



Fundação Oswaldo Cruz

Escola Nacional de Saúde Pública

Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde

Dissertação de Mestrado

**Análise da temperatura axilar e da febre verificadas em um ensaio  
clínico com vacinas**

Aluna: Eliane Matos dos Santos  
Orientador: Luiz Antonio Bastos Camacho  
Co-orientador: Reinaldo de Menezes Martins

Rio de Janeiro  
2009

## Índice

<b>RESUMO</b> .....	3
<b>ABSTRACT</b> .....	4
<b>LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS</b> .....	5
<b>ABREVIATURAS/SIGLAS</b> .....	7
<b>1 - Introdução</b> .....	9
<b>1.1 Fisiopatologia da Febre</b> .....	9
<b>1.2 Febre e Citocinas</b> .....	10
<b>1.3 Sítios para Aferição da Temperatura Corporal</b> .....	11
1.3.1 Axila .....	11
1.3.2 Pele .....	12
1.3.3 Sublingual.....	12
1.3.4 Reto.....	12
1.3.5 Timpânico.....	13
<b>1.4 Métodos de Aferição da Temperatura Corporal</b> .....	14
1.4.1 Instrumentos .....	14
1.4.2 Sensação Tátil.....	14
<b>1.5 Categorização da Febre</b> .....	14
<b>1.6 Vacinas e Eventos Adversos</b> .....	16
<b>1.7 Febre como Evento Adverso Pós-Imunização</b> .....	17
<b>1.8 Vacina tetravalente</b> .....	17
<b>1.9 Eventos adversos associados à vacina DTP de célula inteira e Hib</b> .....	18
<b>1.10 Justificativa</b> .....	19
<b>3 - Objetivos</b> .....	20
<b>4 – Materiais e métodos</b> .....	21
<b>4.1 Desenho do Estudo</b> .....	21
<b>4.2 População do Estudo</b> .....	21
<b>4.3 Procedimentos do Estudo da Vacina Tetravalente</b> .....	24
<b>4.5 Definição de febre utilizada no estudo proposto</b> .....	24
<b>4.6 Avaliação de Eventos Adversos no Estudo da Vacina Tetravalente</b> .....	24
<b>4.6.1 Definições</b> .....	24
<b>4.7 Coleta e Análise dos dados do Estudo Clínico da Vacina Tetravalente</b> .....	26
<b>4.8 Considerações Sobre Questões Éticas da Pesquisa</b> .....	29
<b>5- Resultados</b> .....	30
<b>6 - Discussão</b> .....	48
<b>7 - Conclusões</b> .....	61
<b>10 - ANEXOS</b> .....	65

## RESUMO

Santos EM. Análise da temperatura axilar e da febre verificadas em um ensaio clínico com vacina. Rio de Janeiro, 2009. Dissertação de Mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

**Objetivos:** Analisar a temperatura axilar no estudo da vacina contra difteria,tétano, o componente pertussis e hemófilo (DTP/Hib), a frequência de febre e a associação dos eventos adversos. Analisar a metodologia para verificação da temperatura corpórea e febre utilizada em diferentes estudos clínicos com a vacina DTP/Hib.

**Materiais e métodos:** Este trabalho é baseado em dados obtidos do “Estudo de imunogenicidade e reatogenicidade de vacina combinada contra difteria, tétano, pertussis e hemófilo tipo b: validação clínica de produto produzido totalmente no Brasil”, com 1000 lactentes, realizado no município do Rio de Janeiro, no ano de 2006. Foi analisada a temperatura axilar nos tempos 3, 6, 12, 24, 48 e 72 horas após a vacinação. Foram analisadas as associações entre os eventos adversos locais e eventos adversos sistêmicos.

**Resultados:** A frequência de febre foi de 53,4% após a primeira dose, 39,9% após a segunda dose e 31,5% após a terceira dose nas 24 horas após a vacinação. A frequência de febre foi diminuindo com a aplicação das doses. Não houve padrão de associação entre os eventos adversos locais e sistêmicos. A mediana da distribuição da temperatura axilar foi maior nos tempos 6 e 12 horas após a vacinação.

**Conclusões:** A definição de febre e as metodologias utilizadas nos estudos clínicos para verificar a temperatura corpórea ainda são heterogêneas, o que dificulta a comparabilidade entre eles.

Palavras-chave: Vacina DTP/Hib, evento adverso, febre.

## ABSTRACT

Santos EM. Analysis of the axillary temperature and of the fever checked in a clinical trial with vaccine. Rio de Janeiro, 2009. Dissertation of Master's degree. National School of Public Health, Foundation Oswaldo Cruz.

**Objectives:** To analyze the axillary temperature in the study of the vaccine DTP/Hib (Martins et al., 2008), the frequency of fever and the association of the adverse events. To analyze the methodology for checking of the corporal temperature and fever used in different clinical trial with the vaccine DTP/Hib.

**Materials and methods:** This work is based on obtained data of the “Study of immunogenicity and reactogenicity of vaccine combined against diphtheria, tetanus, pertussis and *haemophylus* type b: clinical validation of product produced totally in Brazil”, with 1000 infants, carried out in the local authority of the Rio of January, in the year of 2006. The axillary temperature was analyzed in the times 3, 6, 12, 24, 48 and 72 hours after the vaccination. The associations were analyzed between the adverse local events and adverse systemic events.

**Results:** The frequency of fever was 53.4 % after the first dose, 39.9 % after the second dose and 31.5 % after the third dose in 24 hours after the vaccination. The frequency of fever was lessening with the application of the doses. There was no standard of association between the adverse local events and systemic adverse events. The medium one of the distribution of the axillary temperature was bigger in the times 6 and 12 hours after the vaccination.

**Conclusions:** The definition of fever and the methodologies used in the clinical studies to check the corporal temperature they are still heterogeneous what makes difficult the comparability between them.

key words: Vaccine DTP/Hib, adverse event, fever.

## LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Gráfico 1: Distribuição do peso ao nascimento (em gramas) segundo tipos de vacinas (BM=1, GSK=2) _____	32
Gráfico 2: Distribuição do peso (em gramas) no momento da inclusão da criança no estudo segundo tipos de vacinas (BM=1, GSK=2) _____	32
Gráfico 3: Distribuição da idade (em dias) na dose 1 segundo tipos de vacinas (BM=1, GSK=2) _____	33
Gráfico 4: Análise descritiva da temperatura axilar (°C) por tempo após primeira dose das vacinas DTP/Hib (BM + GSK) _____	36
Gráfico 5: Análise descritiva da temperatura axilar (°C) por tempo após segunda dose das vacinas DTP/Hib (BM + GSK) _____	37
Gráfico 6: Análise descritiva da temperatura axilar (°C) por tempo após terceira dose das vacinas DTP/Hib (BM + GSK) _____	37
Gráfico 7: Análise descritiva da temperatura axilar (°C) por tempo após primeira dose das vacinas DTP/Hib (BM + GSK) _____	38
Gráfico 8: Análise descritiva da temperatura axilar (°C) por tempo após segunda dose das vacinas DTP/Hib (BM + GSK) _____	38
Gráfico 9: Análise descritiva da temperatura axilar (°C) por tempo após terceira dose das vacinas DTP/Hib (BM + GSK) _____	39
Tabela 1: Frequência de febre por tempo após a primeira dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina _____	33
Tabela 2: Frequência de febre por tempo após a segunda dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina _____	34
Tabela 3: Frequência de febre por tempo após a terceira dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina _____	34
Tabela 4: Frequência de eventos adversos locais solicitados nas 72 horas após a primeira dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina _____	35
Tabela 5: Frequência de eventos adversos locais solicitados nas 72 horas após a segunda dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina _____	35
Tabela 6: Frequência de eventos adversos locais solicitados nas 72 horas após a terceira dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina _____	35
Tabela 7: Frequência de febre nas 72 horas por sexo e doses _____	39

Tabela 8: Frequência de febre, em porcentagem, por dose e tempo _____	38
Tabela 9: Frequência de dados faltantes, em porcentagem, por dose e tempo (%) _____	40
Tabela 10: Associação (razão de chances - OR - e intervalo de 95% de confiança - IC 95%) de febre e dos eventos adversos locais, 24 horas após as doses 1,2 e 3 _____	40
Tabela 11: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos sistêmicos, 24 horas após as doses 1,2 e 3 _____	41
Tabela 12: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos locais, 48 horas após as doses 1,2 e 3 _____	41
Tabela 13: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos sistêmicos, 48 horas após as doses 1,2 e 3 _____	42
Tabela 14: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos locais, 72 horas após as doses 1,2 e 3 _____	42
Tabela 15: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos sistêmicos, 72 horas após as doses 1,2 e 3 _____	43
Quadro 1: Resumo dos dados referentes à metodologia de aferição da temperatura e frequência de febre nos estudos clínicos citados _____	52

**ABREVIATURAS/SIGLAS**

AP	Aderência ao protocolo
BM	Bio-Manguinhos
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CME	Comitê de Monitoramento Externo
CMS	Centro Municipal de Saúde
CRF	Fator de liberação da corticotropina
DTP	Difteria, tétano e coqueluche
DTP <sub>w</sub>	Vacina DTP com componente pertússis de células inteiras
DTPHib1	Vacina tetravalente contra difteria, tétano, coqueluche (pertússis) e <i>Haemophilus influenzae</i> do tipo b em que o componente DTP é produzido no Instituto Butantan e o componente Hib é produzido por GSK
DTPHib2	Vacina tetravalente contra difteria, tétano, coqueluche (pertússis) e <i>Haemophilus influenzae</i> do tipo b em que o componente DTP é produzido no Instituto Butantan e o componente Hib é produzido por Bio-Manguinhos/Fiocruz
DTPHib	Vacina tetravalente contra difteria, tétano, coqueluche (pertússis) e <i>Haemophilus influenzae</i> do tipo b
EAPV	Eventos adversos pós-vacinais
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GEA	Grupo de Execução e Acompanhamento
GSK	GlaxoSmithKline
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> do tipo b
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
OMS	Organização Mundial de Saúde
Pólio	Poliomielite
PNI	Programa Nacional de Imunizações

PRP	Poliribosil-ribitol-fosfato
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
Tetra	Vacina tetravalente DTP/Hib
VAERS	<i>Vaccine Adverse Events Reporting System</i>



# 1 - Introdução

## 1.1 Fisiopatologia da Febre

Febre é definida como uma elevação da temperatura corporal acima do normal. Geralmente é causada por infecção, mas pode estar associada com um número de condições imunológicas, neoplásicas, hereditárias, metabólicas e tóxicas (Marcy et al., 2004). Anorexia, mal-estar, mialgias, cefaléias e outros sintomas sistêmicos com frequência acompanham a febre (Dale, 1996). A febre tem a utilidade de servir como sinal de alerta, e estima-se que 20% a 30% das consultas pediátricas têm a febre como queixa única preponderante (Murahovschi, 2003).

A febre é geralmente causada por infecções virais ou bacterianas, ao contrário da hipertermia que geralmente resulta da dissipação insuficiente de calor frente a uma elevada produção como na prática de atividade física intensa, na exposição solar prolongada ou nos defeitos da termorregulação hipotalâmica (Kohl, 2004).

Existem várias causas para a febre. São denominados pirógenos endógenos todos aqueles agentes capazes de desencadear febre e podem ser divididos em infecciosos: vírus, bactérias, fungos, assim como endotoxinas ou exotoxinas bacterianas, e não infecciosos, tais como: complexos antígeno-anticorpo e outros antígenos resultantes da destruição celular no organismo, onde pode ser observada como exemplo, a reabsorção de hematomas e necroses tumorais (Penna, 1988).

