Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina contra difteria, coqueluche e tétano no Estado de São Paulo. Características e preditores de gravidade.

Fabiana Ramos Martin de Freitas
Eliseu Alves Waldman
Helena Keico Sato
Clélia Maria Sarmento de Sousa Aranda
Benedito Antonio Figueiredo Arantes
Maria Aparecida Pacheco

Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

22/09/08

INTRODUÇÃO

- O sistema pioneiro no Estado de São Paulo - 1984
- O Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil – 1998
- A vacina tríplice bacteriana contra difteria, coqueluche e tétano (DPT)
- A vacina DPT acelular
- A importância da Vigilância dos eventos adversos pós-vacina DPT

OBJETIVOS

- Descrever principais características dos eventos adversos pós-vacina DPT notificados no período e 1984-2001 no Estado de São Paulo
- Identificar preditores de gravidade desses eventos
- Descrever os componentes e analisar alguns indicadores do desempenho do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT do Estado de São Paulo

METODOLOGIA

- **Área de estudo:** Estado de São Paulo
- **População de estudo**: crianças de até 6 anos e 11 meses de idade que receberam pelo menos uma dose da vacina DPT no Estado de São Paulo ente 1984-2001
- **Definição de caso**:

  1984-1996: incluiu qualquer evento adverso após a aplicação da vacina (até 72 horas) ou quadro de encefalopatia (até 7 dias).

  1997-2001: exclui eventos mais leves.

- **Delineamento do estudo:**

  Estudo de corte transversal com um componente descritivo e um analítico

- **Fonte de dados:**

  Sistema de Vigilância de Eventos Adversos pós-Vacinação da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Alexandre Vranjac (CVE) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

- **Organização e manejo do banco de dados:**

  – Todos os bancos originais foram convertidos para o software estatístico SPSS. As variáveis foram padronizadas e foi construído um único banco para todo o período do estudo.

- **Análise dos dados**

  - Análise descritiva: caracteres epidemiológicos referentes à pessoa, tempo e espaço.

  - O denominador utilizado para o cálculo das taxas de eventos adversos notificados foi o número de doses aplicadas.

  - Foi criada a variável gravidade: qualquer evento que resultasse em óbito, hospitalização, por mais de 12 horas, ou ainda a ocorrência de: EHH, convulsão, encefalopatia, púrpura e reação de hipersensibilidade até 2 horas após a aplicação da vacina.

- **Análise dos dados (continuação):**

  – Identificação de preditores:

    - variável dependente: gravidade
    - Independentes: sexo, idade, tempo entre aplicação da vacina e início do evento, dose aplicada, reatogenicidade do lote, antecedentes pessoais e familiares
    - A associação entre formas graves e as exposições de interesse foi investigada pelas estimativas não-ajustadas e ajustadas da *odds ratio*, com respectivos intervalos de 95% de confiança, usando regressão logística não-condicional.

- **Avaliação do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina DPT**

  – Foi utilizada metodologia proposta pelo CDC:

    - Descrição dos componentes do sistema: objetivos, definição de caso, população alvo, fontes de informação, tipo de sistema, análise e disseminação da informação

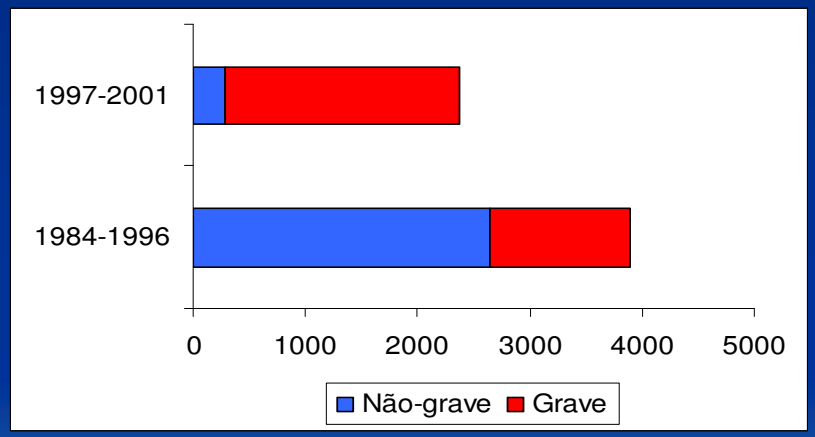
    - Indicadores de desempenho: utilidade, simplicidade, flexibilidade, aceitabilidade, sensibilidade e oportunidade

