, o mais provável é que a reação do organismo à vacina tenha apenas revelado um distúrbio neurológico de base e subjacente crônico, existente previamente no indivíduo vacinado e até então não manifesto.

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

## **7.3 Vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) tipo infantil - DTPa**

### **7.3.1 Introdução**

A vacina DTPa está disponível nos Cries para situações específicas, entre elas eventos adversos que exigem substituição da vacina DTP/HepB/Hib (penta) 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 e observou que nenhuma vacina DTP acelular é mais ou menos reatogênica, estando todas associadas a eventos adversos significativamente menores e menos intensos do que com as vacinas celulares.



## 7.3.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por toxoides diftérico, tetânico e pertússis (acelular) purificados, podendo conter outros antígenos de *B. pertussis* purificados (hemaglutinina filamentosa, pertactina e/ou fímbrias tipos 2 e 3). Contém adjuvante, sais de alumínio e água para injeção. Também pode incluir conservante 2-fenoxietanol e traços de formaldeído e glutaraldeído.

## 7.3.3 Precauções gerais e contraindicações

### 7.3.3.1 Precauções gerais

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

### 7.3.3.2 Contraindicações

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

## 7.3.4 Eventos adversos

As definições de casos dos eventos adversos pós-vacinação citados a seguir estão descritas no Capítulo 25.

### 7.3.4.1 Manifestações locais

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

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

Em geral, as manifestações locais ocorrem nas primeiras 24h e têm 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), por vezes causado pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptico (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.



## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

- 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 determinadas manifestações locais, associadas eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (“surto”).

## CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático (*vide Capítulo 26*).
- Utilizar compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e/ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser empregados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

### 7.3.4.2 Manifestações sistêmicas

#### FEBRE

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

Crianças com febre alta, duração de mais de 24h ou que se inicia após as primeiras 24h 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 48h após a vacina.

## CONDUTA

- Avaliar clinicamente o caso, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Realizar tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (*vide Capítulo 26*).
- 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.



## SONOLÊNCIA

Sonolência prolongada pode instalar-se em 30% a 52,2% dos vacinados, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24h e podendo persistir por até 72h após a vacina.

O prognóstico é bom, não sendo necessária nenhuma conduta especial.

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

### CONDUTA

- Observar o caso durante as 24h seguintes, procurando descartar outras causas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

## ANOREXIA

Pode ocorrer em até 27,2% dos vacinados, geralmente nas primeiras 24h 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.

## VÔMITO

Vômitos ocorrem com frequência variável nos vacinados (2,5% a 21,6%). 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 a definição de caso do Capítulo 25, foi descrito como eventual ( $<2/1.000$  doses aplicadas) após a vacina DTPa, manifestando-se geralmente nas primeiras 24h.

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

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Observar o caso nas 24h seguintes, procurando descartar outras causas de choro.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

## EPISÓDIO HIPOTÔNICO-HIPORRESPONSIVO - EHH

O EHH, conforme a definição de caso do Capítulo 25, pode ocorrer eventualmente ( $<0,7/1.000$  doses aplicadas) nas primeiras 48h (geralmente nas primeiras 6h) que se seguem à aplicação da vacina DTPa.

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

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

### CONDUTA

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

## CONVULSÃO

Convulsão, conforme a definição de caso do Capítulo 25, pode ocorrer eventualmente ( $<0,3/1.000$  doses aplicadas) nas primeiras 72h após a vacinação com DTPa.

A maioria dos episódios convulsivos é associada à febre, não havendo ocorrência de sequelas em 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

- Realizar tratamento apropriado da convulsão e acompanhamento neurológico (*vide Capítulo 26*).
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

## ENCEFALOPATIA

Encefalopatia pós-vacinação, conforme definição de caso no Capítulo 25, 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, não se encontrando nenhum caso de encefalopatia atribuível a 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

- Tratar imediatamente as manifestações neurológicas (*vide Capítulo 26*).
- 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 provocadas pela vacina DTPa, conforme a definição de caso do Capítulo 25, 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. Nesses 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

- Realizar tratamento adequado da reação alérgica presente (*vide Capítulo 26*).
- 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).



### ATENÇÃO:

É necessário seguir rigorosamente o diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças prevenidas pela vacina.

## 7.4 Vacina adsorvida difteria e tétano infantil – DT (dupla bacteriana infantil)

### 7.4.1 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 contraindicação 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 7.5 deste Capítulo.

A incidência e a gravidade das reações adversas causadas pela vacina DT, 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.

### 7.4.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por toxoides diftérico e tetânico, purificados, diluídos em solução salina tamponada e adsorvidos pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter timerosal ( $\leq 200$  ppm) como conservante.



## 7.4.3 Precauções gerais e contraindicações

### 7.4.3.1 Precauções gerais

- Doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não 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), de preferência logo após a aplicação de fatores de coagulação indicados.

### 7.4.3.2 Contraindicações

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

## 7.4.4 Eventos adversos

As definições de casos dos eventos adversos pós-vacinação citados a seguir estão descritas no Capítulo 25.

### 7.4.4.1 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%.

Em geral, as manifestações locais ocorrem nas primeiras 24h e têm 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), por vezes causado pela inoculação subcutânea inadvertida de vacina para aplicação intramuscular, ou séptico (abscesso quente), contendo pus que se formou como consequência de infecção bacteriana secundária.

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

- 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), associada(s) eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal ("surtos").



## CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático (*vide Capítulo 26*).
- Utilizar compressas frias no local de aplicação para alívio da dor e/ou da inflamação.
- Medicamentos analgésicos podem ser empregados para alívio da dor.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

### 7.4.4.2 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, com duração de mais de 24h ou que se inicia após as primeiras 24h 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 48h após a vacina.

#### CONDUTA

- Avaliar clinicamente o caso, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Realizar tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (*vide Capítulo 26*).
- 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.

#### SONOLÊNCIA

Sonolência prolongada pode instalar-se em 43% a 54% dos vacinados, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24h após a vacina.

O prognóstico é bom, não sendo necessária nenhuma conduta especial.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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



## CONDUTA

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

## ANOREXIA

Pode ocorrer em 22% a 26% dos vacinados, geralmente nas primeiras 24h 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.

## VÔMITO

Vômitos ocorrem com frequência variável entre os vacinados (9% a 15%). 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 aproximadamente 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 24h seguintes, procurando descartar outras causas de irritabilidade.
- Realizar tratamento sintomático: analgésico, se necessário.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.



## CHORO PERSISTENTE

Choro persistente, conforme a definição de caso do Capítulo 25, foi descrito em  $<0,6/1.000$  doses aplicadas de vacina DT, prolongando-se por mais de uma hora em 5% a 6% dos vacinados.

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

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar a relação com outras possíveis causas.

### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático: analgésico, se necessário. Observar o caso nas 24h seguintes, procurando descartar outras causas de choro.
- Não há contraindicação para as doses subsequentes.

## EPISÓDIO HIPOTÔNICO-HIPORRESPONSIVO - EHH

O EHH, conforme a definição de caso do Capítulo 25, pode ocorrer eventualmente ( $< 0,4/1.000$  doses aplicadas) nas primeiras 48h (geralmente nas primeiras 6h) que se seguem à aplicação da vacina DTPa.

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

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

### CONDUTA

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

## CONVULSÃO

Convulsão, conforme a definição de caso do Capítulo 25, pode ocorrer eventualmente ( $<0,3/1.000$  doses aplicadas) nas primeiras 72h após a vacinação com DT.

A maioria dos episódios convulsivos é associada à febre, não havendo ocorrência de sequelas em 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

- Tratar apropriadamente a convulsão e realizar acompanhamento neurológico (*vide Capítulo 26*).
- Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.

## MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Encefalopatia aguda ocorre raramente no período pós-vacinação, conforme a definição de caso do Capítulo 25. É muito rara e essa associação causal é controversa.

*The National 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 DT pode aumentar o risco de recorrência da síndrome de Guillain-Barré (SGB) em indivíduos com história progressiva dessa patologia, associada ou não com vacina.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

## CONDUTA

- Tratar imediatamente as manifestações neurológicas (*vide Capítulo 26*).
- Realizar investigação clínica.
- Contraindicam-se doses subsequentes. Em situações de risco, esses indivíduos deverão receber imunização passiva (antitetânica e/ou antidiftérica).
- Realizar avaliação criteriosa do risco-benefício da vacina para pessoas com história progressiva de SGB.

## REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

As reações de hipersensibilidade provocadas pela vacina DT, conforme a definição de caso do Capítulo 25, 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 (vírus, alimentos e medicamentos, por exemplo), sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina. Nesses 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

- Realizar tratamento adequado da reação alérgica presente (*vide Capítulo 26*).
- 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).

## 7.5 Vacina adsorvida difteria e tétano adulto - dT e vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) adulto - dTpa

### 7.5.1 Introdução

A vacina adsorvida difteria e tétano - dT (dupla bacteriana do adulto) 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 a 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, disponibilizou-se para adultos a vacina dTpa (tríplice bacteriana acelular do adulto), que acrescenta o componente pertússis à vacina dT, permitindo que se apliquem doses de reforço com essa vacina. Está indicada no Calendário Nacional de Vacinação para gestantes, puérperas e profissionais de saúde.

### 7.5.2 Descrição dos produtos

#### 7.5.2.1 Vacina dT

Suspensão injetável composta por toxoides diftérico (teor reduzido) e tetânico purificados, adsorvidos pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio e conservante timerosal ( $\leq 200$  ppm).



### 7.5.2.2 Vacina dTpa

Suspensão injetável composta por toxoides diftérico (teor reduzido), tetânico e pertússis (acelular) purificados, podendo conter outros antígenos de *B. pertussis* purificados (hemaglutinina filamentosa, pertactina e/ou fímbrias tipos 2 e 3), sais de alumínio, cloreto de sódio e água para injeção. Contém resíduos de formaldeído, polissorbato 80 e glicina.



#### ATENÇÃO:

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

### 7.5.3 Precauções gerais e contraindicações

#### 7.5.3.1 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. O objetivo dessa medida é não se atribuírem à vacina as manifestações da doença.
- Caso ocorra 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 administrar a dose de reforço.

#### 7.5.3.2 Contraindicações

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

### 7.5.4 Eventos adversos

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, consultar o Capítulo 25.

#### 7.5.4.1 Manifestações locais

As mais frequentes manifestações 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. Manifestações locais mais significativas, tais como edema acentuado, são encontradas em menos de 2% dos vacinados.



Geralmente, essas reações manifestam-se nas primeiras 2h a 8h 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 a vacina foi aplicada, com melhora parcial no quarto dia e desaparecimento da sintomatologia ao final da primeira semana, sem sequelas.

A frequência de manifestações locais pode aumentar com a administração subcutânea (SC) do toxoide, sendo superior à verificada com sua aplicação por via intramuscular. Injeções SC de toxoides contendo adjuvante com alumínio podem induzir o aparecimento de abscessos estéreis no local em que a vacina foi aplicada, sendo raramente 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 manifestações locais: se o título preexistente for elevado, a incidência dessas reações locais é maior.

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático (*vide Capítulo 26*).
- Abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para a administração de doses subsequentes.
- Caso haja 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.

### 7.5.4.2 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 manifestações locais. Quando a associação está presente, essas manifestações 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 (“surtos”).



## CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático (*vide Capítulo 26*).
- Avaliar o caso para afastar patologia concomitante.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

## REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Nos EUA, de 1991 a 1995, foram relatadas 1,6 reação alérgica importante (estridor, broncoespasmo ou anafilaxia) por milhão de dose distribuída de dT.

Pode haver manifestação local intensa compatível com **reação ou fenômeno de Arthus** (hipersensibilidade tipo III). São reações locais muito intensas, particularmente em indivíduos que receberam múltiplas doses dessa vacina.

Essas pessoas possuem níveis de antitoxina sérica mais elevada do que os detectados naquelas que não apresentam reações ou que apresentam apenas reações sistêmicas leves. Admite-se que anticorpos pré-formados estabeleçam 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 4h e 6h, é autolimitada e benigna e evolui bem após alguns dias. Em certos 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, deixando uma úlcera profunda ao caírem.

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

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

## CONDUTA

- Realizar tratamento adequado da anafilaxia (*vide Capítulo 26*).
- 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.

### 7.5.4.3 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 no lado oposto à injeção da vacina e, algumas vezes, pode ser bilateral. Caracteriza-se por 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 *deficit* 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 resulta da irritação química ou ação tóxica da solução injetada, acarretando processo inflamatório e fibrose local; existe, 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, associada 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

- Realizar avaliação por neurologista (*vide Capítulo 26*).
- Realizar avaliação criteriosa do risco-benefício da vacina para pessoas com história pregressa de SGB.

### 7.5.5 Comparação entre eventos adversos associados 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 mil vacinas administradas; a título de comparação, para a vacina DTPa essa taxa é de 13 para cada 100 mil vacinas aplicadas.

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 daquelas situações já previamente descritas com a vacina dT.

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



## 7.6 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

**Quadro 4** – Resumo dos principais eventos adversos – vacina penta (DTP/HepB/ Hib)

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Reações locais	Rubor, calor, dor, endurecimento. Ver definições de casos no Capítulo 25.	De 24h a 48h.	15,3% a 57,3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar reações mais intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	–
Febre baixa a moderada	Idem	Nas primeiras 24h.	4,1% a 58,8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	–
Febre alta	Idem	Nas primeiras 24h.	0,0% a 1,7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não se recomenda antitérmico profilático.</li> </ul>	Avaliar clinicamente, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Sonolência	Idem	Nas primeiras 24h.	28% a 48,8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observar nas 24h seguintes, procurando descartar outras causas.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Avaliar clinicamente, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Anorexia	Idem	Nas primeiras 24h.	2% a 26,5%	Não contraindica doses subsequentes.	–
Irritabilidade	Idem	Nas primeiras 24h.	2,6% a 85,8%	Idem	–
Vômito	Idem	Nas primeiras 24h.	1,7% a 7,8%	Idem	–
Choro persistente	Ver definição de caso no Capítulo 25	Inicia-se entre 2h e 8h, prolongando-se até 48h após a vacina.	0,011,8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar a existência de relação com outras causas.</li> <li>• Tratamento: analgésico, se necessário – ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico, para diagnóstico diferencial.

Continua



Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Apneia	Idem	Nas primeiras 48h.	Ainda não estabelecida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Vacinar prematuros extremos e extremo baixo peso (&lt;31 semanas de gestação e/ou &lt;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.</li> </ul>	-
Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)	Idem	Nas primeiras 48h, principalmente nas primeiras 6h após a vacina.	1/1.500 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento de suporte: ver Capítulo 26.</li> <li>• Continuar esquema com DTP acelular.</li> </ul>	Clínico, para diagnóstico diferencial.
Encefalopatia	Ver definição de caso no Capítulo 25.	Nos primeiros 7 dias.	1/110.000 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento a cargo do neurologista.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes de DTP ou DTPa. Completar o esquema com DT (dupla infantil).</li> </ul>	Exame neurológico, investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Convulsão	Idem	Até 72h, geralmente nas primeiras 12h.	1/5.000 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Continuar esquema com DTP acelular.</li> </ul>	Exame neurológico, investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Anafilaxia	Idem	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas até 72h têm sido descritas.	Extremamente rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica DTP, DT, DTPa, dT, dTpa, HB, Hib.</li> </ul>	-
Reações imunoalérgicas	Idem	Mais de 2h até dias após a aplicação da vacina.	Raras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindicam doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico, para diagnóstico diferencial.

Fonte: Autoria própria.



**Quadro 5 - Resumo dos principais eventos adversos - vacina DTP<sup>a</sup>**

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/ evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Rubor, calor, dor, enduração. Ver definições de casos no Capítulo 25.	De 24h a 48h.	37% a 50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar reações mais intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	-
Febre baixa a moderada	Idem	Nas primeiras 24h.	Até 50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	-
Febre alta	Idem	Nas primeiras 24h.	Rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	Avaliar clinicamente, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Vômito	Idem	Nas primeiras 24h.	1,7% a 7,8%	Não contraindica doses subsequentes.	-
Anorexia	Idem	Nas primeiras 24h.	2% a 26,5%	Não contraindica doses subsequentes.	-
Irritabilidade	Idem	Nas primeiras 24h.	2,6% a 85,8%	Não contraindica doses subsequentes.	-
Sonolência	Ver definição de caso no Capítulo 25.	Nas primeiras 24h.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observar nas 24h seguintes, procurando-se descartar outras causas.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	-
Choro persistente	Idem	Inicia-se entre 2h e 8h, prolongando-se até 48h após a vacina.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar a existência de relação com outras causas</li> <li>• Tratamento: analgésico, se necessário (ver Capítulo 26).</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	-

Continua



Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente Aplicação/ evento	Frequência	Conduta	Exame
Apneia	Idem	Nas primeiras 48h.	Ainda não estabelecida.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Prematuros extremos e extremo baixo peso (&lt;31 semanas de gestação e/ou &lt;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.</li> </ul>	-
Convulsão	Ver definição de caso no Capítulo 25.	Até 72h, geralmente nas primeiras 12h.	1/1.750 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Continuar esquema com DTP acelular (Crie).</li> </ul>	Exame neurológico, investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais
Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)	Idem	Nas primeiras 48h, principalmente nas primeiras 6h após a vacina.	1/1.500 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento de suporte: ver Capítulo 26.</li> <li>• Continuar esquema com DTP acelular.</li> </ul>	Clínico, para diagnóstico diferencial.
Anafilaxia	Idem	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas até 72h têm sido descritas.	Extremamente rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica DTP, DT, DTPa, dT, dTpa.</li> </ul>	-
Reações imunoalérgicas	Idem	Mais de 2h até dias após a aplicação da vacina.	Raras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico, para diagnóstico diferencial.

Fonte: Autoria própria.

\*Frequência descrita em estudos com a vacina DTP utilizada no esquema primário de vacinação. Não se dispõe de estudos específicos sobre a frequência de EAPV quando utilizada a vacina DTP em esquema sequencial com a vacina penta.



**Quadro 6 - Resumo dos principais eventos adversos - vacina DTPa**

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Rubor, calor, dor, endurecimento. Ver definições de casos no Capítulo 25.	De 24h a 48h.	1,2% a 22,9%  Edema extenso: 2% a 3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar reações mais intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	-
Febre baixa a moderada	Idem	Nas primeiras 24h.	Até 30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	-
Febre alta	Idem	Nas primeiras 24h.	<3/1.000 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• Não se recomenda antitérmico profilático.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	Avaliar clinicamente, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Sonolência	Idem	Nas primeiras 24h.	30% a 52,2%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observar nas 24h seguintes, procurando descartar outras causas.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	-
Vômito	Idem	Nas primeiras 24h.	2,5% a 21,6%	Não contraindica doses subsequentes.	-
Anorexia	Idem	Nas primeiras 24h.	Até 27,2%	Não contraindica doses subsequentes	-
Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)	Ver definição de caso no Capítulo 25.	Nas primeiras 48h, principalmente nas primeiras 6h após a vacina.	<0,7/1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento de suporte: ver Capítulo 26.</li> <li>• Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.</li> </ul>	Clínico, para diagnóstico diferencial.

Continua



Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Encefalopatia	Idem	Nos primeiros 7 dias.	Muito rara (associação causal controversa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento a cargo do neurologista.</li> <li>• Contraindica as doses subsequentes de DTP ou DTPa. Completar o esquema com a DT (dupla infantil).</li> </ul>	<p>Exame neurológico e investigação clínica e laboratorial especializadas.</p> <p>Afastar diagnósticos diferenciais.</p>
Convulsão	Idem	Até 72h, quase sempre primeiras 12h.	<0,3/1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento de suporte: ver Capítulo 26.</li> <li>• Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.</li> </ul>	<p>Exame neurológico, investigação clínica e laboratorial especializadas.</p> <p>Afastar diagnósticos diferenciais.</p>
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas até 72h têm sido descritas.	Extremamente rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica DTP, DT, DTPa, dT, dTpa.</li> </ul>	-
Reações imunoalérgicas	Idem	Mais de 2h até dias após a aplicação da vacina.	Raras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico, para diagnóstico diferencial.

Fonte: Autoria própria.



**Quadro 7 - Resumo dos principais eventos adversos - vacina DT**

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Ver definição de caso no Capítulo 25.	De 24h a 48h.	9% a 42% Edema extenso: 4% a 6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar reações mais intensas ou “surtos”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	Avaliar clinicamente, visando descartar outro diagnóstico etiológico
Febre baixa a moderada	Idem	Nas primeiras 24h.	9% a 35%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	
Febre alta	Idem	Nas primeiras 24h.	<2/1.000 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• Não se recomenda antitérmico profilático.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	
Sonolência	Idem	Nas primeiras 24h.	43% a 54%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observar nas 24h seguintes, procurando descartar outras causas.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	
Vômito	Idem	Nas primeiras 24h.	9% a 15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	
Anorexia	Ver definição de caso no Capítulo 25.	Nas primeiras 24h.	22% a 26%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há necessidade de notificar e investigar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	–
Choro persistente	Idem	Inicia-se entre 2h e 8h, prolongando-se até 48h após a vacina.	<0,6/1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar a existência de relação com outras causas.</li> <li>• Tratamento: analgésico, se necessário. Ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Avaliar clinicamente, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)	Idem	Nas primeiras 48h, principalmente nas primeiras 6h após a vacina.	<0,4/1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento de suporte. Ver Capítulo 26.</li> <li>• Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.</li> </ul>	–

Continua



Conclusão

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Encefalopatia	Idem	Nos primeiros 7 dias.	Muito rara (associação causal controversa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento a cargo do neurologista.</li> <li>• Contraindica as doses subsequentes de DTP ou DTPa.</li> <li>• Completar o esquema com a DT (dupla infantil).</li> </ul>	Exame neurológico, investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Convulsão	Ver definição caso no Capítulo 25.	Até 72h, quase sempre primeiras 12h.	<0,3/1.000 doses aplicadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento de suporte. Ver Capítulo 26.</li> <li>• Manter esquema, com próximas doses aplicadas sob supervisão.</li> </ul>	Exame neurológico, investigação clínica e laboratorial especializadas. Afastar diagnósticos diferenciais.
Síndrome de Guillain-Barré (SGB)	Idem	Até 6 semanas.	Extremamente rara; associação discutível.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento especializado.</li> <li>• Avaliação criteriosa do risco-benefício para doses subsequentes.</li> </ul>	Investigação clínica e laboratorial especializada.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas até 72h têm sido descritas.	Extremamente rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> <li>• Usar imunização passiva em situações de risco.</li> </ul>	-

Fonte: Autoria própria.



**Quadro 8 - Resumo dos principais eventos adversos - vacinas dT e dTpa**

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/ evento	Frequência	Conduta	Exame
Dor	Ver definição de caso no Capítulo 25.	2h a 8h, 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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar reações mais intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	Avaliar clinicamente, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Edema e eritema	Ver definição de caso no Capítulo 25.		25% a 30% dos receptores de doses de reforço.		
Edema acentuado (reação de hipersensibilidade tipo III)	Ver definição de caso no Capítulo 25.	2h a 8h, com involução após alguns dias.	2% dos receptores de doses de reforço.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	
Nódulos subcutâneos	Ver definição de caso no Capítulo 25.	1º ou 2º dia após a vacinação, resolvendo-se em semanas a meses.	Baixa	Observar e acompanhar.	
Abscesso quente	Ver definição de caso no Capítulo 25.	1º ou 2º dia após a vacinação.	Baixa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e considerar o uso de antimicrobiano sistêmico para processo infeccioso agudo. Ver Capítulo 26.</li> </ul>	
Neuropatia do plexo braquial	Ver definição de caso no Capítulo 25.	2 a 28 dias após vacina contendo o toxoide tetânico.	0,5 – 1:100.000 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e tratar.</li> <li>• Não contraindica dose subsequente.</li> </ul>	

Continua



Conclusão

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/ evento	Frequência	Conduta	Exame
Febre	Ver definição de caso no Capítulo 25.	Em geral, <39oC.	0,5% a 7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar reações mais intensas ou "surto".</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	Avaliar clinicamente, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
Cefaleia, irritabilidade, sonolência, perda do apetite, vômitos e linfonodomegalia	Ver definição de caso no Capítulo 25.	Nas primeiras 24h a 48h.	Baixa	–	
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas até 72h têm sido descritas.	Muito baixa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar. Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes tanto da dT quanto da dTpa.</li> </ul>	Exame neurológico, investigação clínica e laboratorial especializada. Afastar diagnósticos diferenciais.
Síndrome de Guillain-Barré	Ver definição de caso no Capítulo 25.	Dentro de 6 semanas após vacina contendo o toxoide tetânico.	Muito baixa	Notificar, investigar e tratar. Solicitar avaliação por neurologista.	

Fonte: Autoria própria





## CAPÍTULO 8

# Vacina adsorvida hepatite A (inativada) - HepA

### 8.1 Introdução

A vacina hepatite A faz parte do calendário básico de vacinas para crianças desde 2014. Está ainda disponível nos Cries para populações especiais vulneráveis. A vacina é inativada, muito eficaz e de baixa reatogenicidade.

### 8.2 Descrição do produto

Suspensão injetável (apresentação adulta e pediátrica) composta por antígeno do vírus da hepatite A. Contém sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo, borato de sódio, cloreto de sódio e água para injetáveis.

### 8.3 Precauções gerais e contraindicações

#### 8.3.1 Precauções

Não existem estudos suficientes para garantir a segurança dessa vacina na gestação. Em tal situação, avaliar a relação risco-benefício.

#### 8.3.2 Contraindicações

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

### 8.4 Eventos adversos

#### 8.4.1 Manifestações locais

As reações locais são em geral leves e transitórias, ocorrendo em 21% das crianças e 56% dos adultos. Os eventos adversos mais comuns são reações locais como dor, vermelhidão e, menos comumente, endureção.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático ou segundo indicado para o caso. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

## 8.4.2 Manifestações sistêmicas

Reações sistêmicas foram relatadas em menos de 5% dos vacinados. Nenhum evento adverso grave foi atribuído à vacina hepatite A.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos com manifestações intensas.

### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático ou segundo indicado para o caso. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

## 8.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

Quadro 9 – Resumo dos principais eventos adversos – vacina HepA

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Dor, vermelhidão, enduração	Sinais inflamatórios locais que regridem geralmente nas primeiras 24h após aplicação da vacina.	Nas primeiras 48h.	21% das crianças vacinadas.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ver Capítulo 26.</li><li>• Não contraindica doses subsequentes.</li></ul>	–
Sistêmico	Fadiga, febre, diarreia e vômitos.	Idem	<5% dos vacinados	Observação ou tratamento sintomático.	–
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas até 72h têm sido descritas.	Muito rara	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ver Capítulo 26.</li><li>• Contraindica doses subsequentes.</li></ul>	–

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 9

# Vacina BCG

### 9.1 Introdução

O Bacilo de Calmette e Guérin (BCG), utilizado há várias décadas, constitui uma das principais estratégias da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o controle da mortalidade por formas graves da infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* em países onde 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 *Mycobacterium leprae*.

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

### 9.2 Descrição do produto

Pó liofilizado injetável de Bacilo Calmette-Guérin, acompanhado de diluente solução fisiológica cloreto de sódio a 0,9%.

No Brasil, foi utilizada exclusivamente a cepa BCG Moreau-Rio de Janeiro até 2018. Tal cepa é considerada de alta virulência residual (multiplicação e sobrevivência no indivíduo vacinado) e elevado poder protetor, ocasionando poucas reações indesejáveis. É preparada a partir de bacilos vivos atenuados de cepa de *Mycobacterium bovis* e contém glutamato de sódio como estabilizante. Deve ser administrada na dose de 0,1 mL por via intradérmica, independentemente da idade. É composta de ampola contendo 40 mg de BCG liofilizado (n.º de bacilos vivos superior a  $2,0 \times 10^6$  unidades formadoras de colônia - UFC/mg de BCG).

Em 2018, também se disponibilizou no Brasil a vacina BCG produzida pelo Serum Institute of India, a partir da cepa BCG Moscow 361-I. Essa vacina também contém glutamato de sódio como estabilizante. Cada 0,1 mL contém entre  $2 \times 10^5$  a  $8 \times 10^5$  UFC. Deve ser reconstituída com solução de cloreto de sódio fornecida pelo fabricante, após o que deve ser armazenada na ausência de luz entre 2°C e 8°C por período não superior a 6h. É administrada por via intradérmica na dose de 0,05 mL em crianças até 1 ano de idade, e de 0,1 mL naquelas acima de 12 meses de idade.

## 9.3 Precauções gerais e contraindicações

### 9.3.1 Precauções gerais

A vacina deverá ser adiada nos seguintes casos:

- Recém-nascidos com menos de 2.000 g, até que atinjam esse peso.
- Pacientes em uso de outras terapias imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, entre outros).
- Até três meses após o tratamento com imunodepressores, imunomoduladores ou corticosteroides em dose elevada.

#### CONTRAINDICAÇÕES

- Portadores de imunodeficiência primária ou adquirida.
- Pacientes acometidos por 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.
- Recém-nascidos de mães que utilizaram durante os dois últimos trimestres da gestação drogas imunomoduladoras que atravessam a barreira placentária, tais como dispostos no Quadro 10. As drogas descritas são aquelas para as quais há mais dados publicados em literatura.
- Gestantes.



#### **ATENÇÃO:**

Para mais informações sobre vacinação em pessoas imunodeprimidas, consultar o Capítulo 6.



**Quadro 10 – Vacina BCG em recém-nascidos de mães que utilizaram durante os dois últimos trimestres da gestação ou durante o aleitamento materno drogas imunomoduladoras e imunossupressoras**

Tipo de medicação	Uso pela mãe durante a gestação	Uso pela mãe durante o aleitamento	Eventos adversos relacionados
Anti-TNF (adalimumabe, infliximabe, etanercepte, entre outros)	Contraíndicadas vacinas vivas por 6 a 12 meses, a contar da última dose de medicação durante a gestação.	SEM contraíndicação	Disseminação da BCG (1 caso) e evento adverso locorregional (3/15 casos: 20%) em crianças expostas intraútero.
Anti-CD20 (Rituximab®)	Contraíndicadas vacinas vivas por 12 meses a contar da última dose de medicação durante a gestação.	A princípio, sem contraíndicações, mas dados de literatura são escassos.	Baixos níveis de anticorpos para difteria após a vacinação em um estudo em crianças expostas intraútero.
Associação de azatioprina, inibidores de calcineurina (tacrolimus ou ciclosporina) e prednisona (pacientes transplantadas de rim)	SEM contraíndicação	SEM contraíndicação	Nenhum

Fonte: Autoria própria.

## 9.4 Evolução habitual 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, na inserção inferior do músculo deltoide do braço direito. A lesão vacinal evolui da seguinte forma:

- Da 1ª à 2ª semana: mácula avermelhada, com endureção de 5 mm a 15 mm de diâmetro.
- Da 3ª à 4ª semana: pústula que se forma com o amolecimento do centro da lesão, seguida pelo aparecimento de crosta.
- Da 4ª à 5ª semana: úlcera com 4 mm a 10 mm de diâmetro.
- Da 6ª à 12ª semana: cicatriz com 4 mm a 7 mm de diâmetro.

O tempo habitual da evolução da 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 aplicada em indivíduos anteriormente infectados, quer por infecção natural, quer pela vacinação, a 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 locais, resultando em uma taxa de 1/2.845 vacinados, ou 0,35/1.000 vacinados.

Estima-se que aproximadamente 10% dos vacinados não desenvolvam cicatriz após a BCG. Segundo documento recente da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018), a ausência de uma cicatriz de BCG após a vacinação não é indicativa de ausência de proteção e nem constitui indicação de revacinação, mesmo se não houver formação de endurecimento quando realizada a prova tuberculínica.

## 9.5 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.



### ATENÇÃO:

Os eventos adversos descritos neste Manual se baseiam fundamentalmente na experiência brasileira com a cepa Moreau-Rio de Janeiro. A utilização recente de novas cepas no Brasil pode levar a quadros diferentes dos anteriormente relatados, razão pela qual a identificação da cepa associada ao evento adverso deve constar obrigatoriamente da notificação.

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, consultar o Capítulo 25.

As complicações podem ser classificadas da seguinte forma:

### 9.5.1 Manifestações 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 quelóide.
- h. Reação lupóide.



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 associados à imunodeficiência e podem, em alguns casos, decorrer de técnica incorreta de administração da vacina. Resolvem-se, na grande maioria das vezes, com a instituição das condutas e dos tratamentos propostos nos quadros 11 e 12.



#### **ATENÇÃO:**

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

Há, entretanto, algumas situações entre os eventos adversos locorregionais que merecem atenção e uma conduta individualizada. São elas:

- Ausência de resposta à medicação com isoniazida após um período de três a quatro meses.
- Recidiva da lesão do evento adverso após a suspensão da isoniazida.
- Localização pouco usual de lesão do tipo nodular, que pode sugerir diagnóstico diferente de linfadenopatia (lipoma, por exemplo).
- Aparecimento de linfadenopatia em outras cadeias ganglionares.
- Sinais de possível disseminação sistêmica da vacina: presença de febre persistente, hepatoesplenomegalia, acometimento pulmonar, falta de ganho de peso e presença de infecções prévias ou concomitantes ao quadro de evento adverso à BCG.

### **9.5.2 Lesões resultantes de disseminação**

São lesões que ultrapassam a topografia locorregional, 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.



#### **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 a uma investigação criteriosa, visando afastar outros diagnósticos, inclusive tuberculose ganglionar.



## 9.6 Reativação da BCG

Trata-se de situações 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. Esse 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 associadas à reativação da BCG, destacam-se:

- Infecção pelo HIV (tanto em fases avançadas, com comprometimento imunológico importante, quanto na situação de reconstituição imune pós-introdução de terapia antirretroviral combinada).
- Pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas.
- Uso de medicação imunossupressora pós-transplante de órgãos sólidos.
- Parte das manifestações da doença de Kawasaki.
- Pós-infecções virais leves.
- Pós-vacinação.

### CONDUTA

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

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 o 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.

Em pacientes sem comprometimento extenso do sistema imune e cuja reativação não se resolve espontaneamente em alguns dias, pode-se iniciar isoniazida e observar a resposta.

Já na presença desse evento adverso em um paciente vivendo com HIV e naqueles transplantados de células-tronco hematopoiéticas e de órgãos sólidos, deve-se instituir medicação específica para a cepa do BCG. Naqueles com comprometimento imunológico importante no momento do diagnóstico, recomenda-se a associação de drogas, como no tratamento de casos de disseminação do BCG.

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

Nas situações de contato acidental com a vacina BCG na mucosa ocular, recomenda-se, como precaução, 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 limpar o local com água ou soro fisiológico e 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.

## **9.8 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 multiplicação do agente vacinal, habitualmente de intensidade reduzida e controlada pelo sistema imunológico do indivíduo vacinado. Ela é fundamental para que haja 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 a replicação do agente vacinal pode levar à persistência dessa multiplicação, com eventual disseminação dele.

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

Dessa forma, na suspeita de 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 dihidrorodamina (DHR).
5. Avaliação do eixo interleucina 12/23-interferon-gama (disponível somente em alguns laboratórios de pesquisa).
6. A depender 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.



## 9.9 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

**Quadro 11** – Resumo dos principais eventos adversos – vacina BCG (lesões locais e regionais)

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Úlcera com diâmetro maior que 1 cm	Úlcera grande e profunda que aparece no local da aplicação e que não evolui para cicatrização após 12 semanas.	Ocorre com mais frequência nos primeiros 6 meses.	1/2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar. No caso da não cicatrização: isoniazida 10 mg/kg/dia (dose máxima: 400 mg), até a regressão completa da lesão.</li> <li>• Manter acompanhamento até 3 meses da suspensão da isoniazida.</li> <li>• Garantir limpeza local. Evitar medicamentos tópicos.</li> </ul>	-
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 3 meses.	1/2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar. Isoniazida 10 mg/kg/dia (dose máxima: 400 mg/dia), até a regressão completa da lesão.</li> <li>• Manter acompanhamento até 3 meses da suspensão da isoniazida.</li> </ul>	-
Abscessos subcutâneos quentes	São quentes, vermelhos e dolorosos. Em torno do local da aplicação podem aparecer sinais de flutuação e fistulização. Nesse caso, houve contaminação por germes piogênicos.	Podem ocorrer precocemente, até o 15º dia.	1/2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Considerar o uso de antimicrobiano sistêmico para processo infeccioso agudo e inespecífico de pele.</li> </ul>	-
Granulomas	Lesões de aspecto verrucoso que aparecem durante a evolução da cicatriz da BCG.	Nos primeiros 3 meses.	Não conhecida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar. No caso da não cicatrização: isoniazida 10 mg/kg/dia (dose máxima: 400 mg), até a regressão completa da lesão.</li> <li>• Manter acompanhamento até 3 meses da suspensão da isoniazida.</li> </ul>	-

Continua



Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Linfadenopatia regional não supurada	Linfonodos hipertrofiados com mais de 3 cm sem evidência de supuração (flutuação e/ou fistulização).	Em geral, nos primeiros 3 meses.	1/2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e acompanhar.</li> <li>• Orientar retorno, pois pode ocorrer supuração.</li> <li>• Não puncionar e não administrar isoniazida.</li> </ul>	-
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 primeiros 3 meses.	1/2.500 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar. Esses gânglios não devem ser incisados; não fazer exêrese. Isoniazida 10 mg/kg/dia (dose máxima: 400 mg/dia), até o desaparecimento da supuração e diminuição significativa do tamanho do gânglio.</li> <li>• Manter acompanhamento até 3 meses da suspensão da isoniazida.</li> </ul>	-
Reação queiloide	Trata-se de processo de cicatrização anormal, independentemente da presença de bacilos vacinais no local.	Após a cicatrização	Não conhecida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conduta expectante. Se necessário, indicar avaliação com especialista.</li> </ul>	-
Reação lupoides	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"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Esquema tríplice com isoniazida 10 mg/kg/dia, rifampicina 10 mg/kg/dia, etambutol 25 mg/kg/dia, por 2 meses, seguido de isoniazida 10 mg/kg/dia e rifampicina 10 mg/kg/dia, por 4 meses.</li> </ul>	Biópsia de fragmentos de pele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame bacteriológico*</li> <li>• Exame histopatológico.</li> </ul>

Fonte: Autoria própria.

\*Exame bacteriológico: baciloscopia, cultura, tipificação e antibiograma.



**Quadro 12** - Resumo dos principais eventos adversos - vacina BCG (lesões resultantes de disseminação)

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Pele	Semelhantes aos da tuberculose cutânea.	Varia de 3 meses a 30 anos.	1/640.000 vacinados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Esquema tríplice com isoniazida 10 mg/kg/dia, rifampicina 10 mg/kg/dia, etambutol 25 mg/kg/dia, por 2 meses, seguido de isoniazida 10 mg/kg/dia e rifampicina 10 mg/kg/dia, por 4 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia de fragmentos de pele<sup>b</sup>.</li> <li>• Hemocultura e/ou mielocultura<sup>c</sup>.</li> <li>• Avaliação imunológica do paciente.</li> </ul>
Osteoarticulares	Lesões de osso ou articulações que ao raio-x se descrevem como lesão lacunar limitada ou cavidade grande, com ou sem reação periostal. Geralmente, acometem membros inferiores, comprometendo metáfise ou epífise. Os sinais e os sintomas mais frequentes 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 vacinados (osteoarticulares e órgãos do tórax, abdome e linfonodos).	Idem	Idem
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).	Idem	Idem
Lesões generalizadas, acometendo mais de um órgão	Podem causar febre persistente, hepatomegalia esplenomegalia e linfadenite múltipla. Pode ou não haver lesão locorregional associada.	Em geral, no decorrer do primeiro ano.	1/530.000 vacinados	Idem Obs.: o esquema acima deve ser prescrito por um período mínimo de 6 meses <sup>d</sup> .	Idem

Fonte: Autoria própria.

aO tratamento de evento adverso à 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.

<sup>b</sup>Exame bacteriológico: baciloscopia, cultura, tipificação, avaliação de sensibilidade a drogas e exame histopatológico.

<sup>c</sup>Exame bacteriológico: baciloscopia, cultura, tipificação e avaliação de sensibilidade a drogas. Quando possível, realizar cultura automatizada (Bac-Tec).



#### OBSERVAÇÕES:

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 positivas para o 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 à pirazinamida. A cepa Moreau-Rio de Janeiro é sensível à isoniazida.





## CAPÍTULO 10

# Vacina cólera (inativada)

### 10.1 Introdução

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

A vacinação é indicada para pessoas que visitarão ou permanecerão em áreas com epidemia instalada ou prevista de cólera. É recomendada, ainda, para militares em situações excepcionais como em campos de refugiados.

A vacinação contra cólera não é obrigatória em nenhum país.

Atualmente, estão disponíveis três vacinas contra cólera, todas orais, duas não vivas e uma viva. O quadro seguinte mostra as características dessas vacinas, no qual WC significa *whole cell* (células inteiras), não viva; rCTB, componente B da toxina de cólera recombinante; e CVD103-HgR, vacina viva com detoxificação genética da toxina de cólera. No restante do capítulo, somente nos referiremos às duas vacinas pré-qualificadas pela OMS: WC-rCTB e WC reformulada.

**Quadro 13** - Tipos de vacinas cólera

Característica	WC-rCTB	CVD103-HgR	WC reformulada
Nome comercial	Dukoral®	Vaxchora®	mORCVAX®, Shanchol®, Euvichol®
Tipo de vacina/ composição	Células inteiras não vivas de <i>Vibrio cholerae</i> 1 (Inaba e Ogawa, clássica e El Tor) mais subunidade B da toxina de cólera recombinante (monovalente).	Viva, atenuada, <i>Vibrio cholerae</i> 1 clássica cepa Inaba 596B (monovalente).	Células inteiras não vivas de <i>Vibrio cholerae</i> 1 (Inaba e Ogawa, clássica e El Tor), e 0139 (bivalente).
Esquema	2 doses com intervalo de 7 a 14 dias (3 doses para crianças de 2 a 5 anos).	1 dose	2 doses com intervalo de pelo menos 14 dias.
Idades para vacinação	≥2 anos	18 a 64 anos	≥2 anos ou ≥1 ano, de acordo com cada bula
Duração da proteção	2 anos (6 meses para crianças de 2 a 5 anos).	3 meses (para voluntários norte-americanos)	Pelo menos 5 anos
Reforços	A cada 2 anos (cada seis meses para crianças de 2 a 5 anos).	Desconhecido	A cada 3 a 5 anos

Continua

Conclusão

Característica	WC-rCTB	CVD103-HgR	WC reformulada
Necessidade de solução tampão oral	Sim	Sim	Não
Temperatura de armazenamento	2°C a 8°C	-25°C a -15°C	2°C a 8°C
Prazo de validade	3 anos	18 meses	2 anos
Aceitação internacional	Pré-qualificada pela OMS	Não é pré-qualificada pela OMS	Pré-qualificada pela OMS

Fonte: Modificado de Clemens *et al.*, 2018.

Legenda: WC = *whole cell* (células inteiras), não viva; rCTB = componente B da toxina de cólera recombinante; CVD103-HgR = vacina viva com detoxificação genética da toxina de cólera.

## 10.2 Descrição dos produtos

### Quadro 14 - Composição da vacina Dukoral®

<i>V. cholerae</i> 1 cepa Inaba clássica, inativada pelo calor	ca. 2,5 x 10 <sup>10</sup> vibriões
<i>V. cholerae</i> 1 cepa Inaba El Tor, inativada pela formalina	ca. 2,5 x 10 <sup>10</sup> vibriões
<i>V. cholerae</i> 1 cepa Ogawa clássica, inativada pelo calor	ca. 2,5 x 10 <sup>10</sup> vibriões
<i>V. cholerae</i> 1 cepa Ogawa clássica, inativada pela formalina	ca. 2,5 x 10 <sup>10</sup> vibriões
Subunidade B da toxina de cólera recombinante (rCTB)	1 mg
Fosfato di-hidrogenado de sódio	-
Fosfato hidrogenado dissódico	-
Cloreto de sódio	-
Água para injeção	Para 3 mL

Fonte: Bula dos produtos segundo os fabricantes.

Cada *sachet* (5,6 g) de carbonato hidrogenado de sódio é formulado para conter os seguintes componentes:

Componente	Quantidade (por sachet)
Carbonato hidrogenado de sódio	3.600 mg
Ácido cítrico	1.450 mg
Carbonato de sódio	400 mg
Sacarina sódica	30,0 mg
Citrato de sódio	6,0 mg
Sabor framboesa	70,0 mg

Fonte: Bula do produto segundo os fabricantes.



## Quadro 15 – Composição da vacina Shanchol®

Ingredientes ativos	Quantidade
<i>V. cholerae</i> 01 Inaba El Tor cepa Phil 6973, inativada pelo formaldeído	600 unidades Elisa (EU) de lipolissacarídeo (LPS)
<i>V. cholerae</i> 01 Ogawa cepa clássica Cairo 50, inativada pelo calor	300 EU de LPS
<i>V. cholerae</i> 01 Ogawa cepa clássica Cairo 50, inativada pelo formaldeído	300 EU de LPS
<i>V. cholerae</i> 01 Ogawa cepa clássica Cairo 48, inativada pelo calor	300 EU de LPS
<i>V. cholerae</i> cepa 0139 4260B, inativada pelo formaldeído	600 EU de LPS
Excipientes	
Thiomersal I. P.	Não mais que 0,02% (p/v)
Tampão	q.s. para 1,5 mL

Fonte: Bula do produto segundo os fabricantes.



### ATENÇÃO:

Como há mais de um produtor, recomendamos consultar a bula para orientação sobre a preparação para uso da vacina.

## 10.3 Precauções gerais e contraindicações

Pessoas alérgicas a algum dos componentes da vacina. Pessoas com doença aguda, inclusive gastrointestinal. Infecções respiratórias leves não a contraindicam.

## 10.4 Eventos adversos

**WC-rCTB:** em estudos clínicos, a vacina mostrou ser segura, inclusive na gravidez e em pessoas vivendo com HIV ou imunocomprometidas. Em ensaios clínicos envolvendo aproximadamente 240 mil participantes, os eventos adversos foram semelhantes em vacinados e não vacinados, constituindo principalmente desconforto abdominal leve, dor abdominal ou diarreia, atribuídos à solução tampão administrada a ambos os grupos, vacinados e não vacinados.

**WC reformulada:** grandes ensaios clínicos não relataram diferenças nas taxas de eventos adversos entre grupos vacinados e não vacinados. Não há dados específicos demonstrando segurança na gestação, em nutrízes e em pessoas vivendo com HIV, mas, sendo vacina não viva, é de se esperar que tenha perfil semelhante à vacina WC-rCTB nessas situações.



## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

## CONDUTA

Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.

## 10.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

**Quadro 16** – Resumo dos principais eventos adversos – vacina cólera

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Sistêmicos	Dor abdominal, diarreia, vômitos e náuseas, febre.	48h	–	Observação ou tratamento sintomático	–
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos se manifesta na primeira hora podendo ocorrer até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas até 72h têm sido descritas.	Muito rara	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ver Capítulo 26.</li><li>• Contraindica doses subsequentes.</li></ul>	–

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 11

# Vacina febre amarela (atenuada) - VFA

### 11.1 Introdução

A febre amarela no Brasil tem apresentado padrão epizootico-epidêmico, manifestando-se como uma doença reemergente em novas zonas do território brasileiro, fora da área classicamente considerada endêmica (Região Amazônica, Região Centro-Oeste e estado do Maranhão). Nas últimas décadas, observou-se uma expansão da circulação viral no País. A epidemia de 2016/2017 atingiu São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro. Também foram confirmados casos em estados das regiões Norte e Centro-Oeste, assim como epizootias na Região Nordeste. A disseminação rápida da epidemia levou à decisão de expandir a vacinação de rotina para todo o País.

A vacina febre amarela (VFA) é altamente imunogênica (confere imunidade em 95% a 99% dos adultos vacinados, e em cerca de 90% das crianças pequenas) e tem sido utilizada para a prevenção da doença desde 1937. Em humanos, a melhor evidência da eficácia vacinal baseia-se no acompanhamento da situação epidemiológica, que demonstra a redução na incidência de casos após a aplicação da vacina.