Existem fatores que podem afetar a temperatura corporal e não estão associados a doenças como: atividade, refeição, sexo, idade, hora do dia e umidade e temperatura do ambiente. Desse modo, não se pode falar numa temperatura normal, mas numa faixa normal e em limites superiores da normalidade. (Murahovschi, 2003).

A hipertermia é um termo que designa febre devido a um distúrbio de controle termorregulador: produção excessiva de calor como exercício vigoroso ou como reação a alguns anestésicos, dissipação reduzida como na desidratação, ou perda de regulação secundária à lesão do centro regulatório hipotalâmico (Dale, 1996).

Desde que a temperatura corporal é regulada pelo hipotálamo, o sangue que circula pelo centro termorregulatório do hipotálamo provavelmente reflete a melhor temperatura corporal central. Temperaturas aferidas na artéria pulmonar e na porção superior do esôfago

têm sido consideradas aceitáveis como substitutas da temperatura central. Enquanto esses sítios são vistos como padrão ouro fisiológico para aferição da temperatura corporal, eles são acessíveis somente através de cirurgia ou condições experimentais e são impraticáveis para detectar febre em um setor clínico (Marcy et al., 2004). Além disso, a temperatura corporal varia de acordo com o sítio anatômico, com diferentes níveis para reto, cavidade oral, axila, artéria temporal, membrana timpânica, região umbilical, inguinal e pele em contato com o leito (Marcy et al., 2004). A temperatura axilar normal varia de 36,5° C pela manhã a 37,2° C à tarde; a temperatura bucal é aproximadamente 0,5° C a mais do que a axilar, e a retal 0,8 a 1° C maior que a axilar, ou seja, 37,8° C, podendo atingir até 38,5° C. Assim, pode-se definir febre como a temperatura axilar acima de 37,2° C, ou retal acima de 38° C (Murahovschi, 2003).

As taxas de produção e de perda de calor devem ser delicadamente balanceadas, para manter a temperatura interna do corpo, que é bastante constante (37 a 37,2° C). O ajuste fino é conseguido, em temperaturas ambientais normais, pelo sistema nervoso autônomo, que faz variar o fluxo de sangue e, conseqüentemente, a quantidade de perda de calor na superfície do corpo, enquanto que o ajuste grosseiro é feito quer pela via eferente motora autônoma, quer pela somática, que produzem respectivamente sudorese e tremores (Penna, 1988).

## 1.2 Febre e Citocinas

A desregulação hipotalâmica e a febre são desencadeadas por proteínas liberadas por células do sistema imune. Essa comunicação entre o sistema imune e o sistema nervoso talvez seja o elo “neuroimunoendócrino” mais completamente estudado. Em resposta a estímulos invasivos, inclusive componentes de vários microrganismos, por exemplo, ácido lipoteicóico, lipopolissacarídeos e outros constituintes de terminologia coletiva “pirogênios exógenos”, ou certos agentes químicos, como a anfotericina, células do sistema imune principalmente macrófagos e, em menor grau linfócitos, produzem proteínas que se comportam como “pirógenos exógenos”. Essas proteínas são designadas de “monocinas” e “linfocinas”, respectivamente, e amiúde são denominadas sob o termo mais geral de “citocinas” (Dale, 1996).

Durante a última década, várias citocinas ativas na patogênese da febre foram isoladas e a sua estrutura foi determinada através de clonagem molecular. Até o momento, já foram identificadas 11 proteínas com atividade pirogênica; é provável que existam muitas outras. Embora os fagócitos mononucleares constituam a fonte principal de citocinas pirogênicas, as

mesmas proteínas às vezes podem ser originárias de células não-imunes do tecido neoplásico, no qual pode haver produção e secreção autônoma (Dale, 1996).

As citocinas pirogênicas são proteínas estruturalmente diversas com efeitos bem estabelecidos em hematopoese, inflamação, e regulação do metabolismo celular. Os agentes individuais amiúde possuem ações pleiotrópicas. As citocinas, além de seu envolvimento na mediação da febre, são mediadores da “resposta de fase aguda”, a qual se caracteriza pela produção aumentada de “reagentes de fase aguda” no fígado (fibrinogênio, proteína C-reativa, as proteínas do complemento B, C3, C4, alfa 2 glicoproteína ácida, amilóide sérico A e vários inibidores de proteinase), produção reduzida de albumina e transferrina, hipoferremia, hipertrigliceridemia e outras alterações metabólicas (Dale, 1996).

Supõe-se que as citocinas pirogênicas ligam-se a receptores presentes nas células endoteliais vasculares situadas no interior do hipotálamo. Elas atuam reajustando o centro termorregulador hipotalâmico, provocando uma elevação da temperatura corporal central. Acredita-se que esse reajuste depende, em sua maior parte, das prostaglandinas (PGE 2 e, talvez PGF 2 alfa). Produtos de tromboxanos e lipoxigenase também podem afetar o ponto de ajuste. As citocinas também podem interagir diretamente com tecidos nervosos, havendo evidências sugerindo que a liberação do fator de liberação da corticotropina (CRF) possa desencadear a termogênese em resposta a pelo menos uma citocina (interleucina-1 beta ou IL - 1 beta) (Dale, 1996).

Embora nenhuma citocina seja isoladamente capaz de provocar febre de magnitude equivalente àquela provocada por endotoxinas, é provável que a produção combinada de várias citocinas seja suficiente para explicar a maioria das febres. A febre ocorre em resposta a qualquer estímulo que induza os macrófagos a liberarem interleucina 1 e 6 e provavelmente fator de necrose tumoral, que funcionam como pirógenos endógenos (Dale, 1996).

### **1.3 Sítios para Aferição da Temperatura Corporal**

Existem diversos sítios para aferição da temperatura corporal, como: axila, pele, sublingual, reto e timpânico. Estes sítios estão definidos abaixo.

#### **1.3.1 Axila**

Esse sítio de aferição da febre é seguro, de fácil acesso e razoavelmente confortável, porém requer supervisão durante a aferição e requer mais tempo que a região do reto e a

região sublingual. Além disso, a temperatura na axila é mais sujeita a interferências que comprometem sua acurácia. No início da febre, quando ocorre vasoconstrição periférica intensa, a temperatura da pele pode ser fria mesmo quando a temperatura central aumenta. Em um estudo de revisão sistemática com o objetivo de comparar a temperatura axilar e a retal, o resultado obtido foi que a média da temperatura axilar foi sempre mais baixa em relação a média da temperatura retal (Craig, 2000).

### **1.3.2 Pele**

É utilizado na pele um dispositivo plástico termofototrópico feito de cristal líquido para aplicação na testa. A substância utilizada muda de cor a medida que a temperatura aumenta. É um termômetro de uso fácil, seguro, confortável e oferece rápidos resultados. A estimativa da temperatura corporal através da pele é limitada ao início da febre porque a temperatura da pele não é elevada e pode estar decrescendo devido à vasoconstrição (Radhi e Barry, 2006).

### **1.3.3 Sublingual**

Geralmente utilizado em crianças maiores que cinco anos de idade. É menos afetado pela temperatura do ambiente e é mais acurado que o sítio da axila. É de fácil acesso. As desvantagens da aferição sublingual incluem a cooperação da criança e por isso não deve ser usado em crianças menores de cinco anos, com deficiência de desenvolvimento, em coma ou intubada. Banhos quentes, exercícios, líquidos quentes e frios e respiração bucal influenciam os resultados. Pode ocorrer laceração oral e infecção cruzada boca a boca (Radhi e Barry, 2006).

### **1.3.4 Reto**

A temperatura retal tem sido vista como um método padrão ouro para medida da temperatura corporal. Este sítio não é influenciado pela temperatura ambiental e não existe limite de idade para seu uso. As desvantagens do seu uso estão no perigo para crianças pequenas e por ser traumatizante, para crianças maiores. O procedimento de aferição pode causar desconforto e doloroso para pacientes com infecção ou irritação perirretal. O sítio não é higiênico e por isso não deve ser utilizado em pacientes neutropênicos ou com outro grau de

imunodeficiência. Pode ocorrer perfuração retal com seu uso incorreto (Radhi e Barry, 2006). Jean-Mary e colaboradores demonstraram em um estudo que o termômetro timpânico e axilar têm acurácia similar comparados com o termômetro retal em crianças afebris de três a trinta e seis meses de idade, mas têm menos sucesso em avaliar a febre em crianças, especialmente naquelas com mais de doze meses de idade. Com o termômetro retal utilizado como padrão ouro, medidas timpânicas foram consideradas ligeiramente menos acuradas e axilares ainda menos a medida que a idade e a temperatura aumentavam.

### 1.3.5 Timpânico

Sob condições normais, 60% do total de perda de calor do nosso corpo ocorre através da radiação na forma de raios infravermelhos, uma forma de energia eletromagnética. Esta perda de calor é aumentada durante a febre. Como a membrana timpânica recebe o fluxo sanguíneo da artéria carótida, sua temperatura pode refletir a temperatura do hipotálamo. A técnica do termômetro timpânico é rápida, fácil, sem risco de infecção cruzada e não é influenciada pela temperatura do ambiente. Nos Estados Unidos, 65% dos pediatras e 64% das famílias utilizam o termômetro auricular infravermelho (Radhi e Barry, 2006).

A principal razão por esse tipo de termômetro não ter se tornado o padrão ouro para aferição da temperatura corporal é devido a dados obtidos de alguns estudos em relação a inaccurácias principalmente em crianças abaixo de três anos de idade (Radhi e Barry, 2006).

Através de um estudo prospectivo, observacional, realizado em 51 crianças doentes em estado crítico, foi avaliada a média de três aferições de temperaturas timpânicas com o termômetro infravermelho e foi comparada simultaneamente com a medida do transmissor do cateter da cavidade direita do coração e com o termômetro de mercúrio utilizado no reto. O resultado foi uma acurácia de 100% de temperatura retal entre os grupos, porém a temperatura medida com o termômetro timpânico infravermelho produziu aferições que tiveram menor acurácia e reprodutibilidade (American College of Chest Physicians, 1999).

A diferença entre a temperatura retal e a temperatura verificada com o termômetro timpânico em um estudo, evidenciou uma média de diferença de  $0,7 \pm 1,1^\circ \text{F}$ . O erro de medição da temperatura timpânica entre as leituras baixas bem como a média da variação da temperatura timpânica e retal é pequeno. A diferença entre a temperatura retal e a da membrana timpânica foi de pelo menos  $0,5^\circ \text{F}$  em 70% dos pacientes,  $1,0^\circ \text{F}$  em 41%,  $2,0^\circ \text{F}$  em 12%, e  $3,0^\circ \text{F}$  em 3% (Brennan e Falk., 1995).

## **1.4 Métodos de Aferição da Temperatura Corporal**

### **1.4.1 Instrumentos**

O instrumento ideal para a aferição da temperatura deve, com precisão, refletir a temperatura corporal central em todos os grupos etários, ser conveniente, fácil e confortável para ser usado pelo paciente e pelo aferidor, sem causar embaraço. Deve dar resultados rápidos, não causar infecção cruzada, não ser influenciado pela temperatura do ambiente, ser seguro e ser custo-efetivo (Whybrew, 1998). No caso de termômetros, mesmo os novos, devem ser calibrados (Craig, 2000).