RESULTADOS

- 7213 notificações de EAVP-DPT
- **6266 (87%)** preencheram os critérios da definição de caso.
- **54.204.325** doses aplicadas da vacina DPT
- 44,4% sexo feminino; 55,5% sexo masculino
- Média de casos notificados por ano: **369**
- Não foram identificados casos de óbito

Proporção de casos graves:

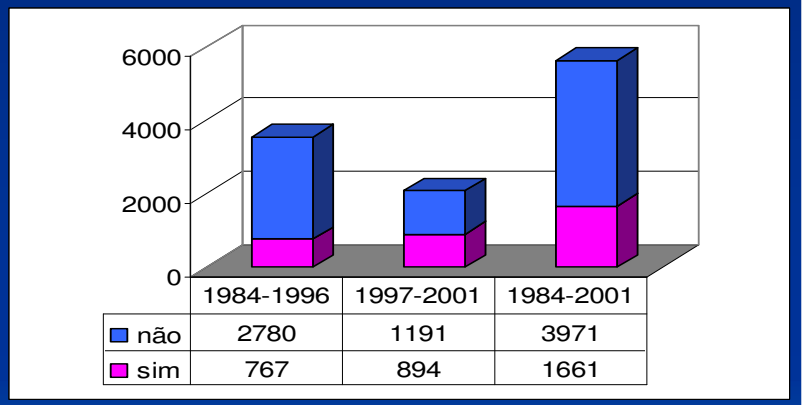
- Para todo o período: 53% (3340/6266)
- Para o período de 1984-1996: 32% (1246/3887)
- Para o período de 1997-2001: 88% (2094/2379)



Distribuição da freqüência de casos notificados de EAPV-DPT segundo gravidade e período de estudo. Estado de São Paulo, 1984-2001

Proporção de casos com hospitalização :

- Para todo o período: 29,5% (1661/5632)
- Para o período de 1984-1996: 21,6% (767/3547)
- Para o período de 1997-2001: 42,9% (894/2085)



	1984-1996	1997-2001	1984-2001
não	2780	1191	3971
sim	767	894	1661

Distribuição de casos notificados de EAPV-DPT segundo hospitalização e período de estudo

Obs.: Para 634 casos a informação não estava disponível

- Eventos mais freqüentes 1984-1996:

EVENTO	Nº Casos	Taxa*/100.000 doses aplicadas
Febre < 39,5ºC	1951	4,7
Reação local	1506	2,8
EHH	605	1,6
Convulsão	502	1,3

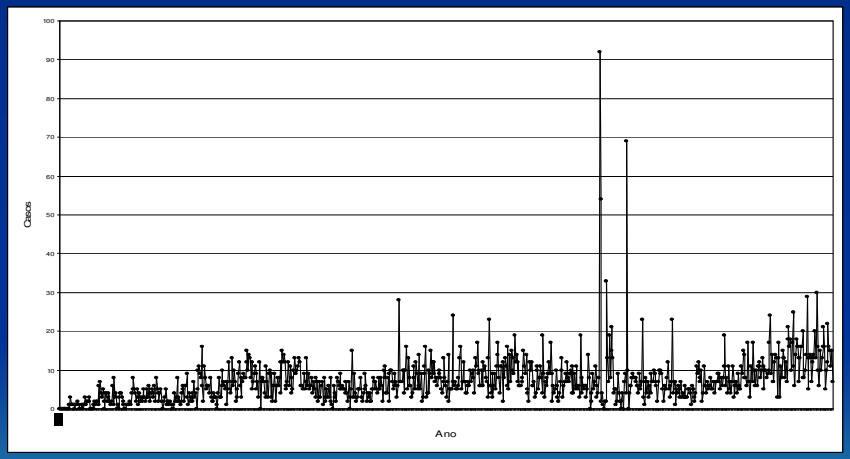
- Eventos mais freqüentes 1997-2001:

EVENTO	Nº Casos	Taxa*/100.000 doses aplicadas
EHH	1356	7,9
Convulsão	680	4,0
Febre < 39,5ºC	618	3,8

* Taxa de casos notificados

Distribuição dos casos notificados de EAVP-DPT por semana epidemiológica

Mês de novembro de 1996 – 161 casos, sendo que mais de 90 casos estavam concentrados na 46ª semana epidemiológica



Distribuição dos casos notificados de eventos adversos pós-vacina DPT, por semana epidemiológica. Estado de São Paulo, 1984-2001

O intervalo de tempo entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento adverso:

- 75,7% dos eventos notificados ocorreu nas primeiras 6 horas após a aplicação da vacina.
- 93,3% dos casos de EHH ocorreram também nas primeiras 6 horas após a aplicação

Análise dos lotes

752 lotes estavam associados a 5789 casos notificados de EAPV-DPT.

Número médio de casos/lote = 7,6

Mediana de casos/lote = 2

Somente 1,9% dos lotes tiveram mais de 50 notificações.

- Preditores de gravidade

Análise multivariada – 1984-1996:

Variável associada à gravidade	OR ajustado	IC 95%
Intervalo < 1 hora entre aplicação e início do evento	2,1	1,6 - 2,9
1ª dose aplicada	5,8	1,6 - 20,8
antecedentes neurológicos pessoais	2,2	1,1 - 4,8
antecedentes neurológicos familiares	5,3	2,9 - 9,7

- Avaliação do Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina DPT no Estado de São Paulo

  - O sistema de vigilância é passivo;
  - Mostrou-se útil, pois alcançou os objetivos propostos. Foi capaz de detectar surtos e lotes reatogênicos;
  - É um sistema simples e flexível;
  - A oportunidade é elevada (mais de 74% dos casos foram notificados até 10 dias após a aplicação da vacina);
  - A sensibilidade é baixa, assim como todos os sistemas passivos de vigilância.

Principais limitações do estudo:

- Dificuldade de se estabelecer associação causal;
- Ampla variação quanto ao número de doses que compõe um lote;
- A mudança da definição de caso (1997-2001) superestimou a proporção de casos graves (88%) e não é possível utilizar esta informação para avaliar a magnitude do problema;
- No primeiro período (1984-1996) a proporção de casos graves foi de 32%, o que ainda é considerado elevado, possivelmente ocorreu viés de notificação preferencial de casos graves;
- O EHH pode ser confundido com síncope e convulsão, portanto podemos ter falsos positivos;
- A partir de 2000 - ficha de notificação para fornecimento da DPTa (convulsão ou EHH em doses anteriores). Isso pode explicar o aumento das taxas de notificação deste eventos em 2000 e 2001.

CONCLUSÕES

- Alguns eventos considerados graves superaram a incidência das doenças que a vacina previne (EHH - 7,9 contra 0,22/100.000), reforçando a relevância do SVEAPV na manutenção da confiabilidade do PNI;
- O SVEAPV-DPT é um sistema passivo cujos principais objetivos são: identificar e confirmar os eventos adversos pós-vacina, elaborar recomendações de conduta e identificar lotes reatogênicos;
- O SVEAPV é simples, flexível, sua é sensibilidade é baixa, porém é útil, permitindo a descrição de diferentes tipos de EAPV e sua evolução, oferecendo dados indicativos de sua magnitude, como também subsídios para a decisão diante de lotes mais reatogênicos;
- É recomendável a inclusão na pauta de discussões das revisões periódicas do calendário básico de imunizações, a adoção da vacina DPT de célula inteira pela acelular

CONCLUSÕES (continuação)

- Apesar das limitações dos sistemas passivos, é inegável a sua importância no período pós-licença de vacinas, sendo porém recomendável a incorporação de novas metodologias, entre elas a de municípios e unidades sentinelas.

- É recomendável que se estabeleça uma rotina de investigação de casos graves e/ou inesperados até o seu desfecho

- O contínuo aperfeiçoamento do SVEAPV, sua avaliação periódica, a incorporação de novas metodologias e uma interface melhor definida com a área regulatória e com os grandes produtores nacionais de vacinas, garantirão a manutenção de grau apreciável de segurança ao PNI.