A VFA é reconhecidamente uma das vacinas mais eficazes, com baixa reatogenicidade para eventos comuns; entretanto, eventos adversos graves e até fatais têm sido notificados.

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 administrada anteriormente. É reconhecido que as 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 de imunização (programáticos).

### 11.2 Descrição do produto

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

## 11.3 Precauções gerais e contraindicações

### 11.3.1 Precauções gerais

- Nos casos de doenças agudas febris, moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro clínico, com o intuito de não atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Para crianças menores de 13 anos, vivendo com HIV, assintomáticas e com alteração imunológica ausente, indicar a vacinação. Para crianças menores de 13 anos vivendo com HIV, assintomáticas e com alteração imunológica moderada, oferecer a vacinação. Em adolescentes e adultos vivendo com HIV, com CD4 >350 céls/mm<sup>3</sup> (≥20% de linfócitos CD4), indicar a vacinação. De 200-350 céls/mm<sup>3</sup> (15% a 19% de linfócitos CD4), oferecer a vacinação, avaliando parâmetros clínicos e risco epidemiológico. Para mais detalhes, consultar o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie)*.
- Em gestantes, a administração da vacina deve ser analisada caso a caso na vigência de surtos.
- Em nutrízes ou lactantes amamentando crianças abaixo de 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 à 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 mantê-lo 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 dez 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.
- Crianças de 6 a 8 meses de idade.
- A administração da VFA em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico ou com outras doenças de etiologia potencialmente autoimune deve ser avaliada caso a caso, pois há indicações de maior risco de eventos adversos nesse grupo.
- Pacientes com histórico pessoal de doença neurológica de natureza desmielinizante (SGB, Adem e esclerose múltipla): avaliar caso a caso anteriormente à vacinação.
- 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.
- História de evento adverso grave após a vacina de febre amarela em familiares próximos (pais, irmãos, filhos): avaliar caso a caso anteriormente à vacinação, pois há indicações de maior risco de eventos adversos nesse grupo.
- Indivíduos com história de manifestações alérgicas (exantema, urticaria, broncoespasmo) são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina, devem ser vacinados sob observação em unidade de saúde com condições de atendimento de urgência/emergência.



### 11.3.2 Contraindicações

- Crianças menores de 6 meses de idade.
- Pacientes com imunossupressão de qualquer natureza.
- Crianças menores de 13 anos vivendo com HIV com alteração imunológica grave. Para detalhes, consultar o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie)*.
- Adultos vivendo com HIV com CD4 <200 céls/mm<sup>3</sup> (<15% de linfócitos CD4). Para detalhes, consultar o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie)*.
- Pacientes em tratamento com drogas imunossupressoras (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia).
- Pacientes em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (infiximabe, etarnecepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustequinumabe, canaquinumabe, tocilizumabe, rituximabe e inibidores de CCR5, como maraviroque).
- Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos.
- Pacientes com imunodeficiência primária.
- Pacientes com neoplasia maligna.
- Indivíduos com história de reação anafilática comprovada e relacionada como reação a qualquer um dos componentes da vacina.
- Pacientes com história pregressa de doenças do timo (*miastenia gravis*, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).
- Pacientes portadores de doença falciforme em uso de hidroxiureia e contagem de neutrófilos menor de 1.500 céls/mm<sup>3</sup>.

### 11.4 Eventos adversos

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

Para conhecimento das definições de casos, consultar o Capítulo 25.

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



## CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático ou específico, segundo indicação do caso.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

### 11.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais como 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 primovacinados 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

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

## CONDUTA

- Administrar medicamentos sintomáticos e manter observação.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

## 11.5 Eventos adversos graves e VFA – EAG-VFA

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

No Brasil, no período de 2000 a 2015, a incidência de EAG relacionados à vacina febre amarela foi de 0,3 caso por 100 mil doses administradas.

### 11.5.1 Reações de hipersensibilidade associadas à vacina febre amarela

Anafilaxia e manifestações alérgicas (exantema, urticaria, broncoespasmo) são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina.

De acordo com o CDC, a taxa de anafilaxia notificada nos Estados Unidos é de 1,3 caso por 100 mil doses administradas.

No Brasil, em estudos de pós-comercialização, a taxa de anafilaxia foi de 0,09 caso por 100 mil doses administradas, para o período de 2000 a 2015.



## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

## CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático (*vide Capítulo 26*).
- Há contraindicação para doses subsequentes.
- Em situações de risco elevado para febre amarela, as pessoas com história de hipersensibilidade grave e comprovada ao ovo de galinha e seus derivados devem receber a VFA em serviços capacitados para o atendimento de reações de hipersensibilidade aguda.

### 11.5.2 Doença neurológica aguda associada à vacina febre amarela - DNA-VFA

A doença neurológica (DNA) associada à VFA surge geralmente de uma a quatro semanas após a aplicação (com variação de 2 a 56 dias) e, em geral, tem bom prognóstico. Cefaleia intensa e prolongada é sintoma frequente e pode ocorrer na fase inicial após a vacinação, sendo ainda 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 são causadas pela invasão do vírus vacinal no sistema nervoso central ou, mais raramente, 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 invasivas causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doença neurotrópica, podendo acometer o encéfalo e as meninges e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. Como a distinção entre meningite e encefalite nem sempre é clara, utiliza-se em geral o termo meningoencefalite. As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite disseminada aguda (Adem) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB). Alguns casos têm características invasivas e desmielinizantes.

Nos Estados Unidos, a incidência de DNA-VFA é de 0,8/100.000 doses administradas, sendo mais elevada em pessoas de  $\geq 60$  anos de idade (2,2/100.000 doses).

Em estudo realizado no Brasil, a frequência de doença neurotrópica (meningoencefalite), no período de 2007 a 2012, foi de 0,17/100.000 doses administradas, e de doença neurológica autoimune, 0,03/100.000 doses, com total de 0,20/100.000 doses. No Rio Grande do Sul, no mesmo período, a incidência de doença neurotrópica foi de 0,86/100.000 doses, e de doença neurológica autoimune, 0,08/100.000 doses, com total de 0,94/100.000 doses. Em 2009, no mesmo estado, com uma vigilância intensificada, a incidência de DNA-VFA foi de 1,08/100.000 doses. O grupo etário de maior incidência foi o de 5 a 9 anos, com tendência declinante nos grupos etários abaixo de 5 anos e acima de 9 anos.

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. Esses sinais/sintomas podem não ser percebidos em crianças pequenas. 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 suspeitos, prováveis e confirmados, de acordo com critérios específicos (pág. 149).

### 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 deve ser a mesma realizada entre os pacientes que apresentem semelhantes condições clínicas não relacionadas à VFA.
- Há contra-indicação para doses subsequentes.

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

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

É um quadro grave que pode levar à falência de vários órgãos, com alta letalidade, e a doença é resultante da replicação e disseminação descontrolada do vírus 17D ou 17DD, demonstrada por estudos virológicos em amostras de necropsia dos pacientes vacinados, associada à tempestade de citocinas.

A presença do vírus ou de partículas virais em tecidos é detectada usando técnicas de isolamento viral, reação de cadeia de polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) e imuno-histoquímica (IH). A cepa vacinal pode ser identificada no sangue, por cultura viral ou amplificação do RNA viral, mediante a RT-PCR. A viremia ocorre, normalmente, após a primeira dose da vacina, não se repetindo nas doses subsequentes (reforço) e, segundo demonstrado em estudo, acontece geralmente nos primeiros dois a sete dias após a vacinação. O pico da viremia é inferior a 1.000 PFU/mL (3 Log<sub>10</sub> PFU/mL), com base no isolamento viral (cultura). Entretanto, esse estudo foi realizado *in vitro* e, no mundo real, não é possível utilizar os resultados de RT-PCR convertidos em PFU/mL para fins de definição de doença viscerotrópica utilizando o mesmo critério do isolamento viral em PFU/mL. O RT-PCR não garante a medição de vírus vivos; podem ser vírus mortos ou fragmentos de vírus. Daí a importância do isolamento viral para o diagnóstico de doença viscerotrópica. Esses dados se constituem em importante instrumento para estabelecer os níveis de certeza de causalidade entre a vacina e a doença viscerotrópica.



O quadro histológico e o imuno-histoquímico são semelhantes ao dos casos da doença causada pelo vírus selvagem. A presença de corpúsculos de Councilman e de necrose média zonal 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 (por exemplo, residir em áreas epidêmicas ou endêmicas de febre amarela ou ter história de deslocamento para essas áreas dez dias antes do início dos sintomas).

Estudos complementares não demonstraram mutação significativa no genoma viral nem viscerotropismo por inoculação em modelos animais. Nos estudos realizados até o momento, a imunidade adquirida está preservada. A presença ou ausência de anticorpos específicos para o vírus da febre amarela (neutralizantes, IgM ou IgG), não tem correlação ou valor preditivo para determinar causalidade entre a vacina febre amarela e o caso de DVA. Os dados atuais apontam para alguma deficiência na imunidade inata.

Segundo Staples *et al.* (2017), até fevereiro de 2017, pelo menos 100 casos de doença viscerotrópica foram relatados no mundo após administração de vacina de febre amarela de vários produtores, e nenhum foi relatado após revacinação. Nos Estados Unidos, a incidência de DVA-VFA é de 0,25 a 0,4 caso por 100.000 doses.

No Brasil, no período de 2007 a 2012, houve 21 casos de doença viscerotrópica relacionada à vacina febre amarela (DVA-VFA), com taxa de 0,04 caso 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 caso por 100 mil doses aplicadas e, no Rio Grande do Sul, a frequência observada foi de 0,11 por 100 mil doses aplicadas.

O intervalo entre a vacinação e o início dos sintomas é de três a quatro dias, variando de 1 a 18 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.

A letalidade é alta; mesmo nos Estados Unidos é de aproximadamente 50%. O tempo para o óbito é em geral de 11 dias, com variação de 8 a 30 dias.

O tratamento para a DVA-VFA é de suporte, com prioridade para prevenção e tratamento do choque. Não existe terapia específica.

Os casos de DVA-VFA são classificados, segundo os níveis de certeza, em: suspeitos, prováveis e confirmados de acordo com critérios específicos.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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



- Investigar todos os casos suspeitos: pessoas 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 a elucidação do diagnóstico etiológico, já que o quadro clínico tem múltiplas causas.
- Há contraindicação para doses subsequentes.

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

### 11.6.1 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, envolvendo o sistema nervoso central ou periférico.

O paciente apresenta quadro clínico compatível com doença neurotrópica (meningoencefalite) se tiver um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas:

- Febre (tax  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , por mais de 24h) e cefaleia (duração superior à 24h).
- Sintoma neurológico focal (inclusive ataxia, afasia e paresia) e sinais meníngeos.
- Alterações do nível de consciência (confusão mental, letargia ou alterações de personalidade com duração superior à 24h).
- Convulsões de início recente ou recorrência de doença convulsiva previamente controlada.
- O quadro clínico compatível com doença neurológica autoimune envolvendo o sistema nervoso central (Adem) é similar ao descrito anteriormente, mas em geral não há febre, e podem ocorrer outros sintomas, como fraqueza muscular e alterações sensoriais.
- O paciente apresenta quadro clínico compatível com doença neurológica autoimune envolvendo o sistema nervoso periférico se tiver dois ou mais dos seguintes sinais ou sintomas:
  - Fraqueza nos membros com arreflexia.
  - Alterações nos nervos cranianos.
  - Disautonomias (inclusive hipotensão postural, arritmias, sudorese anormal, alterações na motilidade gástrica).
  - Dormência ou parestesias das extremidades.



## 16.6.1.1 Definições de DNA-VFA

### A. DOENÇA NEUROTROPICA ASSOCIADA À VFA

1. **Caso suspeito:** é considerado caso suspeito de DNA-VFA quando presentes os seguintes parâmetros:

- a. Quadro clínico compatível com doença neurotrópica entre 1 a 30 dias após a vacinação contra febre amarela, isolada ou associada a outras vacinas.
- b. Líquor compatível com meningoencefalite viral.
- c. Afastados outros diagnósticos diferenciais.

2. **Caso provável:** é considerado caso provável de DNA-VFA quando preenchida a definição de caso suspeito, acompanhado de um ou mais dos parâmetros a seguir:

- a. Isolamento do vírus vacinal em sangue (mais de sete dias após a vacinação). OU
- b. Concentração viral no soro maior que 3 log<sub>10</sub> pfu/mL, colhido em qualquer dia após a vacinação.

3. **Caso confirmado:** é considerado caso confirmado de DNA-VFA quando preenchida a definição de caso suspeito, acompanhado de um ou mais dos seguintes parâmetros:

- a. Detecção, no líquido, de anticorpos IgM específicos para febre amarela, com sorologia IgM negativa para outros flavivírus. OU
- b. Isolamento do vírus vacinal 17DD em líquido. OU
- c. Amplificação do vírus vacinal 17DD em líquido.

### B. DOENÇA NEUROLÓGICA AUTOIMUNE ASSOCIADA À VFA

1. **Caso suspeito de doença neurológica autoimune com envolvimento do sistema nervoso central:**

- a. Quadro clínico de doença neurológica autoimune envolvendo o sistema nervoso central (SNC) entre 1 a 30 dias após a vacinação contra febre amarela, isolada ou associada a outras vacinas.
- b. Líquor compatível com doença neurológica autoimune envolvendo o SNC.
- c. Afastados outros diagnósticos após investigação.

2. **Caso provável de doença neurológica autoimune com envolvimento do sistema nervoso central:**

- a. Caso preenche a definição de caso suspeito, com vacina febre amarela aplicada isoladamente e não associada a outras vacinas.
- b. Neuroimagem com áreas multifocais ou disseminadas de desmielinização.



### 3. Caso suspeito de doença neurológica autoimune com envolvimento do sistema nervoso periférico:

- a. Quadro clínico de doença neurológica autoimune envolvendo o sistema nervoso periférico entre 1 a 30 dias após a vacinação contra febre amarela, isolada ou associada a outras vacinas.
- b. Líquor com dissociação proteíno-citológica.
- c. Afastados outros diagnósticos após investigação.

### 4. Caso provável de doença neurológica autoimune com envolvimento do sistema nervoso periférico:

- a. Caso preenche a definição de caso suspeito.
- b. Eletromiografia e velocidade de condução nervosa compatíveis.
- c. Recebeu a vacina febre amarela isoladamente e não associada a outras vacinas.

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

O paciente tem quadro clínico compatível com doença viscerotrópica quando apresenta:

- Febre (tax  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , por mais de 24h). E um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas:
  - Náusea e vômitos.
  - Dor abdominal.
  - Astenia (duração  $>72\text{h}$ ).
  - Mialgia (duração  $>24\text{h}$ ).
  - Artralgia (duração  $>24\text{h}$ ).
  - Dispneia.
- E dois ou mais dos seguintes sintomas:
  - Icterícia (bilirrubina total elevada,  $>1,5$  vez o valor normal).
  - Disfunção hepática (elevação de AST e ALT três vezes acima do normal).
  - Insuficiência renal (diminuição da taxa de filtração glomerular, medida por elevação da ureia e creatinina acima de 1,5 vez o valor normal, sem história de doença renal prévia).
  - Taquicardia (frequência cardíaca  $>100$  bpm) ou bradicardia ( $<50$  bpm).
  - Rabdomiólise (CPK elevada,  $>5$  vezes acima do valor normal).
  - Trombocitopenia (plaquetas  $<100.000/\mu\text{L}$ ).
  - Hipotensão (pressão sistólica  $<90$  mm Hg em adultos ou menor que percentil 50 por idade para crianças com idade  $<16$  anos); queda da pressão diastólica  $\geq 15$  mmHg comparando a posição deitada e sentada (hipotensão ortostática).



- Miocardite (anormalidades compatíveis, incluindo ECG, ECO, ou alterações de enzimas cardíacas, ou evidência de inflamação em biópsia de tecido).
- Coagulação intravascular disseminada (elevação do tempo de protrombina ou do tempo de tromboplastina parcial ativada com elevação de produtos de degradação do fibrinogênio).
- Hemorragia.

### 16.6.2.1 Definições de DVA-VFA

1. **Caso suspeito:** é considerado caso suspeito de DVA-VFA quando presentes os seguintes parâmetros:

- Início dos sintomas entre 1 a 15 dias após a vacinação isolada ou associada a outras vacinas.
- Quadro clínico compatível com doença viscerotrópica, com evidência de disfunção hepática.
- Ausência de outros diagnósticos após investigação.

2. **Caso provável:** é considerado caso provável de DVA-VFA quando preenchida a definição de caso suspeito, acompanhado de um ou mais dos parâmetros a seguir:

- Isolamento do vírus vacinal 17DD no sangue >7 dias e ≤10 dias após a vacinação. OU
- Isolamento do vírus vacinal 17DD no sangue com concentração excedendo 3 log<sub>10</sub> PFU/mL, nos primeiros sete dias após a vacinação.

3. **Caso confirmado:** é considerado caso confirmado de DVA-VFA quando preenchida a definição de caso suspeito, acompanhado de um ou mais dos seguintes parâmetros:

- Isolamento no sangue do vírus vacinal 17DD >0 dia após a vacinação. OU
- Histopatologia compatível com febre amarela (presença de necrose médio zonal, corpúsculos de Councilman).<sup>1</sup> OU
- Presença de antígeno específico do vírus da febre amarela em tecidos, demonstrado pela imunohistoquímica (IH).<sup>1</sup> OU
- Isolamento do vírus vacinal 17DD em tecidos.<sup>2</sup> OU
- Amplificação do RNA do vírus 17DD em tecidos.<sup>2</sup>

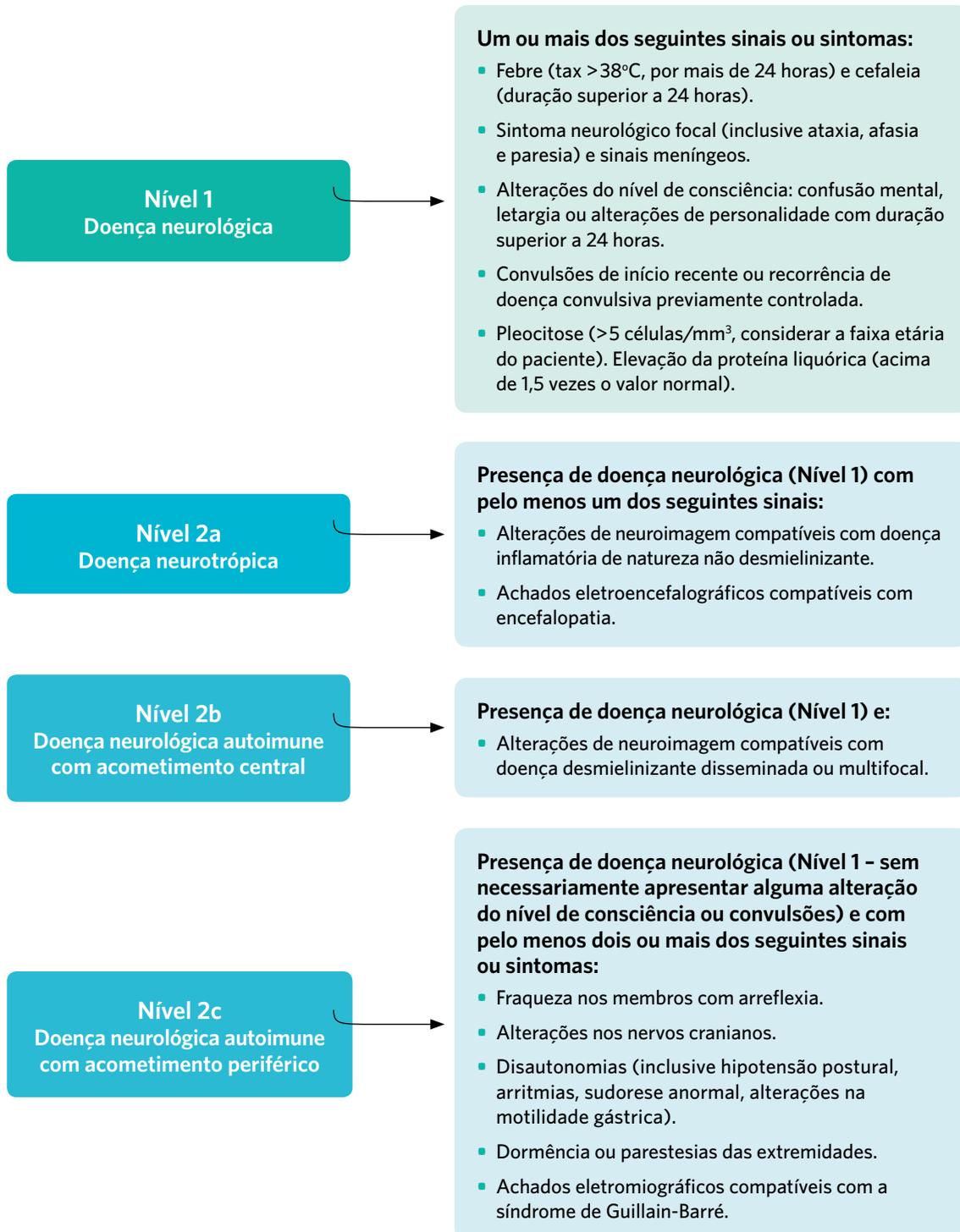
<sup>1</sup>Associado à confirmação virológica de vírus vacinal 17DD (a OU b OU e OU e).

<sup>2</sup>Desde que associado aos itens a OU b OU c.



### 11.6.3 Critérios específicos para classificação da DNA-VFA (OMS, 2008)

Figura 8 - Critérios específicos para classificação da DNA-VFA (OMS, 2008)

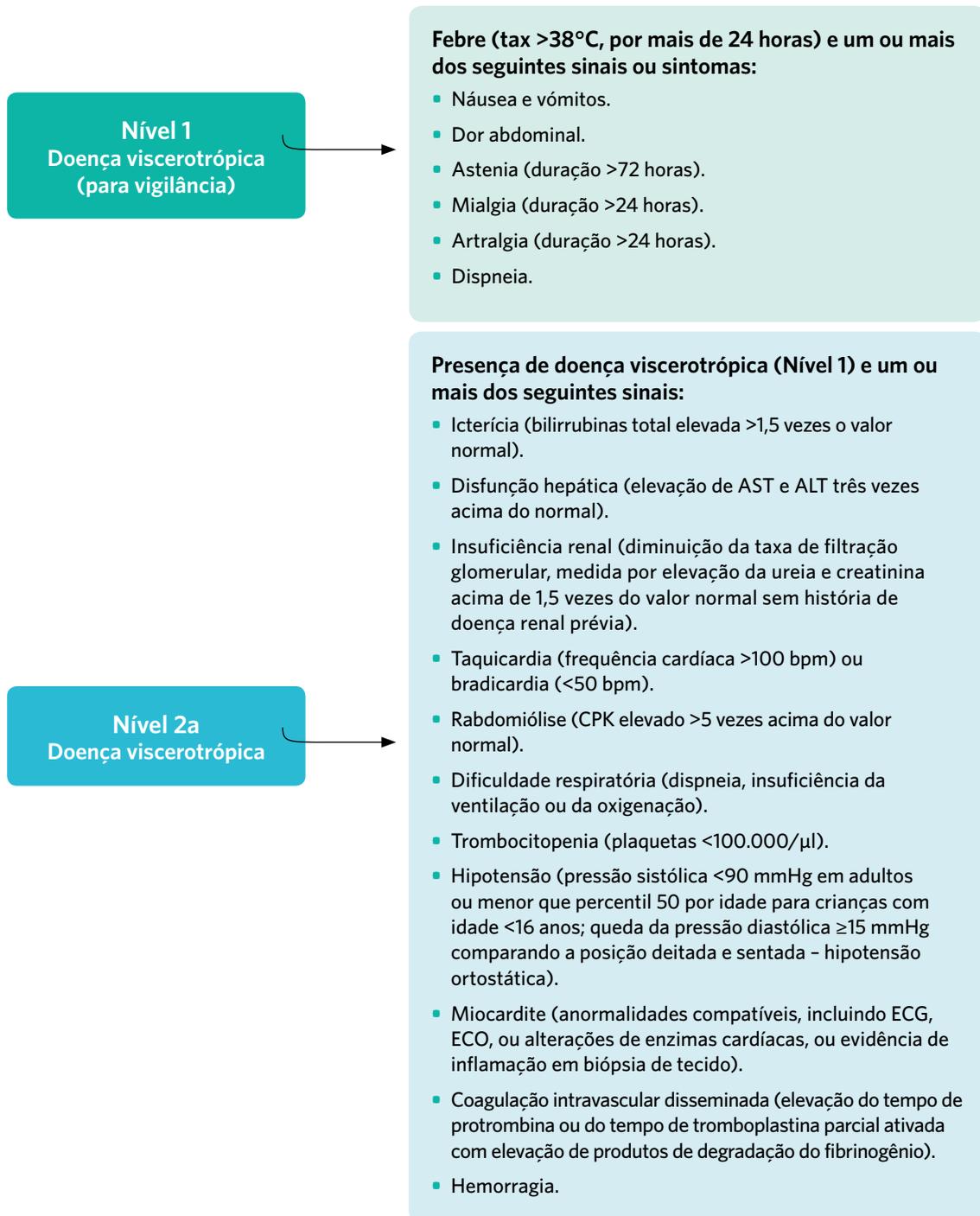


Fonte: WHO, 2008.



## 11.6.4 Critérios específicos para classificação da DVA-VFA (OMS, 2008)

Figura 9 - Critérios específicos para classificação da DVA-VFA (OMS, 2008).



Fonte: WHO, 2008.

## 11.6.5 Investigações de EAG após VFA

### 1. 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 a febre amarela:

- Febre.
- Hipotensão ou choque.
- Icterícia e/ou hemorragia.
- No caso de lactentes, casos com sintomatologia de sepse no mesmo período após a vacinação contra a febre amarela.

Entrar em contato (incluindo nome e telefone) com o responsável na Coordenação de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde.

### 2. 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 24h.
- Confusão mental.
- Afasia.
- Paresia.
- Paralisia.
- Convulsão.

Entrar em contato (incluindo nome e telefone) com o responsável na Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde.



## 11.6.6 Relação de exames laboratoriais recomendados para investigação de EAG após VFA

**Quadro 17** – Suspeita de doença viscerotrópica (lista de exames laboratoriais prioritários para o diagnóstico diferencial)

Amostra	Exames laboratoriais	Relação clínica
Sangue	Hemograma completo com contagem de plaquetas	Básica, 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
	Pesquisa de hepatites virais	Excluir hepatites
	Pesquisa de dengue	Excluir dengue
	Ureia	Análise de função renal
	Creatinina	Análise de função renal
	Amilase	Análise de infecção pancreática
	Ferritina	Investigação de síndrome de ativação macrofágica
	Lactato desidrogenase (LDH)	
	Triglicédeos	
	Creatinofosfoquinase	Análise de rabdomiólise
	Tempo de protombina e tromboplastina parcial	Coagulograma
Pesquisa de anticorpos da febre amarela IgM e IgG (doença aguda ou convalescença)	Confirmar infecção pelo vírus selvagem ou vacinal da febre amarela	
PCR/cultura viral		
Gota espessa	Pesquisa de malária	Excluir malária
Urina	Urinálise	Análise de rabdomiólise
	Pesquisa de antígenos urinários	Excluir leptospirose
Saliva	PCR	Deteção do vírus da FA

Fonte: Autoria própria.



**Quadro 18 - Suspeita de doença neurológica/neurotrópica (lista de exames laboratoriais prioritários para o diagnóstico diferencial)**

Amostras	Exames laboratoriais	Relação clínica
<b>Essenciais</b>		
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	Citologia, dosagem de proteínas, glicose, bacterioscopia e bacteriologia	Básico, auxílio no diagnóstico diferencial (ex.: meningites)
	Prioridade: sorologia IgM para FA, dengue, zika, chikungunya. Caso possível: teste de soroneutralização por redução de placas de lise para FA, dengue	Estabelecer etiologia do quadro neurológico
	PCR/cultura viral nos primeiros 7 dias	Confirmar a presença do vírus FA
Soro	PCR/cultura	Confirmar a presença do vírus FA vacinal
	Sorologia IgM para FA, dengue, zika, chikungunya e confirmatório PRNT	Excluir outras viroses
Sangue	Gota espessa	Excluir malária

Fonte: Autoria própria.

**Quadro 19 - Resumo de coleta de material biológico (amostras), acondicionamento e transporte para investigação de EAG/VFA**

Material biológico	Quantidade	Tubos coletores	Acondicionamento/ transporte
Soro para diagnóstico diferencial (prioridade)	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
Soro para isolamento viral/ PCR (prioridade)	Mínimo de 5 mL, preferencialmente 10 mL	Seco	Transportar em gelo seco <sup>a</sup>
Sangue total (somente em casos de pesquisas imunológicas)	10 mL, divididos em dois tubos de 5 mL	Heparina sódica	Conservar e transportar em temperatura ambiente, devendo chegar ao destino no máximo em 24h após a coleta <sup>b</sup>
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
Líquor	Crianças: 3 mL, adultos: 5 mL. Colocar em vários tubos com 0,5 mL cada	Seco	Idem ao soro <sup>c</sup>
Outros (ex.: líquido pleural/ peritoneal)	Mínimo de 200 µL em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro

Fonte: Autoria própria.

<sup>a</sup>Soro para isolamento viral/PCR.

<sup>b</sup>Sangue total para estudos imunológicos.

<sup>c</sup>Líquor para isolamento viral/PCR.



No caso de sangue para obtenção de soro, não usar anticoagulantes; pode-se usar ativador de coágulo. Deixar formar o coágulo durante 30 minutos à temperatura ambiente e centrifugar para separar o soro.

O ideal é o envio do material no prazo mais curto possível, em gelo seco. No laboratório, deve ser mantido a  $-70^{\circ}\text{C}$  (*freezer* a  $-70^{\circ}\text{C}$ ). Quando não for possível, o material pode ser mantido em *freezer* a  $-20^{\circ}\text{C}$  ou, ainda, no congelador (parte mais fria da geladeira), até que possa ser transportado, o que deve ser feito o mais rapidamente possível e em gelo seco.

Deve-se evitar alternância de temperaturas: por exemplo,  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $+2^{\circ}\text{C}$  a  $+8^{\circ}\text{C}$ ,  $-70^{\circ}\text{C}$ ; por isso, se o material não puder ser transportado em gelo seco, é preferível que seja mantido de  $+2^{\circ}\text{C}$  a  $+8^{\circ}\text{C}$  (temperatura da geladeira ou temperatura de gelo úmido) e transportado em gelo úmido até chegar ao laboratório, no prazo máximo de 6h após a coleta, onde será armazenado a  $-70^{\circ}\text{C}$ .

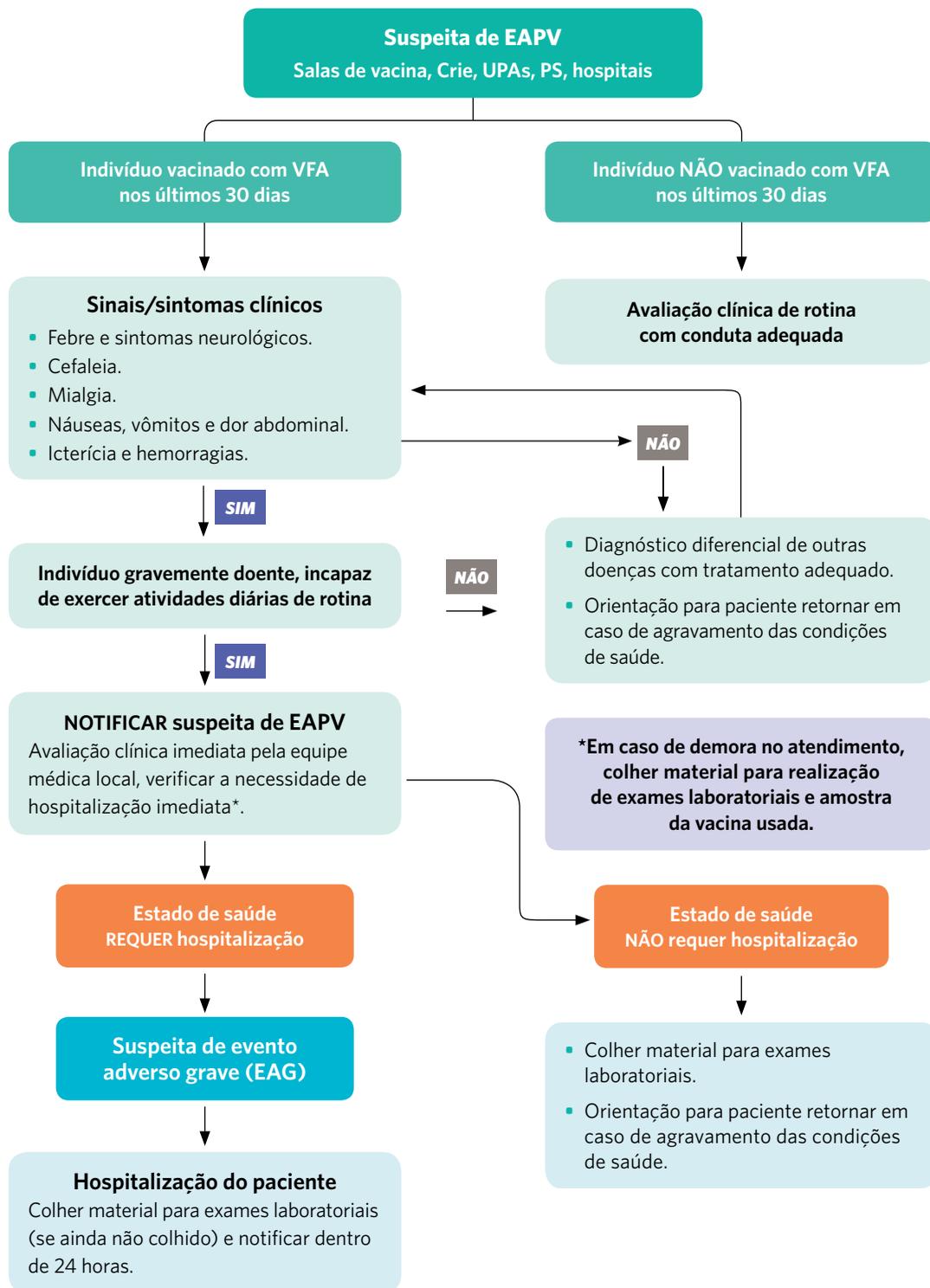
No caso de sangue total para estudos imunológicos, coletar em tubos contendo heparina sódica (com ou sem gel separador), mantidos à temperatura ambiente. Homogeneizar bem os tubos por inversão; não centrifugar os tubos. O ideal é o envio do material no prazo mais curto possível (chegando ao destino em até 24h após a coleta), em temperatura ambiente. No laboratório, manter as amostras em temperatura ambiente até o processamento. Quando o envio do material no prazo de 24h for inviável, o material poderá ser mantido em geladeira, até que possa ser transportado o mais rapidamente possível sob-refrigeração em gelo químico ( $4^{\circ}\text{C}$  a  $8^{\circ}\text{C}$ ).

No LCR raramente se consegue detecção viral, mesmo por RT-PCR, e assim a prioridade é a sorologia IgM para febre amarela e, se possível, dengue, zika e chikungunya.



### 11.6.7 Algoritmo para detecção precoce de EAPV após VFA

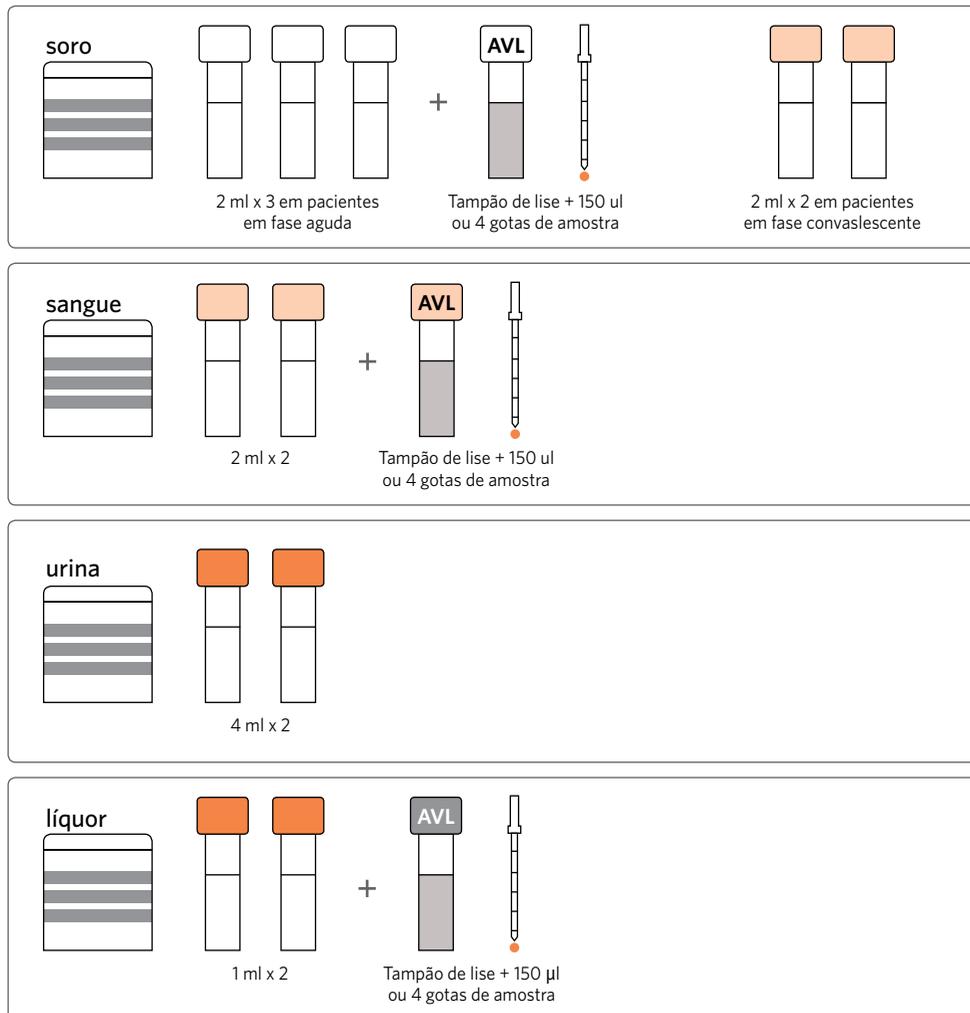
Figura 10 - Algoritmo para detecção precoce de EAPV após VFA



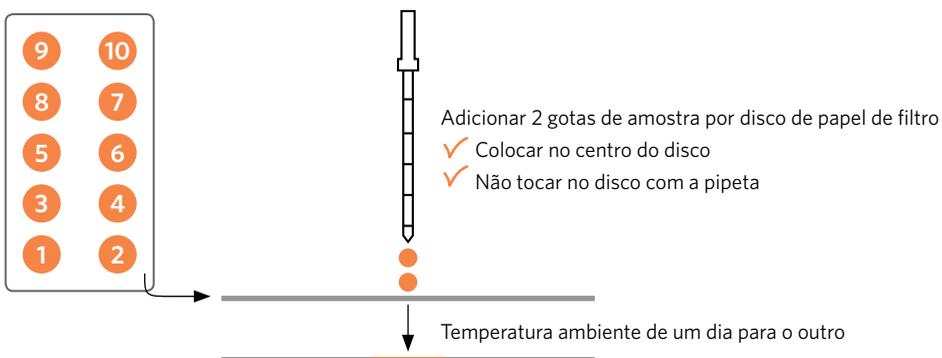
Fonte: WHO, 2008.



**Figura 11 - Material biológico (amostras) a serem colhidas para investigação de suspeita de evento adverso grave e VFA**



**preparação do papel de filtro para líquido ou amostras de soro**



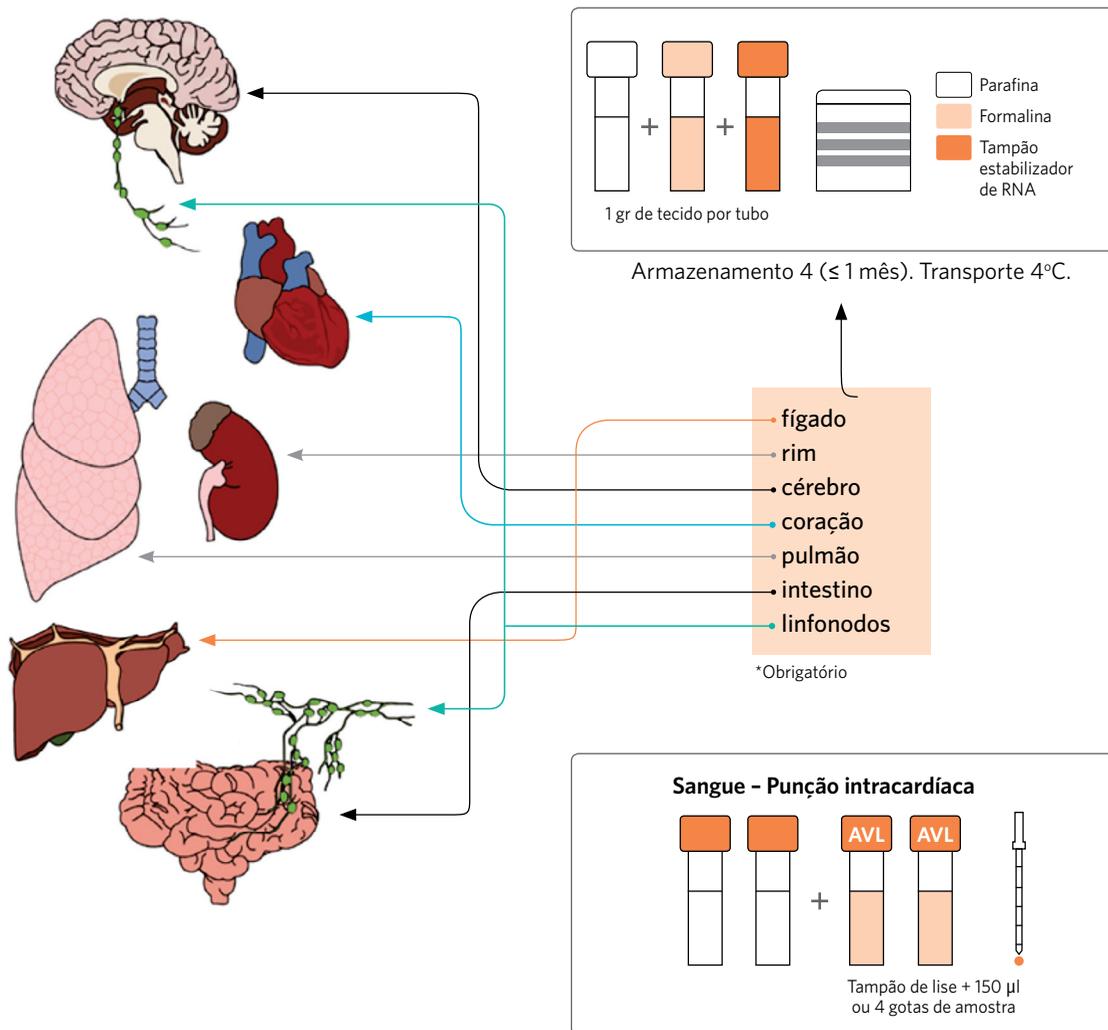
Tampão de lise para PCR e líquido só para suspeitas de doença neurotrópica

Fonte: WHO, 2008.

Legenda: AVL = reagente de tampão, com uso avaliado para estabilizar suspensões virais, permitindo a coleta e a manipulação de amostras potencialmente infecciosas.



**Figura 12 - Espécimes a serem coletadas, *post mortem*, em casos de DVA-VFA**



Fonte: WHO, 2008.

Legenda: AVL = reagente de tampão, com uso avaliado para estabilizar suspensões virais, permitindo a coleta e a manipulação de amostras potencialmente infecciosas.

### 11.6.8 Amostras a serem coletadas, *post mortem*, em casos de DVA-VFA

As amostras de necropsia ou biópsia *post mortem* devem incluir, prioritariamente, fragmentos de fígado, rim, baço, coração, pulmão e cérebro.

Para estudo histopatológico e imuno-histoquímico, as amostras devem ser fixadas em formol tamponado a 10% ou enviadas em bloco de parafina, podendo ser armazenadas e transportadas em temperatura ambiente.



Serão realizados:

- Estudo histopatológico em amostras teciduais fixadas em formol tamponado a 10%, com aplicação de técnicas histoquímicas como H&E e colorações especiais.
- Estudo imuno-histoquímico em amostras teciduais fixadas em formol tamponado a 10% e/ou bloco de parafina, para pesquisa de antígenos virais de febre amarela.
- Para isolamento viral, detecção do genoma viral por RT-PCR e identificação genética do vírus, as amostras NÃO podem ser colocadas em formol ou incluídas em parafina. As amostras devem constituir tecidos secos, sem nenhum tipo de conservante ou solução salina, e ser acondicionadas separadamente, em frascos limpos e rotulados com a identificação do paciente e do tecido. Armazenar em congelamento (-70°C ou -20°C) e transportar o mais rapidamente possível ao laboratório de referência, em gelo seco ou bolsas de gelo reciclável (Gelox congelado).

## ESQUEMA DOS PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

### 1. Diagnóstico etiológico e diferencial – sorologias

- Febre amarela, hepatites A, B e C, leptospirose, rickettsioses, mononucleose, dengue, infecções por citomegalovírus, hantavírus e outras infecções ou condições mórbidas que sejam pertinentes, conforme epidemiologia local e quadro clínico.
- Quantificação de anticorpos neutralizantes pelo teste de soroneutralização em células Vero.

### 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 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 quimiocinas/citocinas e fatores de crescimento celular.
- Pesquisa do repertório de imunoglobulinas.

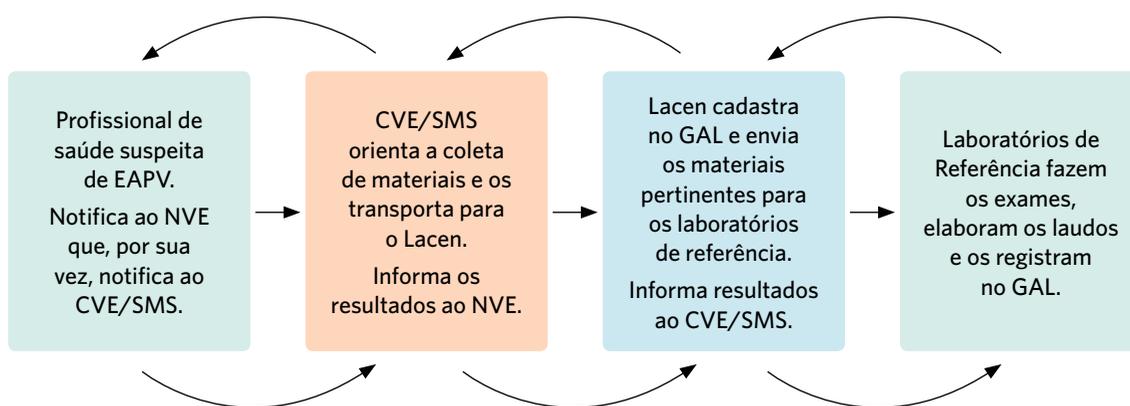


#### 4. Outros estudos especiais

- Identificação de situações de imunodeficiências primárias ou adquiridas.
- Pesquisa de citocinas teciduais.
- No caso de estudo genético em parceria com a Universidade Rockefeller, consultar o protocolo e aplicar TCLE.

### 11.6.9 Fluxo de materiais para os laboratórios

Figura 13 – Fluxo de materiais para os laboratórios



Fonte: Autoria própria.

Siglas/abreviaturas: NVE = Núcleo de Vigilância Epidemiológica ou responsável pela Vigilância Epidemiológica do hospital; CVE/SMS = Coordenação de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde; GAL = Gerenciamento de Ambiente de Laboratórios; Lacen = Laboratório Central de Saúde Pública.