### **1.4.2 Sensação Tátil**

A simples palpação foi usada durante anos para aferição da temperatura corporal. Mesmo nos dias de hoje, com instrumentos disponíveis, a sensação tátil ainda é muito utilizada, para referir febre ou como sinal para indicar a medição com termômetro. Nesse mesmo estudo, membros da equipe médica utilizaram o método da palpação como triagem para a avaliação da febre em um grupo de crianças, tiveram predição em apenas 42% dos casos. Por outro lado, quando as mães dessas crianças utilizaram o método da palpação, a correta predição foi em mais de 80% dos casos. Sendo assim, a palpação pelas mães foi mais sensível do que a realizada pela equipe médica (The Brighton Collaboration Working Group, 2004).

Um recente estudo na África investigou a habilidade de estudantes de medicina e mães em usarem a palpação para determinar se 1090 crianças tinham febre. Eles concluíram que a palpação superestimou a incidência de febre e uma criança que parece quente, precisa ter sua temperatura corporal aferida antes da confirmação da febre (Whybrew, 1998).

## **1.5 Categorização da Febre**

Uma das utilizações da categorização da febre foi auxiliar na investigação diagnóstica e na conduta médica. Embora o nível de temperatura indicativo de febre tenha sido definido em 1868, permanecem obscuros os seguintes pontos: qual o papel da febre como uma reação fisiológica a substâncias injetadas? Como melhor medir a temperatura corporal e comparar

medidas de locais diferentes do corpo? E como interpretar dados de febre derivados de estudo de segurança de vacina ou vigilância de segurança de imunização?(Kohl, 2004).

Na literatura médica em geral, e nos estudos clínicos com vacinas, as diferenças nos métodos de detecção de febre têm sido por vezes desconsideradas, limitando a análise deste dado clínico de grande relevância.

Um grupo de estudiosos no assunto recentemente revisou a literatura com o objetivo de gerar condutas adequadas no tratamento de crianças com febre aguda. Em crianças menores de dois a três meses, um determinado nível de temperatura retal pode significar o desenvolvimento de sepse, necessário para investigação com culturas de sangue e urina, punção lombar e geralmente internação. Em crianças maiores, a avaliação de febre moderada é ditada predominantemente pelos sinais clínicos. Contudo, aumentam os riscos de complicações sérias em crianças com febre alta (39° C ou mais 102° F ou mais) ou mais do que 40° C (mais do que 104° F). Nesses casos, determinadas ações são sugeridas como: cultura de sangue e urina, radiografia de tórax, antipirético, antibiótico e seguimento contínuo (Brennan e Falk., 1995).

A febre pode ser categorizada em baixa, 37,5° C a 38,5° C, moderada, 38,5° C a 39,5° C ou alta, acima de 39,5°C. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considerada febre alta a temperatura corporal maior ou igual a 39,5° C (Aires e Aires, 2001). Outra nomenclatura das variações térmicas do organismo aferidas através do sítio axilar:

Normotermia -----	36,0 ° C a 37° C
Hipotermia -----	Abaixo de 36,0 ° C
Temperaturas subfebris-----	37,0 ° C a 37,5 ° C
Febre baixa -----	37,5°C a 38,5° C
Febre Moderada -----	38,5° C a 39,5° C
Febre Alta -----	39,5° C a 40,5° C
Febre muito alta (hiperpirexia) -----	Acima de 40,5° C

A definição do ponto de corte para febre ainda é assunto de discussão em grupos de pesquisa. *The Brighton Collaboration Working Group* (2004) descreveu nove pontos de corte diferentes para febre em 120 estudos de segurança de vacina. Enquanto a tendência geral é observar a temperatura nos diferentes sítios de aferição (temperatura oral tende a ser menor do que a retal e maior do que a axilar). A relação entre as temperaturas verificadas em diferentes sítios tem sido considerada inconsistente. Não existe fórmula matemática confiável que permita predizer

a temperatura num sítio anatômico, a partir da temperatura verificada em outro sítio. Além disso, nenhum sítio anatômico para aferição da febre tem demonstrado ser superior a outro (Marcy et al, 2004).

A existência de inúmeras variáveis e incertezas que afetam tanto a definição quanto a determinação da temperatura normal e elevada, tem levado alguns grupos a estudarem esse assunto. *The Brighton Collaboration Fever Working Group* (2004) têm trabalhado para estabelecer protocolos úteis e práticos de metodologia da aferição da temperatura, de análise e apresentação dos dados das medidas de temperaturas dos estudos clínicos, vigilância de eventos adversos e estudos epidemiológicos retrospectivos de segurança da vacina.

## **1.6 Vacinas e Eventos Adversos**

As vacinas, atualmente em uso, estão entre os produtos biológicos mais seguros, eficazes e com custo-efetividade mais favorável para uso em seres humanos. Porém, é sabido que eventos adversos podem ocorrer após a sua aplicação.

Evento adverso pós-vacinal é definido como qualquer manifestação clínica em indivíduo que recebeu a vacina e que não necessariamente tem uma relação causal com a mesma. Pode ser um sinal ou sintoma desfavorável, incluindo um achado laboratorial anormal, ou doença, associado temporalmente ao uso da vacina, mas não necessariamente causado pela mesma. Os eventos adversos pós-vacinais (EAPV) podem ser causados diretamente pela aplicação das vacinas, como por exemplo, um abscesso no local da injeção, ou podem ser desencadeados pelas vacinas em indivíduos com determinados fatores predisponentes (convulsões febris), ou podem ser eventos independentes, apenas temporalmente associados à vacinação, como intercorrências infecciosas. Em qualquer um dos casos, se considera que estes eventos devam ser notificados tão logo sejam diagnosticados e reconhecidos como potencialmente associados à vacinação, para que sejam adotadas medidas imediatas, tanto coletivas, de saúde pública, quanto individuais, como orientações para vacinações subsequentes. Assim, em julho de 2005, foi publicada a Portaria nº 33 da Secretaria de Vigilância em Saúde e em fevereiro de 2006 a portaria número 5, introduzindo os EAPV na lista dos agravos de notificação compulsória (Ministério da Saúde, 2008).

Mesmo nos casos em que os riscos de complicações graves são conhecidos, a recomendação das vacinas do calendário nacional de imunizações se justifica, pela frequência baixa e muito menor de eventos adversos graves do que os riscos das doenças contra as quais elas protegem. Há evidências de que é necessário um grande cuidado ao contra-indicar as



vacinas apenas em virtude dos eventos adversos vacinais, pois o indivíduo não imunizado está sujeito a adoecer, além de representar um risco para a comunidade (Ministério da Saúde, 2008).

Apesar da febre não ser, em geral, um evento adverso grave, pode estar associada a quadros que levam à busca de atendimento médico, inclusive emergências, como por exemplo, a convulsão febril. Por isso, a febre deve ser notificada na investigação de casos que tenham apresentado temperatura axilar igual ou superior a 39.0° C (Ministério da Saúde, 2008).

A febre além de ser um evento adverso pós-vacinal, também pode ser causa de outro evento adverso relevante, a convulsão febril, quadro clínico que preocupa os pais. As convulsões febris são comuns e geralmente benignas, ocorrendo em 2% a 5% da população. Ocorrem entre os seis meses a cinco anos de idade, estão associadas a febre ou a variações bruscas de temperatura. Não existe correlação com infecções intracranianas ou qualquer outra causa definida que seja relacionada, de forma específica, ao sistema nervoso central. Algumas crianças apresentam apenas um episódio de convulsão febril durante toda a infância; naquelas com menos de um ano de idade, por exemplo, a recorrência acontece em aproximadamente 50% dos casos dos (Pires, 2000).

O sistema passivo de vigilância para eventos adversos pós-vacinais nos Estados Unidos, conhecido como Sistema de Notificação de Eventos Adversos Pós Vacinais, ou VAERS, verificou que a febre é o evento mais, freqüentemente, informado como grave ou não grave na faixa etária de menores de 18 e maiores de 65 anos (Kohl et al., 2004).

### **1.7 Febre como Evento Adverso Pós-Imunização**

A febre ou qualquer outro evento adverso que ocorre após administração de vacina com componentes inativados ou vivos pode estar temporalmente associada, mas não necessariamente é o resultado da administração da vacina. Esse conceito é reconhecido pelo *The Brighton Collaboration Working Group* (2004) e deve ser enfatizado aos pais, pacientes, profissionais de saúde e outros profissionais envolvidos com segurança de vacinas (Marcy et al., 2004).

### **1.8 Vacina tetravalente**

A vacina contra difteria, tétano e coqueluche (DTP) passou a ser distribuída ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) pelo Instituto Butantan desde 1992, e em larga escala desde 1996. Em 1999, a vacina contra *Haemophilus influenzae* do tipo b(Hib) foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações do Brasil, sendo administrada no esquema dois, quatro e seis meses de idade, simultaneamente à vacina DTP produzida no Instituto Butantan, mas em injeções separadas. Em 2002, passou-se a administrar as vacinas de forma combinada, misturando-as no momento da aplicação. A viabilidade desse procedimento foi verificada num estudo realizado no Rio de Janeiro, em que se comparou a imunogenicidade e segurança da vacina DTP (Butantan) combinada com a vacina Hib produzida por GlaxoSmithKline (GSK), com outra vacina em que ambos os componentes eram de GlaxoSmithKline (Clemens et al., 2003). Os resultados da introdução da vacina DTP e posteriormente das vacinas Hib e DTP/Hib com o componente DTP produzido no Instituto Butantan foram notáveis, para o controle de todas as doenças contidas nas vacinas.

### **1.9 Eventos adversos associados à vacina DTP de célula inteira e Hib**

As reações sistêmicas mais comuns da vacina DTP/Hib são: febre maior ou igual a 38°C e irritabilidade que ocorrem em aproximadamente 50% das doses aplicadas. Temperatura maior ou igual a 40,5°C ocorre em 0,3% das crianças vacinadas (Cody et al 1981; Baraff et al 1989). Outras reações sistêmicas mais leves incluem: sonolência, perda do apetite e vômito, cujas frequências aproximadas são, respectivamente, 33%, 20% e 7 % das doses aplicadas. O choro persistente inconsolável, com duração maior ou igual a três horas, ocorre mais raramente, em 1% das doses aplicadas e normalmente está associado à dor. O choro persistente é definido como um choro ininterrupto e contínuo. O choro persistente e estridente é definido como um choro de características não usuais, geralmente descrito pelos pais como um grito alto (Cody et al., 1981). No estudo do Cody e colaboradores, 1981, a vacina DTP foi comparada com a DT e alguns eventos adversos foram mais frequentes após a DTP em comparação com a DT. O componente pertussis da vacina DTP é a causa principal para a maior frequência de eventos adversos encontrada após a vacina DTP (Cody et al., 1981).

## 1.10 Justificativa

A justificativa deste trabalho de dissertação foi propor uma avaliação das medições da temperatura corporal e definição de febre a partir de um estudo clínico realizado com a vacina DTP/Hib. Esta vacina é geralmente considerada a mais reatogênica entre as vacinas do calendário básico de imunizações, e a febre é um dos EAPV mais importantes pela frequência com que é notificado e pela repercussão que pode ter na família do lactente.

Para que um sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinais seja eficaz, é essencial que a definição de caso adotada para o evento adverso de interesse tenha a máxima reprodutibilidade e validade. O uso de uma definição de caso de baixa acurácia pode resultar em conclusões errôneas a respeito de um determinado evento adverso, com conseqüente repercussão sobre as políticas de vacinação e adoção de medidas equivocadas, tanto no nível coletivo quanto no nível individual.

### **3 - Objetivos**

Medir a frequência e magnitude das reações febris após vacinação DTP/Hib em lactentes.

Avaliar a relação da variação da temperatura axilar com outros desfechos de interesse verificados no estudo da vacina tetravalente.