## 11.7 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

**Quadro 20** – Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação VFA

Eventos adversos	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 1-2 dias.	A partir do 3º dia	<4% (menor em revacinados)	Notificar/ investigar aglomerados de casos.	Buscar casos em não vacinados. Não contraindica revacinação.*
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	1,3 caso por 100.000 doses administradas	Notificar/investigar.	Contraindica revacinação.*
DNA-VFA	Febre, cefaleia, confusão mental, letargia, convulsões, ataxia, afasia e paresia e sinais meníngeos.	1 a 30 dias	0,8 caso por 100.000 doses administradas, sendo mais elevada em pessoas de ≥60 anos de idade (2,2/100.000 doses).	Notificar/investigar também outras síndromes neurológicas graves; diagnóstico diferencial.	Contraindica revacinação. <sup>a</sup>
DVA-VFA	Síndrome ictero-hemorrágica.	3 a 4 dias, variando de 1 a 18 dias.	0,25 a 0,4/100.000 doses	Notificação e investigação imediata e coleta urgente de espécimes ( <i>vide Anexo</i> ).	Contraindica revacinação.*

Fonte: Autoria própria.

\*Atualmente, o Calendário de Rotina de Vacinação do PNI/SVS/MS orienta uma dose aos 9 meses e reforço aos 4 anos de idade e dose única de 5 a 59 anos de idade; porém, em situações especiais (por exemplo, em caso de perda da carteira de vacinação e/ou alteração do calendário), a revacinação é CONTRAINDICADA.





## CAPÍTULO 12

# Vacina febre tifoide (polissacarídica)

### 12.1 Introdução

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

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

Atualmente, utilizam-se dois tipos de vacinas contra a febre tifoide: 1) oral, viva, atenuada; e 2) injetável polissacarídica simples. Vacinas polissacarídicas conjugadas, mais eficazes, deverão estar disponíveis em futuro próximo.

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 o fornecimento de vacina de febre tifoide, polissacarídica simples, injetável: Sanofi Pasteur (vacina Typhim Vi™) e GlaxoSmithKline Biologics (Typherix™). Para mais informações, sugerimos consulta às referências ao final deste capítulo.

### 12.2 Descrição do produto

Solução composta por polissacarídeo capsular Vi purificado de *Salmonella typhi* (cepa Ty2). Contém fenol, solução tampão (cloreto de sódio, fosfato dissódico, fosfato monossódico e água para injetáveis) ou suspensão injetável composta por polissacarídeo capsular Vi purificado de *Salmonella typhi* (cepa Ty2) 2 conjugado com toxoide tetânico. Contém cloreto de sódio, água para injetáveis e, na apresentação multidose, 2-fenoxietanol.

### 12.3 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 (Quadro 21).

**Quadro 21** – Número e percentual de adultos de 18 a 40 anos com reações locais ou sistêmicas nas primeiras 48h após a primeira imunização com a vacina polissacarídica de febre tifoide

Eventos adversos	Estudo 1: placebo N = 54 n (%)	Estudo 1: vacina N = 54 n (%)	Estudo 2: vacina N = 98 n (%)
<b>Eventos locais</b>			
Hiperestesia	7 (13)	53 (98,0)	95 (96,9)
Dor	4 (7,4)	22 (40,7)	26 (26,5)
Enduração	0 (0,0)	8 (14,8)	5 (5,1)
Eritema	0 (0,0)	2 (3,7)	5 (5,1)
<b>Eventos sistêmicos</b>			
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)
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 está demonstrado no Quadro 22.

**Quadro 22** – Crianças de 1 a 12 anos com reações locais ou sistêmicas nas primeiras 48h após a primeira imunização com a vacina polissacarídica de febre tifoide

Eventos adversos	N = 54 n (%)
<b>Locais</b>	
Hiperestesia	23 (13,0)
Dor	25 (14,3)
Eritema	12 (6,9)
Enduração	5 (2,9)
<b>Sistêmico</b>	
Atividade diminuída	3 (1,7)

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



Em estudos clínicos com a vacina da GlaxoSmithKline (GSK), foram observados os seguintes eventos adversos:

**Quadro 23** - Percentual (%) de eventos adversos solicitados locais e gerais em adultos, adolescentes e crianças, nas primeiras 48h após a vacinação

Eventos adversos	Adultos	Crianças e adolescentes
<b>Locais n</b>	<b>551</b>	<b>468</b>
Dor %	9,4	3,6
Vermelhidão %	5,4	2,4
Edema %	1,8	1,7
<b>Sistêmicos n</b>	<b>400</b>	<b>468</b>
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 E INVESTIGAÇÃO

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

## CONDUTA

- Tratar manifestações locais e anafilaxia (*vide Capítulo 26*).
- Reações sistêmicas: geralmente, manter apenas observação e sintomáticos.



## 12.4 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

**Quadro 24** - Resumo dos principais eventos adversos - vacina febre tifoide

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Dor e outras manifestações locais	Sinais inflamatórios locais que regredem, geralmente, nas primeiras 24h após aplicação da vacina.	Nas primeiras 48h	Variável, dependendo da vacina e da faixa etária. Ver quadros 21, 22 e 23.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	-
Sistêmicos	Mal-estar, cefaleia, febre.	Idem	Idem	Observação ou tratamento sintomático.	-
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	Muito rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	-

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 13

# Vacina *Haemophilus Influenzae b* (conjugada) – Hib

### 13.1 Introdução

A vacina *Haemophilus influenzae B* (conjugada) – Hib faz parte do Calendário Nacional de Vacinação, compondo a vacina penta – vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae b* (conjugada) – DTP/HepB/Hib.

A apresentação da vacina Hib isolada tem indicação restrita a situações especiais, utilizada principalmente nos Cries, ou em esquemas vacinais de complementação.

### 13.2 Descrição do produto

Pó liofilizado injetável composto por, no mínimo, 10 mcg de polissacarídeo capsular purificado (PRRP) de *Haemophilus influenzae b* (Hib) conjugado com aproximadamente 30 mcg de toxoide tetânico e excipiente lactose. Diluente: solução salina estéril. As apresentações multidose contêm solução salina estéril fenolada. Recomenda-se consultar a descrição atual do produto na bula.

### 13.3 Precauções gerais e contraindicações

#### 13.3.1 Precauções

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

#### 13.3.2 Contraindicação

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

#### 13.4 Eventos adversos

As definições de casos dos eventos adversos pós-vacinação citados a seguir estão descritas no Capítulo 25.

### 13.4.1 Manifestações locais

Eritema, edema e dor, geralmente leves e limitados as primeiras 24h após a vacinação; ocorrem em aproximadamente 25% dos vacinados.

Podem surgir abscessos locais, eventualmente decorrentes da contaminação bacteriana secundária à 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 determinadas manifestações locais, associadas eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (surto).

#### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático (*vide Capítulo 26*).
- Submeter os abscessos à avaliação médica, para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

### 13.4.2 Manifestações sistêmicas

#### MANIFESTAÇÕES GERAIS

Febre, choro, irritabilidade, sonolência e *rash* são os sinais/sintomas mais apresentados pelos vacinados.

Não há relatos de eventos adversos graves que possam ser atribuídos à vacinação com a vacina Hib.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

#### CONDUTA

- Avaliar clinicamente o caso, visando descartar outro diagnóstico etiológico.
- Realizar tratamento sintomático: antitérmicos nas doses recomendadas (*vide Capítulo 26*).
- 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 a administração de doses subsequentes.



## 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

- Realizar tratamento: ver Capítulo 26.
- Nos casos de reação anafilática, contraindicar a administração de próximas doses.



#### **ATENÇÃO:**

É necessário seguir rigorosamente o diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação das vacinas poderá deixar a criança suscetível às doenças prevenidas pela vacina.

## 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.



## 13.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

**Quadro 25** - Resumo dos principais eventos adversos – vacina Hib

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor, enduração e rubor.	1º dia	3,7% a 30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	–
Manifestações gerais	Febre, irritabilidade, sonolência.	1º dia	<10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico, para descartar intercorrência infecciosa.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	Rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	–

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 14

# Vacina hepatite B (recombinante) – HepB

### 14.1 Introdução

A hepatite B está presente em todo o mundo e pode causar infecção hepática aguda ou crônica, além de ocasionar cirrose ou carcinoma hepatocelular. É a causa de aproximadamente um milhão de mortes por ano, sendo responsável por cerca de 60% a 80% dos carcinomas hepáticos em todo o mundo.

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.

### 14.2 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.

### 14.3 Precauções gerais e contraindicações

#### 14.3.1 Precauções

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

#### 14.3.2 Contraindicações

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

### 14.4 Eventos adversos

As definições de casos dos eventos adversos pós-imunização citados a seguir estão descritas no Capítulo 25.

### 14.4.1 Manifestações locais

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

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

#### 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 determinadas reações locais associadas eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal ("surto").

#### CONDUTA

- Tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Submeter os abscessos à avaliação médica para conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

### 14.4.2 Manifestações sistêmicas

#### MANIFESTAÇÕES GERAIS

- Febre (1% a 6%) nas primeiras 24h 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

- Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Realizar avaliação do caso para afastar outros diagnósticos diferenciais.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.



## PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA

A púrpura trombocitopênica idiopática após a 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 essa 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 surgir manifestações de hipersensibilidade a algum dos componentes da vacina, incluindo o timerosal e o levedo (risco teórico).

Ocorrem em um caso para cada 600 mil vacinados e são mais raras 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, podendo surgir até 12h após a exposição. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

### CONDUTA

- Tratamento adequado da reação anafilática: ver Capítulo 26.
- Há contraindicação para doses subsequentes.



## 14.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

Quadro 26 - Resumo dos principais eventos adversos - vacina HepB

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Ver definição de caso no Capítulo 25.	1º dia	0,2% a 29%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> </ul>	–
Manifestações gerais	Idem	1º dia	1% a 20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é necessário notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico, para descartar intercorrência infecciosa.
Púrpura trombocitopênica	Idem	Alguns dias a 2 meses.	Raro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar todos os casos.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Corticoide e/ou imunoglobulina, a critério médico.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	1/600.000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	–

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 15

# Vacina *influenza* trivalente (fragmentada, inativada) – INF

### 15.1 Introdução

A *influenza* (gripe) é uma infecção viral aguda que se caracteriza por sintomas respiratórios como tosse, coriza e dor de garganta, e por manifestações sistêmicas como febre alta, cefaleia, mal-estar e mialgia. Muitas vezes também causa conjuntivite, dor abdominal, náuseas e vômitos. Nos casos mais graves, existe dificuldade respiratória, o que geralmente requer hospitalização.

É doença de alta transmissibilidade e apresenta maior gravidade em gestantes, idosos, crianças menores de 2 anos, obesos, pneumopatas, cardiopatas, imunodeprimidos e portadores de doenças metabólicas. A complicação que mais frequentemente leva à hospitalização e à morte é a pneumonia, que pode ser causada pelo próprio vírus ou por superinfecção bacteriana (viral ou bacteriana).

Os vírus *influenza* são ortomixovírus, classificados em tipos antigênicos A, B e C. O tipo A está associado a pandemias e a doença de maior gravidade. Tem ampla distribuição na natureza, acometendo, além do homem, porcos, cavalos, galinhas, perus, patos e outras aves migratórias, principalmente as aquáticas e as silvestres, que desempenham importante papel na disseminação natural da doença. O tipo B causa epidemias regionais e tem os seres humanos como hospedeiros, e o tipo C provoca pequenos surtos isolados em seres humanos e suínos.

Os vírus *influenza* A são subclassificados de acordo com os tipos de proteínas de sua superfície: a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N). Os principais subtipos de hemaglutininas são H1, H2 e H3, e de neuraminidasas, N1 e N2.

A imunidade a esses antígenos – especialmente à hemaglutinina – reduz a probabilidade de infecção e diminui a gravidade da doença. A imunidade a um subtipo confere pouca ou nenhuma proteção contra outros subtipos.

As moléculas de H e de N sofrem, de um ano para outro, pequenas modificações, gerando leve variação na sua antigenicidade (*drift*), sem mudança no seu subtipo. Mudanças antigênicas menores, dentro de cada subtipo, são causas de epidemias anuais ou surtos regionais.

Mudanças antigênicas consideradas maiores (*shift*) levam ao aparecimento de subtipos totalmente novos (por exemplo, mudança de H1 para H2). Isso costuma ocorrer a intervalos de dezenas de anos e esses novos vírus são responsáveis por pandemias.

As cepas são descritas segundo o tipo antigênico, o lugar geográfico de isolamento, o número do cultivo e o ano de identificação. Por exemplo, "A/Califórnia/07/2009" (H1N1) foi responsável pela última pandemia de 2009, que começou no México, espalhando-se para os Estados Unidos e atingindo, posteriormente, mais de 200 países. O comportamento desse vírus mostrou-se mais brando que o esperado, porém com capacidade de debilitar e causar mortes, sendo que no Brasil a taxa de síndrome respiratória aguda grave foi de 14,5 casos por 100 mil habitantes em 2009, sendo as regiões Sul e Sudeste as mais acometidas, com incidências de 66,2 e 9,7/100 mil habitantes, respectivamente.

O Brasil promoveu campanha de vacinação em 2010, utilizando a vacina monovalente H1N1, com e sem adjuvante, para enfrentamento da pandemia em populações sob maior risco, a saber: profissionais de saúde, gestantes, população indígena aldeada, crianças de 6 meses a menores de 2 anos, população de 20 a 39 anos e portadores de doenças crônicas (BRASIL, 2010). A vacinação sazonal anualmente é realizada utilizando vacina trivalente inativada contendo duas cepas A e uma B, tendo como alvo grupos específicos. Desde então, a cada ano, a vacinação contra a *influenza* tem sido ampliada com o objetivo de reduzir complicações da doença nos grupos prioritários. Atualmente, a vacina é indicada para as pessoas com 55 anos ou mais de idade, as crianças na faixa etária de 6 meses a menores de 6 anos de idade, as gestantes e puérperas (até 45 dias após o parto), os trabalhadores de saúde, membros das forças de segurança e salvamento, os professores de escolas públicas e privadas, os povos indígenas, as pessoas com doenças crônicas não transmissíveis e outras condições clínicas especiais, pessoas com deficiências, os caminhoneiros, motoristas e cobradores de transporte coletivos, os portuários, os adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas, a população privada de liberdade e os funcionários do sistema prisional.

A vacina *influenza* diminui as hospitalizações e as mortes por pneumonia em idosos e crianças.

Outras doenças respiratórias de etiologia viral são frequentes, especialmente em crianças, e vulgarmente chamadas de "gripe" pela população, o que pode levar a interpretações errôneas sobre a eficácia da vacina e suas complicações.

## 15.2 Descrição do produto

A composição da vacina é estabelecida anualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com base nas informações recebidas de laboratórios de referência sobre a prevalência das cepas circulantes. A partir de 1998, a OMS faz recomendações sobre a composição da vacina no segundo semestre de cada ano, para atender às necessidades de proteção contra *influenza* no inverno do Hemisfério Sul.

As vacinas atualmente utilizadas são trivalentes, compostas por diferentes cepas de *Myxovirus influenzae* inativados, tipos A e B, fragmentados e purificados, propagadas em ovos embrionados de galinha. Contêm solução fisiológica tamponada a pH = 7,2 (cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio mono-hidratado e água para injetáveis). Podem conter formaldeído, traços de neomicina, Triton-X-100 (octoxinol 9) e ovalbumina.



Utilizam-se dois tipos de vacinas *influenza* inativadas:

- i. Vacinas de vírus fracionados (*split-virus*). As vacinas atualmente disponíveis no Brasil são desse tipo.
- ii. Vacinas de subunidades.
- iii. Vacinas com adjuvantes.

Na composição das vacinas entram antibióticos como a neomicina ou polimixina. Também podem conter timerosal como conservante.

As vacinas têm sido fornecidas em seringas com doses individuais, contendo 0,25 mL e 0,5 mL, bem como em frascos com múltiplas doses. Recomenda-se consultar sempre a bula do produto.

## 15.3 Precauções gerais e contraindicações

### 15.3.1 Precauções gerais

- Doenças febris agudas, moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não atribuir à vacina as manifestações da doença.
- História de alergia a ovo (ovoalbumina): em pessoas que após ingestão de ovo apresentaram apenas urticária, administrar a vacina *influenza*, sem qualquer cuidado especial. Em pessoas que após ingestão de ovo apresentaram quaisquer outros sinais de anafilaxia (angioedema, desconforto respiratório ou vômitos repetidos), a vacina pode ser administrada, desde que em ambiente adequado (atendimento de urgência e emergência) para tratar manifestações alérgicas graves. A vacinação deve ser aplicada sob supervisão médica, preferencialmente.
- Em caso de ocorrência de síndrome de Guillain-Barré (SGB) no período de até 30 dias após recebimento de dose anterior, recomenda-se realizar avaliação médica criteriosa sobre benefício e risco da vacina antes da administração de uma nova dose.



#### ATENÇÃO:

Estudos têm demonstrado boa tolerância à vacinação contra a *influenza* em alérgicos a ovo. Pessoas com alergia a ovo de qualquer severidade podem receber a vacina, desde que atendidas as especificidades anteriormente mencionadas.

### 15.3.2 Contraindicações

- Crianças menores de 6 meses de idade.
- A história de anafilaxia a doses anteriores contraindica doses subsequentes.



## 15.4 Eventos adversos

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, consultar o Capítulo 25.

### 15.4.1 Manifestações locais

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

Os abscessos geralmente se encontram associados com infecção secundária ou 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 associados a erro de imunização ou lote vacinal.

#### CONDUTA

- Analgésicos, se necessário. Ver Capítulo 26.
- Eventos locais graves e abscessos devem ser avaliados pelo médico assistente.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

### 15.4.2 Manifestações sistêmicas

São benignas autolimitadas, como febre, mal-estar e mialgia, que podem começar de 6h a 12h após a vacinação e persistir por um a dois dias, sendo notificadas em menos de 10% dos vacinados. Essas manifestações são mais frequentes em pessoas que não tiveram contato anterior com os antígenos da vacina.

A vacinação não agrava sintomas de pacientes asmáticos nem induz sintomas respiratórios.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os eventos locais e sistêmicos muito intensos.

#### CONDUTA

- Avaliar clinicamente o caso, visando descartar outros diagnósticos diferenciais.
- Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação formal para doses subsequentes.



### 15.4.3 Reações de hipersensibilidade

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

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

#### CONDUTA

- Realizar tratamento rápido e adequado. Ver Capítulo 26.
- Nos casos com história de anafilaxia a doses anteriores, administrar a vacina sob observação.



#### ATENÇÃO:

É necessário seguir rigorosamente o diagnóstico de anafilaxia, uma vez que a contraindicação de vacinação poderá deixar a criança suscetível às doenças prevenidas pela vacina.

### 15.4.4 Manifestações neurológicas

Raramente, a aplicação de algumas vacinas pode anteceder o início da síndrome de Guillain-Barré (SGB). Geralmente, os sintomas aparecem entre 1 e 21 dias e, no máximo, até seis 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 prevenidos pela imunização (Redbook, 2015).

Em um estudo de base populacional, a incidência relativa estimada de SGB durante o intervalo de risco primário (semanas 2 a 7) o intervalo de controle (semanas 20 a 43) foi de 1,45 (IC 95%= 1,05-1,99; P= 0,02). Esse estudo concluiu que a vacinação contra a *influenza* está associada a um risco pequeno, mas aumentado, de hospitalização por SGB (Juurlink *et al.*, 2006). Entretanto, o risco estimado de um a dois casos por milhão de vacinados é menor do que o da *influenza* grave (Lasky *et al.*, 1998).

A SGB relacionada à *influenza* (doença) foi quatro a sete vezes mais frequente que a SGB associada à vacina *influenza*.

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) em 2009. Até o presente momento, esses casos permanecem em estudo e ainda não há uma conclusão efetiva a respeito da relação causal dessa situação.

Para fins de vigilância epidemiológica, a ocorrência coincidente de outras doenças neurológicas de natureza inflamatória ou desmielinizante, tais como encefalite aguda disseminada (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**

- Proceder a avaliação e o acompanhamento neurológico dos casos.
- Realizar avaliação criteriosa do risco-benefício da vacina para pessoas com história pregressa de SGB.



## 15.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

**Quadro 27** – Resumo dos principais eventos adversos – vacina *influenza* (trivalente, inativada)

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor local, eritema, enduração.	1-2 dias após a vacinação, com duração de 48h.	15%-20% dos vacinados.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar abscesso quente e manifestações locais muito extensas, com limitações de movimento e “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Eventos locais graves devem ser avaliados pelo médico.
Manifestações gerais	Febre, mialgia, cefaleia leve.	6h a 12h após a vacinação, com duração de 48h.	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.</li> <li>• Não há contraindicação formal para doses subsequentes.</li> </ul>	Considerar diagnósticos diferenciais.
Reações de hipersensibilidade/ anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	Raras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Considerar diagnósticos diferenciais.
Neurológicos	SGB, Adem, neurite óptica e mielite transversa.	De 1 dia até 6 semanas após a vacinação.	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Acompanhamento especializado.</li> <li>• Avaliar risco-benefício da revacinação.</li> </ul>	Considerar diagnósticos diferenciais.

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 16

# Vacinas meningocócicas

### 16.1 Introdução

Atualmente, estão licenciadas no Brasil as vacinas meningocócicas C (conjugadas), as vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) e a vacina adsorvida meningocócica B (recombinante).

### 16.2 Vacina meningocócica C (conjugada) - MenC

Estão licenciadas no Brasil vacinas meningocócicas C conjugadas de dois tipos, a conjugada com a proteína do toxoide tetânico (TT) e a conjugada com o mutante atóxico da toxina diftérica (CRM<sub>197</sub>).

As vacinas meningocócicas conjugadas C têm baixa reatogenicidade. A maioria dos estudos clínicos em crianças pequenas foi realizado com a administração concomitante de várias outras vacinas do calendário vacinal. Por isso, os eventos adversos sistêmicos descritos podem incluir o somatório dos eventos adversos de todas as vacinas administradas concomitantemente.

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) disponibiliza no Calendário Nacional de Vacinação a vacina meningocócica C conjugada (MenC) para crianças menores de 5 anos de idade (até 4 anos, 11 meses e 29 dias) e a vacina meningocócica ACWY (MenACWY) para os adolescentes de 11 e 12 anos de idade, na dose de reforço. Essas vacinas também estão disponíveis nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries) para indivíduos em situações clínicas especiais, que determinem maior risco de infecção invasiva pelo meningococo (Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, Ministério da Saúde, 2019).

Até o momento da edição deste Manual, a vacina meningocócica B (MenB) está disponível no Brasil somente em clínicas de vacinação privadas.

#### 16.2.1 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por oligossacarídeo meningocócico C, conjugado com proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae*. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, excipientes manitol, fosfato de sódio monobásico mono-hidratado, fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, cloreto de sódio e água para injeção.

## 16.2.2 Precauções gerais e contraindicações

### 16.2.2.1 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 a aplicação de vacinas intramusculares, pois podem sofrer sangramentos.
- A vacina deve ser adiada em crianças que apresentem doenças agudas febris moderadas ou graves. Resfriados ou quadros de menor gravidade não contraindicam a vacinação.
- Devem ser considerados o risco potencial de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48h a 72h quando se administra a série de imunização primária com a vacina MenC a lactentes nascidos prematuros, com  $\leq 28$  semanas de gestação. Como o benefício da vacinação é elevado nesse grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou postergada.

### 16.2.2.2 Contraindicação

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

## 16.2.3 Eventos adversos

A maioria dos eventos adversos ocorre nos primeiros dias após a vacinação, principalmente no dia da administração, podendo se estender por três a seis dias. São comumente autolimitados e com boa evolução.

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, consultar o Capítulo 25.

### 16.2.3.1 Manifestações locais

Dor, hiperemia, edema e hiperestesia (sensibilidade da pele acima do normal) foram descritos em até 20% a 30% dos vacinados, sendo mais frequente nas doses de reforço.

#### 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 (“surtos”).

#### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.



### 16.2.3.2 Manifestações sistêmicas

Há relatos de febre, irritabilidade, sonolência e hiporexia entre 10% e 40% dos vacinados, sendo mais frequentes nas doses de reforço. Outros eventos, como cefaleia, mialgia, vômitos e diarreia foram descritos em até 10% dos casos, mas, de modo geral, foram relacionados à vacinação concomitante com outras vacinas.

#### 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

- Administrar medicamentos sintomáticos. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

### 16.2.3.3 Manifestações neurológicas

Em vigilância pós-comercialização, foram relatados raros casos de convulsões após a administração da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada - CRM<sub>197</sub>), sem comprovação de relação causal. Boa parte dessas crises convulsivas esteve associada à febre alta, e outras se pareceriam com eventos não epiléticos (síncope).

Há relatos de distúrbios visuais e sensibilidade à luz, porém muito raros. Ocorrem, comumente, em conjunto com cefaleia 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

- Administrar medicamentos sintomáticos. Ver Capítulo 26.
- Investigar outros diagnósticos etiológicos.
- A contraindicação para doses subsequentes depende da avaliação de cada caso, a critério médico.

### 16.2.3.4 Manifestações de hipersensibilidade

- Podem ocorrer reações alérgicas, eventualmente graves, como anafilaxia.
- Outras reações alérgicas cutâneas podem ocorrer alguns dias após a administração da vacina, com evolução benigna.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Todos os casos graves deverão ser notificados e investigados.



## CONDUTA

- Tratamento adequado da reação alérgica apresentada. Ver Capítulo 26.
- Nos casos graves (anafilaxia) são contraindicadas doses subsequentes.

## 16.3 Vacina Meningocócica ACWY (conjugada) - MenACWY

No Brasil, estão disponíveis três vacinas meningocócicas ACWY conjugadas com diferentes proteínas. Essas vacinas estão licenciadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com distintas indicações de idade mínima e máxima e número de doses de acordo com a idade de início do esquema (informações descritas em bula).

### 16.3.1 Descrição dos produtos

- **MenACWY-TT (Nimenrix®)**: uso adulto e pediátrico a partir de 6 semanas de idade. Pó liofilizado injetável acompanhado de diluente. Pó líofilo injetável composto por polissacarídeo de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo A polissacarídeo de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C, polissacarídeo de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo W-135 e polissacarídeo de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo Y conjugado à proteína carreadora toxoide tetânico. Contém sacarose, trometamol, cloreto de sódio e água para injetáveis.
- **MenACWY-CRM<sub>197</sub> (Menveo®)**: administrada em crianças a partir de 2 meses de idade, adolescentes e adultos; pó liofilizado injetável acompanhado de diluente. Pó líofilo injetável composto por oligossacarídeo meningocócico A conjugado com proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae*. Diluente composto por oligossacarídeo meningocócico C conjugado com proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae*, oligossacarídeo meningocócico W-135 conjugado com proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae* e oligossacarídeo meningocócico Y conjugado com proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae*. Contém fosfato de potássio di-hidrogenado, sacarose, cloreto de sódio, fosfato de sódio di-hidrogenado mono-hidratado, fosfato dissódico hidrogenado di-hidratado e água para injetáveis.
- **MenACWY-D (Menactra®)**: administrada a partir de 9 meses de idade, adolescentes e adultos até 55 anos de idade. Solução injetável composta por polissacarídeo meningocócico do sorogrupo A conjugado, polissacarídeo meningocócico do sorogrupo C conjugado, polissacarídeo meningocócico do sorogrupo Y conjugado e polissacarídeo meningocócico do sorogrupo W-135 conjugado com proteína toxoide diftérico. Contém cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro e fosfato de sódio monobásico mono-hidratado cristal. Não contém conservante.

### 16.3.2 Precauções gerais e contraindicações

#### 16.3.2.1 Precauções gerais

- Deve ser administrada exclusivamente por via intramuscular. Não há dados disponíveis sobre o uso por via subcutânea.
- Pacientes com trombocitopenia ou qualquer outro problema de coagulação requerem cautela durante a aplicação de vacinas intramusculares, pois podem sofrer sangramentos.



- A vacina deve ser adiada em crianças que apresentem doenças agudas febris moderadas ou graves. Resfriados ou quadros de menor gravidade não contraindicam a vacinação.
- As vacinas MenACWY podem ser administradas a mulheres gestantes quando há risco aumentado da doença, como durante surtos ou antes de viagens para áreas com infecção hiperendêmica.
- Devem ser considerados o risco potencial de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48h a 72h quando se administra a série de imunização primária com vacinas MenACWY a lactentes nascidos prematuros, com  $\leq 28$  semanas de gestação. Como o benefício da vacinação é elevado nesse grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou postergada.

### 16.3.2.2 Contraindicação

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

### 16.3.3 Eventos adversos

A maioria dos eventos adversos descritos são manifestações locais, com baixa gravidade, cuja evolução é boa e autolimitada.

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, consultar o Capítulo 25.

#### 16.3.3.1 Manifestações locais

São descritos dor (30% a 70%), hiperemia (2% a 30%) e edema (1% a 30%), sendo mais frequentes nas doses de reforço.

#### 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 (“surtos”).

#### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

#### 16.3.3.2 Manifestações sistêmicas

Há relatos de febre (1% a 10%), irritabilidade (30% a 60%), sonolência (40% a 50%) e hiporexia (30% a 40%), sendo mais frequentes nas doses de reforço. Cefaleia (10% a 20%) e sintomas gastrointestinais (<10%) foram descritos, mas, em geral, estiveram relacionados à vacinação concomitante com outras vacinas.



## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar os eventos adversos sistêmicos muito intensos ou duradouros e o aumento exagerado da ocorrência de algumas reações ("surto").

### CONDUTA

- Administrar medicamentos sintomáticos. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

### 16.3.3.3 Manifestações de hipersensibilidade

Muito raramente, podem ocorrer reações alérgicas eventualmente graves, como anafilaxia.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Todos os casos graves deverão ser notificados e investigados.

### CONDUTA

- Realizar tratamento adequado da reação alérgica apresentada. Ver Capítulo 26.
- Nos casos de anafilaxia, são contraindicadas doses subsequentes.

### 16.3.3.4 Manifestações neurológicas

A ocorrência muito rara de crise convulsiva também foi descrita, mas, geralmente, esteve relacionada à febre (convulsão febril). Houve relatos de síncope em adolescentes e adultos jovens.

As evidências científicas atuais são insuficientes para aceitar ou rejeitar a relação causal entre as vacinas meningocócicas conjugadas ACWY-D e ACWY-CRM<sub>197</sub> e encefalite, encefalopatia, Adem, mielite transversa, polineuropatia crônica inflamatória, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré e cefaleia crônica.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os eventos adversos neurológicos temporalmente associados à vacina.

### CONDUTA

- Administrar medicamentos sintomáticos. Ver Capítulo 26.
- Investigar outros diagnósticos etiológicos.
- A ocorrência de síncope não contraindica doses subsequentes. Os demais eventos neurológicos devem ser analisados caso a caso, a critério médico.



## 16.4 Vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) – MenB

No Brasil, a vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) – MenB (Bexsero®), desenvolvida a partir da tecnologia de vacinologia reversa, está disponível apenas na rede privada.

A MenB está licenciada pela Anvisa para imunização ativa de indivíduos a partir de 2 meses a 50 anos de idade.

### 16.4.1 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por proteína de fusão NHBA recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B, proteína NadA recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B, proteína de fusão fHbp recombinante de *Neisseria meningitidis* grupo B, produzidas em células de *E. coli* por meio da tecnologia de DNA recombinante; vesículas de membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B; cepa NZ98/254 medida como quantidade de proteína total contendo PorA P1.4. Contém adjuvante hidróxido de alumínio, cloreto de sódio, histidina, sacarose e água para injetáveis.

### 16.4.2 Precauções gerais e contraindicações

#### 16.4.2.1 Precauções gerais

- Deve ser administrada exclusivamente por via intramuscular. Não há dados disponíveis sobre o uso por via subcutânea.
- Pacientes com trombocitopenia ou qualquer outro problema de coagulação requerem cautela durante a aplicação de vacinas intramusculares, 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.
- Nenhum dos estudos clínicos randomizados e controlados foram desenhados para avaliar o uso da vacina MenB em gestantes ou lactantes. Em estudos com animais (coelhas) não houve evidência de toxicidade materna ou fetal, e nenhum efeito sobre a gravidez ou desenvolvimento pós-natal. A vacinação com MenB em mulheres grávidas deve ser postergada, a não ser que a gestante esteja exposta a risco aumentado de infecção; nesse caso, deve-se levar em consideração que os benefícios da vacinação superam os seus riscos potenciais.
- Devem ser considerados o risco potencial de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48h a 72h quando se administra a primovacinação com a vacina MenB a lactentes nascidos prematuros, com  $\leq 28$  semanas de gestação. Como o benefício da vacinação é elevado nesse grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou postergada.

#### 16.4.2.2 Contraindicação

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



### 16.4.3 Eventos adversos

A maioria dos eventos adversos são manifestações locais, com baixa gravidade, cuja evolução é boa e autolimitada.

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, consultar o Capítulo 25.

#### 16.4.3.1 Manifestações locais

Dor e hiperestesia (30% a 90%), hiperemia (80%) e edema (50%) são descritos, sendo mais frequentes no esquema de vacinação primário.

#### 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 ("surtos").

#### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.

#### 16.4.3.2 Manifestações sistêmicas

São descritos como eventos adversos sistêmicos muito comuns em crianças: febre (65%), irritabilidade (90%), sonolência (87%), hiporexia (72%) e erupção/*rash* cutâneo não urticariforme (13%). Em adolescentes e adultos, podem ocorrer frequentemente (>10%) febre, cefaleia, mal-estar geral, mialgia e artralgia. Comumente, esses sintomas ocorrem nas primeiras 24h após a vacinação e resolvem-se espontaneamente no dia seguinte. São mais frequentes na série primária do que após doses de reforço.

Foram descritos raros casos de doença de Kawasaki temporalmente associados à vacina 4CMenB (entre três e sete semanas após doses da série primária), porém a relação causal não foi estabelecida.

#### 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

- Administrar medicamentos sintomáticos. Ver Capítulo 26.
- Especificamente para a vacina MenB, a administração profilática de paracetamol no momento ou logo após a vacinação pode reduzir a incidência e a intensidade de reações febris pós-vacinação, sem afetar sua imunogenicidade.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.



### 16.4.3.3 Manifestações de hipersensibilidade

Podem ocorrer raramente reações alérgicas como urticária e, eventualmente graves, como anafilaxia.

Embora o risco de desenvolvimento de reações alérgicas seja mínimo em indivíduos com histórico conhecido de hipersensibilidade ao látex, o risco-benefício deve ser considerado, uma vez que a tampa protetora da seringa pode conter borracha natural de látex.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Todos os casos intensos deverão ser notificados e investigados.

#### CONDUTA

- Realizar tratamento adequado da reação alérgica apresentada. Ver Capítulo 26.
- Nos casos de anafilaxia, são contraindicadas doses subsequentes.

### 16.4.3.4 Manifestações neurológicas

A ocorrência rara de crise convulsiva foi descrita em estudos clínicos. Episódios hipotônico-hiporresponsivos (em crianças), além de síncope e outras respostas vasovagais à injeção (em adolescentes e adultos jovens), foram descritos após a vacinação em relatos pós-comercialização e sem frequência definida.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os eventos adversos neurológicos temporalmente associados à vacina.

#### CONDUTA

- Administrar medicamentos sintomáticos. Ver Capítulo 26.
- Investigar outros diagnósticos etiológicos.
- A ocorrência de síncope não contraindica doses subsequentes. Os demais eventos neurológicos devem ser analisados caso a caso, a critério médico.



## 16.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

Quadro 28 – Resumo dos principais eventos adversos – vacina MenC

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Mais frequentes: dor/hiperestesia, hiperemia e edema. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Primeiros 3 dias.	20% a 30% Mais frequentes em doses de reforço.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes</li> </ul>	Clínico
Manifestações sistêmicas	Febre baixa a moderada, irritabilidade, sonolência, hiporexia. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Geralmente no primeiro dia, resolvendo-se em até 24h a 48h.	10% a 40% Mais frequentes em doses de reforço.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico. Investigar outras etiologias em reações muito intensas ou prolongadas.
Manifestações sistêmicas	Cefaleia leve a moderada, mialgia, vômitos e diarreia. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Primeiros 3 dias.	<10% Mais frequentes em doses de reforço.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observação ou medicamento sintomático.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico. Investigar outras etiologias em reações muito intensas ou duradouras.
Manifestações neurológicas	Convulsões, síncope. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Primeiros 3 dias.	Muito raras. Relação causal geralmente não comprovada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observação ou medicamento sintomático.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Síncope não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• A contraindicação para demais doses após convulsão depende da avaliação de cada caso, a critério médico.</li> </ul>	Clínico e complementar, a critério médico. Considerar diagnósticos diferenciais e investigar outras etiologias.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	0,001%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento específico: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Considerar diagnósticos diferenciais e investigar outras etiologias.

Fonte: Autoria própria.



**Quadro 29 - Resumo dos principais eventos adversos - vacina MenACWY**

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Mais frequentes: dor/hiperestesia, hiperemia e edema. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Primeiros 3 dias.	Dor/ hiperestesia: 30% a 70%. Hiperemia: 2% a 30%. Edema: 1% a 30%.  Mais frequentes em doses de reforço.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico
Manifestações sistêmicas	Febre baixa a moderada, irritabilidade, sonolência, hiporexia. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Geralmente no primeiro dia, resolvendo-se em até 24h a 48h.	Febre: 1% a 10%. Irritabilidade: 30% a 60%. Sonolência: 40% a 50%. Hiporexia: 30% a 40%.  Mais frequentes em doses de reforço.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico. Investigar outras etiologias em reações muito intensas ou prolongadas.
Manifestações sistêmicas	Cefaleia leve a moderada, vômitos e diarreia. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Primeiros 3 dias.	Cefaleia: 10% a 20%. Sintomas gastrointestinais: <10%.  Mais frequentes em doses de reforço.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observação e medicamento sintomático.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico. Investigar outras etiologias em reações muito intensas ou duradouras.
Manifestações neurológicas	Convulsões, síncope. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Primeiros 3 dias.	Muito raras. Convulsão geralmente associada à febre. Síncope mais frequente em adolescentes e adultos. Relação causal geralmente não comprovada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observação ou medicamento sintomático.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Síncope não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• A contraindicação para demais doses após convulsão depende da avaliação de cada caso, a critério médico.</li> </ul>	Clínico e complementar, a critério médico. Considerar diagnósticos diferenciais e investigar outras etiologias.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	0,001%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento específico: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Considerar diagnósticos diferenciais e investigar outras etiologias.

Fonte: Autoria própria.



**Quadro 30 – Resumo dos principais eventos adversos – vacina MenB**

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Mais frequentes: dor/hiperestesia, hiperemia e edema. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Primeiros 3 dias.	Dor/hiperestesia: 30% a 90%. Hiperemia: 80%. Edema: 50%.  Mais frequentes no esquema primário.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surtos”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico
Manifestações sistêmicas	Febre baixa a moderada, irritabilidade, sonolência, hiporexia, rash cutâneo. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Geralmente no primeiro dia, resolvendo-se em até 24h a 48h.	Febre: 65%. Irritabilidade: 90%. Sonolência: 87%. Hiporexia: 72%. Rash cutâneo: 13%.  Mais frequentes após doses da série primária.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surtos”.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico. Investigar outras etiologias em reações muito intensas ou duradouras.
Manifestações sistêmicas	Cefaleia leve a moderada, mal-estar geral, mialgia e artralgia. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Primeiros 3 dias.	>10%  Mais frequentes após doses da série primária.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observação ou medicamento sintomático.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico. Investigar outras etiologias em reações muito intensas ou duradouras.
Manifestações neurológicas	Convulsões, síncope, respostas vasovagais à injeção. Ver definições de casos no Capítulo 25.	Primeiros 3 dias.	Muito raras. Convulsão geralmente associada à febre. Síncope mais frequente em adolescentes e adultos. Relação causal geralmente não comprovada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observação ou medicamento sintomático.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Síncope não contraindica doses subsequentes.</li> <li>• Contraindica demais doses após convulsão. Depende da avaliação de cada caso, a critério médico.</li> </ul>	Clínico e complementar, a critério médico. Considerar diagnósticos diferenciais e investigar outras etiologias.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	Rara. Potencial risco para alérgicos a látex (tampa protetora da seringa em látex).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento específico: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Considerar diagnósticos diferenciais e investigar outras etiologias.

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 17

# Vacinas papilomavírus humano - HPV

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus DNA, pertencente à família Papillomavirus. Possui mais de 150 tipos identificados, sendo que mais de 40 podem infectar o trato genital e 12 são oncogênicos. O HPV é o principal agente envolvido em cerca de 100% dos casos de câncer cervical no mundo, sendo os tipos 16 e 18 responsáveis por cerca de 70% deles. O câncer cervical é o segundo câncer mais comum em mulheres.

O HPV também está associado à gênese de câncer nas regiões anal, vulvar, vaginal, peniana e orofaríngea. A incidência desses tumores vem se elevando ao longo dos anos, principalmente na Europa.

Lesões benignas, como verrugas anogenitais e papilomatosas em laringe, são igualmente associadas ao HPV. Tais lesões, apesar de não malignas, requerem longo tempo de tratamento e podem ser limitantes para o indivíduo acometido. Os tipos 6 e 11 do HPV atuam como agentes em aproximadamente 90% de verrugas genitais em homens e mulheres e 10% de neoplasias intraepiteliais cervicais de baixo grau (lesões precursoras de câncer cervical).

O maior risco de aquisição de HPV em homens e mulheres se dá logo após a iniciação sexual. Dessa forma, imunizar-se antes de ter vida sexual ativa acarretará maior impacto na prevenção.

As vacinas HPV disponibilizadas para comercialização são constituídas de subunidades, a partir de genes codificadores da proteína L1 viral, cujos monômeros espontaneamente constituem pentâmeros formando partículas virais "like" (VLPs). Esses VLPs não só são similares morfológicamente aos vírus autênticos como induzem formação de alto nível de anticorpos neutralizantes.

No Brasil estão licenciadas três vacinas, a saber:

- Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) - HPV4.
- Vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) - HPV2.
- Vacina papilomavírus humano 9-valente (recombinante) - HPV9.

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 vacina nonavalente, recentemente licenciada, vem acrescida de mais cinco sorotipos, sendo eles: 31, 33, 45, 52 e 58. Essa vacina tem capacidade de proteger contra 90% dos casos de câncer cervical no mundo.

## 17.1 Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)

### 17.1.1 Introdução

É a vacina utilizada pelo SUS, introduzida em 2014, introduzida no calendário de vacinação de rotina dos adolescentes, nas meninas de 9 a 14 anos de idade (14 anos, 11 meses e 29 dias) e nos meninos de 11 a 14 anos de idade (14 anos, 11 meses e 29 dias). Nos Cries está disponibilizada para pessoas vivendo com HIV e aids, transplantados de órgãos sólidos e de medula, além de pacientes oncológicos de 9 a 26 anos de idade.

### 17.1.2 Descrição do produto

Suspensão injetável, quadrivalente, composta pela proteína L1 do capsídio do papilomavírus humano tipos 6, 11, 16 e 18, produzidas em *Sacharomyces cerevisiae*. Contém adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio e excipientes cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injeção.

### 17.1.3 Precauções gerais e contraindicações

#### 17.1.3.1 Precauções gerais

- A vacina deve ser administrada com cuidado em pessoas com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, pelo risco de ocorrer sangramento após administração intramuscular.
- Adiar a vacinação em pessoas com doenças agudas intensas ou moderadas.
- Não há evidências do uso durante a lactação.
- Em caso de ocorrência de síndrome de Guillain-Barré no período de até seis semanas após dose anterior de vacina, recomenda-se realizar avaliação médica criteriosa sobre benefício e risco da vacina antes da administração de uma segunda dose.

#### 17.1.3.2 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 gestantes. 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.



## 17.1.4 Eventos adversos

Um estudo de coorte conduzido na França, entre 2008 e 2012, acompanhou mais de dois milhões de meninas e adolescentes, na faixa entre 13 e 16 anos, e comparou agravos ocorridos entre vacinadas e não vacinadas contra o HPV. Foi observado um risco aparente para síndrome de Guillain-Barré, de 1,4 por 100.000 em meninas vacinadas contra 0,4 por 100.000 em meninas não vacinadas; entretanto, estudos complementares necessitam ser realizados para confirmar tal afirmação (MIRANDA, 2017).

Outro estudo de coorte conduzido com adolescentes entre 10 e 17 anos, em países da Escandinávia, nos anos de 2006 a 2010, mostrou segurança da vacina e nenhuma relação com risco de reações neurológicas e autoimunes e de tromboembolismo (ARNHEIM-DAHLSTRÖM, 2013).

Em um relatório recente, a Agência de Medicina Europeia, por meio do Comitê de Farmacovigilância, revisou diversas publicações científicas e não encontrou relação causal entre vacina HPV e outras síndromes, como a síndrome de taquicardia postural ortostática, a síndrome da dor complexa regional, ou, ainda, a síndrome da fadiga crônica (EMA, 2015).

A vacina HPV de modo geral é bem tolerada e pode acarretar algumas poucas reações, mencionadas a seguir.

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, consultar o Capítulo 25.

### 17.1.4.1 Manifestações locais

Dor no local de aplicação é o sintoma mais frequente. Edema e eritema com intensidade moderada podem ocorrer.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar também o aumento exagerado de determinadas manifestações locais, associadas eventualmente a erros de técnica ou a lote vacinal (surtos).

#### CONDUTA

Realizar tratamento sintomático ou específico segundo indicação do caso. Ver Capítulo 26.

### 17.1.4.2 Manifestações sistêmicas

- Febre em 4% a 4,9% de mulheres que receberam a vacina HPV4 (38°C ou mais).
- Cefaleia.
- Mialgia, artralgia.
- Desordens gastrointestinais.
- Síncope (desmaio), especialmente em adolescentes e adultos jovens.
- *Rash* cutâneo e urticária.
- Outras manifestações
- Anafilaxia.
- Manifestações neurológicas, síndrome de Guillain-Barré.





### ATENÇÃO:

Não foi observado aumento de risco significativo para Guillain-Barré, tromboembolismo venoso, apendicite, convulsões, síncope, reações alérgicas e anafilaxia. Ver definição de caso no Capítulo 25.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

## CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático ou específico segundo indicação do caso. Ver Capítulo 26.
- 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.

## 17.1.5 Resumo dos principais resumos eventos adversos: vacina HPV4

Quadro 31 – Resumo dos principais resumos eventos adversos – vacina HPV4

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor local	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”.</li> <li>• Tratamento sintomático.</li> </ul>	-
Manifestações gerais	Febre, cefaleia. Definições de casos no Capítulo 25.	1º dia	4% a 4,9%	Notificar e investigar reações muito intensas ou “surto”.	Clínico. Descartar intercorrência infecciosa.
Síncope	Definição de casos no Capítulo 25.	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar todos os casos.</li> <li>• Tratamento sintomático.</li> </ul>	-
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar todos os casos.</li> <li>• Tratamento: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	-

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 18

# Vacinas pneumocócicas

O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria pertencente à família *Streptococcaceae*, comumente encontrada nas mucosas da oro e nasofaringe dos seres humanos saudáveis; porém, pode levar a infecções graves nos pulmões (pneumonia), no sangue (bacteremia: disseminação da bactéria pelo sangue; sepse: infecção generalizada) e na membrana que reveste o cérebro (meningite). Bacteremia e meningite são infecções pneumocócicas invasivas, normalmente muito graves, que levam à hospitalização, ou até mesmo à morte.

A prevenção, por meio das vacinas contra a doença pneumocócica, é a melhor maneira de se proteger contra o pneumococo.

No Brasil são registradas três vacinas pneumocócicas, a saber:

- i. Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) – VPC10.
- ii. Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) – VPC13.
- iii. Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) – VPP23.

## 18.1 Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) - VPC10

### 18.1.1 Introdução

A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) protege contra otite média e doença invasiva, causadas por *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) dos sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. É aplicada em duas doses durante o primeiro ano de vida, com início a partir dos 2 meses de idade. Deve ser realizado reforço aos 12 meses de idade, com intervalo mínimo de 60 dias após a última dose do esquema primário. Crianças entre 12 e 24 meses ainda não vacinadas recebem uma única dose, sem necessidade de reforço.

Essa 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 (consultar o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais*).

## 18.1.2 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.

## 18.1.2 Precauções gerais e contraindicações

### 18.1.2.1 Precauções gerais

- Deve ser administrada exclusivamente por via intramuscular. Não há dados disponíveis sobre o uso por via subcutânea.
- Pacientes com trombocitopenia ou qualquer outro problema de coagulação requerem cautela durante a aplicação dessa vacina, pois podem sofrer sangramentos.
- A vacina deve ser adiada em crianças que apresentem doenças agudas febris moderadas ou graves. Resfriados ou quadros de menor gravidade não contraindicam a vacinação.
- Não há evidências de que essa vacina confira proteção contra sorotipos pneumocócicos não incluídos em sua composição.

### 18.1.2.2 Contraindicações

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



#### ATENÇÃO:

A VPC10 não deve ser aplicada em crianças maiores de 5 anos de idade, adultos ou idosos.

## 18.1.3 Eventos adversos

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

Para conhecimento da definição de cada evento adverso, consultar o Capítulo 25.

### 18.1.3.1 Manifestações locais

Dor, edema e hiperemia (rubor) no local da injeção são muito comuns com essa vacina. A hiperemia é a manifestação mais frequente, sendo observada em 40% a 60% dos casos na 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 com o lote vacinal e/ou erro de técnica (erros de imunização).

## CONDUTA

Realizar tratamento sintomático ou segundo indicação para o caso. Ver Capítulo 26.

### 18.1.3.2 Manifestações sistêmicas

#### 18.1.3.2.1 Manifestações gerais

Irritabilidade é a manifestação sistêmica mais comum (cerca de metade dos casos). Perda de apetite, sonolência e febre também são descritas em um terço dos casos.

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 (0,08/100.000 doses administradas), geralmente em vigência de febre, após a administração desta vacina; ainda mais raramente podem ocorrer convulsões sem febre, contudo a frequência deste sintoma não é diferente da encontrada na população geral.

Episódios hipotônico-hiporresponsivos pós-vacinação com a VPC10 foram descritos (<0,2/100.000 doses administradas); porém, possivelmente relacionados a vacinas administradas concomitantemente.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar os casos graves ou “surto” de eventos.

## CONDUTA

- Caso necessário, realizar tratamento sintomático, discutido caso a caso (*vide Capítulo 26*).
- Não é recomendada a administração profilática rotineira de antitérmico nas doses seguintes da vacina em caso de história de febre em dose anterior, pois isso não reduz o risco potencial de convulsão febril em predispostos e pode interferir na resposta imune à vacina.
- Considerando os benefícios da vacinação versus o risco de reincidência de crise convulsiva febril e de episódio hipotônico-hiporresponsivo, doses subsequentes da vacina não são contraindicadas.

#### 18.1.3.2.2 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

- Realizar tratamento específico da anafilaxia. Ver Capítulo 26.
- A administração de doses subsequentes está contraindicada.

## 18.2 Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) - VPC13

### 18.2.1 Introdução

A vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) protege contra otite média e doença invasiva, causadas por *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F). Quando administrada, deve ser usada em esquema de três doses durante o primeiro 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 recebem dose única.



#### ATENÇÃO:

A VPC13 ainda não faz parte na rotina do Calendário Nacional de Vacinação da Criança do Programa Nacional de Imunizações (PNI/SVS/MS); porém, já introduzida nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Cries), sequencial com a VPP23, para pacientes de risco  $\geq 5$  anos de idade de alto risco, a saber: pacientes que vivem com HIV/aids, transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea), transplantados de órgãos sólidos e pacientes oncológicos.

### 18.2.2 Descrição do produto

Suspensão injetável composta de 13 (treze) sorotipos de *Streptococcus pneumoniae*, sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F conjugados com proteína diftérica CRM<sub>197</sub>, variante não tóxica da toxina diftérica. Contém adjuvante fosfato de alumínio e excipientes polissorbato 80, ácido succínico, cloreto de sódio e água para injeção.



## 18.2.3 Precauções gerais e contraindicações

### 18.2.3.1 Precauções gerais

- Essa vacina deve ser adiada em crianças que apresentem doenças agudas febris moderadas ou graves. Resfriados ou quadros de menor gravidade não contraindicam a vacinação.
- Como ocorre com qualquer injeção intramuscular, deve-se 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 e lactação não foram estabelecidas. Essa vacina não deve ser utilizada por gestantes ou lactantes sem orientação médica.

### 18.2.3.2 Contraindicação

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

## 18.2.4 Eventos adversos

Para conhecimento da definição de cada evento adverso dessa vacina, consultar o Capítulo 25.

### 18.2.4.1 Manifestações locais

As manifestações locais mais comuns incluem hiperemia (rubor), edema, tumefação ou endurecimento no local de aplicação da vacina, que podem ocorrer em até metade dos casos, sendo mais frequentes na dose de reforço.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

#### CONDUTA

Realizar tratamento sintomático ou segundo indicação para o caso. Ver Capítulo 26.

### 18.2.4.2 Manifestações sistêmicas

#### 18.2.4.2.1 Manifestações gerais

As manifestações sistêmicas mais comuns são febre, irritabilidade, diminuição do apetite e sonolência. Em adultos, cefaleia foi descrita em 15% a 18% dos casos.

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

Há relatos raros de fenômenos convulsivos (1 a 14/100.000 doses aplicadas), geralmente em vigência de febre, após a administração dessa vacina. Ainda mais raramente, podem ocorrer convulsões sem febre; contudo, a frequência desse sintoma não é diferente da encontrada na população geral.



## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar somente os casos graves ou surtos.

## CONDUTA

- Caso necessário, realizar tratamento sintomático, discutido caso a caso. Ver Capítulo 26.
- Sintomas gerais não contraindicam a administração de doses subsequentes.
- Não é recomendada a administração profilática rotineira de antitérmico nas doses seguintes da vacina em caso de história de febre em dose anterior, pois isso não reduz o risco potencial de convulsão febril em predispostos e pode interferir na resposta imune à vacina.
- Considerando os benefícios da vacinação versus o risco de reincidência de crise convulsiva febril, doses subsequentes da vacina não são contraindicadas.

### 18.2.4.2 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

- Realizar tratamento específico da anafilaxia. Ver Capítulo 26.
- A administração de doses subsequentes está contraindicada.

## 18.3 Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) – VPP23

### 18.3.1 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 centros geriátricos, 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 que duas doses no total. Doses subsequentes à dose inicial não induzem efeito de reforço.

Essa vacina também está disponível nos Cries para crianças a partir de 2 anos de idade e adultos em situações clínicas especiais, que determinam maior risco de infecção invasiva pelo pneumococo (consultar o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais*).



## 18.3.2 Descrição do produto

Solução injetável composta por 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 e 33F). Contém cloreto de sódio, água para injetáveis e conservante fenol.

## 18.3.3 Precauções gerais e contraindicações

### 18.3.3.1 Precauções gerais

- Doses subsequentes devem ser evitadas em pessoas vacinadas há menos de três anos, pelo risco de desenvolverem 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 atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Respeitar intervalo de oito semanas após uso anterior das demais vacinas pneumocócicas VPC10 ou VPC13.

### 18.3.3.2 Contraindicações

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

## 18.3.4 Eventos adversos

É vacina bem tolerada; os eventos adversos, quando ocorrem, costumam ser leves, de curta duração e limitados ao local de administração da vacina.

### 18.3.4.1 Manifestações locais

Hiperemia (rubor), edema e dor no local da injeção podem ocorrer em 30% a 50% dos casos, sendo mais frequentes na revacinação. Em geral, essas manifestações são leves e bem toleradas, com duração de 24h a 48h.

Manifestações locais mais intensas são observadas com maior frequência após revacinação precoce, especialmente em pessoas com altos títulos de anticorpos para o pneumococo.

Reações locais mais intensas (tipo Arthus) também têm sido relatadas após revacinação precoce (intervalo menor que cinco anos) e parecem estar relacionadas à presença de altos títulos de anticorpos contra os sorotipos vacinais.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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



## **CONDUTA**

Realizar tratamento sintomático ou segundo indicação para o caso. Ver Capítulo 26.

### **18.3.4.2 Manifestações sistêmicas**

#### **18.3.4.2.1 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 24h.

#### **NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO**

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

## **CONDUTA**

Realizar tratamento sintomático, se necessário. Ver Capítulo 26.

#### **18.3.4.2.2 Reações de hipersensibilidade**

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

#### **NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO**

Notificar e investigar todos os casos.

## **CONDUTA**

Realizar tratamento específico da anafilaxia. Ver Capítulo 26.



## 18.4 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

Quadro 32 - Resumo dos principais eventos adversos - VPC10

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Edema, dor, endurecimento e rubor. Ver definições de casos no Capítulo 25.	1º dia	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>Notificar eventos locais graves e surtos.</li> </ul>	-
Manifestações sistêmicas	Febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , irritabilidade, perda de apetite e sonolência.	1º dia	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento sintomático: Ver Capítulo 26.</li> <li>Notificar febre <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math>.</li> </ul>	-
Crise convulsiva febril	Fenômeno convulsivo de qualquer natureza em vigência de febre.	Até 72h	$\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> </ul>	Avaliação clínica, considerando diagnósticos diferenciais.
Crise convulsiva afebril	Fenômeno convulsivo de qualquer natureza sem febre.	Até 72h	$\leq 1/10.000$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> </ul>	Considerar caso a caso, conforme avaliação médica.
Episódio hipotônico-hiporresponsivo	Ver definições de casos no Capítulo 25.	Até 48h	$\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> </ul>	Considerar caso a caso, conforme avaliação médica.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>Contraindica dose subsequente.</li> </ul>	-

Fonte: Autoria própria.



**Quadro 33 - Resumo dos principais eventos adversos - VPC13**

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Edema, dor, endurecimento e rubor. Ver definições de casos no Capítulo 25.	1º dia	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>Notificar eventos locais graves, abscessos e surtos.</li> </ul>	Avaliação clínica
Manifestações sistêmicas	Febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , irritabilidade, perda de apetite, sonolência. Diarreia e vômitos.	2 primeiros dias	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>Notificar febre acima de <math>39,5^{\circ}\text{C}</math>.</li> </ul>	Avaliação clínica
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	Muito rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>Contraindica dose subsequente.</li> </ul>	Avaliação clínica

Fonte: Autoria própria

**Quadro 34 - Resumo dos principais eventos adversos - VPP23**

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais: Primovacinação	Eritema ou edema (qualquer tamanho).	24h a 48h	21%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>Notificar eventos locais graves, abscessos e surtos.</li> </ul>	Avaliação clínica
	Edema $\geq 5$ cm		10%		
	Edema $\geq 10$ cm		3%		
	Dor		57%		
Manifestações locais: Revacinação	Eritema ou edema (qualquer tamanho)	24h a 48h	38%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>Notificar eventos locais graves, abscessos e surtos.</li> </ul>	Avaliação clínica
	Edema $\geq 5$ cm		25%		
	Edema $\geq 10$ cm		11%		
	Dor		74%		

Continua



Conclusão

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações sistêmicas	Febre, mialgia, artralgia, cefaleia, astenia.	1º dia	<1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>• Notificar febre acima de 39,5°C.</li> </ul>	Avaliação clínica
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	Muito rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>• Contraindica dose subsequente.</li> </ul>	Avaliação clínica

Fonte: Adaptado de Jackson & Neuzil, 2008.





## CAPÍTULO 19

# Vacinas poliomielite

No Brasil, a vacina utilizada com maior sucesso no combate à poliomielite, desde a década de 1970, foi a vacina poliomielite oral (VOP) (atenuada) trivalente (VOPt), uma vacina de vírus atenuados contendo os três tipos de poliovírus (1, 2 e 3). Três doses daquela vacina produziam imunidade de longa duração em mais de 95% dos receptores, pois as vacinas poliomielite orais atenuadas induzem imunidade humoral (sistêmica) e imunidade celular de mucosa (local), além de produzir imunidade em contatos de indivíduos vacinados. Epidemiológica e operacionalmente, a VOP era a melhor vacina para gerar proteção a cada um dos três tipos de vírus da poliomielite e foi amplamente utilizada, viabilizando a erradicação global da doença.

Apesar das suas vantagens, por conterem vírus vivos atenuados, as VOPs podem, embora raramente, reverterem-se geneticamente para forma virulenta, causando poliomielite associada à vacina (PAVV), ou manterem-se circulantes no meio ambiente ou nos intestinos dos indivíduos (os chamados poliovírus derivados da vacina - PVDV).

Com a progressiva eliminação da poliomielite no mundo, a OMS passou a recomendar que os países com menor risco de importação e transmissão do poliovírus selvagem passassem a utilizar a vacina poliomielite inativada (VIP) exclusivamente ou em esquema sequencial com a vacina poliomielite oral. O esquema sequencial tem o objetivo de reduzir o risco de paralisia associada à vacina de vírus vivos, mantendo, todavia, altos níveis de imunidade intestinal conferida pela VOP, nesta era pré-erradicação global da doença.

O último caso de poliomielite por poliovírus selvagem tipo 2 no mundo ocorreu em 1999 e, em 2015, a OMS o declarou erradicado. O PVDV tipo 2 foi responsável por cerca de 40% dos PAVV e por mais de 94% dos casos de PVDV globalmente desde 2006, incluindo um grande surto em 2015, além de ter sido recentemente detectado em amostras de esgoto em países com a doença selvagem controlada. Para remover esse risco de infecção pelo PVDV tipo 2, em 2016, todos os países que usam a vacina oral atenuada, incluindo o Brasil, simultaneamente substituíram a VOP trivalente pela vacina poliomielite oral bivalente 1 e 3 (atenuada) (VOPb) em seus calendários vacinais. A retirada do componente tipo 2 do poliovírus vacinal também melhora a imunogenicidade da vacina oral atenuada, pois o tipo 2 interfere na resposta imune aos poliovírus tipos 1 e 3.

Portanto, no Brasil, a partir de 2016, a VIP passou a ser disponibilizada no Calendário de Rotina da Criança para as três doses do esquema básico (aos 2, 4 e 6 meses de idade), e a VOPb para os reforços aos 15 meses e aos 4 anos de idade.

## 19.1 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) - VIP

### 19.1.1 Descrição do produto

Suspensão injetável composta por três tipos de poliovírus inativados, tipo 1 (Mahoney), tipo 2 (MEF-1) e tipo 3 (Saukett), cultivados em células Vero. Contém excipientes 2-fenoxietanol, formaldeído, meio Hanks 199, ácido clorídrico ou hidróxido de sódio. Pode incluir traços indetectáveis de neomicina, estreptomicina e polimixina B.

### 19.1.2 Precauções gerais e contraindicações

#### 19.1.2.1 Precauções gerais

- Manifestação 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 esta 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 a administração da vacina.

#### 19.1.2.2 Contraindicações

A história de reação alérgica grave (anafilaxia) a dose anterior da vacina, ou a algum componente dela, contraindica doses futuras.

### 19.1.3 Eventos adversos

#### 19.1.3.1 Manifestações locais

Pode ocorrer hiperemia (rubor) discreta 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 hiperemia extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura). Notificar também o aumento exagerado de determinadas reações locais, associadas eventualmente a erros de imunização ou ao lote vacinal ("surtos").

#### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para a conduta apropriada.
- Não há contraindicação para administração de doses subsequentes.



### 19.1.3.2 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

- Administrar medicamentos sintomáticos e manter observação.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

### 19.1.3.3 Reações de hipersensibilidade

A anafilaxia é rara. Por conter traços de estreptomicina, neomicina e polimixina B, a vacina 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

- Realizar tratamento adequado da reação alérgica presente. Ver Capítulo 26.
- 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.

## 19.2 Vacina poliomielite 1 e 3 (atenuada) - VOPb

### 19.2.1 Descrição do produto

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

### 19.2.2 Precauções gerais e contraindicações

#### 19.2.2.1 Precauções gerais

- Na vigência de doenças febris agudas, moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Diarreia e vômitos leves não constituem contraindicações, porém se recomenda, idealmente, adiar a vacinação até a resolução do quadro.



### 19.2.2.2 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.
- Pessoas vivendo com HIV e seus comunicantes.
- História de alergia tipo anafilática a antibióticos contidos na vacina (neomicina, polimixina e estreptomicina).
- História de pólio vacinal associada à dose anterior.
- Gestantes.

### 19.2.3 Eventos adversos

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

#### 19.2.3.1 Manifestações sistêmicas

##### 19.2.3.1.1 Poliomielite associada à vacina - PAVV

O principal evento adverso associado às VOPs é a paralisia pós-vacinal, tanto no vacinado como no comunicante. Esse risco é extremamente reduzido quando a vacina oral atenuada é aplicada em esquema sequencial ao esquema básico com a vacina inativada.

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, se presente, esta deve ser menor que 1% da cepa vacinal original (*OPV-like*). A taxa de paralisia é substancialmente maior quando a VOP é utilizada como primeira dose do esquema primário do que em doses subsequentes. Nos imunocomprometidos, esse risco é mais elevado: aproximadamente 3.200 vezes maior que em imunocompetentes.

A PAVV caracteriza-se por quadro agudo febril, que cursa com *deficit* motor flácido de intensidade variável, geralmente assimétrico. Na maioria dos casos, o comprometimento ocorre nos membros inferiores, mas a musculatura respiratória pode ser acometida. Não há diminuição da sensibilidade, podendo ser encontrados sinais de comprometimento radicular e meníngeo ou dores espontâneas. Após alguns dias, desaparece o quadro algíco, há melhora do *deficit* motor e começam a se instalar as atrofia. A hipotonia e a diminuição ou abolição dos reflexos tornam-se evidentes.

### CLASSIFICAÇÃO

Caso de poliomielite associada 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 *deficit* motor.



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

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

### CONDUTA

- Providenciar avaliação por neurologista ou médico treinado.
- Realizar coleta adequada das fezes para isolamento viral, o mais precocemente possível, nos primeiros 14 dias após o início do *deficit* motor. Ver Capítulo 26.
- Coleta de líquido (LCR): citologia, bioquímica, PCR e/ou isolamento viral. Observa-se, no exame quimiocitológico do LCR, um discreto aumento do número de células, podendo haver uma leve elevação de proteínas.
- Proceder à realização de eletroneuromiografia (ENMG). Os achados e o padrão eletromiográfico da poliomielite são comuns a um determinado grupo de doenças que afetam o neurônio motor inferior. Esse 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.
- Há contraindicação para doses subsequentes da vacina oral atenuada. Continuar a vacinação com a vacina inativada.

#### 19.2.3.1.2 Poliovírus derivado da vacina - PVDV

Os PVDV surgem como consequência da instabilidade genética do poliovírus ou de sua recombinação com outros enterovírus, ocasionando mutações ou recombinações e readquirindo neurovirulência e capacidade de se 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 PVDV podem ser provenientes de imunodeficientes (PVDVi) que se tornaram cronicamente infectados após exposição à VOP, excretando o vírus por longos períodos, ou constituir vírus circulantes (PVDVc) ocorrendo em regiões com baixa cobertura vacinal, em que o aumento da proporção de indivíduos não imunes constitui fator de risco para a emergência de poliovírus derivado da vacina, podendo ocasionar surtos. Os PVDV são denominados ambíguos (PVDVa) quando não possuem relação conhecida com imunodeficiência ou surtos.





### **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 associada à vacina, é imprescindível que haja o isolamento viral e a persistência do *deficit* 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 PVDV.
- Caso a coleta de fezes seja tardia, entre 15 e 40 dias após início do *deficit* motor, e houver isolamento de vírus vacinal, o caso poderá ser considerado associado à vacina, se persistir o *deficit* motor compatível com poliomielite após 60 dias.

#### **19.2.3.1.3 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 25.

#### **NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO**

Notificar e investigar todos os casos.

#### **CONDUTA**

- Providenciar avaliação por neurologista ou médico treinado.
- Realizar coleta de líquido (LCR): citologia, bioquímica, cultura. Observa-se no exame quimio citológico do LCR aumento do número de células, podendo haver uma discreta elevação de proteínas.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

#### **19.2.3.1.4 Reação de hipersensibilidade**

Raramente podem ocorrer reações de hipersensibilidade, de intensidade leve, aos componentes da vacina, tais como urticária ou exantema pruriginoso.

#### **NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO**

Notificar e investigar todos os casos.

#### **CONDUTA**

- Realizar tratamento sintomático, se necessário. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.



## 19.3 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

**Quadro 35** – Resumo dos principais eventos adversos – vacina VOPb

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/ evento	Frequência	Conduta	Exame
Poliomielite associada ao vírus vacinal – VAPP	Doença aguda febril, com <i>deficit</i> motor flácido de intensidade variável, geralmente assimétrico, e que deixa sequelas neurológicas após 60 dias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vacinado: 4-40 dias.</li> <li>Comunicante de vacinado: 4-85 dias após a vacinação.</li> </ul>	<p>Por dose administrada</p> <p>Geral: de 1 caso/2,4 milhões de doses a 1 caso/13 milhões de doses.</p> <p>Na 1ª dose: de 1 caso/0,7 de dose a 1 caso/2,4 milhões de doses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento de suporte.</li> <li>Encaminhar aos Cries para continuar a vacinação com vacina inativada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fezes: colher uma amostra nos primeiros 14 dias após o início da deficiência motora.</li> <li>Líquor.</li> <li>ENMG.</li> </ul>

Fonte: Autoria própria.

**Quadro 36** – Resumo dos principais eventos adversos – vacina VIP

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/ evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Eritema, endureção, dor. Ver definições de casos no Capítulo 25.	De 24h a 48h	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eritema discreto local (&lt;3%)</li> <li>Endureção (&lt;12%)</li> <li>Dor (&lt;30%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar reações mais intensas, abscessos e “surto”.</li> <li>Tratamento: ver Capítulo 26.</li> </ul>	Clínico
Febre	Definições de casos no Capítulo 25.	Nas primeiras 48h	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Clínico
Reações de hipersensibilidade	Anafilaxia, hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	Rara	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar.</li> <li>Tratamento sintomático: ver Capítulo 26.</li> <li>Contraindica dose subsequente.</li> </ul>	Clínico

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 20

# Vacina raiva (inativada) - VR

### 20.1 Introdução

A raiva é uma zoonose viral caracterizada por encefalite aguda progressiva e letal. Poucos pacientes sobrevivem à doença. O vírus da raiva pertence à família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus*. Apenas os mamíferos são suscetíveis e capazes de transmiti-lo. Atualmente, no Brasil, o morcego é o principal reservatório do vírus, mas há outros reservatórios silvestres (macaco, cachorro-do-mato, raposa, gato-do-mato, mão-pelada, guaxinim etc.) e, em algumas áreas, o cão ainda continua sendo fonte de infecção importante.

Na forma mais comum, a transmissão ocorre quando o vírus contido na saliva e secreções do animal infectado penetra no tecido através de mordedura, arranhadura ou lambedura de mucosas e/ou pele lesionada. No caso de morcegos, as lesões podem ser discretas ou até mesmo imperceptíveis. Após a invasão, o vírus multiplica-se no ponto de inoculação, atinge o sistema nervoso periférico e inicia a migração para o sistema nervoso central (SNC) protegido pela camada de mielina. Não há viremia. Quando o vírus atinge o SNC, começam as manifestações da doença e a disseminação, também via sistema nervoso para outros órgãos, inclusive as glândulas salivares, sendo eliminado na saliva tanto de pacientes como dos demais mamíferos.

Não há tratamento para a raiva. A profilaxia com vacina e, em alguns casos, soro antirrábico (SAR) ou imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR) é a única forma de prevenir a doença nas pessoas acidentalmente expostas ao risco de infecção pelo vírus (profilaxia pós-exposição). A profilaxia com vacina também é indicada para profissionais que trabalham em situação de risco de exposição ao vírus (profilaxia pré-exposição).

### 20.2 Descrição dos produtos

Todas as vacinas contra a raiva para uso humano contêm vírus inativados. São produzidas em tecido nervoso, em cultura de células ou em ovos embrionados. A OMS, há alguns anos, vem recomendando a substituição das vacinas de tecido nervoso pelas de cultura de células ou ovos embrionados, por serem mais eficazes e seguras. A potência mínima dessas vacinas é de 2,5 UI por dose. As vacinas disponíveis atualmente são as seguintes:

1. PVRV (*purified Vero cell rabies vaccine*): vacina purificada produzida em cultura de células Vero.
2. PCECV (*purified chick-embryo cell vaccine*): vacina purificada produzida em cultura de fibroblasto de embrião de galinha.
3. HDCV (*human diploid cell vaccine*): vacina produzida em células diploides humanas.
4. PDEV (*purified duck embryo vaccine*): vacina purificada produzida em embrião de pato.
5. PHKCV (*purified hamster kidney cell vaccine*): vacina purificada produzida em rim de hamster.
6. Vacina Fuenzalida & Palacios modificada: vacina produzida em tecido nervoso de camundongos recém-nascidos.



#### **ATENÇÃO:**

Atualmente, o PNI distribui como rotina a vacina de células Vero (PVRV) e mantém um pequeno estoque de vacina de embrião de galinha (PCECV) para ser utilizada em caso de reação adversa à vacina de células Vero.

## 20.3 Precauções gerais e contraindicações

### 20.3.1 Precauções gerais

- A indicação da profilaxia pós-exposição depende da natureza da exposição e do animal agressor.
- A raiva é fatal; por isso, a profilaxia pós-exposição, se indicada, não deve ser interrompida. No caso de reações adversas graves, a decisão de suspender a profilaxia deve confrontar o risco das reações com o risco da doença.
- Reações adversas leves, locais ou sistêmicas, devem ser manejadas com anti-inflamatórios não esteroides ou antipiréticos.
- Reações adversas moderadas ou graves à vacina são raras. Caso ocorram, se possível, substituir a vacina. As novas doses, mesmo que a vacina seja substituída, devem ser administradas em ambiente hospitalar com recursos assistenciais adequados para atendimento de reações graves.
- A vacina também deve ser substituída caso o paciente relate reação adversa grave a algum de seus componentes.
- Pacientes imunodeprimidos ou em uso de cloroquina devem receber a vacina pela via intramuscular. Como a resposta pode não ser adequada, nesses casos é indicada a sorologia para analisar o título de anticorpos neutralizantes.



- Nos casos de profilaxia pré-exposição em que o paciente apresente reação adversa moderada ou grave, explicar os riscos ao paciente e avaliar com ele a continuidade da profilaxia.
- A profilaxia pré-exposição, se possível, deve ser adiada em caso de doença febril ou infecção aguda.

### 20.3.2 Contraindicações

Não há contraindicação específica para a profilaxia pós-exposição, considerando-se a gravidade e a evolução fatal da doença. Vários trabalhos publicados indicam que as vacinas da raiva produzidas em cultura de células ou em ovos embrionados são seguras e bem toleradas, podendo ser administradas a crianças de qualquer idade, gestantes, lactantes, pacientes com doenças intercorrentes e imunocomprometidos, incluindo as pessoas vivendo com HIV/aids.

## 20.4 Eventos adversos

De acordo com trabalhos publicados, as vacinas da raiva produzidas em cultura de células ou em ovos embrionados causam poucas reações adversas, as quais, na grande maioria dos casos, são transitórias e de gravidade leve a moderada. No entanto, como outros imunobiológicos, essas vacinas podem causar reações graves, como anafilaxia e quadros neurológicos.

### 20.4.1 Manifestações locais

Nos estudos disponíveis, há grande variação na incidência de reações locais à PVRV. Em nosso meio, um trabalho com 296 pacientes registra as seguintes reações adversas e incidências: dor (49%), prurido (2,6%), edema (0,5%), enduração (1%) e eritema (5,2%). Outras reações locais descritas são: pápulas urticariformes e abscesso no local da injeção. Na grande maioria dos casos, constituem reações transitórias, leves ou moderadas e são consequência da introdução da agulha e do conteúdo vacinal no tecido muscular.

A dor ocorre pela irritação dos terminais nervosos locais. O eritema deve-se à vasodilatação reativa, que favorece a absorção. Prurido e pápulas urticariformes são consequências da liberação de histamina e outras substâncias vasoativas. Alguns trabalhos relatam que essas reações à PVRV e à PCECV são observadas com maior frequência em pacientes que recebem a vacina pela via intradérmica.

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

### 20.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações sistêmicas à PVRV, também transitórias e, geralmente, leves ou moderadas, como febre, mal-estar, exantema, linfadenopatia regional, cefaleia e náuseas, podem ocorrer, mas não são comuns. A incidência independe da via de administração e do esquema utilizado, seja primário ou reexposição. Febre e cefaleia são relatadas em cerca de 6% dos pacientes. Em nosso meio, o mesmo trabalho mencionado anteriormente, com 296 pacientes, registra as seguintes incidências: cefaleia (4,8%), febre (1,9%), mialgia (3,8%), mal-estar (1,6%), prurido generalizado (0,5%) e sonolência (3,8%).



### 20.4.2.1 Manifestações sistêmicas graves

- a. **Reações neurológicas:** pelo menos cinco casos de possível reação adversa do sistema nervoso central, incluindo doença neurológica transitória do tipo Guillain-Barré, foram notificados em mais de um milhão de pacientes que receberam a HDCV, utilizada nos EUA. No entanto, não podem ser atribuídas com certeza à vacina porque tal incidência foi semelhante à da doença na população em geral.
- b. **Reações imunológicas:** reação imunológica, potencialmente grave, caracterizada por urticária e, em alguns casos, artralgia, angioedema, náusea, vômito, febre e mal-estar, é observada em aproximadamente 6% dos pacientes que recebem doses de reforço da HDCV. A reação é menos comum nos pacientes que recebem a série primária, ou seja, 1,1/1.000 vacinados. A reação é atribuída à albumina humana alterada pela betapropriolactona usada para inativar o vírus. Os sintomas respiratórios são moderados. Adrenalina, anti-histamínicos e, ocasionalmente, esteroides são utilizados com sucesso no tratamento dessas reações, que evoluem bem em dois a três dias. Reações alérgicas também são diagnosticadas após a profilaxia com a PDEV.
- c. **Outros eventos:** uma revisão de 336 casos notificados de reação adversa à PCECV mostrou que, em 93% dos casos, as reações foram leves ou moderadas. No entanto, dos 7% restantes, 20 necessitaram de internação e 13 tiveram reações neurológicas que não apresentaram padrão comum. Três casos foram classificados como de possível anafilaxia.

### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos moderados e graves, e surtos.

### CONDUTA

- Realizar avaliação clínica.
- Realizar tratamento sintomático, se necessário.
- Aplicar compressas frias, se necessário.
- Afastar outros diagnósticos diferenciais.
- Caso as reações forem leves, não há contraindicação para as doses subsequentes.
- No caso de reações moderadas ou graves, se possível, substituir a PVRV pela PCECV. A continuação da profilaxia, mesmo que a vacina seja substituída, deve ser realizada em ambiente hospitalar com recursos assistenciais adequados para atendimento de reações graves.
- No caso de reação adversa grave, encaminhar o paciente para tratamento especializado.
- No caso de reação adversa neurológica, incluir a raiva no diagnóstico diferencial.



## 20.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

Quadro 37 - Resumo dos principais eventos adversos - VR

Evento adverso	Descrição	Tpo decorrente aplicação/ evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações locais	Dor, prurido, edema, enduração, eritema, pápulas urticariformes, abscesso. Definições de casos no Capítulo 25.	No momento da aplicação e poucas horas após.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dor (49%).</li> <li>Prurido (2,9%).</li> <li>Edema (0,5%).</li> <li>Enduração (1%).</li> <li>Eritema (5,2%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar os casos graves, abscessos e surtos.</li> <li>Tratar com analgésicos e/ou compressas frias, se necessário. Ver Capítulo 26.</li> <li>Manter esquema.</li> </ul>	Clínico
Manifestações gerais	Febre, mal-estar, exantema, cefaleia, náuseas, mialgia, prurido generalizado, sonolência, linfadenopatia regional. Definições de casos no Capítulo 25.	Durante ou após o término do esquema.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cefaleia (4% a 6%).</li> <li>Febre (1,9% a 6%).</li> <li>Mialgia (3,8%).</li> <li>Mal-estar (1,6%).</li> <li>Prurido generalizado (0,5%).</li> <li>Sonolência (3,8%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar os casos graves e surtos.</li> <li>Tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.</li> <li>Manter esquema.</li> </ul>	Clínico
Hipersensibilidade	Exantema pruriginoso generalizado, urticária, artralgia, angioedema, náusea, vômito, febre e mal-estar. Definições de casos no Capítulo 25.	Manifestações tardias (mais de 2h após a vacinação). Geralmente 2 a 21 dias pós-vacinação.	Poucos dados na literatura. Reação à vacina HDCV: 11/10.000 vacinados no esquema primário e 6% em revacinados.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Notificar e investigar os casos graves.</li> <li>Tratamento específico. Ver capítulo 26.</li> <li>Anafilaxia e reações graves, substituir a vacina.</li> </ul>	Clínico
	Anafilaxia. Definições de caso no Capítulo 25.	De minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após.	-		

Fonte: Autoria própria





## CAPÍTULO 21

# Vacina rotavírus - rota

### 21.1 Introdução

As rotaviroses são reconhecidas, mundialmente, como uma das principais causas de gastroenterites graves na infância. Estima-se serem responsáveis por aproximadamente 100 milhões de casos de diarreia e 600 mil mortes por ano, acometendo praticamente todas as crianças menores de 5 anos de idade, de todas as classes sociais. Antes da vacinação, o rotavírus era reconhecido como a principal causa de gastroenterites graves e mortes por gastroenterites no mundo. Por essa razão, foi prioritário o desenvolvimento de uma vacina no combate à doença.

O rotavírus é um RNA vírus de fita dupla, pertencente à família Reoviridae. A maior propriedade antigênica dos rotavírus está em suas proteínas capsídicas, o que permite sua classificação em grupo, subgrupo e sorotipo. Das 12 proteínas do rotavírus, seis são estruturais, denominadas VP1-VP4, VP6 e VP7, e as outras seis se caracterizam como não estruturais (NSP1-NSP6). Há oito grandes grupos (de A a H) associados à infecção no homem, outros mamíferos e aves. Os representantes dos grupos A, B, C e H têm sido associados à doença em humanos, sendo o grupo A o mais amplamente disperso. O antígeno comum VP6 pode ser detectado na maioria dos testes sorológicos e permite a classificação nos subgrupos I, II, I+II, não I e não II. A reação antigênica à glicoproteína VP7 possibilita a classificação em sorotipo G, enquanto a reação à proteína VP4 permite a classificação em sorotipo P. As duas classificações, juntas, formam a classificação sorotípica binária G e P. A neutralização antigênica possibilita defesa por imunidade humoral e ação efetiva de vacinas.

Após a primeira infecção por rotavírus, ocorre a produção de anticorpos neutralizantes, havendo relação direta entre a manutenção de seus níveis séricos e proteção contra novos eventos de maior gravidade. Pode haver episódios subsequentes, sempre com incremento da proteção. Assim, duas ou mais doses de uma vacina de vírus vivo atenuado ofereceriam proteção contra a ocorrência de doença diarreica grave.

### 21.2 Vacinas rotavírus

A primeira vacina rotavírus (RRV-TV) foi licenciada nos Estados Unidos, em agosto de 1998. Era uma vacina tetravalente baseada em rotavírus de macaco-rhesus, com eficácia próxima a 100% em prevenir episódios de diarreia grave por rotavírus. Em 1999, essa vacina foi retirada do calendário vacinal americano e sua produção foi interrompida em razão da sua associação com invaginação intestinal.

O risco de invaginação intestinal foi maior (mais de 20 vezes) entre 3 e 14 dias após a primeira dose, seguido de aumento cinco vezes maior entre 3 e 14 dias após a segunda dose. Foi estimada a ocorrência de um caso de invaginação intestinal para cada 10 mil doses aplicadas.

A invaginação intestinal é uma condição rara, em que há obstrução intestinal causada pela invaginação de um segmento do intestino em outro, mais proximal. Em crianças, é a causa mais comum de obstrução intestinal, e o achado mais frequente é a invaginação do íleo através da válvula ileocecal, até o ceco.

Após a suspensão da comercialização da RRV-TV, outras vacinas foram desenvolvidas, tendo sido comercializadas somente após ensaios clínicos desenhados para avaliar sua segurança em relação à intussuscepção. São elas:

- i. Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) – VR1.
- ii. Vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 e P1[8] (atenuada) – VR5.

Os resultados desses ensaios com a vacina monovalente rotavírus humano e com a vacina pentavalente rotavírus humano/bovino foram publicados em 2006, após avaliações em países subdesenvolvidos e desenvolvidos, tanto na Europa quanto nas Américas. O ensaio clínico da vacina pentavalente foi desenvolvido em 11 países, distribuídos entre Europa e Estados Unidos, envolvendo 68.038 crianças. O risco para intussuscepção (RR= 1,6) não foi estatisticamente significativo nos 42 dias após as três doses da vacina (IC95%=0,4-6,4). Tal resultado manteve-se semelhante (RR= 0,8) durante a vigilância de um ano (IC 95%= 0,3-1,8).

Em relação ao ensaio clínico da vacina monovalente, este foi conduzido em 11 países da América Latina e Finlândia, envolvendo 63.225 crianças saudáveis. O risco relativo encontrado nos 31 dias após qualquer uma das doses da vacina foi de 0,85 (IC 95%= 0,3-2,42), também estatisticamente não significativo. Durante todo o acompanhamento do estudo (em média, 100 dias de observação após a primeira dose), o resultado manteve-se semelhante, sendo estabelecido um RR= 0,56 (IC 95%= 0,25-1,24).

Assim, com base nos resultados desses ensaios clínicos, que evidenciaram eficácia de 90% a 100% na prevenção de quadros graves de infecção por rotavírus, além de eficácia de 74% a 85% na avaliação de qualquer outra gravidade, o Grupo Estratégico de Especialistas (Sage) da OMS, em 2007, passou a recomendar o uso da vacina rotavírus, devendo ser mantida vigilância de eventos adversos, em especial de intussuscepção.

## 21.3 Descrição dos produtos

### 21.3.1 Vacina rotavírus G1P[8] – VR1

Monovalente, suspensão oral composta por rotavírus humano, vivo e atenuado (portanto, não patogênica, mas com capacidade imunogênica), apenas com sorotipo G1[P8] da cepa RIX4414 na sua composição. Contém sacarose, adipato dissódico e meio Eagle modificado Dulbec com água estéril. É a vacina utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI). A vacina é especialmente eficaz na prevenção de doença por rotavírus do sorotipo G1, mas estudos mostraram que há proteção cruzada para gastroenterites graves causadas por outros sorotipos não G1 (G2, G3, G4 e G9).



A vacina monovalente deve ser administrada em duas doses, com intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses, conforme a recomendação a seguir:

- **1ª dose:** dois meses (1 mês e 15 dias a 3 meses e 15 dias).
- **2ª dose:** quatro meses (3 meses e 15 dias a 7 meses e 29 dias).

### 21.3.2 Vacina rotavírus G1, G2, G3, G4 e P1[8] - VR5

Pentavalente, disponível na rede privada, composta pelo rearranjo de rotavírus de origem humana e bovina, cepas vivas e atenuadas (portanto, não patogênica, mas com capacidade imunogênica). A suspensão oral é composta por rotavírus tipos G1, G2, G3, G4 e P1[8]<sup>1</sup>. 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.

A vacina pentavalente deve ser ofertada em três doses, sendo a primeira na idade de 6 a 12 semanas, com intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses. A última dose não deve ser administrada após 32 semanas de idade.

## 21.4 Precauções gerais e contraindicações

### 21.4.1 Precauções

- A vacina não deve ser administrada em pessoas com quadro agudo febril de moderado a grave. Contudo, um quadro febril leve não deve ser uma contraindicação para seu uso.
- Crianças nascidas 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.
- 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.
- Não é recomendada a revacinação se a criança cuspir ou regurgitar a vacina após administrada. Caso haja dose subsequente, esta poderá ser aplicada no período indicado. Não se recomenda revacinar a criança que receber a primeira dose antes de 1 mês e 15 dias de idade. Nesse caso, aplicar a segunda dose na idade recomendada.
- O esquema de vacinação de rotavírus deverá ser completado preferencialmente com a mesma vacina de início.

---

<sup>1</sup>Rearranjos de rotavírus humano-bovino (vivo), produzido em células Vero.



## 21.4.2 Contraindicações

- Imunodeficiência combinada grave, primária ou adquirida.
- Uso de medicamentos imunossupressores: a vacina não deve ser administrada em pessoas 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.
- Anafilaxia: a vacina não deve ser administrada em crianças que sabidamente tenham alguma forma de alergia grave (urticária disseminada, broncoespasmo, laringoespasmo e choque) a algum dos componentes da vacina, ou à dose prévia dessa vacina. Alergia grave prévia a látex é uma contraindicação à vacina monovalente, uma vez que há borracha no dispositivo de aplicação dessa vacina.



### ATENÇÃO:

- Crianças com alteração da imunocompetência conhecida ou suspeita, ou com histórico de alergia grave a componentes da vacina, poderão ser avaliadas por médico imunologista ou infectologista antes da vacinação de rotavírus. A conduta em imunização poderá ser individualizada em cada caso.
- A vacinação de rotavírus **não** é contraindicada a crianças expostas ao HIV.
- Doença do aparelho gastrointestinal: a vacina **não** deve ser administrada em crianças com história de alguma doença gastrointestinal crônica, malformação congênita do trato digestivo ou história prévia de invaginação intestinal.
- Idade: as vacinas de rotavírus **não** devem ser administradas fora da idade recomendada anteriormente.
- Crianças prematuras podem receber a vacina rotavírus conforme a idade cronológica, desde que não estejam hospitalizadas (unidade de terapia intensiva ou enfermaria) (Goveia *et al.* 2007; Van den Wielen *et al.* 2008; Omenaca *et al.*, 2012).
- Residir com pessoas portadoras de qualquer imunodeficiência não é contraindicação à vacinação de rotavírus.

## 21.5 Eventos adversos

### 21.5.1 Manifestações sistêmicas

#### 21.5.1.1 Gerais e inespecíficas

Estudos clínicos sobre as duas vacinas identificaram a ocorrência de sinais e sintomas inespecíficos associados temporalmente à vacinação, como irritabilidade, vômitos, diarreia e flatulência.



### 21.5.1.2 Invaginação intestinal (intussuscepção)

Em relação à vacinação para rotavírus com as duas principais vacinas licenciadas (monovalente e pentavalente), estudos de vigilância pós-licenciamento identificaram risco aumentado para ocorrência de intussuscepção, principalmente nos primeiros sete dias após a primeira dose da vacina, com risco atribuído de 1,1 a 4,3 por 100 mil crianças vacinadas (STOWE *et al.*, 2016).

Um estudo de série de casos autocontrolados no Brasil e no México identificou risco aumentado para ocorrência de invaginação após a primeira dose de vacina monovalente no México, com OR= 5,8 (IC 95%= 2,6-13). Apesar de não ter sido verificado risco na primeira dose da vacina no Brasil, houve um pequeno, porém significativo, aumento de risco uma semana após a segunda dose, com OR= 1,9 (IC 95%= 1,1-3,4). A maioria das crianças iniciou a vacinação com 14 semanas ou menos, limitando, assim, a interpretação quanto ao potencial efeito da idade como fator de risco associado à vacinação. Entretanto, os dados disponíveis no momento do estudo não indicaram impacto da faixa etária tanto no México (P= 0,52) quanto no Brasil (P= 0,93) (MANISH *et al.*, 2011).

Os resultados de estudos fase IV da vacina rotavírus estimam um risco aumentado de um a três casos de invaginação por 100 mil crianças vacinadas. Esse risco é muito menor que com a vacina tetravalente retirada do mercado em 1999. Apesar do risco baixo de invaginação intestinal associada à vacina monovalente de rotavírus humano, estudos nacionais mostraram significativo impacto da vacinação na redução de hospitalizações e óbitos no Brasil.

O caso de invaginação intestinal apresenta-se com irritabilidade (choro intenso), distensão abdominal ou massa abdominal palpável, vômitos (às vezes biliosas), sangue nas fezes ou fezes em “geleia de framboesa” e sangramento retal. A invaginação intestinal é uma condição grave, que pode evoluir para necrose intestinal, abdome agudo perfurativo, sepse grave e óbito.

O diagnóstico associa o quadro clínico do paciente e dos resultados de exames de imagem (radiografia, ultrassonografia ou tomografia computadorizada de abdome). A definição de caso de invaginação intestinal encontra-se no Capítulo 25.

O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é importante para o melhor desfecho do tratamento. Por isso, deve-se procurar assistência médica o quanto antes. O tratamento precoce consiste na reversão da invaginação com enema. O tratamento pode ser cirúrgico, desfazendo-se manualmente a invaginação. Em casos mais graves, com necrose intestinal, a ressecção de segmento do intestino faz-se necessária.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Para fins de vigilância, notificar e investigar todos os casos de invaginação intestinal que ocorram até 14 dias após a vacinação. Ver definição de caso no Capítulo 25.

Informações importantes a serem levantadas na investigação do caso:

1. Tempo entre a vacinação e o início dos sintomas.
2. Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico do caso.
3. Exames de imagem realizados e os respectivos resultados.
4. Tratamento realizado (enema ou tratamento cirúrgico, com ou sem ressecção intestinal).



## CONDUTA

- Realizar avaliação clínico-cirúrgica.
- Invaginação intestinal contraindica dose subsequente.

### 21.5.1.3 Sangue nas fezes

Apesar de ser muito comum a relação temporal entre a vacinação de rotavírus e a presença de raias de sangue nas fezes, a relação causal é muito questionável. Não há na literatura qualquer comprovação de que a vacina rotavírus aumenta o risco de sangramento intestinal.

O sangramento intestinal em pequena quantidade, com raias de sangue nas fezes, é muito comum nos primeiros meses de vida. Existem diversos fatores de confusão que desencadeiam sangramento intestinal e estão relacionados à faixa etária em que a vacina é ofertada. A substituição do leite materno por outro tipo de leite e alergia à proteína do leite são causas a serem levadas em consideração.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar os casos a fim de afastar outras etiologias e não atribuir causalidade à vacina, principalmente quando houver sangramento em grande quantidade (volume e/ou frequência).

## CONDUTA

- Diante de raias de sangue nas fezes ou sangramento em pequena quantidade, as doses subsequentes estão indicadas.
- Considerar suspender o esquema de vacinação apenas se houver sangramento em grande quantidade (volume e/ou frequência).

## 21.6 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

Quadro 38 – Resumo dos principais eventos adversos – vacina rotavírus G1P[8]

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Manifestações sistêmicas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Febre</li><li>• Diarreia</li><li>• Vômitos</li></ul>	Após a primeira dose	RR= 1,08 (IC 95%= 0,98-1,18) RR= 1,01 (IC 95%= 0,86-1,20) RR= 1,06 (IC 95%= 0,96-1,17)	Notificar/ investigar	Tratamento clínico
Invaginação intestinal	Definição de caso no Capítulo 25	-	1 a 2 casos por 100.000 após primeiras doses	Notificar/ investigar	Tratamento clínico-cirúrgico
Sangue nas fezes	-	-	-	Notificar/ investigar para afastar outras etiologias	Tratamento clínico

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 22

# Vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada) – SCR – tríplice viral

### 22.1 Introdução

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

De 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.

### 22.2 Descrição do produto

**Quadro 39** – Cepas que compõem as diversas combinações existentes da vacina SCR

Vírus vacinal	Cepa	Células de cultivo	Dose mínima (CCID50) <sup>a</sup>
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: Bulas dos produtos segundo os fabricantes.

<sup>a</sup>Doses infectantes de 50% da cultura celular (CCID50).

#### Quadro 40 – Principais combinações de cepas nas apresentações atualmente disponíveis

Vacinas liofilizadas	Cepas			Outros componentes
	Sarampo	Caxumba	Rubéola	
Tríplice viral	Schwarz <sup>a</sup>	RIT 4385 (derivada da cepa Jeryl Lynn)	Wistar RA 27/3	Aminoácidos, albumina humana, sulfato de neomicina, sorbitol, gelatina.
	Moraten	Jeryl Lynn	Wistar RA 27/3	
	Schwarz	Urabe AM 9	Wistar RA 27/3	
	Edmonston-Zagreb	Leningrad-Zagreb	Wistar RA 27/3	

Fonte: Bula dos produtos segundo os fabricantes.