Avaliar as implicações da técnica de aferição da temperatura na vigilância de eventos adversos pós-vacinais.

Analisar diferenças na metodologia de medida de temperatura corporal no contraste com outros trabalhos.

## **4 – Materiais e métodos**

### **4.1 Desenho do Estudo**

O desenho do estudo proposto nesta dissertação é de corte transversal, utilizando dados de um ensaio clínico com a vacina tetravalente (DTP/Hib) realizado por Bio-Manguinhos/Fiocruz no ano de 2006. No estudo aqui apresentado foi feita uma análise aprofundada das temperaturas axilares e febre verificadas no estudo da vacina tetravalente.

O estudo da vacina tetravalente não foi concebido e delineado para responder às questões propostas nesta dissertação. Mesmo assim, os dados disponíveis podem gerar informações valiosas para análise dos problemas de mensuração e classificação e suas implicações clínicas.

O estudo da vacina tetravalente foi um ensaio clínico randomizado e duplo cego, comparando três lotes comerciais consecutivos de vacina produzida totalmente no Brasil, em escala de produção comercial (DTP/Hib2), e uma vacina de referência - DTP/Hib1 - (componente DTP produzido pelo Instituto Butantan, e componente Hib produzido por GSK e formulado em Bio-Manguinhos). Teve como objetivo principal verificar se a vacina Hib produzida em Bio-Manguinhos/Fiocruz apresentava imunogenicidade e segurança adequadas, para substituir a vacina Hib produzida por GSK. Participaram do estudo 1000 lactentes, de 42 dias a 6 meses de idade selecionados entre a clientela de 5 centros municipais de saúde do Rio de Janeiro. No estudo da vacina tetravalente foram observadas evidências de que as vacinas dos dois produtores (Bio-Manguinhos e GSK) não são diferentes. Na dissertação proposta, a análise da temperatura axilar e febre foram realizadas com as vacinas dos dois produtores juntas visto que não foram observadas diferenças entre as vacinas (Bio-Manguinhos e GSK).

### **4.2 População do Estudo**

Os participantes do estudo foram os lactentes que participaram do estudo da vacina tetravalente. Foram lactentes de dois a seis meses de idade que preencheram os critérios de inclusão.

### **Critério de inclusão**

Os critérios de inclusão do estudo da vacina tetravalente foram definidos com o objetivo de incluir crianças saudáveis, com a faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde para receber a vacina DTP/Hib.

- Lactentes do sexo masculino ou feminino, com idade maior ou igual a 42 dias e menor que 3 meses no momento da 1ª dose.
- Lactentes saudáveis, sem problemas de saúde detectados pela história clínica, e encaminhados e aceitos para vacinação no posto de saúde de acordo com a rotina habitual.
- Peso ao nascimento  $\geq 2500\text{g}$ .
- Concordância do responsável com a participação da criança no estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo mesmo.
- Disponibilidade dos pais/responsáveis para comparecimento ao mesmo Posto de Saúde nas doses subsequentes da vacina e 30 dias após a terceira dose.

### **Critérios de não-inclusão**

Alguns critérios de não-inclusão foram definidos com o objetivo de não expor crianças a maiores eventos adversos.

- Vacinação anterior contra coqueluche, difteria, tétano ou *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib).
- Uso, nos 14 dias que antecedem a 1ª dose das vacinas em estudo, de qualquer vacina, exceto Pólio oral, Bacilo Calmette-Guérin (BCG), Hepatite B, ou outra que seja incluída na rotina dos serviços de saúde.
- Administração planejada para 14 dias antes e 30 dias após cada dose das vacinas em estudo de qualquer vacina, exceto Pólio oral, BCG, Hepatite B, Febre Amarela, ou outra que seja incluída na rotina dos serviços de saúde.

- Uso de medicamentos ou vacinas que pudessem interferir com o estudo de imunogenicidade, 30 dias antes da 1ª dose das vacinas em estudo ou sua administração planejada para o período do estudo.
- Uso de drogas imunossupressoras desde o nascimento, incluindo corticoesteróides em dose equivalente a maior do que 1 mg/kg de prednisona durante 14 dias ou mais (o uso de corticoesteróides tópicos não é um critério de exclusão).
- Recebimento de imunoglobulinas e/ou derivados do sangue desde o nascimento ou sua administração planejada para durante o período do estudo.
- História anterior de coqueluche, difteria, tétano ou doença invasiva por Hib.
- Qualquer evidência ou suspeita de imunossupressão, incluindo a infecção ou exposição ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).
- História familiar de imunodeficiência hereditária ou congênita.
- História pessoal de doenças neurológicas ou convulsões.
- Defeitos congênitos graves.
- Doença aguda no momento da inclusão no estudo, exceto infecção leve do trato respiratório superior (afebril ou com temperatura axilar < 37,5 °C).
- Impedimentos à adesão aos procedimentos previstos no protocolo.

Nos contatos 1, 2, 3 e 4 do estudo da tetravalente foram verificadas as situações listadas abaixo. A ocorrência de qualquer uma delas não requereu necessariamente a eliminação do sujeito do estudo, mas levou à sua eliminação da análise “de aderência ao protocolo”.

- Administração de qualquer vacina exceto Pólio oral, BCG, Hepatite B, Febre Amarela ou outra que seja da rotina dos serviços de saúde, 14 dias antes e 30 dias após cada dose das vacinas em estudo.
- Uso de medicamentos ou vacinas que possam interferir com os estudos de imunogenicidade.
- Uso, durante o estudo, de drogas imunossupressoras, incluindo corticoesteróides em doses equivalente a > 1 mg/kg/dia de prednisona, durante 14 dias ou mais (o uso de corticoesteróides tópicos não é um critério de eliminação).
- Recebimento de imunoglobulinas e/ou derivados do sangue durante o período do estudo.
- Ocorrência de doença que possa provocar imunossupressão.
- Eventos adversos após dose anterior que constituam contra-indicações a nova dose.

### **4.3 Procedimentos do Estudo da Vacina Tetravalente**

- Intervenção: três doses das vacinas em estudo (DTP/Hib1 e DTP/Hib2) aos 2, 4 e 6 meses de idade, aproximadamente.
- Coleta de sangue para avaliação dos níveis de anticorpos para os antígenos vacinais antes da 1ª dose, no momento da 3ª dose e 1 mês após a 3ª dose.
- Acompanhamento dos voluntários para monitoramento de um grupo de eventos adversos locais (dor, rubor, edema) e sistêmicos (febre, irritabilidade, sonolência, anorexia) que ocorram no dia da vacinação e nos 3 dias seguintes (eventos adversos solicitados/ativamente, questionados).
- Acompanhamento de outros eventos adversos durante 1 mês após cada dose das vacinas em estudo (eventos adversos não solicitados/não questionados ativamente).
- Acompanhamento de eventos adversos graves durante todo o período do estudo.

### **4.5 Definição de febre utilizada no estudo proposto**

Para esta dissertação, considerou-se como critério de febre, a temperatura axilar, medida com termômetro de mercúrio, maior ou igual a 37,5° C.

### **4.6 Avaliação de Eventos Adversos no Estudo da Vacina Tetravalente**

#### **4.6.1 Definições**

**Evento adverso** (Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação. Ministério da Saúde, 2008)

Qualquer manifestação clínica em indivíduo que recebeu a vacina e que não necessariamente teve uma relação causal com a mesma. Um evento adverso pode ser um sinal ou sintoma desfavorável (incluindo um achado laboratorial anormal) ou doença, associado



temporalmente ao uso da vacina, mas não necessariamente causado pela mesma. Os eventos adversos devem ser registrados utilizando-se um termo de diagnóstico médico, mas, quando isso não for possível, devem ser registrados os sinais e/ou sintomas observados pelo investigador ou relatados pelo paciente.

### **Evento adverso grave**

Qualquer evento adverso, e que resulte em:

- Hospitalização por mais de 12 horas.
- Disfunção ou incapacidade significativa ou persistente.
- Óbito.
- Risco de vida (quando o indivíduo esteve em risco de evoluir para o óbito durante a ocorrência do evento).
- Qualquer evento médico importante que prejudique o paciente ou necessite de intervenção para evitar a evolução para um dos desfechos acima.

### **Eventos adversos solicitados (ou ativamente questionados)**

Os eventos adversos solicitados incluíram um grupo de eventos adversos locais e sistêmicos cuja presença ou ausência no dia da vacinação (dia 0) e nos 3 dias seguintes (dias 1, 2 e 3) foi registrada diariamente em uma Ficha para Registro de Eventos Adversos. Os eventos adversos solicitados locais incluíram dor, vermelhidão, edema e calor no local de aplicação da vacina DTP/Hib. Os eventos solicitados sistêmicos incluíram febre, sonolência, irritabilidade e perda do apetite.

Na Ficha para Registro de Eventos Adversos foram anotadas diariamente (do dia 0 ao dia 3 após a vacinação) as seguintes informações sobre os eventos adversos solicitados:

- Dor: intensidade
- Vermelhidão: maior diâmetro em milímetros
- Edema: maior diâmetro em milímetros
- Temperatura axilar: maior temperatura axilar no dia, medida com termômetro de mercúrio durante três minutos (febre foi definida como temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ )

- Irritabilidade: intensidade
- Sonolência: intensidade
- Anorexia: intensidade

Durante o pré-teste os profissionais de saúde foram treinados a utilizar corretamente o termômetro de mercúrio, da marca BD Thermofacil. Durante o estudo cada responsável recebeu um termômetro e foi orientado após a vacinação a verificar a temperatura da sua criança 3, 6, 12, 24,48 e 72 horas após a aplicação da vacina. Em seguida, o responsável pela criança anotava as temperaturas obtidas em um diário para anotação de eventos adversos, chamado de “diário do responsável”.

O termômetro de mercúrio deveria ser deixado durante pelo menos 3 minutos, com a criança em um ambiente arejado e com vestimenta adequada para o clima. O responsável verificava a temperatura ao lado do profissional de saúde e se fosse necessária era feita nova orientação sobre a utilização do termômetro.

Os responsáveis levaram para casa os termômetros de mercúrio e o diário para anotação dos eventos adversos. Os responsáveis receberam ligações diárias realizadas pelo profissional visitador nos cinco primeiros dias após cada dose da vacinação. Neste momento eles aproveitavam para checar a presença de algum evento adverso, inclusive, febre. As anotações eram feitas no diário para anotação de eventos adversos do visitador.

Entre 48 a 96 horas e máximo de 120 horas, os responsáveis e a criança vacinada recebiam uma visita domiciliar. Nesta oportunidade, o diário que os responsáveis preenchiam era checado. Caso os responsáveis ainda tivessem dúvidas quanto ao preenchimento do mesmo, como a verificação e anotação da temperatura axilar, novamente eram orientados quanto ao uso correto do termômetro. Os visitadores também carregavam termômetros extras para oferecerem caso o anterior tivesse quebrado. Todas as anotações feitas no diário dos responsáveis eram transcritas para o diário do visitador.

O diário para anotação de eventos adversos era recolhido no dia da consulta médica. O pediatra, lotado no Centro Municipal de Saúde (CMS) e treinado para o estudo, avaliava o preenchimento completo da cartilha, transcrevia para a Ficha de Eventos Adversos as informações anotadas, e completava as informações que faltavam através de questionamento das mães ou responsáveis.