<sup>a</sup>Laboratório Bio-Manguinhos/Fiocruz.



#### ATENÇÃO:

Deve-se sempre observar as informações do fabricante para avaliar os componentes presentes na vacina.

## 22.3 Precauções gerais e contraindicações

### 22.3.1 Precauções

- Em caso de doenças agudas febris, moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não 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. Consultar o Manual dos Cries.

### 22.3.2 Contraindicações

- Anafilaxia a 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: crianças e adolescentes (CD4<15%) e adultos (CD4<200 céls/mm<sup>3</sup>).



- 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. Consultar o Manual dos Cries.



#### **ATENÇÃO:**

Recomenda-se que a gravidez seja evitada por 30 dias após a administração da vacina. Caso esta seja aplicada inadvertidamente, não é indicada a interrupção da gravidez.

## **22.4 Eventos adversos**

As definições de casos dos eventos adversos a seguir estão descritas no Capítulo 25.

### **22.4.1 Manifestações locais**

As manifestações locais são pouco frequentes. Podem ocorrer ardência de curta duração, eritema, hiperestesia e endureção. Nódulo ou pápula com rubor (reação imune do tipo tardio) podem surgir em indivíduos com hipersensibilidade aos componentes da vacina.

Os casos de abscesso geralmente se encontram associados a infecções secundárias e a erros de imunização (técnica).

#### **NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO**

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

#### **CONDUTA**

- Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

### **22.4.2 Manifestações sistêmicas**

#### **22.4.2.1 Manifestações gerais**

- **Febre com temperatura de 39,5°C ou mais:** surge entre o 5º e o 12º dia após a vacinação, em geral durando de um a dois dias, às vezes até cinco dias. Pode ocorrer em 5% a 15% nos primovacinação. Está associada 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 5º e o 12º dia após a vacinação, em 0,5% a 4% dos primovacinados. A conjuntivite e as manifestações catarrais estão associadas aos componentes do sarampo e da rubéola.
- **Exantema:** de extensão variável, ocorre do 7º ao 14º dia após a vacinação, durando em torno de dois dias. Aparece em 5% dos primovacinados. Está associado ao componente do sarampo e da rubéola.
- **Linfadenopatia:** pode aparecer do 7º ao 21º dia, em menos de 1% dos primovacinados. Associada ao componente da rubéola.

## NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

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

## CONDUTA

- Observação e tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- 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.

## 22.4.2.2 Manifestações do sistema nervoso

### 22.4.2.2.1 Meningite

Pode ocorrer entre o 11º e o 32º dia após a vacinação, sendo mais frequente entre o 15º e o 21º dia, tendo geralmente evolução benigna. Está relacionada ao componente da caxumba e sua incidência varia dependendo da cepa utilizada. O risco de meningite viral associada à cepa Jeryl Lynn é bem menor quando comparada à cepa Urabe.

### 22.4.2.2.2 Encefalite ou encefalopatia

Pode surgir em 15 a 30 dias após a 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 do 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 base em estimativas nacionais de morbidade de sarampo e distribuição de vacina, o risco de Peesa pós-vacinal é de 0,7/1.000.000 doses e, após a doença natural, 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.

#### 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.

#### CONDUTA

- Realizar avaliação clínica para definição de conduta adequada.
- Nos outros envolvimento neurológicos, 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, com a situação epidemiológica local; recomenda-se realização de sorologia para sarampo, caxumba e rubéola para tomada de decisão.

#### 22.4.2.3 Púrpura trombocitopênica

Casos de púrpura trombocitopênica (PT) 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 a imunização com a vacina SCR e o aparecimento dos sintomas é 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% dos relatórios que fornecem informações sobre a contagem de plaquetas após o recebimento da vacina SCR descreveram valores menores de 20 mil. A maioria dos quadros de PT após a imunização tende a se resolver dentro de três meses, embora, raramente, uma baixa contagem de plaquetas possa persistir por mais de seis meses.

Para a definição de caso, ver Capítulo 25.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

#### CONDUTA

- Realizar 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 ocorrer um quadro de púrpura após a doença é maior do que depois da 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.

#### 22.4.2.4 Artralgia e/ou artrite

São associadas ao componente da rubéola, sendo mais frequentes após a puberdade e no sexo feminino. Têm início entre uma a três semanas após a vacinação, com duração que varia 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 as interfalangeanas e metacarpofalangeanas, além de joelhos, cotovelos e tornozelos. A artralgia caracteriza-se por dor articular, enquanto 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

- Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Nos casos mais graves, encaminhar para avaliação do especialista a fim de afastar outros diagnósticos.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

#### 22.4.2.5 Parotidite, pancreatite, orquite e ooforite

São eventos associados ao componente caxumba. De 0,7% a 2% dos primovacinação poderão apresentar parotidite de curso benigno e de curta duração, do 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

- Realizar tratamento sintomático. Ver Capítulo 26.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.



### 22.4.2.6 Reações de hipersensibilidade

Raramente ocorrem reações de hipersensibilidade com a vacina tríplice viral. São reações menores e comumente consistem em urticária no local da aplicação, podendo, menos frequentemente, se apresentar em outras áreas do corpo. Ocorrem, geralmente, nas primeiras 24h a 48h após a aplicação da vacina.

As reações de hipersensibilidade estão associadas à gelatina utilizada como estabilizante em algumas apresentações, e aos antibióticos. A alergia à neomicina ou outros antibióticos existentes em traços na vacina é em geral 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 são imediatas, ocorrendo nas primeiras 2h, sendo mais frequentes nos primeiros 30 minutos após a aplicação da vacina. Ver definição de caso no Capítulo 25.

#### NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO

Notificar e investigar todos os casos.

#### CONDUTA

- Realizar tratamento sintomático e orientação. No caso de anafilaxia, proceder à internação hospitalar. Ver Capítulo 26.
- Há contraindicação para doses subsequentes quando a alergia for de natureza anafilática.
- Anafilaxia (alergia a ovo), mesmo quando grave, NÃO contraindica o uso da vacina tríplice viral. Foi demonstrado em muitos estudos que pessoas com alergia a ovo, mesmo aquelas com hipersensibilidade grave, têm risco insignificante de reações anafiláticas a essas vacinas. NÃO se recomenda o teste cutâneo, pois 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 (IC 95%= 99,0%-100%). A vacinação foi "tolerada" por todas as 1.209 crianças com teste cutâneo positivo para ovo (IC 95%= 99,75%-100%) e por 1.225 (99,84%) de 1.227 crianças com história de alergia a ovo (IC 95%= 99,41%-99,98%) (Kelso et al, 2003).



#### ATENÇÃO:

- Anafilaxia (alergia a ovo), mesmo quando grave, não contraindica o uso da SCR.
- Não se recomenda o teste cutâneo, pois este não tem valor preditivo.



## 22.5 Protocolo para investigação do sarampo e diagnósticos diferenciais

Os casos suspeitos de sarampo estão sujeitos a dúvidas diagnósticas, devido aos seguintes fatores:

- Dificuldade em reconhecê-los entre outras doenças exantemáticas com quadro clínico semelhante, com possibilidade de reações cruzadas relacionadas ao diagnóstico laboratorial.
- Aparecimento de resultado laboratorial falso-positivo.
- Casos com história de vacinação fora do período previsto e possibilidade de evento adverso pós-vacinação (EAPV).

### 22.5.1 Critérios diagnósticos

#### i. Laboratorial

Os casos de sarampo devem ser confirmados com resultados de sorologia e/ou biologia molecular (RT-PCR em tempo real), mediante a detecção de anticorpos IgM específicos do sarampo e aumento de anticorpos IgG. Nos casos em que a pessoa tiver recebido a vacina tríplice viral (SCR) ou tetraviral (SCRV), conforme as datas de administração destas e a possibilidade de se tratar de um EAPV, há a necessidade de realização de genotipagem para identificação viral e diferenciação do vírus selvagem do vacinal.

#### ii. Critérios para descarte de caso suspeito de sarampo associado temporalmente à vacinação

Os casos suspeitos de sarampo poderão ser descartados quando estiverem temporalmente associados às vacinas tríplice viral (SCR) ou tetraviral (SCRV), conforme descrito a seguir:

- Caso notificado como suspeito de sarampo em que não tenha havido coleta de amostra de sangue ou em que o resultado do exame laboratorial tenha sido “reagente” para IgM e cuja avaliação clínica e epidemiológica indique uma associação temporal entre a data do recebimento de uma dose de vacina com o componente do sarampo e a data do início dos sinais/sintomas (febre, exantema), e, além disso, que se enquadre nas seguintes especificações:
  - Febre elevada com início entre o 5º e o 12º dia após a vacinação, em geral com duração média de um a dois dias, podendo chegar até cinco dias.
  - Exantema de extensão variável que surge geralmente entre o 7º e 14º dia após a vacinação, com duração de dois dias.
  - Manifestações gerais: cefaleia, irritabilidade, conjuntivite e manifestações catarrais que ocorrem entre o 5º e 12º dia após a vacinação e linfadenomegalia que pode aparecer do 7º ao 21º dia após a vacinação.



#### ATENÇÃO:

Todos os casos suspeitos de sarampo devem ser submetidos a exame sorológico, por meio da coleta de amostras clínicas, dentro dos períodos estabelecidos. Para informações adicionais, consultar o Capítulo 26 deste Manual e/ou o *Guia de Vigilância em Saúde*, do Ministério da Saúde.



## 22.6 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

Quadro 41 - Resumo dos principais eventos adversos - SCR

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Febre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$	Associada a qualquer um dos componentes da vacina.	Entre o 5º e o 12º dia após a vacinação.	5% a 15% dos primovacinados.	Notificar, investigar e acompanhar, quando associado a exantema <sup>a</sup> .	-
Cefaleia, irritabilidade, febre baixa, conjuntivite e/ou manifestações catarrais	Associadas aos componentes do sarampo e da rubéola.	Entre o 5º e o 12º dia após a vacinação.	0,5% a 4% dos primovacinados.	Notificar, investigar e acompanhar.	-
Exantema	Pode ter extensão variável. Dura em torno de 2 dias.	Entre o 7º e o 14º dia após a vacinação.	5% dos primovacinados.	Notificar, investigar e acompanhar.	-
Linfadenopatia	Associada ao componente da rubéola.	Entre o 7º e o 21º dia após a vacinação.	<1% dos primovacinados.	Investigar e acompanhar.	-
Meningite	Relacionada ao componente da caxumba.	Entre o 15º e o 21º dia após a vacinação.	Variável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Avaliação clínica e, se necessário, laboratorial.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	Exame de LCR <sup>b</sup>
Encefalite	Relacionada ao componente do sarampo e ao da caxumba.	Entre 15 a 30 dias após a vacinação.	Variável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Contraindicar doses subsequentes.</li> </ul>	-
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 0,7/1.000.000 de doses nos EUA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	-
Outras manifestações neurológicas	Ataxia, mielite transversa, neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré e paralisia ocular motora. São consideradas associações temporais à vacina tríplice viral.	-	Variável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Avaliar cada caso em particular, para decidir indicação de doses subsequentes.</li> </ul>	-
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"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Contraindicar doses subsequentes.<sup>c</sup></li> </ul>	-

Continua



Conclusão

Eventos adversos	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
Artralgia e/ou artrite	Articulações mais afetadas: interfalangeanas, metacarpofalangeanas, joelhos, cotovelos e tornozelos. Associadas 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"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar, apenas os casos de artrite.</li> <li>• Tratamento sintomático, nos casos mais graves indicar avaliação de especialista.</li> </ul>	-
Parotidite, pancreatite, orquite e ooforite	Associadas 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"> <li>• Investigar e acompanhar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes.</li> </ul>	-
Reações de hipersensibilidade	Urticária no local ou, menos frequentemente, em outras áreas do corpo.	Geralmente nas primeiras 24h a 72h após a vacinação.	Raras.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Não contraindica doses subsequentes</li> </ul>	-
Reações anafiláticas	Urticária, sibilo, laringoespasma, edema de lábios, hipotensão e choque.	De minutos após exposição ao imunobiológico e a maioria se manifestam na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	Extremamente raras.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar, investigar e acompanhar.</li> <li>• Contraindicam doses subsequentes.</li> </ul>	-

Fonte: Autoria própria.

\*Avaliar sempre a possibilidade de processos infecciosos e investigar se está ocorrendo surto de alguma doença na área, no mesmo período da aplicação da vacina. Importante verificar se o período de aparecimento das manifestações coincide com o previsto para o evento adverso em questão.

†Exames de LCR: incluindo bacterioscopia direta, cultura, sorologias específicas, contraímunoeletroforese e látex.

‡Pessoas com história de púrpura trombocitopênica podem ter um risco aumentado de apresentar púrpura pós-vacinação. A decisão de vacinar dependerá da avaliação do benefício-risco.





## CAPÍTULO 23

# Vacina varicela (atenuada) e vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada) – SCRIV – tetraviral

### 23.1 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 perto de 100%.

### 23.2 Descrição do produto

A vacina tetraviral contém os componentes sarampo, caxumba e rubéola associados ao componente varicela. A quantidade de vírus nas vacinas tríplice viral e tetraviral em relação aos componentes sarampo, caxumba e rubéola é idêntica; no entanto, o componente varicela está presente em quantidade sete vezes mais potente do que na varicela monovalente. A vacina tetraviral não está licenciada para uso acima de 12 anos de idade.

#### Quadro 42 - Composição das vacinas varicela monovalente e tetraviral

Vacinas liofilizadas	Cepas	Outros componentes
Varicela	Vírus varicela-zóster atenuados, derivados da cepa OKA, mínimo de 1.350 UFP.	Gelatina e traços de neomicina.
Tetraviral	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vírus do sarampo atenuado vivo<sup>a</sup> (cepa Schwarz), <math>\geq 103,0</math> CCID<sub>50</sub>.<sup>b</sup></li><li>• Vírus da caxumba atenuado vivo<sup>a</sup> (cepa RIT 4.385 (cepa Jeryl Lynn), <math>\geq 104,4</math> CCID<sub>50</sub>.<sup>b</sup></li><li>• Vírus da rubéola atenuado vivo<sup>c</sup> (cepa RA 27/3), <math>\geq 103,0</math> CCID<sub>50</sub>.<sup>b</sup></li><li>• Vírus da varicela atenuado vivo<sup>c</sup> (cepa OKA), <math>\geq 03,3</math> PFU.</li></ul>	Excipientes: lactose anidra, sorbitol, manitol, aminoácidos e água para injeção. Resíduos: sulfato de neomicina. Diluyente: água para injetáveis.

Fonte: Autoria própria.

<sup>a</sup>Produzidos em células de embrião de pinto.

<sup>b</sup>Produzidos em células diploides humanas (MRC-5).

<sup>c</sup>Dose infectante de 50% da cultura celular.



### **ATENÇÃO:**

Deve-se sempre observar as informações do fabricante para avaliar os componentes presentes na vacina.

## **23.3 Precauções gerais e contraindicações**

### **23.3.1 Precauções**

- Doença moderada ou grave, com ou sem febre. A vacinação deve ser adiada, com o intuito de não atribuir à vacina os sintomas da doença prévia.
- Nutrizes não têm contraindicação à administração da vacina varicela.
- Crianças com história anterior ou familiar de convulsão devem ser imunizadas preferencialmente com as vacinas em apresentações separadas de varicela monovalente e tríplice viral.
- Pessoas em uso de AAS (ácido acetilsalicílico) devem descontinuar seu uso após receber vacinas com componente varicela por um período de seis semanas.

### **23.3.2 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.
- Crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids não devem receber a vacina tetraviral, por não existirem estudos de segurança dessa vacina para essa população. Aplicar separadamente a vacina varicela, em mono dose, e a vacina tríplice viral.
- Gestação.

## **23.4 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 casos dos eventos adversos a seguir estão descritas no Capítulo 25.

### **23.4.1 Manifestações locais**

Dor (26%) e vermelhidão (5%) no local da administração podem ocorrer. Também podem ser observadas vesículas próximas ao local da aplicação em 1% a 3% dos primovacinados.



## 23.4.2 Manifestações sistêmicas

Cerca de 3% a 5% dos indivíduos apresentam exantema semelhante às lesões de varicela, com duas a cinco lesões fora do local de aplicação, que podem ser maculopapulares ou vesiculares e que aparecem entre 5 e 26 dias após a vacinação. Entretanto, exantemas que têm início até duas 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. Esses sinais se instalam 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.

O herpes-zóster é mais comum entre crianças leucêmicas do que em imunocompetentes, mas muito menos frequente do 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 como anafilaxia, meningite, herpes-zóster grave, encefalite, ataxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, pneumonia, trombocitopenia, convulsões e síndrome de Guillain-Barré estiveram raramente associados temporalmente à administração da vacina varicela.

A transmissão do vírus vacinal foi documentada em uma revisão sistemática realizada, com 20 artigos incluídos, em que foram identificados 13 pacientes com o vírus vacinal (vOka) após transmissão de 11 receptores da vacina em pessoas imunocompetentes. Em todos os casos, o receptor da vacina apresentou erupção cutânea (exantema): 6 com sinais/sintomas varicela-like e 5 apresentaram quadro clínico de herpes-zóster. A transmissão ocorreu principalmente em contatos domésticos. Um caso adicional não foi considerado transmissão direta de um receptor de vacina, porém o mecanismo de transmissão não foi comprovado. Os casos secundários de varicela causados por vOka foram leves. (MARIN, 2019)

### 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.



## 23.5 Resumo dos principais eventos adversos pós-vacinação

Quadro 43 – Resumo dos principais eventos adversos – vacinas VAR e SCRv

Evento adverso	Descrição	Tempo decorrente aplicação/evento	Frequência	Conduta	Exame
<b>Manifestações locais</b>	<b>Definições de casos no Capítulo 25</b>				
Dor	–	1 a 2 dias	26%	Observar	Clínico
Vermelhidão	–	A partir do 3º dia	5%	Observar	–
Vesículas no local ou próximas ao local da aplicação	–	Menos de 2h	1% a 3% dos primovacinados	Observar	–
Lesões maculopapulares ou vesiculares	–	5-26 dias	3% a 5%	Observar	–
<b>Manifestações sistêmicas</b>	<b>Definições de casos no Capítulo 25</b>				
Febre	–	5 a 12 dias	15% (varicela) 22% (tetraviral)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar os casos graves.</li> <li>• Tratamento específico: ver Capítulo 23.</li> </ul>	–
Exantema	–	5 a 12 dias	2% (varicela) 3% (tetraviral)		–
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 aplicada simultaneamente com a SCR e SCRv na segunda dose.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas. Definição de caso no Capítulo 25.	Minutos após exposição ao imunobiológico; na maioria dos casos se manifesta na primeira hora, podendo ocorrer até 12h após. Apresentações bifásicas, até 72h, têm sido descritas.	Raramente associadas temporalmente à vacina varicela.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notificar e investigar.</li> <li>• Contraíndica revacinação.</li> </ul>	–
Meningite, herpes-zóster grave, encefalite, ataxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, pneumonia, trombocitopenia e síndrome de Guillain-Barré	–	Variável	Raramente associadas temporalmente à vacina varicela.	–	–

Fonte: Autoria própria.





## CAPÍTULO 24

# Imunoglobulinas e soros

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.

## 24.1 Imunoglobulinas

### 24.1.1 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 saudáveis. No plasma desses doadores há grandes concentrações dos 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 a 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 saudáveis (*pool* de plasma de, no mínimo, mil doadores, por um método conhecido que proporciona um produto final 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, a exemplo dos 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 convalescentes 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 imunoglobulinas humanas específicas: a imunoglobulina anti-hepatite B, a antitetano, a antirrábica e a antivariçela.

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 nos Cries 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.

### 24.1.2 Descrição dos produtos

- i. **Imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB):** produzida a partir do plasma de doadores hiperimunizados e com altos títulos de anticorpos anti-HB.
- ii. **Imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT):** extraída do 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 soro antitetânico.
- iii. **Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR):** extraída de plasma de doadores hiperimunizados.
- iv. **Imunoglobulina humana antivaricela (IGHAV):** produzida a partir do plasma de doadores com elevados títulos de anticorpos.

### 24.1.3 Indicações

Indica-se a imunização passiva nas seguintes circunstâncias gerais:

- i. Quando o indivíduo é incapaz de produzir anticorpos em virtude de uma imunodeficiência.
- ii. 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.
- iii. 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.
- iv. A utilização nos Cries está principalmente relacionada às reações de hipersensibilidade a doses anteriores de soro, no caso das imunoglobulinas humana antitetano e antirrábica; a algumas formas de exposição de indivíduos suscetíveis à hepatite B, no caso da imunoglobulina humana anti-hepatite B; e à exposição de imunodeprimidos à varicela, no caso da imunoglobulina humana antivaricela.

### 24.1.4 Imunoglobulina humana anti-hepatite B - IGHHB

A imunização passiva deve ser feita com imunoglobulina específica anti-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 a hepatite B e para a profilaxia após a exposição a sangue HBsAg positivo (*vide condutas no Capítulo 26*).

### **24.1.5 Imunoglobulina humana antirrábica - IGHR**

A profilaxia da raiva que utiliza o soro antirrábico (SAR) ou IGHR, além da vacina, está indicada nos casos de acidentes considerados graves. São eles:

- i. Ferimento em mucosas, no segmento cefálico, nas mãos ou nos pés.
- ii. Ferimento profundo, mesmo que puntiforme.
- iii. Ferimentos múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo.
- iv. Lamedura de lesões profundas ou de mucosas, mesmo que intactas.
- v. Ferimento por morcego, independentemente do local, da extensão ou da profundidade.

### **24.1.6 Imunoglobulina humana antitétano - IGHT**

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, quanto como parte do tratamento de pacientes com tétano. Atualmente, a IGHT é o produto de eleição a ser utilizado, devido ao menor risco de eventos adversos quando comparada ao SAT. Ver condutas no Capítulo 26.

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 a um indivíduo é feita de modo a prevenir ou atenuar as manifestações clínicas de uma doença.

### **24.1.7 Imunoglobulina humana antivariçela - IGHV**

A decisão de administrar a imunoglobulina hiperimune contra o vírus da varicela-zóster depende de três fatores:

- i. Da probabilidade de que a pessoa exposta seja suscetível à varicela.
- ii. Da probabilidade de que uma dada exposição à varicela ou ao zóster resulte em infecção.
- iii. Da probabilidade de desenvolvimento de complicações da varicela no indivíduo que vier a se infectar.

A IGHV está indicada nas situações descritas a seguir:

- i. Contatos domiciliares:
  - a. Contato face a face com indivíduo com varicela (alguns referem por pelo menos cinco minutos, outros, por pelo menos uma hora).
  - b. Contato em ambiente hospitalar.



- c. Zóster: contato íntimo (por exemplo, tocar ou abraçar) pessoa com varicela.
  - d. Recém-nascido cuja mãe desenvolve varicela (mas não zóster) de cinco dias antes do parto até 48h depois.
- ii. Os candidatos a receber IGHV quando evidenciada exposição ao VVZ são:
- a. Crianças imunocomprometidas (inclusive aquelas vivendo com HIV), adolescentes e adultos sem história de varicela ou de imunização anterior contra VVZ.
  - b. Gestantes suscetíveis.
  - c. Recém-nascidos cuja mãe tenha apresentado início de varicela de cinco dias antes do parto até 48h depois.
  - d. Prematuros hospitalizados ( $\geq 28$  semanas de idade gestacional) cuja mãe não tenha evidência de história de varicela ou comprovação sorológica da infecção.
  - e. Prematuros hospitalizados ( $< 28$  semanas de idade gestacional ou  $\leq 1.000$  g de peso de nascimento), independentemente de história materna de varicela ou de imunidade para o VVZ.

## 24.1.8 Eventos adversos

Os eventos adversos são raríssimos. As definições de casos encontram-se no Capítulo 25.

### 24.1.8.1 Manifestações locais

Eritema, edema e dor de intensidade leve são comuns.

### 24.1.8.2 Manifestações sistêmicas

Febre, sintomas gastrointestinais, mal-estar, cefaleia e exantema, ocasionalmente.

### 24.1.8.3 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 26.



## 24.2 Soros heterólogos

### 24.2.1 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 posteriormente retirados os anticorpos.

Os soros heterólogos em geral são utilizados contra toxinas, agentes infecciosos ou venenos de animais peçonhentos. São exemplos de soros: soro antitetânico, soro antirrábico, soro antidiftérico e antivenenos.

### 24.2.2 Descrição dos produtos

- i. **Soro antirrábico (também está sendo denominado de imunoglobulina heteróloga contra vírus rábico):** solução contendo 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 sem cultivo de células distintas daquelas utilizadas na preparação da vacina para uso humano.
- ii. **Soro antitetânico:** solução contendo imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra a toxina produzida pelo *Clostridium tetani*.
- iii. **Soro antidiftérico:** solução contendo imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra a toxina produzida pelo *Corynebacterium diphtheriae*.
- iv. **Soro antiaracnídeo (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*):** 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 *Tityus* e de venenos de aranhas dos gêneros *Phoneutria* ("aranha-amadeira") e *Loxosceles* ("aranha-marrom").
- v. **Soro antiescorpiônico (pentavalente):** solução contendo imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com antígenos de escorpiões do gênero *Tityus*.
- vi. **Soro antibotrópico (pentavalente):** solução contendo imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Bothrocophias*, composta por venenos das serpentes *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus* e *Bothrops neuwiedi*.
- vii. **Soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquéutico:** solução contendo imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos do gênero *Bothrops*, *Bothrocophias jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi* e *Lachesismuta*.
- viii. **Soro anticrotálico:** solução contendo imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de *Crotalus durissus*.



- ix. **Soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico:** solução contendo imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos do gênero *Bothrops*, *Bothrocophias jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi* e *Crotalus durissus*.
- x. **Soro antielapídico (bivalente):** solução contendo imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de *Micrurus frontalis*, *Micrurus corallinu* e *Leptomicrurus*.
- xi. **Soro antiloxoscélico (trivalente):** solução contendo imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com antígenos dos venenos das aranhas *Loxosceles gaucho*, *Loxosceles intermedia* e *Loxosceles laeta*.
- xii. **Soro antilonômico:** solução contendo imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com extrato de lagarta *Lonomia obliqua*.
- xiii. **Soro antibotulínico:** solução contendo imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra toxinas dos tipos A, B e E produzidas pelo *Clostridium botulinum*.
- xiv. **Soro antiapílico<sup>1</sup>:** solução contendo imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas de plasma de animais hiperimunizados com antígenos do veneno de abelhas *Apis mellifera*.

### 24.2.3 Eventos adversos

Os soros 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 sua administração só deve ser feita em Unidade de Saúde preparada para o tratamento de tais complicações, o que implica a disponibilidade de equipamentos e medicamentos de urgência e/ou emergência, além da 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, deve-se proceder à anamnese, com interrogatório rigoroso sobre os antecedentes pessoais e outras informações fundamentais para orientar a decisão sobre administrar o soro ou encaminhar para outros serviços, a saber:

- Caso a pessoa, anteriormente, apresentou quadros de hipersensibilidade.
- Caso a pessoa, em outra oportunidade, já fez uso de soros de origem equina.
- Caso a pessoa mantenha contato frequente com animais, principalmente com equinos, seja por necessidade profissional (veterinários, por exemplo) ou por lazer.

---

<sup>1</sup>Este soro está em fase de ensaio clínico I/II e ainda NÃO DISPONÍVEL na do Sistema Único de Saúde (SUS).



Confirmando-se qualquer uma dessas informações, e no caso de um usuário imunodeprimido, o profissional deve considerar a possibilidade de substituir o soro indicado pela imunoglobulina hiperimune, quando disponível. Caso esta não esteja disponível, devem-se 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, principalmente pelo fato de a indicação desses produtos ocorrer, quase sempre, em situações de urgência.

A equipe necessita garantir que os procedimentos prévios à administração do soro sigam rigorosamente a orientação técnica preconizada, devendo permanecer alerta para a presença de reações graves de hipersensibilidade.

As reações que podem ocorrer após a administração dos soros são, basicamente, de três tipos:

- i. Reações imediatas, que se manifestam logo após a administração do soro até 2h depois (geralmente nos primeiros 30 minutos), sendo necessário manter o indivíduo na Unidade de Saúde, em observação, por, no mínimo, 6h, e idealmente por 24h.
- ii. Reações precoces, que se manifestam nas primeiras 24h após a administração do soro.
- iii. Reações tardias, que se manifestam de 6 a 12 dias após a administração do soro (doença do soro).

A maior preocupação do profissional de saúde deve recair sobre as reações imediatas de hipersensibilidade (até 2h), em razão da potencial gravidade.

São consideradas reações de hipersensibilidade:

- i. **Anafilaxia:** ocorre, geralmente, nas primeiras 2h após a administração do produto, apresentando como principais sintomas: palidez, cianose, urticária, laringoespasma, edema de face, hipotensão, choque, entre outros. Ver definição de caso no Capítulo 25.
- ii. **As reações de hipersensibilidade do tipo III podem ser de duas formas: locais (reação de Arthus) e sistêmicas (doença do soro):**
  - a. **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. Essa reação se distingue pelo surgimento de eritema, edema, enduração e petéquias, que podem aparecer cerca de 2h (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. A reação de Arthus pode também ser acompanhada de manifestações sistêmicas. Nesses casos, o tratamento é sintomático (*vide Capítulo 25 - Definições de casos*).



- b. **Doença do soro (hipersensibilidade do tipo III)**: os sintomas, em geral, aparecem entre o 6º e o 12º dia (raramente, em até três semanas) após a administração do soro, apresentando com frequência: cefaleia, febre, astenia, mialgia, exantema com máculas e pápulas pruriginosas (em 90% dos casos), dores articulares ou artrite, enfartamento e inflamações ganglionar, vasculite e nefrite, entre outros (*vide Capítulo 25 - Definições de casos*).

#### **NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO**

Notificar e investigar todos os casos.





## CAPÍTULO 25

# Definições de casos para notificação e investigação

### 25.1 Introdução

Com a finalidade de obter dados concordantes e harmoniosos, bem como melhorar a qualidade da análise e a comparabilidade destes, serão adotadas as seguintes definições de casos, as quais servirão também como auxílio nos diagnósticos e na disseminação de informação.



#### ATENÇÃO:

As definições contidas neste capítulo são definições clínicas e não representam 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 diagnosticar um EAPV relacionado causalmente.

### 25.2 Manifestações locais

Não existe uma definição comum ou padronizada de manifestação ou reação local que permita a comparação de informações e uniformidade em pesquisas ou sistemas de vigilância.

Consideram-se como tais as reações no local ou próximas ao sítio de administração, as quais podem ocorrer após a aplicação de qualquer imunobiológico. Essas reações são consequência da introdução da agulha e do conteúdo vacinal no tecido muscular, como:

- 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 consequência da liberação de histamina, de serotonina e de outras substâncias vasoativas.
- O enfartamento ganglionar revela a atividade das células retículo-endoteliais e dos macrófagos para eliminar os restos da vacina.
- Os abscessos ocorrem quando há a contaminação no local de inoculação e estão normalmente relacionados a erro de técnica.

Portanto, “reação local” é um termo genérico e necessita de critérios mais específicos para avaliação normatizada dessas reações após as imunizações, sendo importante atuar como ferramenta para a coleta, análise e/ou comunicação de dados sobre eventos adversos pós-vacinação (EAPV).

Para todos os casos, as seguintes informações devem ser registradas:

- i. Descrição clínica detalhada do evento. Apresentar uma foto, se possível.
- ii. Descrever o local anatômico da(s) reação(ões) local(ais) e anotar tamanho(s) da(s) lesão(ões) (diâmetro da área afetada).



#### **ATENÇÃO:**

É muito importante que seja registrado o **local** ou **sítio anatômico** e respectivo imunobiológico administrado, com a finalidade de correlacionar a manifestação local apresentada com a vacina administrada. Exemplo: vacina penta administrada no vasto lateral direito e vacina VIP no vasto lateral esquerdo – portanto, um possível abscesso no vasto lateral direito ocorrerá após a vacina penta.

- iii. Verificar se vacinações anteriores foram administradas na mesma área.
- iv. Registrar data e hora do início dos sinais e sintomas, diagnóstico e evolução.
- v. Verificar a presença de outros sinais, sintomas e doenças concomitantes.
- vi. Relatar resolução do quadro clínico com ou sem intervenção (uso de anti-inflamatórios, analgésicos, antibióticos, drenagem espontânea, limpeza cirúrgica, outros).
- vii. Registrar reincidência de reação local após a resolução da uma reação inicial (como doença bifásica).

## **25.2.1 Abscesso no sítio de administração**

É uma coleção de material localizada no tecido mole, ocorrendo no sítio de administração de uma vacina, sendo definida por:

### **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, com resolução/melhora temporalmente relacionada à terapêutica antimicrobiana.
- Realizar drenagem espontânea ou cirúrgica, quando indicado, 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 por Gram, cultura ou outros testes) de organismos microbiológicos, com ou sem leucócitos polimorfonucleares no material drenado ou aspirado do tecido, quando indicado.
- Podem ser acompanhados de febre e/ou linfadenopatia regional.
- Alerta-se que nos abscessos de origem infecciosa nem sempre a cultura é positiva (germes mortos).

### ABSCESSO FRIO (ESTÉRIL)

- Ausência ou discretos sinais de inflamação local, tais como eritema, dor a um leve toque e calor ao toque no local da injeção, com nenhuma resolução/melhora relacionada temporalmente à terapêutica antimicrobiana. São secundários à irritação local pelos componentes das vacinas.
- Drenagem espontânea ou cirúrgica, quando indicado, 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 por Gram, culturas ou outros testes).
- Geralmente, não são acompanhados de febre e/ou linfadenopatia regional.

#### 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.



#### ATENÇÃO:

Para os casos de abscessos após vacina BCG, consultar o Capítulo 9.

### 25.2.2 Celulite no sítio de administração

É definida como uma condição de inflamação aguda das estruturas cutâneas, incluindo o tecido adiposo subjacente da pele, sendo 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:

- Reação localizada no sítio de administração.
- Dor localizada ou hiperestesia (aumento da sensibilidade ao toque).



- Eritema.
- Enduração.
- Calor.
- 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.

### **25.2.3 Dor no sítio de administração**

A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a dano tecidual potencial ou real (resultante da estimulação de neurônios sensoriais) no momento da administração da vacina ou por processo inflamatório no tecido danificado após a vacinação.

Trata-se de uma experiência pessoal, cuja medida depende da resposta subjetiva da pessoa que a experimenta. Para estar relacionada a um procedimento de vacinação, a dor deverá ocorrer no momento da administração ou logo após.

De todas as reações locais, a dor é provavelmente o maior desafio, sendo difícil de descrever, quantificar e padronizar. Entretanto, para o manejo da dor quando tardia, independentemente da idade do vacinado, sugere-se abordagem de três aspectos: 1) dor persistente até em repouso; 2) dor associada ao toque ou aos movimentos; 3) dor aos movimentos funcionais do membro.

### **25.2.4 Edema no sítio de administração ou próximo a este**

O edema é causado por infiltração líquida nos tecidos. Caracteriza-se pela presença de aumento visível no sítio de administração da vacina, com possibilidade de extensão para um segmento ou todo um membro no qual foi administrada uma vacina (independentemente da extensão).



#### **ATENÇÃO:**

Atenção especial deve ser dada à diferenciação entre **enduração** e **edema**.

### **25.2.5 Enduração no sítio de administração ou próxima a este**

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, apresentando forma plana (em comparação ao formato arredondado de um nódulo). A endureção pode ser melhor percebida deslizando-se os dedos suavemente ao longo da pele.



#### **ATENÇÃO:**

O diagnóstico de endureção necessita ser diferenciado de abscesso, nódulo, celulite e edema, embora essa distinção possa ser muito difícil. A endureção pode existir de forma isolada ou concomitante, ou fazer parte dos demais processos.

### **25.2.6 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 envolver aumento de sensibilidade, dor e prurido.

Os sais de alumínio presentes em algumas vacinas estão associados a nódulos no sítio de administração, especialmente quando a vacina é administrada por via subcutânea.

### **25.2.7 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.

### **25.2.8 Reação ou fenômeno de Arthus**

É uma vasculite com depósito local de imunocomplexos nas paredes de pequenos vasos, causando reação inflamatória aguda com infiltração de neutrófilos, dano endotelial (vasculite) e ativação de complemento.

Trata-se de uma reação de hipersensibilidade tipo III que surge no sítio (local) ou próximo ao sítio de administração do imunobiológico, ocorrendo 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 4h a 12h após a administração da vacina ou soro, enquanto nas reações anafiláticas, essas reações surgem, geralmente, 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.



## 25.2.9 Exantemas ou *rash* cutâneo

É uma erupção geralmente avermelhada, que aparece na pele devido à dilatação dos vasos sanguíneos ou inflamação. Sua causa pode ser infecciosa, alérgica, tóxica ou física, entre outras. Os exantemas podem se manifestar sob várias modalidades: bolha, mancha ou mácula, pápula, vesícula, pústula, crosta e sufusão hemorrágica. Existem dois grandes grupos:

- Maculopapular(oso): lesões evoluem até pápula.
- Papulovesicular(oso): evoluem até crosta desde manchas planas até pequenas vesículas ou bolhas.

Portanto, é muito importante, para uma avaliação correta, a descrição da morfologia, cor, número, tamanho e distribuição das lesões.

- i. **Crosta:** concreção de cor amarela, esverdeada ou vermelha escura, que se forma em área de perda tecidual. Resulta do dessecamento da serosidade, pus ou sangue misturado a restos epiteliais.
- ii. **Manchas ou máculas:** modificações da coloração normal da mucosa bucal sem que ocorra elevação ou depressão tecidual. Podem surgir sobre outro tipo de lesão fundamental, como pápulas, nódulos, placas e outras, quando então se têm alterações de forma.
- iii. **Pápulas:** pequenas lesões sólidas, circunscritas, elevadas, cujo diâmetro não ultrapassa 5 mm. Podem ser únicas ou múltiplas; de superfície lisa, rugosa ou verrucosa; arredondadas ou ovais; pontiagudas ou achatadas.
- iv. **Pústulas:** vesículas que contêm pus.
- v. **Vesículas e bolhas:** seu estudo em conjunto justifica-se por diferirem, praticamente, no tamanho da lesão. Trata-se de elevações do epitélio, contendo líquido no seu interior. São consideradas vesículas as lesões que não ultrapassem 3 mm no seu maior diâmetro, sendo as demais bolhas. Por outro lado, as bolhas são formadas por uma única cavidade, enquanto a vesícula é constituída por várias. Ex.: herpes simples, pênfigo vulgar etc.

## 25.2.10 Úlceras ou lesões ulcerativas

Lesão na superfície da pele ou mucosa, produzida por tecido necrótico inflamatório. São escavadas, circunscritas na pele, formadas pela morte e expulsão do tecido, resultantes de traumatismo ou doenças relacionadas com o impedimento do suprimento sanguíneo, podendo ser decorrentes de pressão, alterações vasculares e complicações do diabetes *mellitus* (GOMES; COSTA MARIANO, 2005).

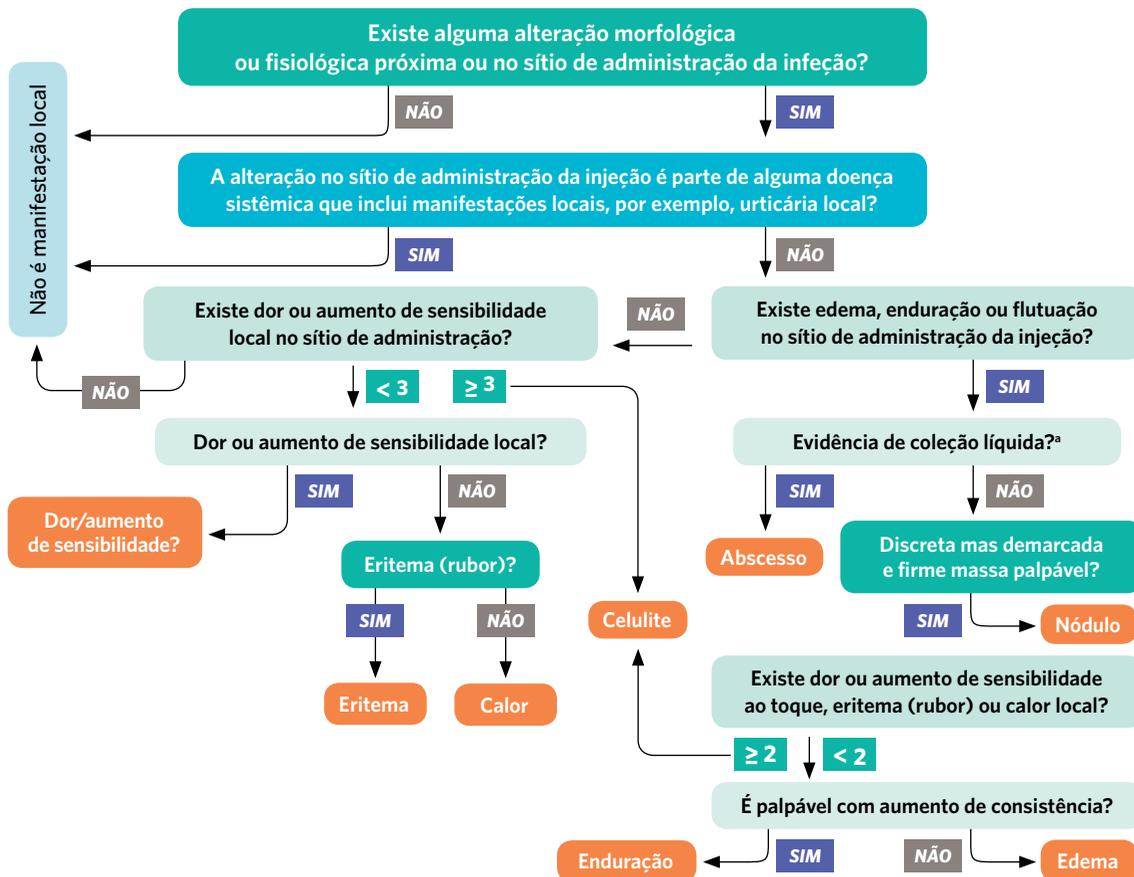
## 25.2.11 Urticária

Erupção eritematosa da pele com prurido. Constituem-se em placas pouco elevadas, de dimensões e formas variadas. Duram de alguns minutos a várias horas ou dias, sempre acompanhadas de prurido.



## 25.3 Algoritmo para identificação do tipo de manifestação local

Figura 14 - Algoritmo para identificação do tipo de manifestação local



Fonte: Adaptado de definição de caso - BRIGHTON COLLABORATION GROUP, 2008.

ªDrenagem espontânea ou cirúrgica de coleção líquida, demonstrada por flutuação ou exames de imagem.

## 25.4 Manifestações sistêmicas

### 25.4.1 Anafilaxia

É definida como uma reação aguda de hipersensibilidade do (tipo I de Gell & Coombs, mediada por IgE), com envolvimento de múltiplos sistemas, com progressão rápida e severa, e risco de morte. Sua gravidade implica envolvimento cardiovascular e respiratório intenso, além do envolvimento de outros sistemas.

Trata-se de emergência médica de instalação súbita e inesperada, com manifestações clínicas que se iniciam em segundos ou minutos após a exposição a substâncias ou 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 a uma reação cruzada a um alérgeno.



As “reações anafilactoides” são clinicamente indistinguíveis da anafilaxia e diferem desta somente por seu mecanismo imunológico, caracterizado pela ativação de mastócitos devido a uma gama de desencadeantes físicos ou químicos, independentes da IgE.

O “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 serão considerados como “anafilaxia”.

A maioria dos casos acontece na primeira hora (de segundos a minutos após a exposição), e uma menor quantidade de casos, após 12h de exposição. Existem relatos de apresentação bifásica em um prazo de até 72h. 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. Ela 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.) é mais específica; 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, podendo estar ausentes sinais cutâneos. Entre esses indivíduos, encontram-se aqueles com quadro clínico agudo e grave, com progressão rápida ao óbito.

Para fins diagnósticos, desenhou-se a proposta a seguir, com o intuito de melhorar suas características. Ressaltam-se que 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. Cardiovasculares:

- 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. Respiratórios:

- 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. Cardiovasculares:

- Diminuição da circulação periférica e pelo menos dois dos seguintes:
  - taquicardia;
  - enchimento capilar >3 segundos sem hipotensão;
  - diminuição do nível de consciência.

### c. Respiratórios:

- Tosse seca persistente.
- Rouquidão.
- Dificuldade para respirar sem chiado ou estridor.
- Sensação de aperto na garganta.
- Espirros e rinorreia.

### d. Gastrointestinais:

- Diarreia.
- Dor abdominal.
- Náuseas e vômitos.

### e. Laboratório: aumento de mastócitos acima dos valores normais.



### 25.4.1.1 Classificação de causalidade – níveis de certeza diagnóstica

A depender da presença de uma combinação de sinais maiores e menores de diferentes sistemas, será feita a classificação do evento adverso segundo a causalidade. Essa classificação deverá ser realizada no nível central, a partir das informações recolhidas das fichas de notificação e investigação/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:
  - $\geq 1$  critério dermatológico maior; E
  - $\geq 1$  critério cardiovascular maior E/OU  $\geq 1$  critério respiratório maior.
- Nível 2 de certeza:
  - $\geq 1$  critério cardiovascular maior E  $\geq 1$  critério respiratório maior; OU
  - $\geq 1$  critério cardiovascular OU respiratório maior; E
  - $\geq 1$  critério menor que compromete >1 sistema diferente (que não seja o sistema cardiovascular ou respiratório); OU
  - $\geq 1$  critério dermatológico maior E  $\geq 1$  critério cardiovascular menor E/OU  $\geq 1$  critério respiratório menor.
- Nível 3 de certeza:
  - $\geq 1$  critério cardiovascular menor OU critério respiratório menor; E
  - $\geq$  critério menor de  $\geq 2$  sistemas/categorias diferentes.



#### **ATENÇÃO:**

A definição de caso aplica-se quando não existe diagnóstico definitivo para o evento notificado que justifique a combinação de sintomas.

### 25.4.2 Artralgia

É definida como a sintomatologia dolorosa associada a uma ou mais articulações do corpo. Normalmente é usada quando a dor não gera inflamação, ou seja, na ausência de limitação da função ou movimentos, ou de todos os demais sinais flogísticos.



### 25.4.3 Artrite asséptica aguda

O termo artrite asséptica aguda (AAA) foi introduzido para nomear a entidade da artrite aguda sem um agente infeccioso identificável. Essa denominação se refere à inflamação aguda da articulação de etiologia imunológica não infecciosa, bem como a respostas inflamatórias para e pós-infecciosas que podem teoricamente ser induzidas ou promovidas por infecções ou imunização. O delineamento entre essas diferentes entidades clínicas agudas e a diferenciação da artrite pós-traumática, séptica e crônica é fundamental tanto para a avaliação da causalidade como para o manejo clínico dos EAPV.

Portanto, a AAA é uma síndrome clínica caracterizada pelo início agudo de sinais e sintomas de inflamação articular por um período não superior a seis semanas, aumento da contagem leucocitária sinovial e ausência de microrganismos na coloração de Gram, cultura de rotina e/ou PCR.

Para todos os níveis de certeza diagnóstica, é necessário ter um ou mais dos seguintes sinais e sintomas clínicos avaliados por um profissional de saúde:

- Inchaço articular ou periarticular.
- Aumento do calor palpável sobre o contorno capsular da articulação.
- Restrição na amplitude de movimento.
- Duração de menos de seis semanas até a resolução completa dos sintomas.
- Ausência de trauma articular recente.

Nível 1 de certeza:

- Aumento da contagem de leucócitos no líquido sinovial, determinado como:
  - 2.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> no aspirado, independentemente da idade; E
  - <50% de contagem de sangue branco PMN no líquido sinovial.
- Ausência de células do líquido sinovial patológico.
- Ausência de qualquer microrganismo na coloração de Gram, microscopia ou PCR no líquido sinovial.
- Nenhum crescimento bacteriano na cultura de rotina do líquido sinovial.
- Ausência de tratamento antibiótico antes de obter a primeira amostra de fluido sinovial.

Nível 2 de certeza diagnóstica:

- Hemoculturas bacterianas negativas.
- Cultura bacteriana de rotina negativa do líquido sinovial.
- Ausência de tratamento antibiótico antes de obter a primeira amostra de fluido sinovial.
- Ausência de febre.



Nível 3 de certeza diagnóstica:

- Ausência de febre.

#### 25.4.4 Choro persistente

Nas crianças, chorar é uma reação comum a estímulos dolorosos. Após a administração de vacinas injetáveis, vários padrões de choro têm sido descritos. Na maioria das vezes, o choro tem início imediato, é de curta duração (0,5 min a 2 min 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, incontrolável e inconsolável, ininterrupto (não episódico) por  $\geq 3$ h, dentro das 48h após a vacinação.

Os pais ou cuidadores descrevem a qualidade do grito com palavras tais como “medo”, “zangado”, “triste”, “dor”, “lamentável”, “nunca ouvi 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 desse tipo de choro.

#### 25.4.5 Convulsão

As convulsões são contrações musculares súbitas e involuntárias, decorrentes da hiperatividade neuronal, e que também podem se manifestar como sintomas sensoriais, disfunções autonômicas 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 por um observador, são em geral a indicação clínica mais fidedigna para 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.

##### 25.4.5.1 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 24h ou história de epilepsia. Pode haver história familiar de convulsões febris em irmãos e pais. Deve-se considerar que a incidência de convulsão febril nessa faixa etária, independentemente da vacinação, é de 3% a 4%.



São consideradas convulsões febris atípicas, as recorrentes e as 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:

- i. Crise tônica: aumento sustentado da contração muscular, que pode durar de alguns segundos a minutos.
- ii. Crise clônica: movimentos musculares rítmicos de contração e relaxamento, normalmente repetitivos.
- iii. Crise tônico-clônica: consiste em uma primeira fase tônica seguida por uma fase clônica.
- iv. Crise atônica: caracterizada pela perda súbita do tônus dos músculos posturais, podendo ser precedida por uma contração muscular súbita.

A definição dos casos baseia-se em níveis de certeza de diagnóstico, conforme segue:

**Nível 1 de certeza:** perda súbita da consciência, descrita seja pelo paciente seja por um observador, E manifestações motoras, generalizadas<sup>1</sup>, tônicas<sup>2</sup>, clônicas<sup>3</sup>, tônico-clônicas<sup>4</sup> ou atônicas<sup>5, 6</sup>.

**Nível 2 de certeza:** história de inconsciência E manifestações motoras, generalizadas<sup>1</sup>, tônicas<sup>2</sup>, clônicas<sup>3</sup>, tonico-clônicas<sup>4</sup> ou atônicas<sup>5, 6</sup>.

**Nível 3 de certeza:** história de inconsciência E outras manifestações motoras generalizadas.

**NOTA:**

É importante e imprescindível na investigação do caso:

- i. A descrição da vacina (nome, lote, fabricante, diluentes etc.).
- ii. A história clínica detalhada do episódio convulsivo, incluindo a temperatura corporal, estado de sonolência após o episódio e evolução clínica do caso.

---

<sup>1</sup>Manifestações motoras generalizadas: bilaterais e envolvimento de mais de um grupo muscular.

<sup>2</sup>Tônicas: contração muscular sustentada, com duração de segundos a minutos.

<sup>3</sup>Clônicas: contração involuntária, súbita e muito breve de um mesmo grupo muscular, repetitiva em uma frequência regular de duas a três contrações por segundo.

<sup>4</sup>Tonico-clônicas: sequência de uma fase tônica seguida por uma clônica.

<sup>5</sup>Perda súbita do tônus postural, frequentemente precedida por um movimento involuntário e precipitado por hiperventilação.

<sup>6</sup>Na ausência de episódio hipotônico-hiporresponsivo, síncope e mioclonias.



- iii. Data do início: momento das primeiras observações ou sintomas após o dia da vacinação.
- iv. Atenção aos antecedentes clínicos do vacinado: se é portador de diagnóstico prévio de doença clínica ou neurológica, faz uso de medicamentos ou teve episódios convulsivos em vacinações anteriores.
- v. Atenção especial ao diagnóstico diferencial entre as crises convulsivas generalizadas, síncope ou mioclonias:
  - Síncope é a perda transitória da consciência e do tônus postural, causada pela diminuição do fluxo sanguíneo ao 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, envolverem todo o músculo ou um grupo deles.

#### 25.4.5.2 Doença do soro

A doença do soro é uma reação de hipersensibilidade tipo III (semelhante à alergia), mediada por imunocomplexos do soro (imunização passiva com soroespécie diferente). A imunização de um animal com uma dose alta de antígeno proteico estranho desencadeia a formação de anticorpos contra esse antígeno. Esses anticorpos se ligam e formam imunocomplexos com os anticorpos circulantes. À medida que mais imunocomplexos são formados, alguns se depositam no leito vascular. Nesses tecidos, os anticorpos dos complexos podem ativar o sistema complemento, ao mesmo tempo com uma queda dos níveis de complemento do soro.

Os complexos imunológicos depositam-se em diversos tecidos, causando inflamação e vários outros sintomas. Como leva algum tempo até que o corpo produza anticorpos contra um novo antígeno, os sintomas, em geral, aparecem entre o 6º e o 12º dia (raramente, até três semanas) após a administração do soro e apresentam-se com frequência como cefaleia, febre, astenia, mialgia, exantema com máculas e pápulas pruriginosas (em 90% dos casos), dores articulares ou artrite, enfartamento e inflamações ganglionares. Pode surgir edema no local da administração do soro anteriormente ao aparecimento dos sinais/sintomas sistêmicos. Pelo fato de os complexos se depositarem especialmente em artérias pequenas, sinóvia das articulações e glomérulos renais, as manifestações clínicas costumam ser vasculite, artrite e nefrite, podendo também ocorrer angioedema, glomerulonefrite, síndrome de Guillain-Barré, neurite periférica e miocardite. Os sintomas clínicos, geralmente, são de curta duração e as lesões costumam cicatrizar, a menos que o antígeno seja injetado novamente.

Diferentemente de outras alergias a drogas, que ocorrem imediatamente após o uso do medicamento pela segunda vez (ou subsequentemente), a doença do soro pode se desenvolver após a primeira exposição ao medicamento. As moléculas da droga provavelmente se combinam com uma proteína no sangue, antes de serem identificadas erroneamente como um antígeno.

Entretanto, a doença do soro pode ser moderada, com resolução espontânea em alguns dias a duas semanas. Pessoas que já receberam soroterapia em situações anteriores possuem maior risco de desenvolvimento da doença após readministração de doses. Nesses pacientes, as manifestações podem ocorrer em poucas horas até três dias.



A doença do soro é diferente da anafilaxia, que é uma reação imediata e com sintomas mais graves.

## 25.4.6 Encefalite, mielite e encefalomielite disseminada aguda - Adem

### 25.4.6.1 Encefalite

É um termo utilizado quando há inflamação no parênquima cerebral (encéfalo). Nessa 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), bactérias (pneumococo, meningococo etc.), fungos (histoplasma e paracoco, principalmente) e protozoários (toxoplasma e cisticercose); por agentes imunológicos (doenças autoimunes); e também por agentes físicos (radiações ionizantes e traumatismos).

Quando uma pessoa apresenta 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 dos sintomas clínicos descritos anteriormente, mas requer a confirmação da inflamação no sistema nervoso central, obtida mediante exames complementares. São eles:

- i. 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 céls/ $\mu$ L. Em crianças com menos de 2 meses de idade, o ponto de corte é de 15 céls/ $\mu$ 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.
- ii. 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 edema cerebral.
- iii. 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 segue:

**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 com duração >24h).
  - b. E UM OU MAIS dos seguintes:
    - i. Resposta ao ambiente diminuída ou ausente, definida pela reação a barulho alto ou a estímulos dolorosos.
    - ii. Contato ocular diminuído ou ausente.
    - iii. Resposta a estímulos externos inconsistentes ou ausentes.
    - iv. Dificuldade para despertar.
    - v. Convulsão associada à perda de consciência.
  - c. OU sinais focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo UM OU MAIS dos seguintes:
    - i. Sinais corticais focais (incluindo, mas não limitados a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical).
    - ii. Anormalidade(s) de nervos cranianos.
    - iii. Defeito(s) de campos visuais.
    - iv. Presença de reflexos primitivos (sinal de Babinski, reflexo glabellar, reflexo de sucção).
    - v. Fraqueza motora (ou difusa ou focal, mais frequentemente focal).
    - vi. Anormalidades sensoriais (positivas ou negativas, nível sensorial).
    - vii. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo ou hiperreflexia, reflexos assimétricos).
    - viii. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar.
- E (para ambas as possibilidades):
- d. DOIS OU MAIS dos achados a seguir:
    - i. Febre (temperatura >38°C).
    - ii. LCR: pleocitose (>5 leucócitos/mm<sup>3</sup> em crianças de maiores de 2 meses de idade; >15 leucócitos/mm<sup>3</sup> em crianças menores de 2 meses de idade).
    - iii. Achados EEG consistentes com encefalite.



iv. Neuroimagem consistente com encefalite.

**Nível 3 de certeza diagnóstica:** nível 2 (a, b, c) E

e. UM dos seguintes indicadores de inflamação do SNC:

- i. Febre (temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$ ).
- ii. LCR: pleocitose ( $>5$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em crianças maiores de 2 meses de idade;  $>15$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em crianças menores de 2 meses de idade).
- iii. Achados EEG consistentes com encefalite.
- iv. Neuroimagem consistente com encefalite.

**Nível 3A de certeza diagnóstica:** presença de informações insuficientes para definir o caso como encefalite aguda ou Adem, sendo, portanto, inclassificável.



#### **ATENÇÃO:**

O critério de exclusão para os níveis 2 ou 3 de certeza diagnóstica é a confirmação de outro diagnóstico etiológico.

### **25.4.6.2 Mielite**

É a inflamação do parênquima da medula espinhal e, tal como discutida na encefalite, tem múltiplas causas. 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 afetada da medula. 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 dessa condição, também é preciso confirmar a presença de inflamação no tecido nervoso.

Para isso, usam-se os mesmos métodos empregados nos casos de encefalite: exame de LCR e neuroimagem.



- i. 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 céls/ $\mu$ L. Em crianças com menos de 2 meses de idade, o ponto de corte é de 15 céls/ $\mu$ 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.
- ii. Ressonância magnética da coluna (RNM) pode indicar a presença de áreas de inflamação e edema da medula espinhal.

A definição dos casos baseia-se em níveis de certeza de diagnóstico, conforme segue:

**Nível 1 de certeza:** demonstração de inflamação aguda da medula espinhal (+/- meninges) por histopatologia.

**Nível 2 de certeza:**

- 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:
  - i. Febre (temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$ ).
  - ii. Pleocitose do LCR ( $>5$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em crianças maiores de 2 meses de idade e  $>15$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em crianças menores de 2 meses de idade).
  - iii. Achados de neuroimagem demonstrando inflamação aguda (+/- meninges), ou desmielinização da medula.

**Nível 3 de certeza:** nível 2 a., E

- a. UM dos seguintes indicadores, sugestivos de inflamação da medula:
  - i. Febre (temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$ ).
  - ii. Pleocitose do LCR ( $>5$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em crianças maiores de 2 meses de idade e  $>15$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em crianças menores de 2 meses de idade).
  - iii. Achados de neuroimagem demonstrando inflamação aguda (+/- meninges), ou desmielinização da medula.



**ATENÇÃO:**

- O critério de exclusão para os níveis 2 ou 3 de certeza diagnóstica é a confirmação de outro diagnóstico etiológico.
- Casos que preencham os critérios para encefalite e mielite em qualquer categoria devem ser classificados como **encefalomielite**.



### 25.4.6.3 Encefalomielite disseminada aguda - 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 em razão do predomínio de lesões desmielinizantes e da associação temporal reconhecível com um estímulo imunogênico desencadeador.

Entre esses 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 para pessoas que apresentam sarampo e varicela e um caso para cada grupo de 5 mil pessoas com rubéola. Além disso, algumas imunizações foram associadas temporalmente à Adem. Entre elas, estão a encefalite japonesa, a febre amarela, o sarampo, a *influenza*, a varíola, o antraz e outras. Contudo, a única associação epidemiológica e patologicamente comprovada foi com a vacina contra raiva do tipo Semple (não utilizada no Brasil).

#### DIAGNÓSTICO

É fundamental 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.

A maioria das características e sintomas clínicos de encefalite podem ser encontradas nas pessoas com Adem, e essas duas condições, por vezes, são difíceis de se distinguirem somente em bases clínicas, particularmente nas fases iniciais da doença. Ambas apresentam quadro de encefalopatia aguda, *deficits* neurológicos focais e inflamação do sistema nervoso central (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 elevação na proteína, com predomínio de IgG e celularidade preservada ou discretamente elevada.



#### ATENÇÃO:

Vale ressaltar que a Adem também 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 segue:

#### Nível 1 de certeza:

- 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:
- i. Encefalopatia (ver definição de caso de encefalite para especificação de encefalopatia).
  - ii. Sinais corticais focais (afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical).
  - iii. Anormalidade(s) de nervos cranianos.
  - iv. Defeito(s) de campo visual.
  - v. Presença de reflexos primitivos (sinal de Babinski, reflexo glabellar, reflexo de sucção).
  - vi. Fraqueza motora (difusa ou focal, mais frequentemente focal).
  - vii. Anormalidades sensoriais (positivas ou negativas, nível do sensorio).
  - viii. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo ou hiperreflexia, assimetria de reflexos). OU
  - ix. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar. E
- c. Achados de imagem de RNM mostrando lesões de substância branca 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:**

- a. Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo UM OU MAIS dos seguintes:
- i. Encefalopatia (ver definição de caso de encefalite para especificação de encefalopatia).
  - ii. Sinais corticais focais (incluindo, mas não limitados a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical).
  - iii. Anormalidade(s) de nervos cranianos.
  - iv. Defeito(s) de campo visual.
  - v. Presença de reflexos primitivos (sinal de Babinski, reflexo glabellar, reflexo de sucção).
  - vi. Fraqueza motora (difusa ou focal, mais frequentemente focal).
  - vii. Anormalidades sensoriais (positivas ou negativas, nível do sensorio).
  - viii. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo ou hiperreflexia, assimetria de reflexos). OU
  - ix. 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 menos de três meses após nadir sintomático).

#### Nível 3 de certeza:

a. Achados focais ou multifocais referentes ao sistema nervoso central, incluindo um ou mais dos seguintes:

- i. Encefalopatia (ver definição de caso).
- ii. Sinais corticais focais (incluindo, mas não limitados a: afasia, alexia, agrafia, cegueira cortical).
- iii. Anormalidade(s) de nervos cranianos.
- iv. Defeito(s) de campos visual.
- v. Presença de reflexos primitivos (sinal de Babinski, reflexo glabellar, reflexo de sucção).
- vi. Fraqueza motora (difusa ou focal, mais frequentemente focal).
- vii. Anormalidades sensoriais (positivas ou negativas, nível do sensorio).
- viii. Reflexos tendinosos profundos alterados (hipo ou hiperreflexia, assimetria de reflexos). OU
- ix. Disfunção cerebelar, incluindo ataxia, dismetria, nistagmo cerebelar.

**Nível 3a:** a informação disponível é insuficiente para distinguir entre encefalite aguda ou Adem, sendo, portanto, 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
- Caso conhecidos, achados de ressonância neuromagnética ou histopatológicos **inconsistentes** com o diagnóstico de Adem.

#### 25.4.6.4 Encefalopatia

Encefalopatia é um termo genérico que, em essência, significa “doença do encéfalo”. Usamos essa denominação quando uma pessoa apresenta um conjunto de sinais e 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), desordens metabólicas (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, desordens 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 e 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: nesse grupo se encontram as crises convulsivas. Em geral, quando os neurônios do córtex são afetados por algum agente agressor, eles geram 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 um sinal de localização.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dessa condição é essencialmente clínico e deve ser considerado quando o paciente apresenta um ou mais dos sintomas descritos anteriormente. A realização de exames complementares, como LCR, RNM, TCC e EEG, deve ser indicada caso a caso e tem como principal objetivo o diagnóstico da causa da encefalopatia.

### 25.4.6.5 Episódio hipotônico-hiporresponsivo – EHH



#### ATENÇÃO:

O EHH é caracterizado pelo início súbito da seguinte **tríade de sintomas**:

- Diminuição do tônus muscular.
- Hiporresponsividade (responsividade menor do que a habitual a estímulos verbais ou outros estímulos sensoriais) ou ausência de resposta a estímulos.
- Alteração na cor da pele (palidez ou cianose).

O EHH é referido por vários termos, incluindo “choque”, “síndrome semelhante ao choque”, “colapso” e “reação de colapso”.

Sua ocorrência tem sido relatada após a imunização com as vacinas difteria, tétano, *Haemophilus influenzae* b e hepatite B, entre outras. Entretanto, a maioria dos episódios ocorreu após a administração de vacinas com o componente pertússis, e foram associadas mais frequentemente às vacinas de células inteiras do que às vacinas acelulares. O EHH 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 a imunização é de 3h a 4h, mas varia de imediatamente até 48h após a imunização, e a duração dessa tríade de sinais é, geralmente de 6 a 30 minutos. Raramente os pais relatam uma duração maior que essa. Febre em associação com EHH é descrita 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 causadora de sinais transitórios. É provável que seja multifatorial e resulte de fatores idiossincrásicos à criança ou inerentes às vacinas.

A maioria dos casos é relatado em crianças com menos de 2 anos de idade, mas 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 segue:

- **Nível 1 de certeza:** início súbito da hipotonia (diminuição do tônus muscular) E hiporresponsividade (responsividade menor do 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 do 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) E tônus muscular desconhecido.
- **Nível 3 de certeza:** início súbito da hiporresponsividade (responsividade menor do 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) E tônus muscular normal OU hipotonia; palidez ou cianose E nível de resposta a estímulos desconhecido.

#### Quadro 44 - 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: Adaptado de definição de caso - BRIGHTON COLLABORATION GROUP, 2007.

#### Atenção especial deve ser dada na diferenciação entre EHH e:

- i. **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 seja, em geral, um distúrbio benigno, quase um terço das pessoas que apresentam síncope sofrem lesões, como fraturas do quadril ou dos membros.



- ii. **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.
- iii. **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.
- iv. **Intoxicação exógena:** pode se apresentar clinicamente como EHH e deve ser descartada por meio de investigação clínica e laboratorial apropriada. Caso uma intoxicação explique os sinais e os sintomas da criança, esse evento não deve ser relatado como EHH.
- v. **Outros quadros clínicos:** broncoaspiração, refluxo gastroesofágico, apneia etc.

#### 25.4.6.6 Febre

É definida como uma elevação da temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ . Trata-se de 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 e uso de medicamentos.

#### 25.4.6.7 Intussuscepção ou invaginação intestinal

A invaginação é uma das causas mais comuns de abdome agudo na infância, sendo a causa mais comum de obstrução intestinal em lactentes e crianças pequenas. Consiste em uma invaginação do intestino proximal para dentro da luz intestinal distal. A porção invaginada é denominada "intussuscepto", sendo o intestino então denominado "intussusceptiente". Sua frequência é variável, com incidência de 1,5 a 4,3 casos para 1.000 recém-nascidos. Sessenta por cento dos casos ocorrem durante o primeiro 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 cerca de 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 24h, 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 costuma ser mal definida 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
- Raio-X 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 achados:

- Massa abdominal.
- Massa retal.
- Prolapso intestinal.
- Raio-X 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 (“tumotação”) 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. Raio-X simples de abdome mostrando distribuição anormal de gases, porém inespecífica.



## Observações:

- Caso um dos critérios maiores for a presença de fezes diarreicas com sangue, deve-se considerar a possibilidade de causas infecciosas, tais como *E. coli*, *Shigella*, amebíase.
- Em caso de vômitos biliosos, considerá-los 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 uma radiografia simples normal não exclui esse diagnóstico.

## C. Outros critérios para o diagnóstico:

- i. Critérios clínicos: ver critérios maiores e menores.
- ii. Critérios cirúrgicos: achado de invaginação em ato cirúrgico.
- iii. Critérios 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, vólvulo e até mesmo impactação fecal no colón). Outros aspectos característicos descritos 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-intussusceptante), área de densidade adiposa excêntrica dentro da massa (principalmente se em contiguidade com a gordura mesentérica), vasos mesentéricos no interior da lesão e uma orla de contraste oral ou gás margeando o intussuscepto. Esses achados de TC correlacionam-se aos descritos na US. Quando evidenciados em imagem perpendicular ao seu eixo longitudinal, formam um padrão em alvo e aparecerão com padrão em pseudorrim, quando observados em imagens paralelas a esse eixo.
- iv. 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 é portador de diagnóstico prévio de condições predisponentes, tais como malformações intestinais congênitas; pólipos intestinais, divertículo de Meckel, fibrose cística, doença de Hirschprung, cirurgias abdominais prévias, entre outras.
- Atenção à presença de sinais/sintomas/doenças e uso de medicamentos concomitantes.

#### **25.4.6.8 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 dessa condição são os vírus (principalmente os enterovírus), mas ela 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 a imunização com várias vacinas de vírus vivos atenuados, incluindo pólio oral, vacina combinada contra sarampo-caxumba-rubéola (SCR), varicela, febre amarela e varíola.

O início da síndrome 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 líquido (LCR) tem papel fundamental no diagnóstico desses pacientes. O aumento na celularidade (acima de 5 céls/ $\mu$ L em adultos e crianças com mais de 2 meses, e maior que 15 céls/ $\mu$ L nas crianças com menos de 2 meses), com predomínio mononuclear, é o principal achado. Além dessa alteração, a glicose costuma estar normal e a proteína pode ter resultado normal ou se apresentar 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.

Utiliza-se o termo MA apenas quando o paciente NÃO apresenta sinais de disfunção cerebral. Nessa situação, a notificação e investigação devem ser feitas como nos casos de encefalite.

A definição dos casos se baseia em níveis de certeza de diagnóstico, conforme segue:

**Nível 1 de certeza:** evidência clínica de meningite aguda, como febre, cefaleia, vômitos, abaulamento de fontanela, rigidez de nuca ou outros sinais de irritação meníngea. E

- Pleocitose no LCR ( $>5$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em adultos e crianças maiores de dois meses de idade ou  $>15$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em menores de dois meses). E
- Ausência de qualquer microrganismo na coloração do LCR por Gram. E
- 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:** evidência clínica de meningite aguda, como febre, cefaleia, vômitos, abaulamento de fontanela, rigidez de nuca ou outros sinais de irritação meníngea. E

- Pleocitose no LCR ( $>5$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em adultos e crianças maiores de 2 meses de idade ou  $>15$  leucócitos/ $\text{mm}^3$  em menores de 2 meses). E
- Ausência de qualquer microrganismo na coloração do LCR por Gram. E
- Inexistência de cultura do LCR OU cultura negativa na presença de tratamento com antibióticos antes da obtenção da primeira amostra do LCR.

**Nível 3 de certeza:** não se aplica.



#### **ATENÇÃO:**

Se o caso preenche os critérios diagnósticos de MA e encefalite, este deverá ser notificado somente como ENCEFALITE.



### 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, faz-se 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 se faz no LCR por meio da bacterioscopia direta, PCR, cultura, contraímunoeletroforese (CIE) e teste do látex.

### Quadro 44 - Alterações encontradas no LCR para meningites virais e bacterianas

Característica	Meningite viral	Encefalite	Meningite bacteriana	Valores de referência
Aspecto	Límpido	Límpido	Turvo	Límpido
Cor	Incolor ou opalescente	Incolor	Branca-leitosa ou ligeiramente xantocrômica	Incolor, cristalino ("água de rocha")
Cloretos	Normal	Normal	Diminuídos	680 a 750 mEq/L
Glicose			Diminuída	45 a 100 mg/dL
Proteínas totais	Levemente aumentada	Discretamente aumentada	Aumentadas	15 a 50 mg/dL
Globulinas	Negativa ou positiva	Aumento discreto (gamaglobulina)	Positiva (gamaglobulina)	Negativa
Leucócitos	5 a 500 linfócitos	1 a 100 linfócitos	200 a milhares (neutrófilos)	0 a 5 mm <sup>3</sup>

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 3ª Edição, 2019.

### 25.4.6.9 Narcolepsia

Narcolepsia é um distúrbio neurológico do sono, primariamente caracterizado pela presença de:

- Sonolência diurna excessiva.
- Cataplexia: é um sintoma patognomônico, 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:



- i. Alucinações hipnagógicas (experiências semelhantes às dos sonhos, que ocorrem durante a transição entre a vigília e o sono).
- ii. Paralisia do sono (episódios de incapacidade de se mover durante o início do sono ou ao acordar, com duração de alguns segundos ou minutos).
- iii. Sono noturno fragmentado.
- iv. Diminuição da capacidade de atenção.
- v. 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) são o achado mais específico, inclusive nos casos em que há cataplexia e em mais de 90% dos casos ambíguos, o que torna esse neuropeptídeo um bom biomarcador para o diagnóstico. Nos casos sem cataplexia ele 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 esses 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 de 94,5%; porém, sua especificidade é de apenas 73,3%.

A narcolepsia com cataplexia tem uma prevalência estimada de 2-5/10.000 e uma incidência média de 7,4 por milhão de pessoas por ano. Mais de 50% dos casos podem ter início da doença antes dos 18 anos de idade. Tem sido descrita incidência bimodal, com um pico aos 15 anos de idade (faixa de 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 em conjunto 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 após o aparecimento dos sintomas clínicos. O atraso entre a sonolência diurna excessiva e



o início da cataplexia pode contribuir para essa demora. Na prática clínica, o reconhecimento dos casos na infância está aumentando, talvez por causa de um melhor conhecimento da doença entre a população geral e a comunidade médica.

O reconhecimento da doença em crianças é particularmente difícil, devido à 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.

Uma possível relação entre a narcolepsia e a vacinação contra a *influenza* pandêmica (H1N1) 2009 foi observada em 2010, quando 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 a imunização com a vacina *influenza* pandêmica (H1N1) 2009 (Pandemrix®). Relatos de narcolepsia após a 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 a seguir.

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:

- Sonolência diurna excessiva OU suspeita de cataplexia. E
- Deficiência de hipocretina 1 no líquido.

#### Nível 2 de certeza:

- 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:

- 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. É caracterizada por:



- Episódios involuntários de sonolência diurna. E
  - Acometimento diário pelo período de pelo menos um mês.
- b. Definição em pessoas com idade inferior a 16 anos. É caracterizada por:
- Aumento dos episódios de sonolência durante o dia. E
  - Acometimento diário pelo período de pelo menos um mês.



#### **ATENÇÃO:**

Geralmente, esse sintoma está associado a uma sensação subjetiva de sonolência ou dificuldade de concentração e pode, também, manifestar-se como 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 1.

#### 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 a seguir:
- Episódios de fraqueza muscular (parcial ou generalizada).
- 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 distúrbios 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, vídeo games etc., E NÃO por:

- Convulsão parcial ou generalizada. OU
- Desordens neuromusculares.
- Outra explicação conhecida.

4. **Teste de latências múltiplas para o sono (TLMS):** de acordo com a Academia Americana de Medicina do Sono (AASM), uma latência média de sono inferior a oito minutos nos adultos e 12 minutos em crianças menores de 16 anos de idade, com pelo menos dois períodos de sono REM, são características 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 dessa 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.



### ATENÇÃO:

A abordagem clínica deverá ser realizada após o tratamento adequado das comorbidades, para não atribuir a estas a causa principal dos sintomas.

#### 25.4.6.10 Neurite óptica - NO

O termo neurite óptica (NO) ou papilite é utilizado para definir a presença de inflamação do nervo óptico. Trata-se de 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 a *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.

### 25.4.6.11 Paralisia facial

O termo paralisia facial é utilizado quando a pessoa apresenta uma paralisção dos músculos inervados pelo nervo facial, que é o VII nervo craniano.

Os pacientes acometidos por essa condição apresentam dificuldade na contração dos músculos em um lado da face e, conseqüentemente, um desvio da comissura labial para o lado sadio quando se pede para que a pessoa sorria ou contraia os lábios. Os olhos também são afetados e a alteração pode ser vista ao se pedir 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 chamado "sinal de Bell".

Quando o fechamento dos olhos não se encontra afetado, o paciente pode estar apresentando uma forma central de paralisia facial, devendo 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-zóster, 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 persistência dessas anormalidades.

O diagnóstico dessa condição é essencialmente clínico e a solicitação de exames complementares deve ser indicada caso a caso, conforme orientação do médico assistente.

### 25.4.6.12 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).



#### 25.4.6.12.1 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 a 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 gastrointestinal ou do trato respiratório superior. Outras infecções que parecem temporalmente associadas à síndrome incluem os vírus *influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, HIV, 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 essa condição. Em situações raras, algumas vacinas de vírus vivos atenuados ou mortos podem anteceder a SGB.

A incidência de SGB na população geral é de 0,6 a 4 casos por 100 mil habitantes ao ano e, isoladamente após pacientes vacinados, é de cerca de 0,07 a 0,46 caso por 100 mil habitantes ao ano, ocorrendo até seis semanas após a administração de uma vacina. Estudos prospectivos em países desenvolvidos estimam a incidência anual da SGB em um a dois casos por 100 mil habitantes ao ano.

Na Europa e 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

- i. Fraqueza muscular progressiva, de distribuição geralmente simétrica e distal, que evolui para diminuição ou perda dos movimentos de maneira ascendente, com flacidez dos músculos.
- ii. Perda dos reflexos profundos de início distal, bilateral e simétrico, a partir das primeiras horas ou primeiros dias.
- iii. 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.
- iv. Comprometimento da musculatura respiratória, que eleva o risco de parada respiratória.
- v. Sinais de disfunção do sistema nervoso autônomo, traduzidos 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.



- vi. Alteração dos movimentos dos olhos decorrentes de acometimento do III, IV e VI nervos cranianos e ataxia cerebelar (*deficit* de equilíbrio e incoordenação) associada à ptose palpebral (pálpebra caída) e perda dos reflexos.
- vii. 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 desse diagnóstico, apesar de não o excluir.
- viii. A doença progride por três ou quatro semanas até atingir um platô, cuja duração pode variar de semanas a meses. Após essa etapa, 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:**

Deve ser dada especial atenção 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 considerar, ainda, 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.
- 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.
- Recuperação funcional em cerca de 80% dos pacientes.



### Variantes clínicas:

- Febre no início da doença.
- Dor e *deficit* sensitivo grave.
- Progressão mais prolongada, de quatro a oito semanas.
- *Deficit* residual permanente.
- 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 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. Com base nas evidências existentes, utiliza-se o número de células mononucleares menores que 50 céls/mm<sup>3</sup> 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) 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 persistente após o início.
- 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 medular.
- Poliomielite e outras viroses RNA, incluindo a doença do Nilo Ocidental.
- Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica.
- Doenças metabólicas (hipermagnesinemia, hipofosfatemia).
- Saturnismo.
- Porfíria aguda intermitente.
- Intoxicações por organofosforados, hexacarbonados.
- Botulismo.
- Difteria.
- *Miastenia gravis*.
- Polimiosite.

A definição dos casos baseia-se em níveis de certeza de diagnóstico, conforme segue:

**Nível 1 de certeza:**

- 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 12h 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 céls/mm<sup>3</sup>. E
- Achados de ENMG compatíveis com SGB. E
- Ausência de outros diagnósticos de fraqueza/paralisia.

**Nível 2 de certeza:**

- 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 12h e 28 dias, seguido por período de latência clínica, evoluindo para piora ou morte. E



- LCR com celularidade menor que 50 céls/mm<sup>3</sup> com ou sem elevação dos níveis de proteínas líquóricas. OU
- Punção líquórica não realizada ou inadequada, mas com ENMG compatível com a SGB. E
- Ausência de outros diagnósticos de fraqueza/paralisia.

#### Nível 3 de certeza:

- 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 12h e 28 dias, seguido por período de latência clínica, evoluindo para piora ou morte. E
- Ausência de outros diagnósticos de fraqueza/paralisia.

#### NOTAS:

- Quando um diagnóstico diferencial explicando a etiologia da fraqueza/paralisia for realizado, a SGB é descartada. Entretanto, em muitos casos, senão na maioria deles, documentos que comprovem outras etiologias são incompletos ou inexistentes.
- Reconhece-se a existência de muitas síndromes clínicas consideradas como parte do espectro da SGB que não se enquadram nesta definição de caso. Porém, são casos raros e compreendem menos que 1% das ocorrências de SGB.
- 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 estar envolvidos. É importante que a força (resistência) seja acessada de forma a levar em conta a idade, sexo e o grau de funcionalidade.
- Flutuações na intensidade da fraqueza, desde seu início até sua evolução, ocorrem em alguns casos, normalmente associados com o uso de terapias alternativas. Essas flutuações ocorrem entre as nove primeiras semanas de estabelecimento do quadro.
- 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. Nessa situação, não se pode confirmar o diagnóstico.
- 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  $\geq 50$  céls/mm<sup>3</sup> não serão considerados como confirmados.



### 25.4.6.13 Reação de ansiedade associada à vacinação e/ou estresse desencadeado em resposta à vacinação – EDRV

Reação de ansiedade associada à vacinação é a terminologia usada atualmente para descrever uma série de sinais e de sintomas que podem ocorrer antes ou após a vacinação. Como o termo “reação de ansiedade associada à vacinação” não capta todos os elementos de tais eventos, e como esses EAPV podem não se manifestar com sintomas de ansiedade, propõe-se referir-se a esses eventos como “estresse desencadeado em resposta à vacinação” (EDRV).

Notas importantes sobre a terminologia incluem:

- O termo “vacinação” é usado para descrever o “ato de administrar um imunobiológico” e inclui o período (tempo) antes, durante e após a administração, sendo que esse processo de vacinação atua como o evento desencadeador.
- O estresse (resposta) é usado para descrever os sintomas e sinais que podem ocorrer.
- A resposta reconhece que a manifestação e a reação ao estresse são complexas e envolvem uma combinação de fatores biológicos ocorrendo em uma pessoa com suas vulnerabilidades psicológicas e dentro de um contexto social particular.

#### 25.4.6.13.1 Conceitos gerais

- i. **Estresse:** reação natural do organismo que ocorre quando vivenciamos situações de perigo ou ameaça. Esse mecanismo nos coloca em estado de alerta ou alarme, provocando alterações físicas e emocionais. O estresse é uma resposta física do nosso organismo a um estímulo. Quando estressado, o corpo libera uma mistura complexa de hormônios e substâncias químicas, como adrenalina, cortisol e norepinefrina, a fim de preparar o corpo para uma ação física, como no modo “lutar ou fugir”.
- ii. **Ansiedade:** sentimento vago e desagradável de medo e apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo ou de algo desconhecido ou estranho (CASTILHO, 2000). A ansiedade e seus transtornos podem causar sintomas tanto mentais quanto físicos, que atrapalham o dia a dia de diversas formas. Os principais sintomas são:
  - **Sintomas psicológicos:** constante tensão ou nervosismo, sensação de que algo ruim vai acontecer, problemas de concentração, medo constante, descontrole sobre os pensamentos (principalmente dificuldade em esquecer o objeto de tensão), preocupação exagerada em comparação com a realidade, problemas para dormir, irritabilidade, agitação dos braços e pernas.
  - **Sintomas físicos:** dor ou aperto no peito e aumento da frequência cardíaca, respiração ofegante ou falta de ar, sudorese, tremores nas mãos ou outras partes do corpo, sensação de fraqueza ou cansaço, boca seca, mãos e pés frios ou suados, náuseas e vômitos, tensão muscular, dor abdominal ou diarreia.
- iii. **Transtorno de ansiedade (TA):** estado de ansiedade generalizada que persiste e envolve preocupação crônica, excessiva e evasiva, acompanhando sintomas físicos ou mentais de ansiedade e causando prejuízo no funcionamento diário do indivíduo (2012 APUD ENGSTER, 2013). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que a prevalência mundial do transtorno de ansiedade (TA) é de 3,6%. No continente americano, esse transtorno mental



alcança maiores proporções e atinge 5,6% da população, com destaque para o Brasil, onde o TA está presente em 9,3% da população. O País possui o maior número de casos de ansiedade entre todos os países do mundo (OMS, 2017).

- iv. **Medo:** estado emocional que surge em resposta à consciência frente a uma situação de eventual perigo. Existem diferentes tipos e níveis de medo, que podem ir desde uma ligeira ansiedade ou desconforto até o pavor total. As respostas do organismo também se apresentam de diferentes modos, de acordo com a intensidade do medo. O aumento dos batimentos cardíacos, a aceleração da respiração e a contração muscular são algumas das características físicas desencadeadas. **Fobia** é um sentimento exagerado de medo e aversão por algo ou alguém. A palavra fobia pode ser considerada um sinônimo de medo extremo.



#### ATENÇÃO:

A cascata de sintomas que descrevemos como EDRV resulta de uma combinação de ansiedade, medo e resposta ao estresse/luta ou fuga.

- v. **Transtorno dissociativo e de conversão:** caracterizam-se por uma perda parcial ou completa das funções normais de integração das lembranças, da consciência, da identidade e das sensações imediatas e do controle de movimentos corporais. Os diferentes tipos de transtornos dissociativos tendem a desaparecer após algumas semanas ou meses, em particular quando sua ocorrência se ligou a um acontecimento traumático. A evolução pode igualmente se fazer para transtornos crônicos, em particular paralisias e anestésias, quando a ocorrência do transtorno está ligada a problemas ou dificuldades interpessoais insolúveis. No passado, esses transtornos eram classificados entre diversos tipos de “histeria de conversão”. Admite-se que sejam psicogênicos, dado que ocorrem em relação temporal estreita com eventos traumáticos, problemas insolúveis, insuportáveis ou relações interpessoais difíceis. Os sintomas traduzem frequentemente a ideia que o sujeito se faz de uma doença física. O exame médico e os exames complementares não permitem colocar em evidência um transtorno físico (em particular neurológico) conhecido. Por outro lado, dispõe-se de argumentos para pensar que a perda de uma função é, nesse transtorno, a expressão de um conflito ou de uma necessidade psíquica. Os sintomas podem ocorrer em relação temporal estreita com um estresse psicológico e surgir frequentemente de modo brusco. Os transtornos que implicam manifestações dolorosas ou outras sensações físicas complexas, com o envolvimento do sistema nervoso autônomo, são classificados entre os transtornos somatoformes. Há sempre a possibilidade de ocorrência, em data ulterior, de um transtorno físico ou psiquiátrico grave.
- vi. **Convulsões dissociativas:** os movimentos observados no curso das convulsões dissociativas podem ser assemelhar de perto àqueles observados no curso das crises epilépticas. Contudo, a mordedura de língua, os ferimentos por queda e a incontinência de urina são raros; além disso, a consciência está preservada ou substituída por um estado de estupor ou transe.
- vii. **Crise não epiléptica psicogênica (Cnep) ou crise pseudoepiléptica, crise conversiva ou crise histeroepiléptica:** são definidas como crises, ataques ou acessos recorrentes, que podem ser confundidos com epilepsia em virtude da semelhança das manifestações comportamentais, mas que dela diferem por não serem conseqüentes de descargas elétricas cerebrais anormais.



Do ponto de vista psiquiátrico, a presença de um padrão constante de Cnep pode conduzir aos diagnósticos de transtorno conversivo e de transtorno de somatização, conforme classificação do Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4ª ed. (DSM-IV) (GATES, 2000). Na Classificação Internacional de Doenças 10ª versão (CID-10), as Cneps são incluídas na categoria dos transtornos dissociativos (ou conversivos), mais especificamente das convulsões dissociativas. As Cneps originam graves consequências sociais e psicológicas, que incluem baixa escolarização, desemprego, dificuldades interpessoais e exclusão social (BETTS; DUFFY, 1993; LAFRANCE; BENBADIS, 2006). Do ponto de vista médico, os pacientes ficam expostos a procedimentos iatrogênicos, como o uso de doses elevadas de drogas antiepilépticas (NIEDERMEYER, 1990), e invasivos, como punções venosas e entubação endotraqueal (ARNOLD; PRIVITERA, 1996). Além disso, a comorbidade com transtornos depressivos e ansiosos é alta (ETTINGER *et al.*, 1999; KURCGANT *et al.*, 2000), e a qualidade de vida desses pacientes é pior quando comparada àquela dos portadores de epilepsia de difícil controle (SZAFLARSKI *et al.*, 2003).

A partir da década de 1980, o diagnóstico de Cnep passou a contar com a monitorização pelo vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG), que foi considerado o “padrão ouro” em termos de diagnóstico (GATES, 2000). Entretanto, na maioria das vezes há grande dificuldade na abordagem desses casos, no que diz respeito tanto aos diagnósticos neurológico e psiquiátrico quanto ao tratamento em si. As especificidades de diagnóstico e tratamento exigem, do ponto de vista psiquiátrico, conhecimentos sobre fenômenos conversivos e dissociativos, negligenciados pela neurologia e pela própria psiquiatria contemporânea (BENBADIS, 2005). Do ponto de vista neurológico, esse diagnóstico exige conhecimentos sobre a epilepsia que, em geral, os médicos psiquiatras não possuem (MARCHETTI; CASTRO; GALLUCI NETO, 2004). Tais dificuldades demandam consequente revisão crítica desse quadro clínico, bem como melhor compreensão de seus fundamentos e características.

#### 25.4.6.13.2 Síndromes mediadas pelo sistema nervoso

##### a. Síncope vasovagal

É uma reação transitória, benigna, de 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 relacionados, está a perda da 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, como palidez, sudorese fria, parestesia (formigamento nos membros superiores e/ou inferiores), turvamento visual e, caso não seja adotada alguma medida, a pessoa costuma desfalecer. A queda é comumente gradativa. Imediatamente após perder a consciência, pode haver alguns pequenos espasmos musculares nos braços, pescoço e/ou pernas, mas não com a intensidade nem a duração dos observados em pessoas com crises epiléticas (estas, em geral, duram menos de 15 segundos). A perda da consciência também é rápida: na maior parte das vezes, dura menos de um minuto (média de 20 a 30 segundos) e o paciente desperta aos poucos, voltando ao normal em cinco a dez minutos, sem os sintomas pós-comiciais comumente observados após crises epiléticas (cefaleia, confusão mental etc.).



A ocorrência de alterações da consciência após um período muito longo da administração (mais de uma hora) precisa ser investigada mais a fundo, pois pode constituir outro EAPV ou até mesmo não estar relacionada com a vacinação. A síncope vasovagal não interfere no perfil da segurança da vacina.

#### b. Síndrome de taquicardia postural ortostática - Pots

A Pots é um tipo de disautonomia simpática, geralmente transitória, clinicamente caracterizada pelo aumento, nos primeiros dez minutos, de mais de 30 batimentos por minuto (bpm) na frequência cardíaca (FC), ou por mais de 120 bpm depois que o paciente assume a posição ereta, associada com sintomas de intolerância ortostática (IO), mas sem hipotensão ortostática. Os sintomas de IO mais comuns associados à Pots incluem tonturas, vertigens, fadiga, dor de cabeça, visão turva, náuseas, falta de concentração, fraqueza nas pernas, síncope, taquicardia e palpitações (principalmente posturais), dor precordial, alterações vasomotoras cutâneas, sensação de calor e tremores, observando-se reprodução dos sintomas durante ortostase ou durante o “teste da mesa inclinada” ou *tilt table test* em que o indivíduo apresenta importantes aumentos na frequência sinusal logo nos primeiros minutos do exame, com apenas leve decréscimo na pressão arterial.

O *tilt table test* é o método utilizado para avaliar causas de síncope e lipotimias, de origem relacionada a disfunções no sistema nervoso autônomo. As respostas vasovagais no *tilt* podem ser vasodepressoras (queda pressórica predominante, sem alterações na frequência cardíaca), cardioinibitórias (queda pressórica ocorrendo após ou concomitantemente a bradicardia relevante ou pausas prolongadas) ou de padrão misto (alterações tanto na pressão arterial como na frequência cardíaca).

Na resposta disautônômica, observa-se lenta e progressiva queda na pressão arterial durante o exame, até o desencadeamento de sintomas. Na resposta da Pots, observa-se, nos primeiros dez minutos, incremento de mais de 30 batimentos na frequência cardíaca ou frequência superior a 120 bpm, com desencadeamento de sintomas de intolerância ortostática.

Alguns pacientes são descritos como tendo resposta cerebral ou psicogênica, por apresentarem vários sintomas, incluindo “síncope”, sem correlação com alterações pressóricas. Como já comentado, alguns podem ter sintomas de intolerância ortostática, com alterações na perfusão sanguínea cerebral não mensurada no protocolo convencional do teste; outros, entretanto, têm sintomas apenas em razão de quadros psicossomáticos. O padrão de resposta durante o *tilt* pode fornecer informações relevantes no tratamento dos pacientes.

#### c. Síndrome da fadiga crônica

Manifesta-se por fadiga e cansaço crônico (mais de seis meses), alterações nas funções cognitivas, mialgia, excessiva indisposição, principalmente após exercícios, ocorrendo em pacientes sem sintomas prévios, sendo afastadas etiologias como hipotireoidismo, depressão, insuficiência adrenal e outras condições clínicas debilitantes. Os pacientes costumam ter grande dificuldade para manter atividades convencionais. Não existem exames complementares específicos para o diagnóstico; porém, o *tilt table test* é bastante usado na busca de achados hemodinâmicos e clínicos que possam confirmar o diagnóstico, presentes em mais de 80% dos pacientes com essa condição.



#### **d. Doença psicogênica em massa, histeria coletiva ou histeria em massa, transtornos somatoformes/conversivos**

São fenômenos sociopsicológicos que ocorrem quando um grupo de pessoas passa a compartilhar, de maneira rápida e espontânea, sentimentos, visões, imaginações, reações exageradas e sintomas semelhantes, sempre relacionados a algum fato. De maneira geral, os episódios ocorrem com mais frequência em mulheres jovens que vivem em ambientes fechados e em grupos de pessoas próximas, como em escolas, conventos e fábricas, embora o fenômeno também acometa a população geral.

Pode haver um ou mais sintomas de transtorno conversivo, de diversos tipos. Os sintomas motores incluem fraqueza ou paralisia; movimentos anormais, como tremor ou movimentos distônicos; anormalidades da marcha e postura anormal de membro. Os sintomas sensoriais envolvem sensação cutânea, visão ou audição alteradas, reduzidas ou ausentes. Episódios de tremores generalizados de membros, com aparente prejuízo ou perda de consciência, podem assemelhar-se a convulsões epiléticas (também denominadas convulsões psicogênicas ou não epiléticas). Pode haver episódios de ausência de resposta semelhantes à síncope ou ao coma.

Outros sintomas abrangem volume da fala reduzido ou ausente (disfonia/afonia), articulação alterada (disartria), sensação de “bola” ou caroço na garganta (globus) e diplopia.

Embora o diagnóstico exija que o sintoma não seja explicado por doença neurológica, ele não deverá ser feito simplesmente porque os resultados das investigações foram normais ou porque o sintoma é “bizarro”. É preciso haver achados clínicos que demonstrem claramente incompatibilidade com uma doença neurológica, e uma série de aspectos associados pode respaldar o diagnóstico de transtorno conversivo.

A relevância etiológica potencial desse estresse ou trauma pode ser sugerida por uma relação temporal próxima. Entretanto, ainda que a avaliação quanto à presença de estresse ou trauma seja importante, o diagnóstico poderá ser feito mesmo se nenhum destes for encontrado.

O transtorno conversivo está, muitas vezes, ligado a sintomas dissociativos, tais como despersonalização, desrealização e amnésia dissociativa, particularmente no início do quadro sintomático ou durante os ataques.

Na literatura, são inúmeros os relatos de reações psicogênicas em massa durante campanhas de vacinação voltadas para adolescentes, caracterizadas pela ocorrência de reações físicas, geralmente semelhantes, em indivíduos vacinados.