## **4.7 Coleta e Análise dos dados do Estudo Clínico da Vacina Tetravalente**

### **Instrumento de Coletas de Dados**

Foram elaborados os seguintes instrumentos de coleta de dados:

- 1- Ficha de história clínica: questionário estruturado, de itens abertos e fechados, para registro de antecedentes fisiológicos (peso e comprimento ao nascer, idade gestacional, APGAR no 5º minuto, peso atual, e outros) e patológicos (internações hospitalares, tratamento de doenças pregressas e atuais, eventos adversos em vacinações anteriores e outros).[Anexo 1]
- 2- Diário para anotação de eventos adversos. [Anexo 2]
- 3- Ficha de anotação de eventos adversos pós-vacinais. [Anexo 3]
- 4- Ficha de controle das coletas, resultados de exames, vacinações e eliminações. [Anexo 4]

Um Manual Operacional orientou os treinamentos e procedimentos. O trecho referente à observação e registro dos eventos adversos está transcrito no Anexo

### **Fonte dos dados**

Dados secundários do banco de dados gerado pelo estudo clínico da vacina tetravalente.

### **Variáveis do Estudo**

A variável resposta (dependente) foi a presença de febre e as variáveis explanatórias (independentes) foram variáveis demográficas (sexo, idade), relativas ao tempo (diversas anotações dos eventos adversos nos tempos solicitados após cada dose) e aos eventos adversos locais e sistêmicos (vermelhidão, edema, dor, calor, sonolência, irritabilidade e alteração do apetite) e peso ao nascer e peso atual.

### **Categorização das variáveis no banco de dados**

A temperatura axilar foi categorizada em febre, temperatura axilar maior ou igual a 37,5° C, e não febre, temperatura axilar menor que 37,5° C.

Os eventos adversos locais: edema e eritema (vermelhidão) foram categorizados em duas categorias de acordo com a medida anotada pelo responsável no diário de eventos adversos: 0 e 1 (maior que 0 mm)

A dor foi classificada em duas categorias: ausência de dor e presença de dor.

O calor foi classificado em duas categorias: calor no local da aplicação da vacina presente ou ausente.

Os eventos adversos sistêmicos: sono, apetite e irritabilidade foram classificados em duas categorias.

Sono: sono normal e dormindo um pouco mais ou dormindo muito.

Apetite: mamando normalmente, mamando pouco ou não está mamando.

Irritabilidade: normal, irritada ou muito irritada.

## **Análise dos dados**

Foram analisadas variáveis relativas ao tempo (intervalo entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento adverso), demográfica (sexo), e a relação entre as variáveis dos eventos adversos. Foi feita uma análise exploratória univariada da variável temperatura axilar como frequência, média, mínimo e máximo. A variável temperatura axilar foi transformada em variável categórica (presença ou ausência de febre) e foi analisada com outras co-variáveis do banco de dados como: sexo, idade, peso ao nascer, dose da vacina e outros eventos adversos.

Os dados analisados constituem o componente relativo aos eventos adversos pós-vacina DPT/Hib do estudo da vacina tetravalente. A análise descritiva dos dados foi feita segundo a temperatura axilar, pós-vacina tetravalente, apresentada por voluntário e outros eventos adversos pós-vacinais.

Para a análise visando a identificação de outros eventos adversos associados à febre, tomamos como variável dependente aquela que expressa o desfecho, a febre verificada em diversos tempos após cada dose da vacina tetravalente. Outras variáveis nominais foram utilizadas na análise bivariada, de associação, com a febre, como o edema, a vermelhidão, o calor, a dor, a irritabilidade, a alteração do apetite e do sono. Proposta de um modelo de regressão múltipla para a variável febre.

Para isso, o banco de dados foi analisado nos programas SPSS, versão 13 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) e Winpepi (Abramson, 2007).

## **Processamento de dados**

A partir do banco de dados construído no estudo da vacina tetravalente, após revisão dos instrumentos de coletas e checagem das inconsistências, foi elaborado um banco de dados com as variáveis de interesse para a dissertação proposta.

#### **4.8 Considerações Sobre Questões Éticas da Pesquisa**

O estudo da dissertação proposta foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) em 02/07/2008, nº 96/08.

A pesquisa observa as recomendações da Resolução nº 196 de 10/10/96 - Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. O estudo foi realizado com fundamento em análise de dados secundários referentes ao banco de dados do estudo da vacina tetravalente. Nenhuma informação que permita identificar as pessoas incluídas no estudo foi divulgada, de forma a garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos da pesquisa, utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa.

O diretor de Bio-Manguinhos, Dr Akira Homma, autorizou a utilização do banco de dados do estudo da vacina tetravalente na dissertação proposta em 12/06/2008.

## 5- Resultados

Os resultados obtidos nesta dissertação, a partir da análise do banco de dados do estudo da vacina tetravalente, encontrou que dos 1000 lactentes recrutados, 51,9% eram do sexo masculino e 48,1% do sexo feminino. O peso do nascimento variou de 2500 a 5170 gramas com média de 3290,9g e mediana de 3255,00g. O peso no momento de inclusão do estudo variou de 3355 a 7900 gramas com média de 5388,47g e mediana de 5375,00g. Dos 1000 lactentes recrutados no estudo da vacina tetravalente, 13 não concluíram todos os procedimentos do estudo. Na dissertação proposta, os 1000 lactentes foram incluídos na análise do banco de dados porque os 13 que não completaram todos os procedimentos do estudo da tetravalente, não interferiram com os registros de temperatura axilar e outros eventos adversos analisados. Os responsáveis registraram os eventos adversos corretamente em 92% do tempo solicitado, e em caso de febre, em aproximadamente 2/3 deles. Nenhuma criança foi incluída com peso abaixo do percentil 3, curvas do peso para idade, da Caderneta de Saúde da Criança, Ministério da Saúde, nos dois produtores vacinais (Bio-Manguinhos e GSK).

Foram realizadas análises do peso ao nascer, peso atual e idade em dias na dose 1 (gráficos 1, 2 e 3) e análise da febre e dos outros eventos adversos sistêmicos e locais para verificar se as vacinas, Bio-Manguinhos e GSK, eram semelhantes. Sendo semelhantes, a análise da dissertação proposta seria realizada com as duas vacinas em conjunto.

Gráfico 1: Distribuição do peso ao nascimento (em gramas) segundo tipos de vacinas (BM=1, GSK=2).

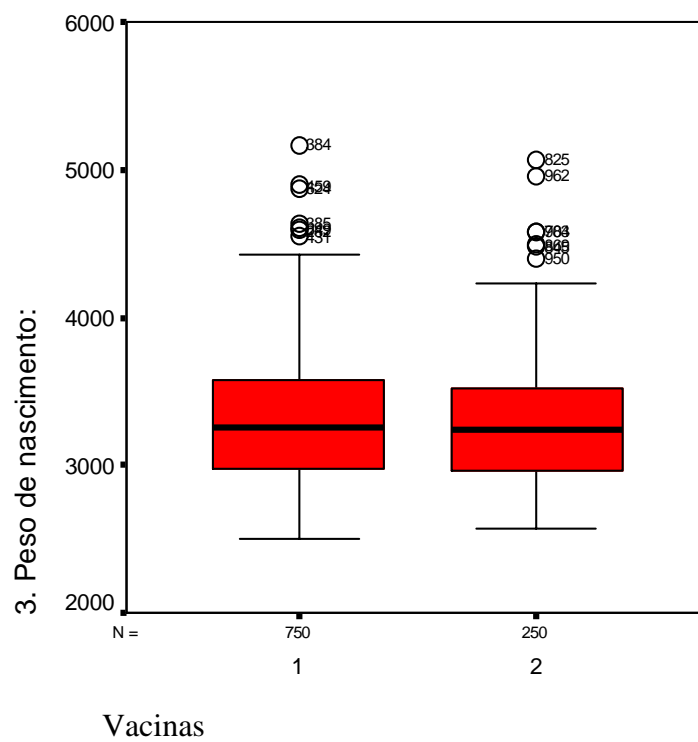


Gráfico 2: Distribuição do peso (em gramas) no momento da inclusão da criança no estudo segundo tipos de vacinas (BM=1, GSK=2)

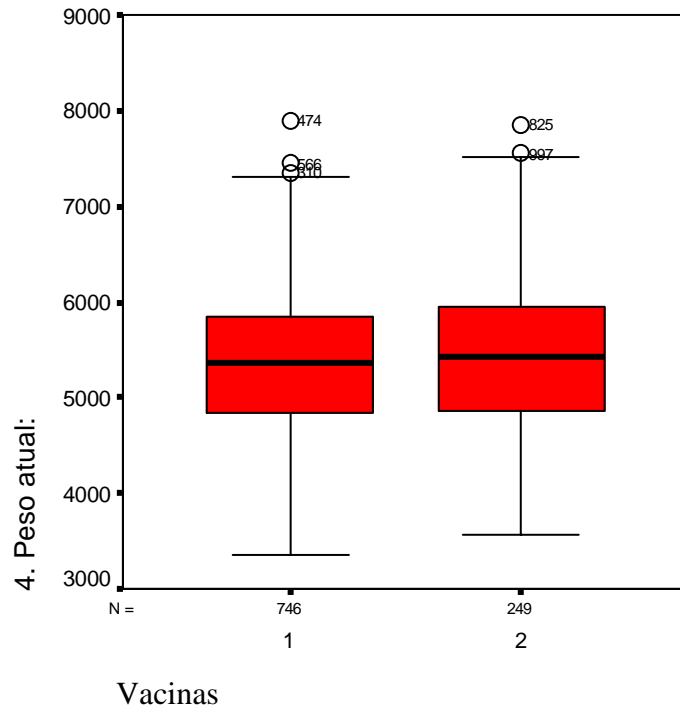
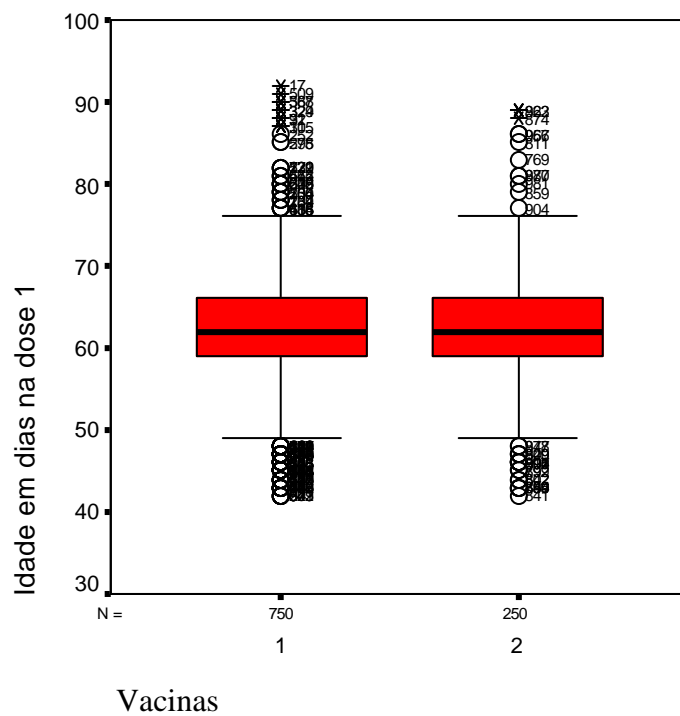


Gráfico 3: Distribuição da idade (em dias) na dose 1 segundo tipos de vacinas (BM=1, GSK=2)



A diferença entre os dois produtores, na frequência de febre por tempo e dose, foram pequenas e sem significância estatística (tabelas 1,2 e 3), com exceção do tempo 3 horas após a dose 1, em que a proporção de lactentes com febre foi duas vezes maior no grupo GSK



( $p < 0,001$ ). Na primeira dose a frequência de febre foi maior após 6 horas da vacinação e 12 horas após as doses 2 e 3.