#### **25.4.6.13.3 Síndrome dolorosa complexa regional - SDCR**

A SDCR representa um grupo de desordens que acomete as extremidades, em que a dor e a incapacidade funcional são desproporcionais em severidade e duração em relação ao que se espera do evento desencadeante. A síndrome 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 nódico em que a dor é o sintoma principal, podendo estar associada à coloração anormal da pele, mudanças de temperatura no membro, atividade sudomotora anormal ou edema.

Era anteriormente conhecida por diversos nomes, como distrofia simpático-reflexa, causalgia, algodistrofia ou atrofia de Sudeck. É uma doença cujos mecanismos fisiopatológicos ainda não são suficientemente compreendidos, o que leva a diagnósticos e tratamentos muitas vezes insatisfatórios.



A SDCR predomina nas mulheres na proporção de 3:1, sendo mais frequente nas crianças a faixa etária de 9 a 15 anos e, nos adultos, a idade média de 41 anos. Frequentemente, um único membro é afetado, sendo a incidência maior no lado direito, sem prevalência nos membros superiores ou inferiores, em adultos. Nas crianças, a prevalência é maior nos membros inferiores, sendo 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. Acidentais: cortes, picadas de agulhas, contusões, fraturas, lacerações ou amputações traumáticas de dedos, queimaduras etc.
- b. Cirúrgicos: procedimentos em extremidades, injúria de pequenos nervos periféricos com agulhas (punção venosa, bloqueios analgésicos, injeções) etc.

2. **Doenças neurológicas:** AVC, tumores, doenças degenerativas, pólio, lesão de plexo braquial, herpes-zóster etc.

### 3. Infecções:

- a. Em pele e outros tecidos das extremidades.
- b. Periarticulares.

### 4. Doenças vasculares:

- a. Generalizadas: periarterite nodosa, arteriosclerose, outras.
- b. Periféricas: tromboflebite.

5. **Desordens musculoesqueléticas:** desordens posturais, síndromes miofasciais.

## QUADRO CLÍNICO

A dor espontânea e intensa é a principal característica da patologia. A qualidade da dor varia, podendo ser em queimação, choque, pressão ou agulhadas, e é sentida profundamente na região afetada. Em 90% dos pacientes, a força muscular sofre diminuição, envolvendo todos os músculos das extremidades, mas os reflexos permanecem normais. Há presença de tremores 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 da temperatura da pele são comumente observadas. Na fase aguda, o membro afetado tende a se apresentar 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 apresentar atrofia ou hipertrofia, o crescimento do cabelo e sua textura podem sofrer aumento ou diminuição e a pele pode se tornar atrofica.



## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

1. Dor contínua desproporcional ao evento inicial.
2. Relato de um sintoma em cada uma das categorias:
  - Sensorial: hiperestesia.
  - Vasomotora: alteração da temperatura e/ou coloração.
  - Sudomotora/balanço hídrico: edema e/ou sudorese.
  - Motora/trófica: diminuição da motricidade, fraqueza, tremor e alterações tróficas do cabelo, pele e unhas.
3. Presença de pelo menos um dos seguintes sinais em duas ou mais categorias:
  - Sensorial: hiperalgesia (teste da agulha) e/ou alodinia (leve toque).
  - Vasomotora: alteração assimétrica de temperatura e/ou cor.
  - Sudomotora: edema e/ou sudorese.
  - Motora/trófica: disfunção motora e alterações tróficas da pele, cabelo e unhas.

### 25.4.6.14 Síndrome de reação sistêmica precoce – SRSP

Geralmente, a SRSP caracteriza-se pelo aparecimento, dentro de 3h 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.

### 25.4.6.15 Síndrome da morte súbita da infância e morte súbita inexplicável

#### 25.4.6.15.1 Morte súbita inexplicável

A OMS define morte súbita inesperada, "*De subitaneis mortibus*", como a que ocorre dentro das primeiras 24h do início de uma determinada sintomatologia dos sintomas. Por muito tempo, a definição de morte esteve ligada à parada de funcionamento do coração e à conseqüente parada respiratória. Entretanto, com o desenvolvimento tecnológico de medicamentos e máquinas capazes de restaurar 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 se tratar de uma morte violenta.

#### 25.4.6.15.2 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 repentina e inesperada, durante o sono, de criança com menos de 1 ano de idade, em que a história clínica, o exame físico, a necropsia e o exame do local do óbito não demonstram a causa específica da morte. O óbito ocorre no local em que o bebê está dormindo (cama, carrinho, outros), sem que exista previamente nenhum sinal



consistente indicando que o bebê está em risco de vida. É 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 de risco são conhecidos para a SMSL, como a faixa etária (o maior risco encontra-se entre 2 e 5 meses de vida), além de 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 às mortes que ocorrem após vacinações. Apesar da previsibilidade de sua ocorrência 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 pela exclusão de outras prováveis causas mediante cuidadoso exame pós-óbito (necropsia).

## DEFINIÇÃO DE CASOS DE SMSL NO 1º E NO 2º ANOS DE VIDA

a. **Nível 1 de certeza** (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 necropsia, por meio de protocolo padronizado, que inclui:
  - Exame macroscópico.
  - Exame microscópico.
  - Amostras microbiológicas.
  - Amostras toxicológicas.
  - Amostras para doenças metabólicas.
  - Estudo radiológico. E
4. Revisão das circunstâncias do óbito, incluindo exame da cena da morte realizado por pessoa devidamente qualificada, como médico ou investigador.



b. **Nível 2 de certeza** (morte inexplicável após relatório final de história clínica e necropsia):  
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 necropsia: pelo menos um dos exames (microscópico, microbiológico, outro).

c. **Nível 3 de certeza diagnóstica** (morte inexplicável após relatório final de história clínica, mas SEM a realização de necropsia):

Morte súbita em 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 preencher os critérios.

#### 25.4.6.15.3 Óbitos com causas mal definidas - OCMD

Os dados serão obtidos por meio de entrevistas e visitas domiciliares às pessoas envolvidas. O trabalho de campo inclui:

- 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.
- Início do processo de investigação: sensibilização imediata aos familiares e/ou responsáveis para autorização de realização de procedimentos necessários, como o encaminhamento ao Serviço de Verificação de Óbito (SVO) e a realização de necropsia.
- Acompanhamento rigoroso de coleta de amostras, encaminhamentos aos laboratórios de referência para realização de relatórios finais e possibilidade de encerramento do caso.
- Verificação dos componentes de vacinação segura: condições da sala de vacina, rede de frio, transporte, armazenamento, vacinadores e manuseio dos imunobiológicos.
- Acompanhamento de outros indivíduos vacinados com a mesma vacina/mesmo lote ou frasco.
- Apresentação de um relatório completo do resultado do protocolo de autópsia, exame toxicológico e anatomopatológico.



#### 25.4.6.15.4 Morte no domicílio

Proceder à 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.) e realizar o encaminhamento ao Serviço de Verificação de Óbito (SVO) ou de Medicina Legal da região, para necropsia e procedimentos legais (necropsia forense).

#### 25.4.6.15.5 Morte em unidade de saúde

Providenciar relatório médico e prontuário contendo antecedentes, história clínica, exames físicos e complementares (laboratorial, imagens) completos e realizar o encaminhamento ao Serviço de Verificação de Óbito (SVO) ou de Medicina Legal (IML) da região para necropsia e procedimentos legais (necropsia forense).

Caso possível, realizar radiografias do corpo (*post mortem*).



#### ATENÇÃO:

Se o óbito ocorreu no domicílio, sem causa evidente, ou no estabelecimento de saúde, sugere-se a realização de "autópsia verbal" junto aos pais ou familiares, por meio das orientações contidas no *Manual para Investigação do Óbito com Causa Mal Definida*, Departamento de Análise da Situação de Saúde - Dasis/SVS/MS, 2009. Recomenda-se utilizar os seguintes formulários disponibilizados pelo Dasis/SVS:

- IOCMD: Ficha de Investigação de Óbito com Causa Mal Definida.
- Formulário AV1: Ficha de Investigação de Óbito Infantil em menor de 1 ano.
- Formulário AV2: Formulário de Autopsia Verbal em criança com 1 ano de idade ou mais e menos de 10 anos.
- Formulário V3: Formulário de Autopsia Verbal em pessoa com 10 anos ou mais.
- MIF: Ficha de Investigação de Óbito de Mulher em Idade Fértil.

Os formulários estão disponíveis nos sites:

- [http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/93/ficha-de-investigacao-de-obito-com-causa-mal-definida-iocmd-\[93-150310-SES-MT\].pdf](http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/93/ficha-de-investigacao-de-obito-com-causa-mal-definida-iocmd-[93-150310-SES-MT].pdf)
- [http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/93/ficha-de-investigacao-do-obito-infantil-entrevista-domiciliar-i3-\[93-150310-SES-MT\].pdf](http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/93/ficha-de-investigacao-do-obito-infantil-entrevista-domiciliar-i3-[93-150310-SES-MT].pdf)
- <https://docplayer.com.br/18678888-Av2-formulario-2-autopsia-verbal-crianca-com-um-ano-de-idade-ou-mais-e-menos-de-10-anos-de-idade.html>
- <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/av3-autopsia-verbal-formulario-3-pessoa-com-10-anos-ou-mais/>
- [http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/SPP\\_Arquivos/comite\\_mort\\_mat\\_infant/4FICHA\\_DE\\_INFICHADEINVESTIGACAO\\_DE\\_MIF.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/SPP_Arquivos/comite_mort_mat_infant/4FICHA_DE_INFICHADEINVESTIGACAO_DE_MIF.pdf)
- <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/14/Manual-Obito-Mal-Definida-2009-web.pdf>



#### 25.4.6.15.6 Necropsia

Em caso de notificação e investigação de óbitos como EAPV, e em coordenação com o departamento médico legal – Instituto Médico Legal (IML) e Serviço de Verificação de Óbitos (SVO), nos locais em que estiverem disponíveis –, recomenda-se a realização de necropsia o mais cedo possível (nas primeiras 72h), para evitar a produção de lesões dos tecidos, o que pode dificultar o diagnóstico (como acontece com as glândulas suprarrenais).

Descreve-se a seguir o protocolo de necropsia para obtenção de amostras para os exames anatomopatológico e toxicológico.

##### 1. Exame anatomopatológico:

- i. Exame macroscópico para busca de sinais de doença (por exemplo, icterícia, petéquias, hemorragias, cianose, palidez, entre outros).
- ii. Exame microscópico: colher 3 cm a 4 cm de cada órgão (basicamente, fígado, rim, cérebro, coração e pulmão) em frascos com formol.

Identificar e enviar as amostras 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 a identificação do paciente e o número de protocolo de necropsia, acompanhadas dos documentos de solicitação de exames e investigação. Orienta-se acrescentar a história clínica, a causa da morte (utilizar o CID-10) e os agentes causantes, quando possível.

##### 2. Exame toxicológico para exames de drogas de abuso, álcool e venenos:

Colher 80 g a 100 g de fígado, 80 g a 100 g de cérebro e conteúdo de estômago; caso não haja conteúdo gástrico, enviar um corte de estômago.

Todas as amostras juntas deverão ser colocadas em frasco de boca larga e vazio (sem formol), usando para conservação somente gelo reciclável, quando possível.

#### 25.4.6.16 Síndrome de ativação macrofágica e vacina febre amarela – atenuada

A síndrome hemofagocítica, também conhecida como linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), é uma doença inflamatória multissistêmica aguda e rara, mas potencialmente fatal, caracterizada pela hiperativação descontrolada de macrófagos (histiócitos) e linfócitos T. A HLH primária é uma doença genética resultante de defeitos recessivos na via citolítica das células *natural killer* (NK) e dos linfócitos T citotóxicos (CTL).

A HLH secundária ou adquirida é desencadeada por uma ampla variedade de infecções, malignidades e doenças autoimunes. A HLH secundária, no contexto de doenças reumáticas, é frequentemente designada como síndrome de ativação macrofágica (SAM). Esse termo tornou-se bastante utilizado para designar os quadros secundários.



Pode ser difícil distinguir entre SAM e sepse sistêmica, ao ponto de, atualmente, algumas publicações se referirem a uma síndrome séptica não responsiva ao tratamento, em que o agente infeccioso não foi identificado como "SAM-like". Kyriazopoulou E, *et al.* BMC Medicine 2017; 15:172

As infecções virais são importantes fatores desencadeantes, em especial pelos vírus da classe *herpesviridae*, particularmente o vírus Epstein Barr (EBV). Embora essa associação seja frequente, sua epidemiologia ainda não é totalmente conhecida. Recentemente, a SAM tem sido associada também às arboviroses, com casos descritos após dengue, zika, chikungunya e vacina febre amarela (VFA).

A SAM pode ser explicada pela hipersecreção de citocinas (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e interferon) secundária à perda parcial de regulação linfocitária e consequente ativação e proliferação de linfócitos T, especialmente macrófagos. Essas mesmas alterações também foram observadas em estudos do sistema imune de indivíduos que desenvolveram doença viscerotrópica pós-VFA. Clinicamente, observa-se febre persistente, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, diferentes graus de citopenia, podendo surgir, de forma aguda, outros sintomas, como alterações neurológicas e disfunção múltipla de órgãos. A hipertrigliceridemia e a hiperferritinemia são achados laboratoriais comuns e determinantes para a SAM, tendo esta última importância para verificação de controle da doença. Também se podem observar evolução muito rápida de transaminases, coagulopatia, aumento da proteína C reativa e queda na velocidade de hemossedimentação.

A comprovação de alteração histopatológica, caracterizada pela fagocitose de elementos hematopoiéticos pelos macrófagos, presentes em número aumentado na medula óssea, é suficiente para o diagnóstico; porém, nas fases iniciais, essa alteração pode não ser encontrada (costuma surgir em apenas 25% dos casos), devendo-se repetir o exame se persistir alta suspeição diagnóstica para SAM.

O tratamento deve ter início precoce devido à grande mortalidade por desordens sistêmicas secundárias, como distúrbios de coagulação e hidroeletrólíticos, não sendo necessária a comprovação diagnóstica (alterações de mielograma) para que o tratamento seja instituído.

O controle do fator desencadeante não se faz suficiente para a remissão da doença. Recomenda-se imunossupressão utilizando altas doses de corticosteroides e ciclosporina A, em combinação ou monoterapia, visando o controle da proliferação de células inflamatórias e a consequente produção exacerbada de citocinas. A imunomodulação com imunoglobulina é indicada em alguns casos.

Mais recentemente, tem-se proposto o uso de antagonistas das interleucinas, entre eles anti-TNF, anti-IL1 e anti-IL6, com eficácia ainda não totalmente esclarecida.

Devido ao risco de morbidade e mortalidade significativas, o reconhecimento de HLH/SAM e seu manejo precoce são habilidades importantes para todos os pediatras e clínicos.

## DISCUSSÃO

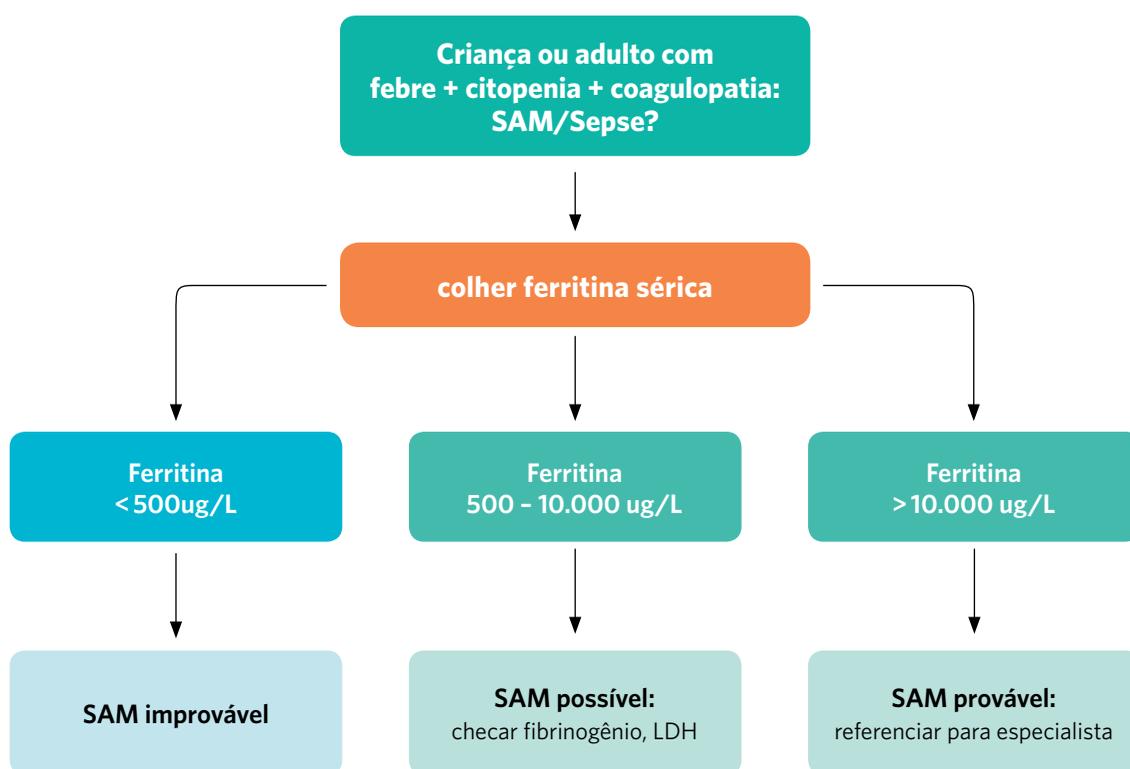
A descrição de um caso de SAM em uma criança, desencadeado pela VFA (com comprovação em exame de medula óssea), o qual foi diagnosticado inicialmente como doença viscerotrópica, tornou-se de suma importância para que esse diagnóstico diferencial fosse incluído no fluxo de investigação de casos graves tanto de infecção pelo vírus da febre amarela, como para os casos de doença aguda associada à VFA.



A suspeição do diagnóstico, que, como se sabe, ocorre de maneira súbita, acarretando diversas complicações sistêmicas e fatais, que se não rapidamente identificadas e tratadas, faz toda diferença na evolução da pessoa acometida. No presente caso o tratamento foi instituído rapidamente com altas doses de metilprednisolona e prednisona, associadas à imunoglobulina em dose imunomoduladora. A resposta clínico-laboratorial também reforça a hipótese diagnóstica, visto que o referido paciente atualmente encontra-se assintomático e com normalização dos exames após a instituição do tratamento.

Sugere-se a adoção de um fluxo de investigação nesses casos, para que o tratamento instituído a tempo possa salvar muitas vidas.

**Figura 15** - Algoritmo para investigação de SAM em crianças e adultos



Fonte: Autoria própria

### 25.4.6.17 Trombocitopenia - TP

A trombocitopenia ou plaquetopenia em um indivíduo é a redução da contagem de plaquetas para abaixo do nível esperado em uma pessoa sadia 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 de plaquetas. A TP pode, também, ser causada por mecanismos autoimunes, isoimunização neonatal ou resposta imune não específica a TP idiopática (PTI) ou sem uma etiologia identificada. Embora frequentemente suspeitada, a etiologia autoimune nem sempre se verifica após uma exaustiva exclusão de diagnósticos diferenciais.



Na infância, a TP pode seguir a doenças virais; no entanto, quedas transitórias no número de plaquetas são relatadas após a imunização com vacinas como a hepatite B, hepatite A, gripe (*influenza*), difteria-tétano-pertússis (DTP), *Haemophilus influenzae* 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 foi mantida acima de 100 mil.

## DEFINIÇÃO DE CASO

Contagem de plaquetas inferior 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 (petéquias, púrpura, equimose), hemorragia cutânea (*rash*, hematoma), epistaxe, hematúria e sangramento gengival, gastrointestinal (hematêmese, melena, sangue oculto nas fezes), pulmonar (hemoptise), vaginal (fora do período menstrual), conjuntival ou intracraniano.





## CAPÍTULO 26

# Conduitas frente a alguns eventos adversos comuns a vários imunobiológicos

### 26.1 Introdução

As orientações dadas a seguir destinam-se aos serviços de rotina de imunização, com os seus recursos habituais. Não são recomendações impositivas, devendo ser adaptadas às circunstâncias operacionais e à experiência e treinamento de cada grupo.

### 26.2 Reações locais

- Administrar analgésico, se necessário.
- Aplicar compressas frias, nas primeiras 24h a 48h após a vacinação, nos casos de dor e reações locais intensas.
- Submeter os abscessos à avaliação médica, para conduta apropriada (uso de antibióticos, drenagem cirúrgica etc.).
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

### 26.3 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 leite materno e terapia de reidratação oral, e considerar o uso de antitérmico.

#### 26.3.1 Antitérmicos

- i. Acetaminofen (paracetamol): administração oral e retal.
  - Neonatos: via oral – dose de ataque: 24 mg/kg; dose de manutenção: 12 mg/kg/dose. Supositório – dose de ataque: 30 mg/kg; dose de manutenção: 20 mg/kg.

- Crianças: via oral – dose usual: 10-15 mg/kg, de 4/4h ou 6/6h; dose máxima: cinco doses ao dia. Supositório – dose usual: 10-15 mg/kg, de 6/6h; dose máxima: cinco doses ao dia.
- Adultos: 500-1.000 mg, três a quatro vezes por dia.

ii. **Dipirona:** administração oral, parenteral e retal.

- Neonatos: 10 mg/kg/dose, de 6/6h.
- Crianças de 3 a 7 anos: 300 mg, uma a quatro vezes ao dia.
- Crianças: 20-25 mg/kg/dose, de 6/6h; dose máxima: 500mg,;
- Crianças de oito a 11 anos: 300-600 mg, uma a quatro vezes ao dia.
- Crianças de 12 a 14 anos: 600 mg, uma a quatro vezes ao dia.
- Adolescentes (acima de 15 anos) e adultos: 500-750 mg/dose, até quatro doses por dia.

iii. **Ibuprofeno:** administração oral.

- 5-10 mg/kg, de 6/6h ou 8/8h; dose máxima: 40 mg/kg/dia.
- Crianças acima de 30 kg e adultos: 1.200 mg/dia.



#### **ATENÇÃO:**

- Não há contraindicação para doses subsequentes de vacina.
- Considerar a conveniência de utilização de antitérmico profilático em caso de febre elevada quando da dose anterior ou história prévia de convulsão febril.
- Atentar para a possibilidade de infecção intercorrente, que pode necessitar de tratamento apropriado.

## 26.4 Convulsão

### 26.4.1 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, existem aquelas mais prolongadas, que exigem tratamento.

Nesses casos, devem ser adotadas as medidas básicas de suporte, ao tempo em que se combate a febre com antitérmicos e a crise com drogas anticonvulsivantes, como segue:

- i. Colocar o paciente em decúbito lateral, em posição segura, livre de objetos que possam machucá-lo durante a crise, de preferência no chão, sobre uma superfície macia (cochonetes, mantas etc.).



- ii. Manter vias aéreas livres, por meio de uma leve hiperextensão do pescoço após o término da crise.
- iii. Aspirar secreções, quando necessário.
- iv. Afrouxar as roupas.
- v. Administrar oxigênio úmido, se necessário (cianose, mesmo após aspiração).
- vi. Proceder ao uso do anticonvulsivante: o medicamento de escolha para a terapêutica inicial é o diazepam, administrado por via intravenosa, lentamente, na dose de 0,05 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 a 0,15 mg/kg. Dose máxima: 6 mg/dose.

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 antiepilépticas – fenobarbital ou fenitoína intravenosos, segundo orientação médica.

É comum a criança dormir, após a crise, mesmo sem medicação; não se deve acordá-la.

Encaminhar para avaliação médica, se for o primeiro episódio de crise convulsiva.



#### ATENÇÃO:

- Há contraindicação para doses subsequentes de vacinas.
- Quando a convulsão for associada às vacinas penta e DTP, encaminhar o paciente ao Crie para completar o esquema com a vacina tríplice acelular (DTPa).

### 26.4.2. Convulsão afebril

É rara em associação com vacina e necessita de avaliação e acompanhamento neurológico. O tratamento da fase aguda é semelhante ao da convulsão febril.



#### ATENÇÃO:

- Há contraindicação para doses subsequentes de vacinas.
- Quando a convulsão for associada às vacinas penta e DTP, encaminhar o paciente ao Crie para completar o esquema com a vacina tríplice acelular (DTPa).



## 26.5 Anafilaxia – reação de hipersensibilidade tipo I

### Seção A. Tratamento de manifestações sistêmicas moderadas

1. Essas manifestações incluem prurido, eritema, urticária leve e angioedema. Observar os passos seguintes:
2. Caso o prurido e o inchaço se limitarem ao local de injeção da vacina, observar o paciente pelo menos por 4h para verificar o desenvolvimento de sintomas generalizados. Prescrever difenidramina ou hidroxizina (*vide Tabela de medicação – quadros 47 e 48*).
3. Comunicar a ocorrência ao médico assistente de plantão.
4. Caso os sintomas não diminuam após a administração adequada de medicamentos ou se tornem mais generalizados e com sinais de gravidade, acionar o sistema médico de emergência (por exemplo, Samu – 192, Corpo de Bombeiros – 193) e transferir o paciente para instalações médicas adequadas ao atendimento de urgência/emergência.
5. Realizar monitoramento cuidadoso do paciente (sinais vitais) até o Serviço de Emergência chegar.
6. Quando necessário, continuar com o tratamento descrito na Seção B.
7. Considerar o uso de corticosteroides orais, como prednisona, em casos moderados a graves.



#### ATENÇÃO:

Em virtude do risco de vida, uma reação anafilática deve ser prontamente tratada. O local de atendimento deve dispor de material adequado e de uma equipe treinada para a abordagem inicial, que deve ser imediata, com avaliação do nível de consciência e vias aéreas do paciente.

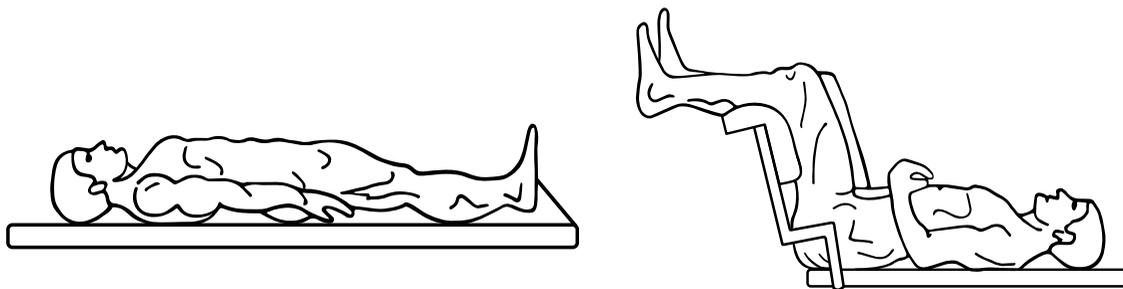
### Seção B. Manejo básico da anafilaxia em ambiente não hospitalar

As etapas 1, 2, e 3 devem ser seguidas pronta e simultaneamente:

1. Avaliar a circulação, as vias aéreas, a respiração, o estado de consciência, a pele e o peso corporal (massa). Garantir uma via aérea oral, se necessário. Direcione alguém para ligar (quando disponível) para um serviço médico de emergência.
2. Posicionar o paciente:
  - Manter a pessoa em posição supina ou decúbito dorsal, a menos que tenha dificuldade respiratória. Caso a respiração seja difícil, elevar a cabeça do paciente, desde que a pressão arterial esteja em níveis adequados para evitar a perda de consciência. Caso a pressão arterial esteja baixa, elevar as pernas.
  - Grávidas devem ser colocadas semirreclinadas no lado esquerdo, com as pernas elevadas. Monitorar a pressão sanguínea e pulso a cada cinco minutos.
  - Colocar o paciente de lado em caso de vômitos ou se estiver inconsciente.



**Figura 17** – Posição recomendada para o paciente



Fonte: slideplayer.com.br

3. Administração de adrenalina: a terapia de primeira linha e a mais importante em anafilaxia é a administração de adrenalina ou epinefrina.

- A via adequada para tratamento da anafilaxia é a via intramuscular (administrar preferencialmente no músculo vasto lateral da coxa) nas doses recomendadas. Quando necessário, repetir a cada 5-15 minutos, no máximo por três vezes. Ver doses no Quadro 46.
- Manifestações leves e transitórias, como palidez, tremor, ansiedade, palpitações, dor de cabeça e tontura, ocorrem em poucos minutos após a injeção da dose recomendada de epinefrina. Esses efeitos confirmam que uma dose terapêutica foi administrada.
- Certifique-se de que o usuário permaneça em uma posição reclinada após o recebimento de uma injeção de epinefrina, monitorando-o perto.
- Todos os vacinados que recebem epinefrina de emergência devem ser imediatamente transferidos a um hospital, para avaliação e observação. Como os sintomas de uma reação anafilática podem ocorrer novamente após a reação inicial (anafilaxia bifásica) em até 23% dos adultos e até 11% das crianças, a hospitalização é recomendada para monitoramento. Geralmente, os pacientes são monitorados pelo menos por 12h. A ocorrência de um curso bifásico de anafilaxia é mais provável se a administração de epinefrina for retardada.

4. Medidas sequenciais:

- a. Manter o paciente em decúbito dorsal horizontal com as pernas elevadas.
- b. Manter vias aéreas pérvias: intubação orotraqueal (IOT) ou traqueostomia, se necessário.
- c. Oxigênio: quando indicado, fornecer oxigênio suplementar de alto fluxo (6-8 L/minuto) por máscara facial ou via aérea orofaríngea (se disponível) a pessoas com cianose, dispneia ou qualquer outra reação grave que necessite de doses repetidas de epinefrina.
- d. Expansão de volume: SF 0,9% 20 mL/kg IV rápido, ou coloides para hipotensão grave.
- e. Tratamento opcional: administração de anti-histamínicos H1 (difenidramina, hydroxizina ou prometazina). Ver doses nos Quadros 47 e 48.



- f. Nebulização com salbutamol (2,5-5,0 mg).
- g. Drogas vasoativas: dopamina (2-20mcg/kg/min);
- h. Glucagon: 1-5 mg/dose (indicado se o paciente está em uso de betabloqueador).
- i. Corticosteroides: previnem a fase tardia da reação bifásica. Ver doses no Quadro 49.

**Quadro 46 - Doses de adrenalina por faixa etária e peso**

Adrenalina	Faixa etária	Peso (kg) <sup>a</sup>	Dose
			1 mg/mL (diluição 1:1000) IM <sup>b</sup>
Lactentes e crianças	1 - 6 meses	4 - 8,5 kg	0,05 mL (ou mg)
	7 - 16 meses	9 -14,5 kg	0,1 mL (ou mg)
	37 - 59 meses	15 - 17,5 kg	0,15 mL (ou mg)
	5 - 7 anos	18 - 25,5 kg	0,2 - 0,25 mL (ou mg)
	8 - 10 anos	26 - 34,5 kg	0,25 - 0,3 mL (ou mg)
Adolescentes	11 - 12 anos	35 - 45 kg	0,35 - 0,4 mL (ou mg)
	≥ 13 anos	46 + kg	0,5 mL (ou mg)

Fonte: Adaptado de Medical Management of Vaccine Reactions in Children and Teens. Immunization Action Coalition.

<sup>a</sup>Peso aproximado no percentil 50 por faixa etária.

<sup>b</sup>Dose mínima de 0,05 mL.

**Quadro 47 - Doses de difenidramina por faixa etária e peso**

Difenidramina	Faixa etária	Peso (kg) <sup>a</sup>	Dose <sup>b</sup>
Lactentes e crianças	7 - 16 meses	9 -14,5 kg	10-15 mg/dose
	37 - 59 meses	15 - 17,5 kg	15-20 mg/dose
	5 - 7 anos	18 - 25,5 kg	20-25 mg/dose
	8 - 12 anos	26 - 45 kg	25-50 mg/dose <sup>c</sup>
Adolescentes	≥13 anos	46 + kg	50 mg/dose <sup>3</sup>

Fonte: Adaptado de Medical Management of Vaccine Reactions in Children and Teens. Immunization Action Coalition.

<sup>a</sup>Peso aproximado no percentil 50 por faixa etária.

<sup>b</sup>Apresentações: líquido 12,5 mg/5 mL via oral; comprimidos: 25 mg ou 50 mg via oral; injetável: 50 mg/mL (IV ou IM).

<sup>c</sup>Acima de 50 mg, dose máxima = 100 mg/dose.



#### Quadro 48 - Doses de hidroxizina por faixa etária e peso

Hidroxizine	Faixa etária	Peso (kg) <sup>a</sup>	Dose <sup>b</sup>
Lactentes e crianças	7 - 16 meses	9 -14,5 kg	5-7,5 mg/dose
	37 - 59 meses	15 - 17,5 kg	7,5-10 mg/dose
	5 - 7 anos	18 - 25,5 kg	10-12,5 mg/dose
	8 - 10 anos	26 -34,5 kg	12,5-15 mg/dose
	11 - 12 anos	35 - 45 kg	15-25 mg/dose <sup>c</sup>
Adolescentes	≥ 13 anos	46 + kg	25 mg/dose

Fonte: Adaptado de Medical Management of Vaccine Reactions in Children and Teens. Immunization Action Coalition.

<sup>a</sup>Peso aproximado no percentil 50 por faixa etária.

<sup>b</sup>Apresentações: líquido 10 mg/5mL ou 25 mg/5 mL via oral; comprimidos: 10 mg ou 25 mg via oral; cápsulas 25 mg via oral.

<sup>c</sup>Dose máxima/dia = 50 a 100 mg/dia.

#### Doses de prometazina:

Apresentações: comprimidos de 25 mg e injetável 25 mg/mL.

#### Doses:

Crianças 0,1-0,5 mg/kg, 1x/dia, VO ou IM.

Adultos VO: 12,5 mg/dose x 3, IM: 25 mg/dose.

#### Quadro 49 - Doses de corticosteroides

Corticosteroides	Dose
Hidrocortisona	100-200 mg a cada 4h-6h EV
Metilprednolona	1,5-2 mg/kg a cada 4h-6h VO
Prednisona	1,5-2 mg/kg (dose máxima 60 mg) VO

Fonte: Adaptado de Emergency Treatment for Vaccine Reactions. Massachusetts Department of Public Health Division of Epidemiology and Immunization.



#### ATENÇÃO:

- NÃO HÁ CONTRAINDICAÇÃO para administração de adrenalina no contexto da anafilaxia.
- Medidas sequenciais: atenção à ORDEM DE PRIORIDADE DE USO.



Materiais necessários para o tratamento da anafilaxia e que devem estar contidos nos carrinhos de emergência:

- Estetoscópio e esfigmomanômetro (pediátrico e adulto).
- Torniquetes, seringas, agulhas.
- Equipamento para suplementação de O<sup>2</sup>.
- Material para punção venosa e administração de fluidos.
- Laringoscópio e cânulas de diferentes tamanhos (pediátricas e adultos).
- Máscara facial ou laríngea/ambu.
- Desfibrilador automático.

## 26.6 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo II - citotóxica

São reações imunológicas anômalas e indesejáveis, em que anticorpos se fixam a células do próprio corpo (autoimunidade), provocando sua destruição. Nos eventos neurológicos pós-vacinações, como na síndrome de Guillain-Barré (SGB), provavelmente esse mecanismo imunológico está envolvido.

Considerando 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 se mantém preservada; entretanto, sua função respiratória merece atenção especial para evitar 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 plasmaferese, isolados ou em combinação. Estudos indicam o insucesso do tratamento com o uso de corticoides.



### ATENÇÃO:

Há contra-indicação para doses subsequentes de vacinas; entretanto, deve-se avaliar criteriosamente a situação epidemiológica local, riscos e benefícios.



## 26.7 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 próximo ao local de aplicação da vacina ou soro, o evento denomina-se reação de Arthus.

### CONDUTA

Aplicar os seguintes medicamentos, conforme a necessidade:

- Corticosteroides tópicos para aliviar o desconforto causado pelo prurido e erupção cutânea.
- Anti-histamínicos para abreviar a duração da doença e também para aliviar a erupção cutânea e o prurido.
- Anti-inflamatórios não esteroides para aliviar a dor articular.



### ATENÇÃO:

- Há 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.

### 26.7.1 Doença do soro

O uso de anti-histamínicos pode aliviar o prurido, o edema e a urticária. Mal-estar, febre, artralgia, artrite podem ser controlados com o uso de anti-inflamatórios não esteroides. Quando necessário, (manifestações mais graves) o uso de corticoides deve ser avaliado: prednisona ou prednisolona nas doses de 1,5-2 mg/kg/dia, com o máximo de 60 mg/dia, por cinco a sete dias.

### 26.7.2 Prevenção de reações anafiláticas na administração de soros

Para a prevenção de reações anafiláticas, alguns cuidados específicos são adotados. Os procedimentos básicos para realizar essas atividades são os seguintes:

- i. Lavar as mãos com água e sabão.
- ii. Organizar todo o equipamento, incluindo 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.
- iii. Cateterizar uma veia de grosso calibre (antebraço) e instalar o soro fisiológico ou glicosado a 5% no paciente, garantindo o adequado acesso venoso e a manutenção do gotejamento, mesmo depois da administração do soro.
- iv. Controlar os sinais vitais antes de iniciar a administração do soro.



- v. Abrir todos os frascos do soro heterólogo indicado e, com a ajuda de uma seringa, aspirar e colocar o conteúdo no interior de um frasco de 250 mL ou 500 mL de soro glicosado ou fisiológico previamente esvaziado.
- vi. 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 de que, quanto mais rapidamente o paciente receber o antiveneno, menores as chances de sequelas por envenenamento. Recomenda-se a infusão do soro por período de 2h.
- vii. Manter supervisão médica permanente durante a aplicação do soro.
- viii. Observar continuamente o paciente por mais ou menos 2h após a administração do soro, mantendo o acesso venoso com soro fisiológico instalado, controlando o gotejamento e os sinais vitais e observando a coloração e a temperatura das extremidades (lábios, dedos), sinais de inquietação, sudorese, dificuldade respiratória, queda de pressão arterial, pulso fraco, entre outros.
- ix. Em caso de alguma reação indesejável, como o aparecimento de sinais e sintomas de hipersensibilidade (desde mal-estar, mudança de voz e dificuldade respiratória, entre outros, até quadros de anafilaxia), interromper imediatamente o gotejamento do antiveneno, continuar o gotejamento do soro fisiológico ou glicosado a 5% e avaliar a necessidade de tomar as providências clínicas cabíveis para cada situação, de acordo com a faixa etária do indivíduo (tratamento com as drogas indicadas: adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides). Ver condutas na seção 26.5 na página 302.
- x. Assim que o paciente melhorar, reiniciar o gotejamento do soro.
- xi. Recomenda-se manter o paciente sob observação hospitalar após a aplicação dos soros pelo menos por 24h.



#### **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 desse teste é discutível e imprevisível para as manifestações de hipersensibilidade imediata, precoce ou tardia, motivo pelo qual não indica a sua realização.

### **26.7.3 Orientações diante da necessidade de uso de doses subsequentes de soros**

Nos casos de reação à aplicação de soros de origem equina, caso seja necessário repetir a imunização passiva, devem ser utilizadas as imunoglobulinas humanas (Ig), quando possível.

Na impossibilidade do uso de imunoglobulina (Ig), administrar soro em ambiente hospitalar com condições de atendimento de urgências/emergências (avaliar a necessidade de uso de pré-medicação) e acompanhar o paciente nos dez dias seguintes.



## 26.8 Eventos adversos compatíveis com hipersensibilidade de tipo IV - tardia

### 26.8.1 Manifestações locais tardias

O timerosal é usado como conservante de várias vacinas, como DTP, DT, dT, DTP/HepB/Hib, hepatite B (recombinante) e *influenza* trivalente. 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 um discreto aumento do processo inflamatório local nos primeiros dias após a vacinação.

A alergia à neomicina, contida em algumas vacinas, geralmente segue o mesmo padrão da alergia ao timerosal.



#### ATENÇÃO:

- Tratamento geralmente desnecessário.
- NÃO há contraindicação para doses subsequentes.
- Orientar os familiares e/ou responsáveis.

### 26.8.2 Doenças desmielinizantes

Reação de hipersensibilidade anômala e indesejável, em que linfócitos T citotóxicos agridem 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 serem orientados por médico-neurologista.

## 26.9 Episódio hipotônico-hiporresponsivo

- Tratamento: conservador.
- Oferecer água e leite materno, ambiente ventilado.
- Caso necessário, administrar antitérmicos.
- Adotar precauções especiais para evitar broncoaspiração.
- Realizar observação rigorosa, até a resolução do quadro.





### ATENÇÃO:

- Há contraindicação para doses subsequentes de vacinas.
- Utilizar preferencialmente em dose subsequente à vacina **DTP acelular**.

## 26.10 Síncope

Tratamento: conservador. Adolescentes e adultos devem estar sentados ou deitados durante a vacinação, recomendando-se observar o paciente por 15 minutos após a vacinação para diminuir o risco de traumas em caso de quedas. Caso um quadro de síncope ocorra, os pacientes devem ser observados até que os sintomas se resolvam.

O paciente com esse quadro deve ser mantido em observação cuidadosa, em ambiente bem ventilado e com temperatura amena, até sua recuperação completa, em decúbito dorsal com membros inferiores discretamente elevados (posição de Tendelenburg).

Caso a pessoa já tenha apresentado evento semelhante em outras ocasiões, sugere-se o encaminhamento ao médico assistente para as investigações que se julgarem necessárias.

## 26.11 Poliomielite associada ao vírus vicinal - PAVV

Providenciar a coleta de, pelo menos, uma amostra de fezes para isolamento viral o mais precocemente possível, nos primeiros 14 dias do início do *deficit* motor.

Mesmo em caso de notificações tardias devem-se ter as amostras coletadas, como descritas anteriormente.

As fezes devem ser colhidas seguindo as normas de biossegurança, adequadamente acondicionadas, conforme padronizado pela Vigilância das PFA (mínimo 8 g, em frasco de boca larga e tampa de rosca ou pressão, rotulado e envolto em saco plástico, congeladas em *freezer* -20°C ou refrigeradas de 4°C a 8°C no máximo por 48h), e encaminhadas aos Laboratórios de Referência Regional, preferencialmente em sistema de transporte triplo, com gelo seco ou reciclável suficiente em caixa térmica, seguindo o fluxo estabelecido.

### COLETA DE AMOSTRAS DE FEZES DE CONTATOS

Deverão ser coletadas nas seguintes situações:

- Contato de caso com clínica compatível com poliomielite, quando houver suspeita de reintrodução da circulação do poliovírus selvagem.
- Contato de caso em que haja confirmação do vírus derivado vacinal. Contatos, intradomiciliares ou não, são priorizados para coletas de amostras de fezes.





### ATENÇÃO:

Não coletar amostras de contato que recebeu a vacina contra a poliomielite nos últimos 30 dias.

## EXAMES COMPLEMENTARES (INESPECÍFICOS)

- i. Eletromiografia: os achados e o padrão eletromiográfico da poliomielite são comuns a um determinado grupo de doenças que afetam o neurônio motor inferior. Esse 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.
- ii. Líquor (LCR): permite o diagnóstico diferencial com a síndrome de Guillain-Barré e com as meningites que evoluem com deficiência motora:
  - Na poliomielite, observa-se um discreto aumento do número de células, podendo haver uma ligeira elevação de proteínas.
  - Na síndrome de Guillain-Barré, observa-se uma dissociação proteino-citológica (aumento acentuado de proteínas sem elevação da celularidade).
  - Nas meningites, observa-se um aumento do número de células, com alterações bioquímicas.
- iii. 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, perivascularite linfocitária, nódulos ou atividade microglial difusa e figuras de neuronofagia (neurônios sendo fagocitados por células da microglia). Essas alterações são comuns a quaisquer encefalomyelites virais, sendo que, em casos da poliomielite, predominam nitidamente no corno anterior da medula e no tronco cerebral.



**Quadro 50** – Elementos para diagnóstico diferencial entre poliomielite, SGB e mielite transversa

Especificação	Poliomielite	SGB	Mielite transversa
Instalação da paralisia	24h a 48h	De horas até 10 dias	De 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
Insuficiência respiratória	Somente nas formas bulbares	Em casos graves, exacerbação por pneumonia bacteriana	Em geral torácica, com nível sensorial
LCR	Inflamatório	Dissociação proteino-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 em Saúde, Ministério da Saúde, 2019.

## 26.12 Profilaxia com imunoglobulina humana antitetânica - IGHAT

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 50) e 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 ou de 250 U da IGHAT, independentemente de idade ou peso. Para o tratamento, a dose do SAT é de 50.000 a 100.000 U e de 3.000 U a 6.000 U para a IGHAT. Nos casos de tétano, recomenda-se a infiltração de parte da dose do SAT ou da IGHAT à 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 200-400 mg/kg.

Para mais informações consultar o Guia de Vigilância em Saúde, volume único, 3ª edição, Ministério da Saúde, 2019. Disponível em <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>.

## 26.13 Protocolo para investigação do sarampo

### 26.13.1 Informações gerais

No Brasil, além dos Laboratórios de Referência Estaduais (LRE), representados pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) nas 27 unidades da Federação (UF), completa a rede de laboratórios de saúde pública o Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), credenciado como Laboratório de Referência Nacional (LRN) do Sarampo pelo Ministério da Saúde (MS).

No que tange ao fluxo de realização dos exames na rede de laboratórios de saúde pública, o Lacen realiza tanto a sorologia para diagnóstico laboratorial do sarampo quanto o diagnóstico diferencial.



#### ATENÇÃO:

Todos os casos suspeitos de sarampo devem ser submetidos a exame sorológico, por meio da coleta de amostras clínicas, dentro dos períodos estabelecidos.

Os casos suspeitos de sarampo estão sujeitos a dúvidas diagnósticas, pelos seguintes motivos:

- Dificuldade em reconhecê-lo entre outras doenças exantemáticas com quadro clínico semelhante, com possibilidade de reações cruzadas relacionadas ao diagnóstico laboratorial.
- Aparecimento de resultado laboratorial falso-positivo.
- Casos com história vacinal fora do período previsto e possibilidade de evento adverso pós-vacinação (EAPV).

O diagnóstico laboratorial é realizado por meio de sorologia para detecção de anticorpos IgM específicos e soroconversão ou aumento de anticorpos IgG, utilizando-se a técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA).



A detecção de anticorpos IgM no sangue, na fase aguda da doença, ocorre desde os primeiros dias até quatro semanas após o aparecimento do exantema. Os anticorpos específicos da classe IgG podem, eventualmente, aparecer na fase aguda da doença, e costumam ser detectados muitos anos após a infecção.

É imprescindível assegurar a coleta de amostras de sangue de casos suspeitos, sempre que possível, no primeiro atendimento ao paciente.

Amostras coletadas entre o 1º e o 30º dia do aparecimento do exantema são consideradas amostras oportunas (S1). As coletadas após o 30º dia são consideradas tardias, mas, mesmo assim, devem ser enviadas ao laboratório.

Todo material deverá ser encaminhado ao Lacen, o mais brevemente possível, pela equipe de vigilância epidemiológica local, acompanhado de cópia da Ficha de Notificação/Investigação de Doenças Exantemáticas Febris Sarampo/Rubéola devidamente preenchida, que servirá de orientação para os exames indicados.

O prazo para liberação oportuna do resultado de diagnóstico laboratorial é de até quatro dias, contabilizados entre o recebimento da amostra no Lacen e a liberação do resultado. Os resultados de sorologia devem ser disponibilizados em tempo oportuno, com o objetivo de monitorar os casos suspeitos e a ocorrência de circulação viral.

Os resultados de IgM reagente ou inconclusivo, independentemente da suspeita, devem ser notificados imediatamente para a continuidade da investigação, e a coleta da segunda amostra de sangue (S2), se necessária, poderá ser utilizada para a classificação final dos casos. Ela deverá ser realizada de 15 a 25 dias após a data da primeira coleta.