Tabela 1: Frequência de febre por tempo após a primeira dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina.

Tempo	BM % (N)	GSK % (N)	p valor
3h	9,3 (62)	18 (40)	0,00
6h	38,7 (263)	35,4 (81)	0,38
12h	34,9 (225)	30,1 (66)	0,21
24h	17,6 (109)	15,7 (34)	0,6
48h	1,9 (11)	2,0 (4)	1,0
72h	1,9 (11)	1,1 (2)	0,74

Tabela 2: Frequência de febre por tempo após a segunda dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina.

Tempo	BM % (N)	GSK % (N)	p valor
3h	9,6 (65)	9,4 (21)	1,0
6h	17,3 (117)	20,5 (47)	0,27
12h	26,7 (173)	22,9 (51)	0,28
24h	11,4 (77)	12,8 (29)	0,55
48h	2,8 (18)	6 (2,8)	1,0
72h	2,7 (15)	1,4 (3)	0,42

Tabela 3: Frequência de febre por tempo após a terceira dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina.

Tempo	BM % (N)	GSK % (N)	p valor
3h	9,6 (65)	10,1(23)	0,79
6h	15,2 (104)	15,2(35)	1,0
12h	20,8 (138)	21,6(48)	0,77
24h	8,2 (57)	8,6(20)	0,89
48h	4,2 (28)	3,5(8)	0,84
72h	1,2 (7)	3,1(6)	0,10

As diferenças dos eventos adversos locais e sistêmicos, nas 72 horas, por produtor, foram pequenas e não foram estatisticamente significativas. (tabelas 4, 5 e 6). A dor no local da vacina e a irritabilidade foram os eventos mais frequentes, especialmente após a primeira dose da vacina.

Tabela 4: Frequência de eventos adversos locais e sistêmicos solicitados nas 72 horas após a primeira dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina.

Tempo	BM % (N)	GSK % (N)	p valor
Vermelhidão	31,8 (235)	30,0 (74)	0,63
Edema	31,8 (235)	33,9 (83)	0,58
Dor	85,7 (639)	84,7 (211)	0,75
Calor	27,5 (199)	29,2 (71)	0,52
Alteração	364 (48,7)	48,8 (122)	1,0
Sono			
Alteração	26,5 (198)	26,0 (65)	0,93
Apetite			
Irritabilidade	67,8 (506)	66,8 (167)	0,75

Tabela 5: Frequência de eventos adversos locais e sistêmicos solicitados nas 72 horas após a segunda dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina.

Tempo	BM % (N)	GSK % (N)	p valor
Vermelhidão	28,5 (211)	25,3 (62)	0,36
Edema	26,3 (194)	26,2 (64)	1,0
Dor	74,0 (551)	70,9 (175)	0,36
Calor	30,4 (224)	28,2 (68)	0,57
Alteração	35,1 (261)	30,8 (76)	0,21
Sono			
Alteração	20,4 (152)	14,6 (36)	0,04
Apetite			
Irritabilidade	62,3 (464)	58,3 (144)	0,29

Tabela 6: Frequência de eventos adversos locais e sistêmicos solicitados nas 72 horas após a terceira dose da vacina DTP/Hib e por tipo (produtor) da vacina.

Tempo	BM % (N)	GSK % (N)	p valor
Vermelhidão	26,9 (196)	22,8 (55)	0,23
Edema	23,2 (169)	19,2 (46)	0,21
Dor	62,0 (459)	56,7 (139)	0,15
Calor	29,0 (214)	26,5 (65)	0,46
Alteração Sono	28,2 (209)	27,9 (68)	0,93
Alteração Apetite	17,2 (127)	12,7 (31)	0,10
Irritabilidade	48,0 (355)	47,2 (116)	0,82

Considerando a semelhança no perfil de reatogenicidade e da distribuição de pesos e idade das duas vacinas (GSK e Bio-Manguinhos), as análises de temperatura axilar e dos outros eventos adversos associados, em seguida, foram feitas com os dados conjuntos das duas vacinas.

Na análise do peso ao nascer e da presença de febre, em qualquer tempo nas 72 horas após doses 1, 2 e 3, a mediana do peso não variou de forma significativa entre os sujeitos que apresentaram febre e os que não apresentaram - teste de Mann Whitney dose 1 – p valor 0,854; dose 2- p valor 0,958 e dose 3- p valor 0,842 (gráficos 4,5 e 6).

Gráfico 4: Peso ao nascer, segundo a presença de febre, nas 72 horas após a primeira dose da vacina DTP/Hib.

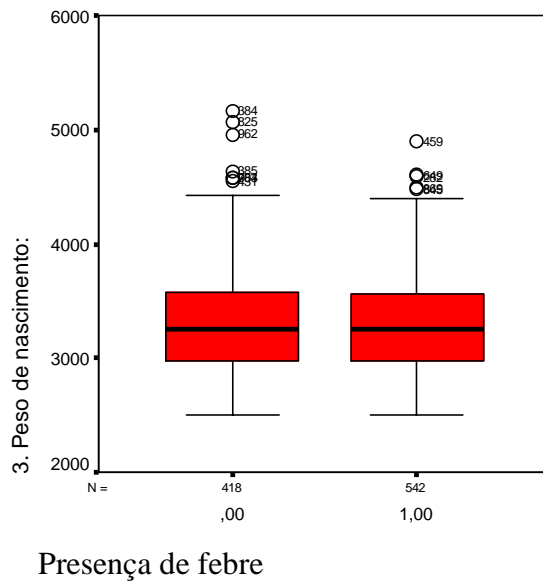


Gráfico 5: Peso ao nascer, segundo a presença de febre, nas 72 horas após a segunda dose da vacina DTP/Hib.

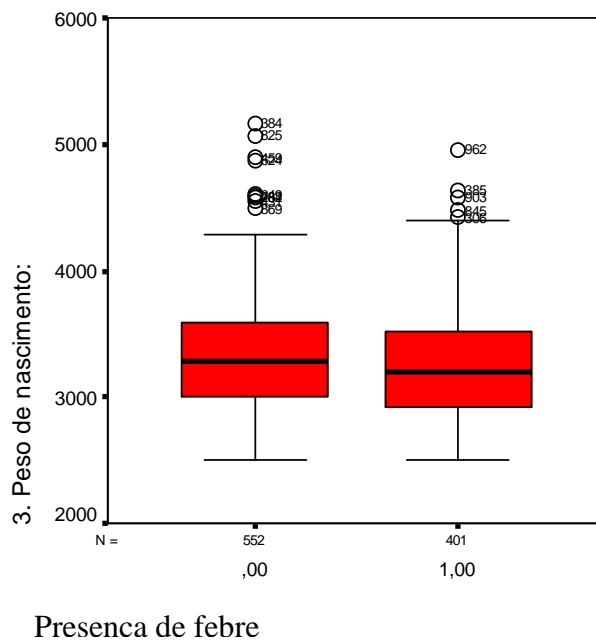
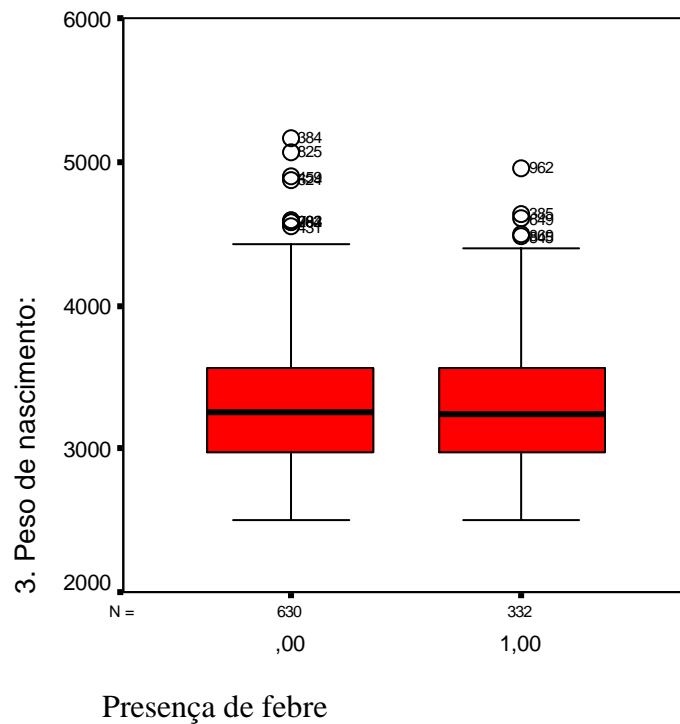


Gráfico 6: Peso ao nascer, segundo a presença de febre, nas 72 horas após a terceira dose da vacina DTP/Hib.



Na análise do peso atual, momento da aplicação da primeira dose da vacina, e da presença de febre, em qualquer tempo nas 72 horas após doses 1, 2 e 3, a mediana do peso não variou de forma significativa entre os sujeitos que apresentaram febre e os que não apresentaram – teste de Mann Whitney dose 1 – p valor 0,659; dose 2- p valor 0,110 e dose 3- p valor 0,352 (gráficos 7,8 e 9).

Gráfico 7: Peso atual, segundo a presença de febre, nas 72 horas após a primeira dose da vacina DTP/Hib.

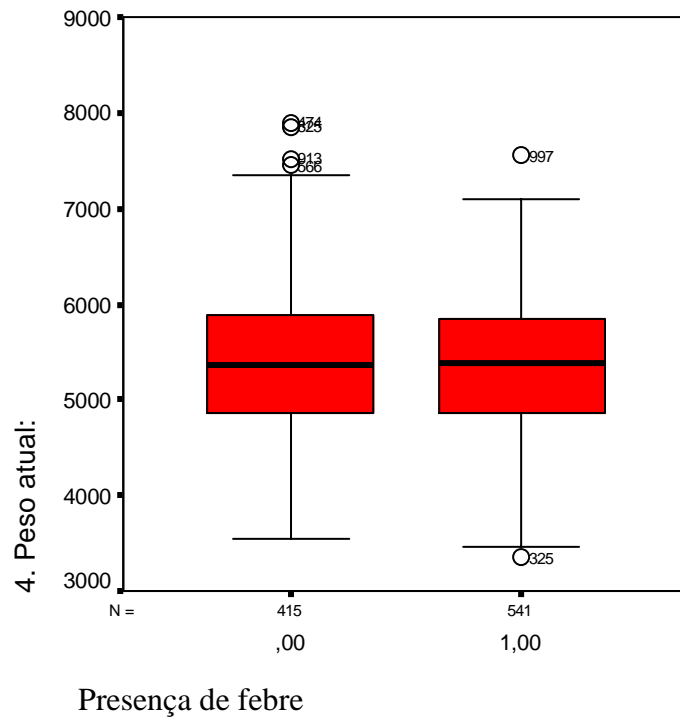


Gráfico 8: Peso atual, segundo a presença de febre, nas 72 horas após a segunda dose da vacina DTP/Hib.

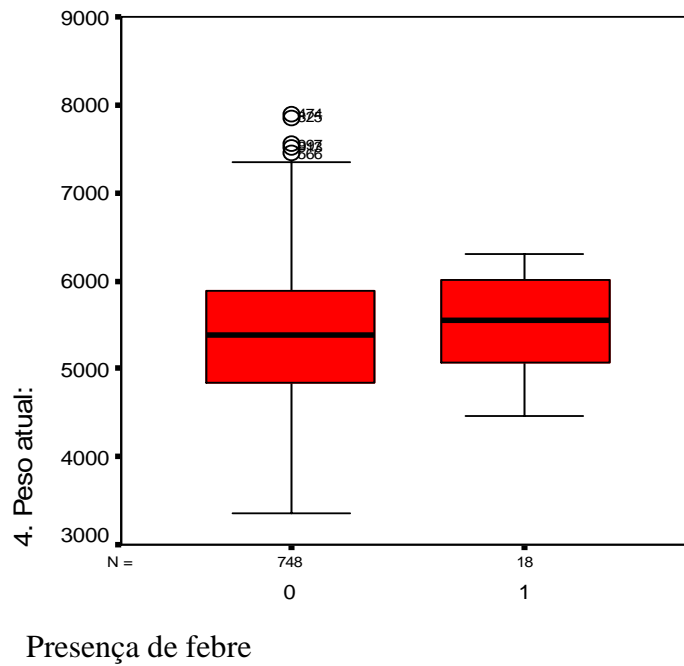
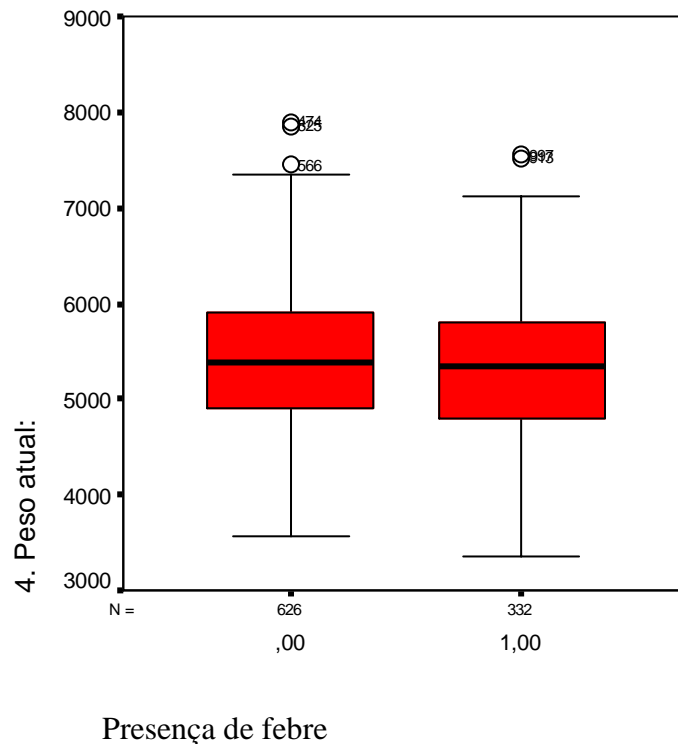


Gráfico 9: Peso atual, segundo a presença de febre, nas 72 horas após a terceira dose da vacina DTP/Hib.



Para um modelo de regressão linear múltipla com a variável febre como dependente e sexo, peso ao nascer e peso atual, variáveis independentes, obtivemos coeficientes sem significância estatística (tabelas 7).

Tabela 7: Coeficientes e p valor da proposta de modelo linear generalizado para febre.

	Sexo	Peso nascimento	Peso atual
Correlação de Pearson	0,11 (0,737)	-0,33 (0,304)	-0,46 (0,151)
P valor dos coeficientes	0,485	0,918	0,398

Na análise da temperatura axilar 24 horas após as doses 1,2 e 3, os dígitos 36, 36,5, 37 e 37,5 tiveram a maior frequência observada (gráficos 10,11 e 12).

Gráfico 10: Distribuição da temperatura axilar 24 horas após a dose 1 (eixo x: temperatura axilar, eixo y: frequência absoluta).

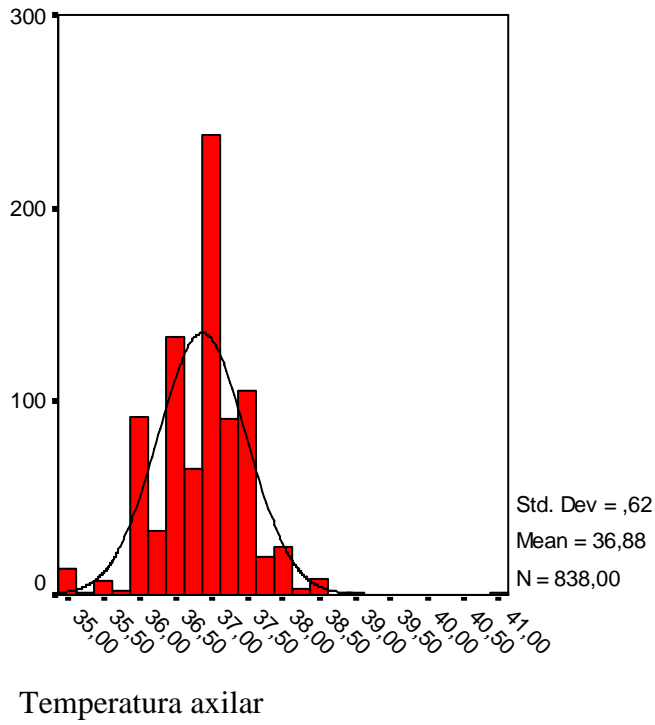


Gráfico 11: Distribuição da temperatura axilar 24 horas após a dose 2 (eixo x: temperatura axilar, eixo y: frequência absoluta).

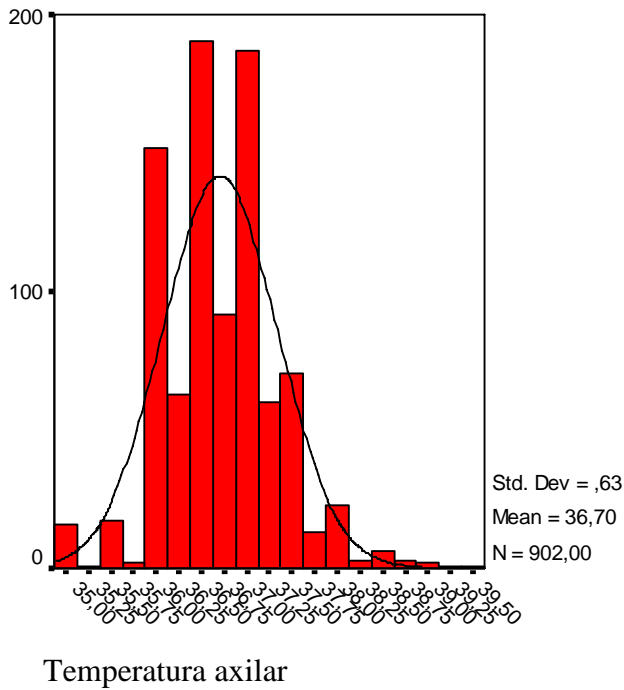
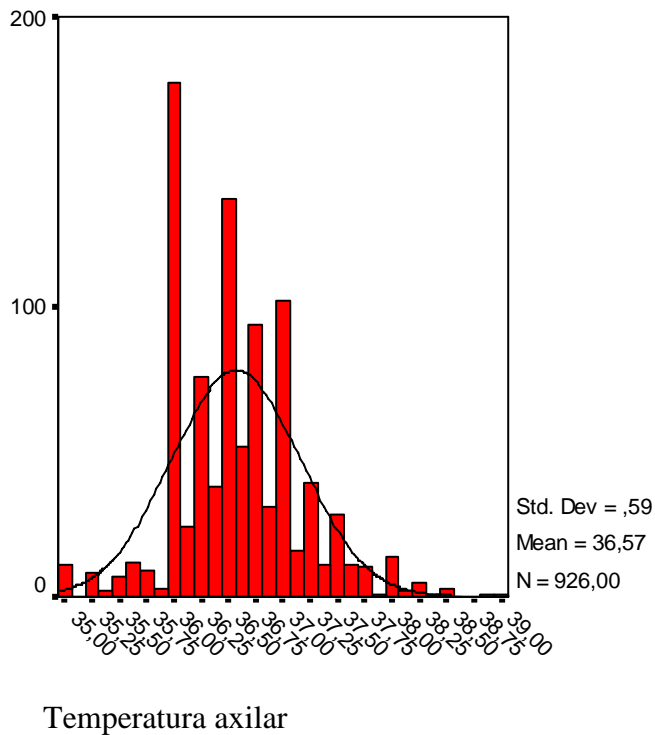




Gráfico 12: Distribuição da temperatura axilar 24 horas após a dose 3 (eixo x: temperatura axilar, eixo y: frequência absoluta).



A mediana e os percentis da temperatura axilar nos tempos estudados apresentaram decréscimo quando analisado o número de doses aplicadas (gráficos 13, 14 e 15).

Gráfico 13: Temperatura axilar (°C) por tempo após primeira dose das vacinas DTP/Hib (BM + GSK).

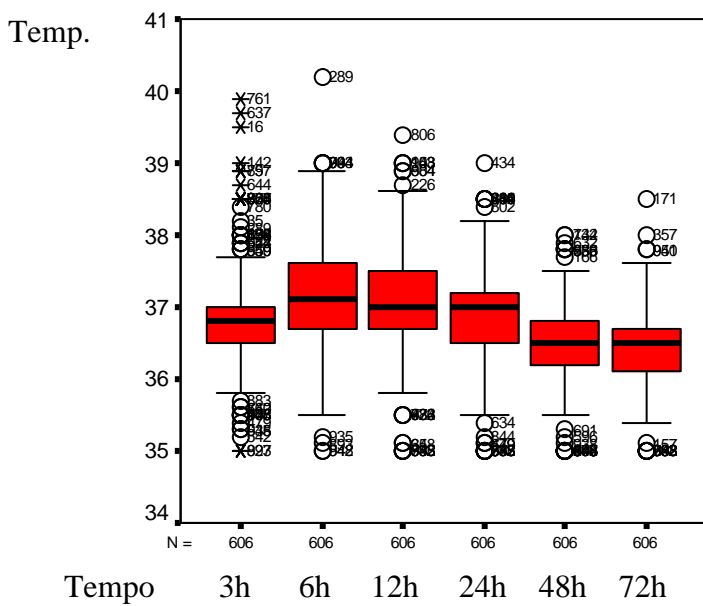


Gráfico 14: Temperatura axilar (°C) por tempo após segunda dose das vacinas DTP/Hib (BM + GSK).