Nesses casos, o Lacen deve preencher o formulário de transporte de amostras (RTD-CGLAB) e enviar as amostras de soro (S1 e S2), a secreção nasofaríngea e orofaríngea e a urina ao LRN, onde será realizado o reteste e pareamento da sorologia, bem como serão processadas as amostras para detecção viral, por RT-PCR em tempo real e sequenciamento. Não será necessário esperar a coleta da S2 para enviar o primeiro conjunto de amostras biológicas coletadas no primeiro atendimento do caso suspeito.

O vírus do sarampo pode ser identificado na urina, nas secreções nasofaríngea e orofaríngea, no sangue, no líquido ou em tecidos do corpo (óbito); contudo, no protocolo do Ministério da Saúde (MS), realiza-se a pesquisa para detecção viral em amostras de orofaringe, nasofaringe e urina, pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). A identificação viral tem a finalidade de conhecer o genótipo do vírus, diferenciar um caso autóctone de um caso importado e diferenciar o vírus selvagem do vacinal. Para isso, as amostras devem ser coletadas até o sétimo dia a partir do início do exantema, preferencialmente, nos três primeiros dias.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A realização dos testes diagnósticos para detecção de outras doenças exantemáticas febris em amostras negativas de casos suspeitos de sarampo, bem como a sorologia para sarampo em amostras negativas de outras doenças exantemáticas febris, dependerá da situação epidemiológica do local, devendo ser consideradas as situações de: surtos, casos isolados, áreas de baixa cobertura vacinal, resultados sorológicos IgM reagente ou inconclusivo para sarampo e rubéola, entre outras.



Como a situação epidemiológica é dinâmica, a indicação e a interpretação dos exames laboratoriais para a realização do diagnóstico diferencial das doenças exantemáticas febris deverão ser discutidas com os técnicos responsáveis das Secretarias Municipais e Estaduais (vigilância epidemiológica e laboratório), e com a SVS/MS (exantematicas@saude.gov.br; clinica.cglab@saude.gov.br).

É recomendada a investigação de outras doenças exantemáticas febris agudas, entre as quais se destacam: rubéola, exantema súbito (herpes vírus 6), dengue, eritema infeccioso (parvovírus B19), febre de chikungunya, vírus zika, enterovirose e rickettsiose, considerando-se a situação epidemiológica local.

## 26.13.2 Condutas laboratoriais a serem adotadas

### 26.13.2.1 Isolamento viral – urina

- A urina, por ser mais fácil de coletar, é o material de escolha para os pacientes de ambulatório. A quantidade e os cuidados com o material devem ser os seguintes:
- Coletar de 15 mL a 100 mL de urina, em frasco estéril.
- Coletar, preferencialmente, a primeira urina da manhã, após higiene íntima, desprezando o primeiro jato e coletando o jato médio; não sendo possível obter a primeira urina do dia, colher a amostra em outra hora, quando a urina estiver retida de 2h a 4h.
- Imediatamente após a coleta, colocar a urina em caixa para transporte de amostra com gelo reciclável e enviá-la ao Lacen, dentro de 24h a 48h, no máximo, para evitar que o crescimento de bactérias diminua a possibilidade de detecção do vírus. A urina não deve ser congelada.
- Processar a amostra no Lacen ou no laboratório municipal, se houver, adotando os seguintes procedimentos:
  1. Centrifugar a amostra de urina a 1.500 rpm, a 4°C (se possível).
  2. Ressuspender o sedimento em 2 mL de meio de transporte viral (solução de Hanks) ou em solução salina estéril, com adição de antibióticos.
  3. Congelar (preferencialmente) os espécimes centrifugados a -70°C e enviá-los ao LRN do IOC/Fiocruz, em caixas específicas (UN 3373) para transporte de substâncias infecciosas em gelo seco (obtido a partir do congelamento de substância gasosa especial), e, se não for possível, congelar a -70°C, estocá-los a 4°C e enviá-los ao LRN, em gelo reciclável, dentro de três dias (72h), no máximo.



### 26.13.2.2 Detecção viral – secreção nasofaríngea e orofaríngea – swab combinado

As secreções nasofaríngea e orofaríngea constituem o melhor material para detecção viral. A quantidade e os cuidados com a coleta devem ser os seguintes:

- Coletar três swabs, um da orofaringe e dois de nasofaringe, sendo um de cada narina.
- Os swabs a serem usados devem ser tipo rayon, estéreis e com haste de plástico flexível. Não se recomenda o uso de swabs com haste de madeira e/ou com alginato de cálcio, pois esses tipos interferem nas reações utilizadas para diagnóstico molecular e detecção viral. Realizar a coleta da seguinte forma:
  - Coleta de swab da nasofaringe: realiza-se a fricção do swab na região posterior do meato nasal, até atingir o fundo da coana nasal, tentando obter um pouco das células da mucosa. Deve ser realizada uma coleta para a narina direita e outra para a esquerda.
  - Coleta de swab da orofaringe: inserir o swab na porção superior da faringe (após a úvula) e realizar movimentos circulares para obter células da mucosa, evitando tocar em qualquer parte da boca/língua.
- Em seguida à coleta, inserir os três swabs em um mesmo tubo de polipropileno (dar preferência à utilização de frasco plástico, tentando evitar a ação da RNase), contendo 2 mL de meio de transporte viral (solução de Hanks) ou em solução salina estéril com adição de antibióticos, cortar as hastes dos swabs para fechar adequadamente o tubo, lacrar e identificar o frasco. Caso não tenha o meio específico, colocar o material com a solução salina. Manter refrigerado a 4°C (não congelar) até o envio ao Lacen. Esses swabs poderão ser armazenados no máximo por 48h (quando o transporte não se der dentro desse prazo, a orientação é que a coleta seja feita mais próxima ao transporte);
- Processar a amostra no Lacen ou no laboratório municipal, se houver, adotando os seguintes procedimentos:
  1. Agitar vigorosamente o tubo com auxílio de um misturador tipo vórtex.
  2. Retirar os swabs, apertando a ponta contra a parede interna do tubo.
  3. Congelar (preferencialmente) a -70°C e enviar ao LRN do IOC/Fiocruz, em caixas específicas (UN 3373) para transporte de substâncias infecciosas, preferencialmente em gelo seco (obtido a partir do congelamento de substância gasosa especial); se não for possível, congelar a -70°C, estocá-los a 4°C e enviá-los ao LRN, em gelo reciclável, dentro de três dias (72h), no máximo.

Outra maneira de realizar a coleta é utilizar uma sonda acoplada a um equipo de soro com a ajuda de uma bomba a vácuo (presente em ambiente hospitalar).

### 26.13.2.3 Sorologia – sangue

- Coleta oportuna – a amostra de sangue do caso suspeito deve ser colhida no primeiro atendimento do paciente até, no máximo, 30 dias após o início do aparecimento do exantema.
- Material – sangue venoso, na quantidade de 5 mL a 10mL e sem anticoagulante. A separação do soro pode ser feita por centrifugação ou após a retração do coágulo em temperatura ambiente ou a 37°C. Quando se tratar de criança muito pequena e não for possível coletar o volume estabelecido, colher 3 mL.



- Conservação e envio ao Lacen – após a separação do soro, conservar o tubo com o soro em refrigeração, na temperatura de 4°C a 8°C, no máximo por 48h.
- Remessa – enviar ao laboratório no prazo máximo de dois dias, colocando o tubo em embalagem térmica ou caixa de transporte para amostra biológica, com gelo ou gelox. Caso o soro não possa ser encaminhado ao laboratório no prazo de dois dias (48h), conservá-lo no *freezer*, à temperatura de -20°C, até o momento do transporte para o laboratório de referência. O prazo máximo para o soro chegar ao Lacen é de cinco dias.

#### **26.13.2.4 Amostra *post mortem* para pesquisa imuno-histoquímica de antígenos de sarampo**

- Realizar a coleta de fragmentos de órgãos colhidos e conservados em formalina a 10% (ou formol a 10%), ou já emblocados em parafina. Caso seja possível, dar preferência ao recebimento de amostra de pulmão já emblocada em parafina, por questões de logística/ transporte do material.
- A amostra conservada em formalina deve ser acondicionada em frasco apropriado, que evite vazamento. Em ambas as situações (amostra emblocada, ou em frasco com formol), o transporte deve ser feito em temperatura ambiente.



# Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância**. Brasília: [s. n.], 2017. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/0/ANVISA\\_RELATORIO2017\\_Final+WEB.pdf/c36deb28-7351-4b75-b8c2-445059a874fe](http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/0/ANVISA_RELATORIO2017_Final+WEB.pdf/c36deb28-7351-4b75-b8c2-445059a874fe). Acesso em: 25 out. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Manual das Denominações Comuns Brasileiras (MDCB)**. São Paulo: Sindusfarma, 2013. v. 16.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization and influenza. *In: RED book on line: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2018a. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572005000200011&lng=pt&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572005000200011&lng=pt&lng=en). Acesso em: 2 Dez. 2020.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Hepatitis B. *In: PICKERING, L. K. Red Book: 2012. Report of Committee on Infectious Diseases*. 29. ed. Elk Grove Village: **American Academy of Pediatrics**, p.369-90, 2012a.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Immunization and other considerations in immunocompromised children. *In: KIMBERLIN, D. W.; BRADY, M. T.; JACKSON, M. A.; LONG, S. S. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31th ed. Itasca, IL: **American Academy of Pediatrics**, [s. l.], v. 72, n. 91, 2018b.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Rabies. *In: PICKERING, L. K. et al. Red Book: 2012*. 29. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2012b. p. 600-607.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Red Book 2015 : report of the committee on infectious diseases**. 30.ed. United States: Elk Grove Village, 2015.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Tetanus. *In: PICKERING, L. K. et al. Red Book: 2012*. 29. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2012c. p. 707-712.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Varicela. *In: KIMBERLIN, D. W. et al. Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31. ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018c. p. 869-883.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Varicella-zoster infections. *In: PICKERING, L. K. et al. Red Book: 2012*. 29. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2012d. p. 774-789.

AMORIM, M. A. L.; CARDOSO, M. A. A Farmacovigilância e sua Importância no Monitoramento das Reações Adversas a Medicamentos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 33-56, jul./dez. 2013. Disponível em: <https://www.uninter.com/revistasaude/index.php/saudeDesenvolvimento/article/viewFile/243/188>. Acesso em: 25 nov. 2019.

ARMSTRONG, C. Practice guidelines: CDC releases guidelines on H1N1 vaccination and prevention of seasonal influenza. **Physician**, [s. l.], v. 80, n. 7, p. 744-748, 2009.



ARNHEIM-DAHLSTROM, L. *et al.* Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in denmark and sweden. Cohort study, **BMJ**, [s. l.], v. 347, 13 Oct. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805482/>. Acesso em: 2 dez. 2020.

ARRIBAS, J. M. M. *et al.* Safety and Immunogenicity of Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants. **The Pediatric Infectious Journal**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 98-107, 2017.

BARBOSA, A. N. *et al.* A clinical trial protocol to treat massive Africanized honeybee (*Apis mellifera*) attack with a new apilic antivenom. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Disease**, [s. l.], v. 23, n. 14, 2017a. DOI 10.1186/s40409-017-0106-y.

BARBOSA, A. N. *et al.* A clinical trial protocol to treat massive Africanized honeybee (*Apis mellifera*) attack with a new apilic antivenom. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 14, 2017b. DOI 10.1186/s40409-017-0106-y. Disponível em: <https://jvat.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40409-017-0106-y>. Acesso em: 2 dez. 2020.

BARRAVIERA, B., FERREIRA JÚNIOR, R. S. **Acidentes por animais peçonhentos**. Botucatu: CEVAP-UNESP, 2007. v. 1.

BARRAVIERA, B.; MENDES, M. B.; FERREIRA JUNIOR, R. S. Acidentes por animais peçonhentos. *In*: TRATADO de Medicina de Urgência e Emergência: da graduação à pós-graduação. São Paulo: Atheneu, 2018. v. 1. p. 291-301. ISBN 978-85-388-0865-7.

BLACK, S. *et al.* Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunization with pandemic H1N1 influenza vaccines. **Lancet**, [s. l.], v. 374, n. 9707, p. 2115-2122, 2009.

BORTLIK, M. *et al.* Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. **Inflammatory Bowel Diseases**, [s. l.], v. 20, p. 495-501, 2014. DOI 10.1097/OI. MIB.0000440984.86659.4f.

BRASIL. **Guia de Imunização SBIm/ASBAI: Asma, Alergia e Imunodeficiências 2015-2016**. São Paulo: SBIM, 2016. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/guia-sbim-asbai-151110-bx.pdf>. Acesso em: 26 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca virtual em Saúde. **Estresse**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/dicas-em-saude/2068-estresse>. Acesso em: 9 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Nota técnica nº 05/2010 DEVEP/SUS/MS. Estratégia de vacinação contra o vírus de influenza A(H1N1) 2009 pandêmico e sazonal**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Nota informativa 154, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Ampliação da faixa etária de 11 a 14 anos para meninos com a vacina HPV quadrivalente**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.sau.gov.br/images/pdf/2017/novembro/16/Nota-Informativa-154-Alteracao.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2019.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Caderno 14: Acidentes por animais peçonhentos**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota informativa sobre mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2017**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/25/Nota-Informativa-n---384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2019.

BRESEE, J. S. *et al.* Inactivated influenza vaccines. In: PLOTKIN, S. A. *et al.* **Vaccine**. 7. ed. Filadelfia: Elsevier, 2018. p. 110-121.

BRINTH, L. S. *et al.* Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus. **Vaccine**, [s. l.], v. 33, n. 22, p. 2602-2605, 21 May 2015.

BROTHERTON, J. M. L.; ZUBER, P. L. F.; BLOEM, Paul. Primary prevention of HPV through vaccination: update on the current global status. **Current Obstetrics and Gynecology Reports**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 210-224, 2016.

BUETTER, M. *et al.* Three-Year Surveillance of Intussusception in Children In Switzerland. **Pediatrics**, [s. l.], n. 120, p. 473-480, 2007. DOI 10.1542/peds.2007-0035.

BÜHLER, S. *et al.* Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. **Swiss Medical Weekly**, [s. l.], v. 145, p. 145-150, 2015. DOI 10.4414/smw.2015.14159.

BUTTERY, J. P. *et al.* Mass psychogenic response to human papillomavirus vaccination. **MJA**, [s. l.], v. 189, n. 5, 1 Sept. 2008. Disponível em: <https://www.mja.com.au/journal/2008/189/5/mass-psychogenic-response-human-papillomavirus-vaccination>. Acesso em: 26 dez. 2019.

CAMACHO, L. A. B. *et al.* Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 413-420, 2005.

CAMARGOS P. Risk assessment for acquiring meningitis tuberculosis among children not vaccinated with BCG: a case-control study. **International Journal Epidemiology**, [s. l.], v. 17, p. 193-197, 1988.

CARVALHO FILHO, A. X. de; CORREA, F. de O.; SCHUMAN, Ivan. Síndrome de ativação macrofágica secundária à infecção aguda pelo vírus Epstein-Barr. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 179-183, 2008.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Measles, Mumps, Rubella and Varicella-MMRV**. Vaccine Information Statement. [S. l.]: MMRV, 2018a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mmr.html>. Acesso em: 5 dez. 2019.



CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Measles, Mumps, Rubella and Varicella-MMRV. **Vaccine Information Statement**. Atlanta, USA: MMRV, 2018b. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/mmr.html>. Acesso em: 5 dez. 2019.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). **Recommendations and Reports**, [s. l.], v. 59, n.03, p. 1-12, 7 May 2010a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Flu vaccine and people with egg allergies. United States**: CDC, 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/egg-allergies.htm>. Acesso em: 25 nov. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **Morbidity and Mortality Weekly**, [s. l.], v. 59, n. RR-8, p. 1-62, 2010b.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR**, [s. l.], v. 60, n. 33, p. 1128-1132, 2011.

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. 11, p. 1-19, 2010c.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. U. S. Department of Health and Human Services. **Measles, Mumps, and Rubella (MMR) Vaccination**. Atlanta, USA: MMRV, 2018c. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/public/index.html>. Acesso em: 3 mar. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. U. S. Department of Health and Human Services. **Recommendations from na Ad Hoc meeting of the WHO Measles and Rubella Laboratory Network ( LabNet) on Use of alternative Diagnostica Samples for Measles and Rubella Surveillance**. Atlanta, USA: MMRV, 2018d. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5724a3.htm>. Acesso em: 5 dez. 2019.

CHANG, S. *et al.* Postlicensure safety surveillance for adolescent and adult tetanus, diphtheria and acellular pertússis vaccines: 2005-2007. **Vaccine**, [s. l.] v. 31, n. 10, p. 1447-1452, 2013.

CHANG, Y. *et al.* Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptative immunity. **Nature Immunology**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 631-638, 2011.

CHEENT, K. CaseReport: Fatalcase of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. **Journal of Crohns and Colitis**, [s. l.], v. 4, p. 603-605, 2010a. DOI 10.1016/j.crohns.2010.05.001.

CHEENT, K. *et al.* Case Report: Fatalcase of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn'sdisease. **Journal of Crohns and Colitis**, [s. l.], v. 4, p. 603-605, 2010b. DOI 10.1016/j.crohns.2010.05.001.

CHIPPAUX, J. P. Epidemiology of envenomations by terrestrial venomous animals in Brazil based on case reporting: from obvious facts to contingencies. **Journal of Venomous Animals Toxins Including Tropical Disease**, [s. l.], v. 21, n. 13, 2015. DOI 10.1186/s40409-015-0011-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453217/>. Acesso em: 2 dez. 2020.



CHIPPAUX, J. P. Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Disease**, [s. l.], v. 23, n. 38, 2017. DOI 10.1186/s40409-017-0127-6. Disponível em: <https://jvat.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40409-017-0127-6?site=jvat.biomedcentral.com>. Acesso em: 2 dez. 2020.

CINTRA, O. A. L.; ARRUDA, E. Influenza. In: FARHAT, C. K. et al. **Imunizações, fundamentos e prática**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, p. 425-449, 2008.

CLEMENS J. D. et al. Cholera vaccines. In: PLOTKIN, S. A. et al. **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. *E-book*. p. 1300-1315.

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017– 2018. **Pediatrics**, [s. l.], v.140, n. 4, p. 2-20, 2017.

COSTA, W. A. et al. Immunogenicity and safety of a new vero cell rabies vaccine produced using serum-free medium. **Vaccine**, [s. l.], v. 25, p. 814-815, 2007.

CRAWFORD N. W. et al. Syncope and seizures following human papillomavirus vaccination: a retrospective case series. **MJA**, [s. l.], v. 194, p. 16-19, 2011.

CUNHA, F. M. da. et al. Intussusception in children: imaging evaluation and therapeutic approach. **Radiologia Brasileira**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 209-218, 2005.

DE LA FUENTE, G. I. et al. Protection against vaccine preventable diseases in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **Pediatric Blood Cancer**, [s. l.], v. 64, p. 315-320, 2017. DOI 10.1002/pbc.26187.

DINELLI, M. I. S. ; SANTOS; A. M. N. dos; WECKX, L. Y. Safe administration of rotavirus vaccine in a cohort of infants exposed to immunosuppressive drugs during gestation. **Transplant Infectious Disease**, [s. l.], v. 20, n. 5, 2018. e12951. DOI 10.1111/tid.12951.

DINELLI, M. I. S. et al. Response to immunization in children born to renal transplant recipients using immunosuppressive drugs during gestation. **Vaccine**, [s. l.], v. 34, p. 404-407, 2015. DOI 10.1016/j.vaccine.2015.12.017.

DOURADO, I. et al. Rates of adverse reactions to first and second doses of BCG vaccination: results of a large community trial in Brazilian school children. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, [s. l.], v. 7, p. 399-402, 2003.

EIBL, M.; WOLF, H. M. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. **Immunotherapy**, [s. l.], v. 7, n. 12, p. 1273-1292, 2015. DOI 10.2217/IMT.15.74.

ESPOSITO, S.; PRINCIPI, N. Safety and tolerability of pneumococcal vaccines in children. **Expert Opinion on Drug Safety**, London, v. 15, n. 6, p. 777-785, 26. Feb. 2016. DOI 10.1517/14740338.2016.1160056.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Pharmacovigilance risk assessment committee (prac)**. [S. l.], Assessment Report, 2015.



EZEANOLUE, E. *et al.* **General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices.** [S. l.]: ACIP, 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>. Acesso em: 26 dez. 2019.

FALUP-PECURARIU, O. *et al.* Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 649-660, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1223001>. Acesso em: 5 dez. 2019.

FERNANDES-MONTEIRO, A.G. *et al.* New approaches for the standardization and validation of a real-time qPCR assay using TaqMan probes for quantification of yellow fever virus on clinical samples with high quality parameters. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 1865-1871, 2015.

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: [s. n.], 2010.

GALLUCI NETO, J.; MARCHETTI, R. L. **Histeria, somatização, conversão e dissociação.** São Paulo: [S. n.], 2009. Disponível em: [http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2325/histeria\\_somatizacao\\_conversao\\_e\\_dissociacao.htm](http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2325/histeria_somatizacao_conversao_e_dissociacao.htm). Acesso em: 10 dez. 2019.

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 Disease**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 24-29, Jan. 2011.

GERSHMAN, M. D. *et al.* The Brighton Collaboration Viscerotropic Disease Working Group. Viscerotropic disease: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. **Vaccine**, [s. l.], v. 30, n. 33, p. 5038-5058, 30 July 2012.

GROHSKOPF, L. A. **Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** United States: MMWR, 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>. Acesso em: 27 nov. 2019.

GUTIÉRREZ J. M. *et al.* Snakebite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach. **Toxicon**, [s. l.], v. 56, n. 7, p. 1223-1235. 15 Dec. 2010.

GUTIÉRREZ, J. M. Distribution and use of antivenoms for snakebite envenomation in Latin America: report of a workshop. **Toxicon**, [s. l.], v. 53, n. 6, p. 625-630, May 2009.

HABER, P. *et al.* Intussusception After Rotavirus Vaccines Reported to US VAERS, 2006-2012. **Pediatrics**, [s. l.], v. 131, n. 6, p. 1042-1049, June 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/Vac-label-parents.htm>. Acesso em: 5 nov. 2019.



HABER, P. *et al.* Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged P19 years old in the United States. *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*, 1 June 1, 2012– December 31, 2015. *Vaccine*, [s. l.], v. 34, p. 6330-6334, 2016.

HABIB, A. G. Effect of pre-medication on early adverse reactions following antivenom use in snakebite: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.*, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 869-880, Oct. 2011.

HALSEY, N. *et al.* Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*, [s. l.], v. 30, n. 39, p. 5791-5798, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507656>. Acesso em: 25 nov. 2019.

HAMBORSKY, J.; KROGER, A.; WOLFE, S. (ed.). **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. 13th ed. Washington D.C.: Centers for Disease Control and Prevention, 2015.

HEININGER, U. *et al.* The concept of vaccination failure. *Vaccine*, [s. l.], v.30, n.2012, p.1265-1268.

HIRCH, L. J. *et al.* Syncope, Seizures and Theis Mimics. *In: ROWLAND, L. P.; MERRIT, H. H. Merritt's Neurology*. 11th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 10-16.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Adverse effects of vaccines: Evidence and causality**. Washington, DC: The National Academies Press, 2012.

JAING, Tang-Her *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, p. 501-504, 2006.

JONES, F. J. Mass Psychogenic Illness: role of the Individual Physician. *American Family Physician*, [s. l.], v. 62, n. 12, p. 2649-2653, 15 Dec. 2000.

KAZUTO, Tajiri ; YUKIHIRO, Shimizu. Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination, 2015. *World Journal Gastroenterology*, [s. l.], v. 21, n. 23, p. 7074-7083, 21 jun. 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7074.

KEMMEREN, J. M.; VAN DER MAAS, N.; MELKER, H.E. Comparison of the tolerability of newly introduced childhood vaccines in the Netherlands. *European Journal of Pediatrics*, [s. l.], v. 176, p. 757-768, 2017. DOI 10.1007/s00431-017-2901-4.

KFOURI, R. A.; MARANO, S. B. Influenza. *In: AMATO NETO, V. (ed.). Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações*. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p. 76-89.

KIMBERLIN D. W. *et al.* Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31 ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018. *E-book*. Disponível em: <https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/2018errata.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2019.

KIMBERLIN D. W.; BRADY, M. T.; JACKSON, M. A. Long SS, eds. **Redbook 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases**. 30. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, [s. l.], p. 391-399, 2015. DOI 10.1542/aapnews.2015364-30a

KIMBY, E.; SVERRISDOTTIR, A.; ELINDER, G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *European Journal Haematology*, [s. l.], v. 72, n. 4, p. 292-295, 2004.



KLEIN, N. P. *et al.* Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal ACWY- tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in splenectomized or hyposplenic children and adolescents: Results of a phase III, open, non- randomized study. **Vaccine**, [s. l.], v. 36, p. 2356-2363, 2018.

KOHL, K. S. *et al.* The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. **Vaccine**, [s. l.], v. 25, n. 31, p. 5671-5674, 2007.

KULENKAMPPF, M. *et al.* Neurological complications of pertussis inoculation. **Archive of Disease in Childhood**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 46-49, Jan. 1974.

KURCGANT, D.; AYRES, J. R. de C. M. Crise não epiléptica psicogênica: história e crítica de um conceito. **História, ciências, saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 811-828, set. 2011. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-59702011000300012&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702011000300012&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 26 nov. 2019.

LEVINE, M. M. **Typhoid fever vaccines**. In: PLOTKIN, S. A. *et al.* **Vaccines**. 7.ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. *E.book*.

MAAKAROUN, N. R. *et al.* Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. **Reviews in Medical Virology**, [s. l.], v. 20, p. 93-105, 2010.

MANISH, M. P. *et al.* Intussusception Risk and Health Benefits of Rotavirus Vaccination in Mexico and Brazil. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 364, n. 24, p. 2283-2292, 2011.

MARKKU, Partinen *et al.* Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland. **Plos One** Published, [s. l.], v. 7, n. 3, 28 March 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314680/>. Acesso em: 2 jan. 2020.

MARKOWITZ, L. E. *et al.* Human papillomavirus vaccination: recommendations of the advisory committee on immunization practices. **MMWR**, [s. l.], v. 63, n. 5, p. 1-30, 2014. Disponível em: [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6305a1.htm?s\\_cid=rr6305a1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6305a1.htm?s_cid=rr6305a1_w). Acesso em: 19 dez. 2019.

MARQUES, S. M.; BARROS, K. V. Gomes. **Farmacovigilância no Brasil: histórico e avanços** Pharmacovigilance in Brazil: history and progress. Goiânia, 2012. Disponível em: <http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/Farmacovigil%C3%A2ncia%20no%20Brasil%20hist%C3%B3rico%20e%20avan%C3%A7os.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2019.

MARTINS, R. de M. *et al.* Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. **Vaccine**, [s. l.], v. 32, n. 49, p. 6676-6682, 2014.

MARTINS, R. de M. *et al.* Yellow Fever Vaccine Post-Marketing Surveillance in Brazil. **Procedia in Vaccinology**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 178-183, 1 jan. 2010.

MARTINS, R. de M.; LEAI, M. da L. F.; HOMMA, A. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 2183-2187, 2 Sept. 2015.



MCMAHON, A. W. *et al.* The Yellow Fever Working Group. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. **Vaccine**, [s. l.], v. 25, n. 1727-1734, 2007.

MEDINA-ACOSTA, E. BCG – it is in two antiretroviral-treated HIV-infected infants. **International Journal of STD and AIDS**, [s. l.], v. 21, p. 662-663, 2010.

MEIRING, J. E. *et al.* The Typhoid Vaccine Acceleration Consortium (TyVAC): Vaccine effectiveness study designs: Accelerating the introduction of typhoid conjugate vaccines and reducing the global burden of enteric fever. **Vaccine**, Oxford, v. 35, p. 5081-5088, 2017.

MENDES, M. B.; BARRAVIERA, B. Mordeduras de Animais. In: MARTINS, Joelma. **Emergências pediátricas**. São Paulo: Atheneu, 2019. v. 1. p. 148-158. ISBN 978-85-388-0956-2.

MENEZES, M. R. *et al.* Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], v. 11, p. 2183-2187, 2015.

MIRANDA, S. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France, **Vaccine**, [s. l.], v. 35, n. 36, p. 4761-4768, 2017.

MONFRIES, N.; GOLDMAN, R. D. Prophylactic antipyretics for prevention of febrile seizures following vaccination. **Can Fam Physician**, [s. l.], v. 63, n. 2, p. 128-130, Feb. 2017.

MOREIRA, T. *et al.* Clinical management of localized BCG adverse events in children. **Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo**, [s. l.], v. 58, n. 84, 2016. DOI 10.1590/S1678-9946201658084.

MORO, P. L. *et al.* Adverse events following Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccines in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013. **Journal Pediatr.**, v. 166, n. 4, p. 992-997, 15 jan. 2015. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.014.

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**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 487-493, May 2012.

PHILLIPS, A.; PATEL, C. *et al.* Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. **Drug Safety**, [s. l.], v. 41, p. 329-346, 26 Dec. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-017-0625-z>. Acesso em: 12 nov. 2019.

PIROFSKI, L.; CASADEVALL, A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1-26, 1998.

PLOTKIN, S. A.; GILBERT, P. Measles vaccines. In: PLOTKIN, S. A; ORESTEIN, W; OFFIT, P. A. (org.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018a. E-book. p. 579-618.

PLOTKIN, S. A.; GILBERT, P. Mumps vaccines. In: PLOTKIN, S. A; ORESTEIN, W; OFFIT, P. A. (org.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018b. E-book. p. 663-688.

PLOTKIN, S. A.; GILBERT, P. Rubella vaccines. In: PLOTKIN, S. A; ORESTEIN, W; OFFIT, P. A. (org.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018c. E-book. p. 970-1000.

PLOTKIN, S. A; ORESTEIN, W; OFFIT, P. A. (org.). **Vaccines**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018d.



PRADO, R. do *et al.* Macrophage Activation Syndrome in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 378-382, 2004.

RABIE, H. *et al.* Early antiretroviral treatment reduces risk of Bacille Calmette-Guérin immune reconstitution adenitis. *International Journal of Tuberculosis Lung Disease*, [s. l.], v. 15, p. 1194-1200, 2011.

REMSCHMIDT, C. *et al.* Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, [s. l.], v. 16, n. 711, 2016. DOI 10.1186/s12879-016-2040-y.

REPORT of the Committee on infectious Diseases: Red Book. 31. ed. New York: American Academy of Pediatrics, 2018.

RISDALL, R. J. *et al.* Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*, [s. l.], v. 44, p. 993-1002, 1979.

RITZ, N. *et al.* Susceptibility of Mycobacterium bovis BCG vaccine strains to antituberculous antibiotics. *Antimicrobial Agents Chemother*, [s. l.], v. 53, p. 316-318, 2009.

RIVERA, L. *et al.* Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal vaccine MenACWY-TT co-administered with a combined diphtheria-tetanus- acellular pertussis vaccine versus their separate administration in adolescents and young adults: A phase III, randomized study . *Vaccine*, [s. l.], v. 36, p. 4750-4758, 2018.

ROCHA E. A. Síndromes neuralmente mediadas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s. l.], v. 87, n. 3, p. 34-44, set. 2006.

RYU, Jung Ho; BAIK, Jong Sam. Psychogenic Gait Disorders after Mass School Vaccination of Influenza A. *Journal of Movement Disorders*, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 15-17, 2010. DOI <https://doi.org/10.14802/jmd.10004>.

SANTA CATARINA. Secretaria de Saúde. **Transtornos dissociativos, conversivos e somatoformes. Protocolo de acolhimento.** Florianópolis: Secretaria de estado da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/atencao-basica/saude-mental/protocolos-da-raps/9189-transtornos-dissociativos-conversivos-e-somatoformes/file>. Acesso em: 9 dez. 2019.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Doenças Transmissíveis. **Informe técnico influenza: atividade viral na fase pós-pandêmica.** São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, 2011. 8 p.

SAWYER, M. H; SIMON, G; BYINGTON, C. Vaccines and Febrile Seizures: Quantifying the Risk. *Pediatrics*, [s. l.], v. 138, n. 1, p. 1-2, July 2016.

SCHATTNER, A. Consequence or coincidence: the occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine*, [s. l.], v. 23, n. 10, p. 3876-3886, 2005.

SCHEIFELE, D. W. Pertussis vaccine and encephalopathy after the Loveday trial. *CMAJ*, [s. l.], v. 139, n. 11, p. 1045-1046, 1 Dec. 1988.



SEJVAR, J. J. *et al.* The Brighton Collaboration Encephalitis Working Group. Encephalitis, myelitis and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Case definitions and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, [s. l.], v. 25, p. 5771-5792, 2007.

SEN, E. S. *et al.* Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Archives Disease in Childhood*, [s. l.], v. 102, p. 279-284, 2016. DOI 10.1136/archdischild-2016-310772.

SHARLAND, M. *et al.* Influenza and parainfluenza. *In: SHARLAND, M. et al. (ed.). OSH manual of childhood infections: the blue book*. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2011. p. 595-599.

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*, [s. l.], v. 29, n. 13, p. 2359-2364, 16 Mar. 2011.

SHARMA, H. J. *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 & Immunotherapeutics*, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 451-457, 7 Apr. 2011.

SILFVERDAL, S. A. *et al.* Safety profile of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Expert Review of Vaccines*, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 109-121, 2017. DOI 10.1586/14760584.2016.1164044.

SILVA, C. A.; AIKAWA, N. E.; BONFA, E. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update. *Nature Reviews of Rheumatology*, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 532-543, 2013. DOI 10.1038/nrrheum.2013.95.

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 Medicine*, [s. l.], v. 8, n. 5, May 2011. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000435>. Acesso em: 5 jun. 2012.

SIMAS, C. *et al.* HPV vaccine confidence and cases of mass psychogenic illness following immunizations in Carmen de Bolivar, Colombia. *Human Vaccines Immunotherapeutics*, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 163-166, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA. IV Diretrizes brasileiras para o manejo de asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], v. 32, n. 7, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006001100002>. Acesso em: 5 jun. 2012.

STAPLES, J. E. *et al.* Yellow fever vaccines. *In: PLOTKIN, S. A. et al. Vaccines*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. p. 3345-3353.

STEVEN, G. F. *et al.* Using Acute Flaccid Paralysis Surveillance as a Platform for Vaccine-Preventable Disease Surveillance. *The Journal of Infectious Diseases*, [s. l.], v. 216, n. 1, p. 293-298, 2017. DOI 10.1093/infdis/jiw593.

SUÁREZ, E. *et al.* A fully liquid DTPw-HepB-Hib combination vaccine for booster vaccination of toddlers in El Salvador. *Revista Panamericana de Salud Publica*, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 117-124, Feb. 2010.



- SUTTER, R. W. Poliovirus Vaccine – Live. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORESTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. **Vaccines**. 7. ed. [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 866-917.
- TAVARES, A. C. F. M. G. *et al.* Síndrome de ativação Macrofágica em paciente com artrite idiopática juvenil sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 79-82, 2015.
- TAYLOR-ROBINSON, D.; KEAT, A. Septic and aseptic arthritis: a continuum? **Baillieres Best Practice and Research Clinical Rheumatology**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 179-192, 1999.
- UEHARA, R. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 29, p. 430-433, 2010.
- VACCINE INCIDENCE GUIDANCE. **Health Protection Agency**. Scotland: [s. n.], 2013.
- VAN ASSEN, S. *et al.* EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [s. l.], v. 70, n. 3, p. 414-422, 2011. DOI 10.1136/ard.2010.137216.
- VESIKARI, T. *et al.* Meningococcal B Infant Vaccine Study Group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. **Lancet**, [s. l.], v. 381, p. 825-35, 2013.
- VIDOR E. Poliovirus Vaccine – Inactivated. *In*: PLOTKIN, S. A.; ORESTEIN, W. A.; OFFIT, P. A. (org.). **Vaccines**. 7. ed. [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 801-822.
- WECKX, L. Y.; KFOURI, R. A.; AMATO NETO, V. **Controvérsias em Imunizações**. São Paulo: Lemos, 2009.
- WIEDERMANN, U. *et al.* Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 239-243, Jan. 2016. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962729/pdf/khvi-12-01-1093263.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.
- WOERMER, A. *et al.* Acute aseptic arthritis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. **Vaccine**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 384-391, 2018.
- WONG, K. K. *et al.* Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Cholera Vaccine. **MMWR**, [s. l.], v. 66, p. 482-485, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. BCG vaccine: WHO position paper: Weekly Epidemiological Record. **Vaccine**, [s. l.], v. 93, p. 73-96, Feb. 2018a.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Causality Assessment 2018 of an Adverse Event Following Immunization**. User Manual for the Revised WHO Classification Second Edition, 2018b.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cholera vaccines: WHO position paper. **WER**, [s. l.], v. 34, n. 25, p. 477-500, Aug. 2017a.



WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance: Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance.** Geneva: World Health Organization, 2012a. Disponível em: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf). Acesso em: 17 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. **Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – SAGE Yellow Book.** Geneva, [s. n.], 2018c.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination.** Geneva: WHO, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert Consultation on Rabies: second report.** [s. l.], v. 982, p. 1-139, 2013a. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf). Acesso em: 4 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Grading of scientific evidence. **Table III: Safety of cell-culture-based rabies vaccines.** Geneva: [S. n.], Aug. 2010a. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/rabies\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/immunization/rabies_grad_safety.pdf). Acesso em: 4 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, **Wkly Epidemiol Rec.**, [s. l.], v. 19, n. 92, p. 241-268, May 2017b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Information Sheet Observed Rate of Vaccine Reactions Polio Vaccines.** [S. l.]: [s. n.], May 2014. Disponível em: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/polio\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/polio_vaccine_rates_information_sheet.pdf). Acesso em: 4 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Information Sheet: Observed Rate Of Vaccine Reactions Rotavirus Vaccine.** Geneva: [s. n.], June 2018d. Disponível em: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/update\\_rotavirus\\_infosheet/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/update_rotavirus_infosheet/en/). Acesso em: 5 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pneumococcal vaccines WHO position paper. **Vaccine**, [s. l.], v. 30, n. 32, p. 4717-4718, 2012b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Polio Eradication And Endgame Strategic Plan 2013-2018. Geneva: The Global Polio Eradication Initiative, 2013b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Polio vaccines: Who position paper. **Weekly Epidemiological Record**, [s. l.], v. 12, n. 91, p. 145-168, 2016a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rabies and envenomings: A neglected public health issue.** Geneve: [S. l.], 2007a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rabies and envenomings: a neglected public health issue.** Geneve: [S. l.], 2007b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rabies Vaccine. **Observer rate of vaccine reactions.** [S. l.]: World Health Organization, 2012c. Disponível em: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/Rabies\\_Vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rabies_Vaccine_rates_information_sheet.pdf). Acesso em: 4 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). **Weekly Epidemiological Record**, [s. l.], v. 91, n. 48, p. 564-565, 2016b.



WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rotavirus vaccine safety update. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva: [s. n.], 19 Jan. 2018e. Disponível em: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix\\_and\\_rotateq/dec\\_2017/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/dec_2017/en/). Acesso em: 5 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Global Polio Eradication Initiative**. Geneva: [S. n.], 2018f. Disponível em: <http://www.polioeradication.org/>. Acesso em: 9 nov. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Immunological Basis for Immunization Series: Module 21: Rotavirus**. Geneva: [s. n.], 2010b.

WYSOCKI, J. *et al.* A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. **Vaccine**, [s. l.], v. 35, n. 15, p. 1926-1935, 2017. DOI 10.1016/j.vaccine.2017.02.035.

ZHETEYEVA, Y. *et al.* Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 207, n. 1, p. 59.e1-7, July 2012.

ZHU, F. C. *et al.* A novel influenza A (H1N1) vaccine in various ages groups. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 361, p. 2414-2423, 2009. Disponível em: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/Influenza\\_Vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Influenza_Vaccine_rates_information_sheet.pdf). Acesso em: 5 jun. 2012.



# 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 dada quantidade de antígeno, permitindo, portanto, que se vacinem mais pessoas.

**Alérgeno:** substância tipo antigênica que produz hipersensibilidade imediata. É 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 aquele produzido pela linhagem de uma única célula, fato que o torna extremamente puro, preciso e homogêneo.

**Antígeno:** qualquer substância estranha ao organismo (partícula ou molécula) capaz de se ligar especificamente a anticorpos ou linfócitos e iniciar uma resposta imune; termo também utilizado para descrever materiais de uso na imunização.

**Antitoxinas:** anticorpos protetores que inativam proteínas solúveis tóxicas de bactérias.

**Associação:** relação estatística entre o significado de dois eventos; termo empregado usualmente com o significado de “associação estatística”.

**Autoimunidade:** resposta imunológica aos tecidos próprios ou a seus componentes. Essas respostas podem ser consequências patológicas, que ocasionam 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.

**Causa:** definida como a 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 de uma doença, ou a manter uma doença em níveis de incidência suficientemente baixos para que ela deixe de constituir problema de saúde pública.

**Cluster ou grupo de eventos:** dois ou mais casos de um mesmo evento ou eventos similares relacionados com o(s) tipo(s) de vacina(s) administrada(s), temporal e geograficamente.



**Confidencialidade:** manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais da Saúde e 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, como a proteção contra uma 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 uma 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 como efeito indireto o aumento da proporção de pessoas imunes na coletividade, ou seja, “imunidade de grupo” ou “de rebanho”.

#### Embalagens e acessórios:

##### ■ Embalagens primárias:

- Ampola: recipiente fechado hermeticamente, destinado ao armazenamento de líquidos estéreis para uso por via parenteral, cujo conteúdo é utilizado em dose única.
- Frasco: recipiente normalmente de formato tubular, com um gargalo estreito e de fundo plano ou côncavo.
- Frasco-ampola: recipiente normalmente de formato tubular para o acondicionamento de medicamentos administrados por via parenteral, lacrado com material flexível, que deve ser perfurado para a administração de medicamento.
- Frasco gotejador: recipiente normalmente de formato tubular, com um gargalo estreito e de fundo plano ou côncavo. Possui um dispositivo especificamente destinado à aplicação de um líquido na forma de gota.
- Frasco *spray*: recipiente normalmente de formato tubular, com um gargalo estreito e de fundo plano ou côncavo. Possui um automatizador ou um dispositivo que expelle o medicamento finamente dividido e carregado pelo ar.
- Seringa preenchida: dispositivo cilíndrico com adaptador em forma de cânula, com ou sem agulha prefixada e com êmbolo.

##### ■ Embalagens secundárias:

- Caixa.
- Caixa térmica.
- Cartucho.
- Envelope.



■ Acessórios:

- Adaptador: dispositivo auxiliar para administração dirigida do medicamento, a ser acoplada na embalagem primária do produto.
- Agulha: dispositivo cilíndrico oco de fixação, destinado à administração de formas farmacêuticas líquidas.
- Caneta aplicadora: dispositivo para aplicação de medicamento em local determinado do organismo, com ou sem agulha acoplada e mecanismo de dose fixa ou variável.
- Conta-gotas: dispositivo destinado à aplicação de um líquido, gota por gota.
- Diluente: líquido utilizado na reconstituição e/ou diluição de um medicamento.
- 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.
- 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 o 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:** 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 associada 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 efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração.

**Imunidade:** estado de resistência geralmente associado 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.

**Imunobiológicos:** produtos de origem biológica (soros e vacinas) usados na prevenção e no 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 meio 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 quando se tratar de 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.: essa 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.

**Necropsia:** é toda a série de observações e intervenções efetuadas no cadáver, com o objetivo de esclarecer a causa da morte (*causa mortis*). Pode ser subdividida em dois tipos: a necropsia anátomoclínica ou anatomopatológica ou ainda não judicial, e a necropsia forense ou médico legal ou judicial. A necropsia clínica visa esclarecer a fisiopatologia e a patogenia da doença, enquanto a necropsia forense busca esclarecer os mecanismos, os efeitos e as causas que levaram o indivíduo ao óbito. A necropsia clínica é realizada por médico patologista, ao passo que a necropsia forense é realizada por perito médico legista.

**Notificação e investigação:** comunicação às autoridades sanitárias sobre a ocorrência de um agravo à saúde.

**Notificação e investigação 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. A Portaria GM/MS n.º 33, de 14, de julho de 2005 – instituiu a inclusão de EAPV na lista nacional de NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA, revogada pela PT n.º 205, de 17 de fevereiro de 2016 (DOU n.º 32 de 18, de fevereiro de 2016), que define a lista nacional de doenças e agravos, na forma do anexo, a serem monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas e suas diretrizes.



**Pó:** forma farmacêutica sólida contendo um ou mais princípios ativos secos, 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. É 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. É 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:** 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 na página web da OMS: [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/pq\\_system/en/index.html](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/emprego 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 servem 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, sejam adversos ou benéficos, 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 numa mistura de solventes miscíveis.

**Solução em 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 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 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.

**Toxinas:** proteínas ou substâncias conjugadas, letais para certos organismos. São produzidas por algumas plantas superiores, determinados animais e bactérias patogênicas. O alto peso molecular e a antigenicidade das toxinas diferenciam-nas de alguns venenos químicos alcaloides de origem animal.

**Vias de administração:** locais do organismo por meio do qual o medicamento é administrado. São elas: 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 em:

- Dados de morbimortalidade.
- Dados de investigação de campo sobre casos individuais ou surtos.
- Dados relativos a isolamento e notificação e investigação de agente infeccioso em laboratório.
- Dados relativos à disponibilidade, a 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 ativa:** vigilância contínua e sistemática de dados que são analisados e divulgados para tomada de decisão e ações para proteção da população. A vigilância ativa necessita do envolvimento dos gestores, por meio de ligações telefônicas, mensagens, visitas a laboratórios, a hospitais e a provedores, regular ou episodicamente, para estimular a notificação de agravos específicos.

**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 doença, porém sem restringir a liberdade de movimentos.

**Vigilância epidemiológica:** 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 medidas de prevenção e controle das doenças ou 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 a restrição da liberdade de movimentos.

**WHO-ART:** terminologia de reações ou eventos adversos da Organização Mundial da Saúde (OMS).



# Equipe técnica

## Editores

Arnaldo Correia de Medeiros – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde

Lauricio Monteiro Cruz – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

## Responsável pela coordenação dos trabalhos

Sandra Maria Deotti Carvalho, Dr. MsC – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

## Equipe responsável pela revisão da Edição 2020

Alexandre Ribeiro Fernandes, Dr., Me, PhD – Médico, Universidade Federal Fluminense, Niterói/RJ

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), São Paulo/SP

Daniela Tandler Leibel Bacellar, Me – Médica-Veterinária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS); Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro-RJ

Eder Gatti Fernandes, Dr., Me, PhD – Médico infectologista, Instituto de Infectologia Emílio Ribas – São Paulo/SP

Gecilmar Salviato Pileggi, Dr., Me, PhD – Médica, Especialista em Reumatologia Pediátrica, Faculdade de Medicina de Barretos (Facisb), Barretos/SP

Helena Keiko Sato, Dr., Me, PhD – Médica, Coordenadora do Programa Estadual de Imunizações do Estado de São Paulo, São Paulo/SP

Jaline Alves Cabral da Costa, Me, PhD – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro/RJ

Maria Isabel Moraes Pinto, Dr., Me, PhD – Médica, Universidade Federal do Estado de São Paulo (Unifesp), São Paulo/SP



Patrícia Mandali de Figueiredo, Dr., Me - Médica, Gerência de Farmacovigilância/GGMON, Anvisa, Brasília/DF

Reinaldo Menezes Martins, Dr., PhD - Médico, Consultor Externo Sênior de Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro/RJ

Sandra A. Moreira G. Monteiro, Dr., Me, PhD - Médica, Universidade Federal de Mato Grosso, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de Mato Grosso, Cuiabá/MT

Solange Dourado Andrade, Dr., Me, PhD - Médica, Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais, Fundação de Medicina Tropical, Manaus/AM

Wagner Augusto da Costa, Dr. - Instituto Pasteur, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo/SP

## Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Ana Goretti Kalume Maranhão, Dr.

Alexsandra Freire da Silva

Karla Calvette Costa

Sandra Maria Deotti Carvalho, Dr., MSc

Sirlene de Fátima Pereira, Me





Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)

DISQUE  
SAÚDE **136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

Governo  
Federal