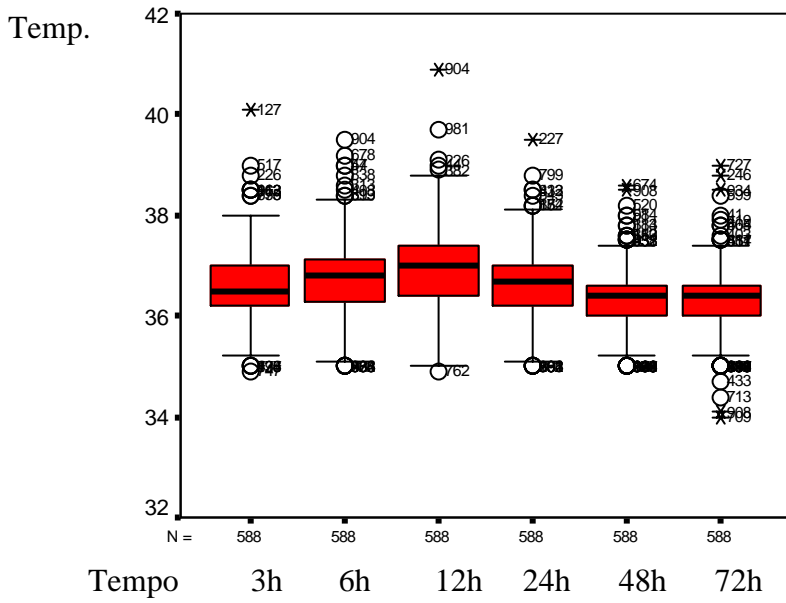
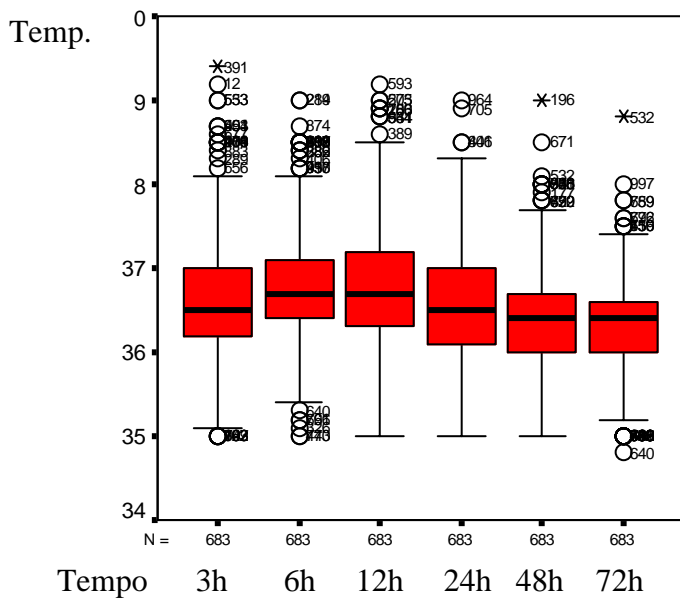


Gráfico 15: Temperatura axilar (°C) por tempo após terceira dose das vacinas DTP/Hib (BM + GSK).



Não houve diferença na frequência de febre quando comparados os sexos nas doses 1, 2 e 3 (tabela 8).

Tabela 8: Frequência de febre nas 72 horas por sexo e doses

Dose	Masculino	Feminino	p valor
	% (N)	% (N)	
1	57,6 (288)	55,2 (254)	0,47
2	43,4 (215)	40,6 (186)	0,39
3	36,4 (181)	32,5 (151)	0,22

No tempo 24 horas após a vacina, houve diminuição da frequência de febre com a aplicação das doses. No tempo 48 horas após a vacina, houve aumento com a aplicação das doses. A proporção de lactentes com febre 72 horas após a vacinação mostrou variação pequena e sem configuração definida entre as doses (tabela 9).

Tabela 9: Frequência de febre, em porcentagem, por dose e tempo.

Dose	24 horas	48 horas	72 horas
1	53,4	1,5	1,2
2	39,9	2,4	1,8
3	31,5	3,6	1,3

A frequência de dados faltantes de temperatura axilar, aumentou com o tempo nas 3 doses. Estes dados podem ser observados na tabela 10.

Tabela 10: Frequência de dados faltantes, temperatura axilar, em porcentagem, por dose e tempo (%)

Dose	24 horas	48 horas	72 horas
1	4,9	20,9	29,0
2	5,0	14,1	23,2
3	4,1	10,7	23,4

As chances de apresentar vermelhidão no local da vacina foram menores nos lactentes em quem foi detectada febre nas primeiras 24 horas após a primeira e a segunda doses da vacina (com significância estatística), e a associação se inverteu na terceira dose (com significância estatística marginal). As chances de edema, dor e calor no local da vacinação nos lactentes que apresentaram febre também foram menores após a primeira dose da vacina e maiores após a segunda e a terceira doses da vacina, porém com significância estatística apenas para a associação de febre com edema na primeira dose, com dor após segunda e terceira doses e com calor após a terceira dose (tabela 11).

Tabela 11: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos locais, 24 horas após as doses 1,2 e 3.

	FEBRE					
	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Vermelhidão	0,67	0,51-0,89	0,70	0,52-0,94	1,33	0,98-1,81
Edema	0,77	0,58-0,74	1,05	0,77-1,42	1,19	0,85-1,66
Dor	0,86	0,60-1,24	1,65	1,22-2,23	1,66	1,25-2,22
Calor	0,81	0,60-1,09	1,22	0,92-1,62	1,45	1,08-1,94

As chances de apresentar sonolência nos lactentes que apresentaram febre foram maiores 24 horas após a primeira e terceira doses, com significância estatística e na segunda dose, não houve associação estatisticamente significativa. As chances de apresentar alteração do apetite foram maiores nos lactentes em que foi detectada febre nas primeiras 24 horas após a segunda e a terceira doses da vacina (com significância estatística). As chances de irritabilidade nos lactentes que apresentaram febre foram aumentando com as doses, com significância estatística (tabela 12)

Tabela 12: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos sistêmicos, 24 horas após as doses 1,2 e 3.

	FEBRE					
	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Sonolência	1,79	1,38-2,32	1,26	0,96-1,66	1,72	1,28-2,31
Alteração do Apetite	1,89	1,39-2,57	2,32	1,65-3,25	2,24	1,57-3,21
Irritabilidade	1,36	1,03-1,78	1,45	1,11-1,89	2,05	1,56-2,70

As chances de apresentar vermelhidão no local da vacina nos lactentes em que foi detectada febre nas 48 horas após a primeira e segunda doses da vacina, não apresentou

associação estaticamente significativa, e a associação se inverteu na terceira doses (com significância estatística). Não houve associação estatisticamente significativa de edema nos lactentes que apresentaram febre após a primeira, segunda e terceira doses da vacina. As chances de apresentar dor no local da vacina nos lactentes que apresentaram febre foram diminuindo com as doses (com significância estatística). As chances de apresentar calor no local da vacina nos lactentes que apresentaram febre foram maiores após a segunda dose (com significância estatística) e não teve associação estatisticamente significativa após a primeira e terceira doses (tabela 13).

Tabela 13: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos locais, 48 horas após as doses 1,2 e 3.

	FEBRE					
	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Vermelhidão	0,44	0,0-3,93	2,34	0,85-6,45	2,65	1,12-6,29
Edema	0,66	0,14-2,9	2,43	0,99-6,00	0,60	0,18-2,00
Dor	3,15	1,058-9,41	2,79	1,13-6,89	2,29	1,05-5,01
Calor	2,05	0,26-16,24	6,33	2,01-19,94	3,22	0,92-11,27

As chances de apresentar sonolência nos lactentes que apresentaram febre foram maiores 48 horas após a primeira dose, e não houve associação estatisticamente significativa após a segunda e terceira doses. As chances de apresentar alteração do apetite foram maiores nos lactentes em que foi detectada febre nas 48 horas após a segunda dose da vacina (com significância estatística) e não houve associação estatisticamente significativa após a primeira e terceira doses. As chances de irritabilidade nos lactentes que apresentaram febre foram diminuindo com as doses, com significância estatística. (tabela 14)

Tabela 14: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos sistêmicos, 48 horas após as doses 1,2 e 3.

	FEBRE					
	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Sonolência	5,11	1,70-15,39	1,63	0,37-7,17	3,01	0,86-10,47
Alteração do Apetite	1,71	0,21-13,43	4,71	1,68-13,21	1,13	0,26-4,90
Irritabilidade	6,70	2,31-19,38	4,25	1,81-9,98	3,06	1,34-6,96

Não houve associação estatisticamente significativa de vermelhidão, edema, dor e calor no local da vacina e febre, nas 72 horas após a primeira, segunda e terceira doses da vacina (tabela 15).

Tabela 15: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos locais, 72 horas após as doses 1,2 e 3.

	FEBRE					
	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Vermelhidão	2,80	0,34-22,99	0,38	0,0-3,32	3,35	0,71-15,82
Edema	0,57	0,072-4,57	0,85	0,19-3,76	1,58	0,34-7,33
Dor	1,41	0,178-11,21	0,78	0,10-6,02	1,35	0,17-10,67
Calor	6,67	0,77-57,33	2,61	0,32-20,82	6,70	0,78-56,95

Não houve associação estatisticamente significativa de sonolência, alteração do apetite e irritabilidade, com febre, 72 horas após as segunda e terceira doses da vacina. Houve associação estatisticamente significativa da alteração do apetite em quem foi detectada febre nas 72 horas após a primeira dose da vacina. A sonolência e irritabilidade não apresentaram associação estatisticamente significativa com a febre após a primeira dose (tabela 16).

Tabela 16: Razão de chances (OR) e Intervalo de Confiança 95% (IC 95%) da análise da associação de febre e dos eventos adversos sistêmicos, 72 horas após as doses 1,2 e 3.

	FEBRE					
	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Sonolência	1,66	0,21-13,28	0,99	0,96-1,16	1,55	0,0-15,48
Alteração do Apetite	9,75	1,95-48,70	0,78	0,96-1,13	1,62	0,0-16,24
Irritabilidade	3,37	0,71-15,93	0,44	0,96-1,06	0,91	0,0-8,62

## 6 - Discussão

A febre depois da administração da vacina DTP/Hib é muito freqüente, principalmente nas primeiras 24 horas (habitualmente entre três e seis horas) após a vacinação. Crianças com febre alta, febre com duração de mais de 24 horas ou febre que se inicia após as primeiras 24 horas da vacinação, devem ser avaliadas cuidadosamente, pela possibilidade de infecção intercorrente não relacionada à vacina. O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado (Ministério da Saúde, 2008).

O estudo da vacina tetravalente (Martins et al., 2008) apresentou de maneira consistente uma curva térmica após a vacina DTP/Hib nos tempos 3,6,12,24,48 e 72 horas após a vacina, em voluntários em que a temperatura foi medida em todos esses tempos. Não foram observadas curvas similares nos outros estudos analisados com a vacina DTP/Hib. Essa curva da temperatura foi um produto importante do estudo da vacina tetravalente, pois possibilita orientação aos pais e responsáveis das crianças vacinadas com relação à febre.

Na análise da temperatura axilar, observamos que as medianas da distribuição da temperatura foram maiores no tempo 6 horas após a dose 1 e 12 horas após a vacinação das doses 2 e 3. Esse achado reforça a observação de que a febre é muito freqüente, principalmente nas primeiras 24 horas (Ministério da Saúde, 2008). Cody e colaboradores (1979) concluíram que a febre é mais provável de ocorrer entre três e seis horas após a vacinação. Essa diferença pode ter ocorrido pelas metodologias utilizadas para verificação e registro da temperatura utilizada nos dois estudos. No estudo de Blumberg e colaboradores (1993) o pico febril ocorreu de 3 a 3 horas e meia após a administração intravenosa de uma endotoxina. A endotoxina bacteriana é classificada como um pirógeno endógeno, sua administração é um dos fatores capaz de desencadear febre. A vacina DTP/Hib contém endotoxinas contra o tétano, a difteria e a coqueluche e elas são umas das causas de eventos adversos pós-vacinais, como a febre (Boletim Epidemiológico, 2000).

Houve diminuição da freqüência de febre nas 24 horas após a vacinação, com as doses. O Ministério da Saúde (2008), não faz referência à diferença de freqüência de febre entre as doses, porém cita que a razão esperada varia de 1:3 ou 1:2. Segundo alguns estudos da literatura, a freqüência de febre diminuiu com as doses aplicadas (Bell et al., 1996 e Clemens et al., 1999). Outros estudos da literatura encontraram um aumento da freqüência de febre com as doses da vacina (Cody et al., 1979, Baraff et al., 1979 e Hoppenbrouwers et al., 1994).



Com relação à frequência de dados faltantes da temperatura axilar, houve um aumento com o tempo e doses, porém não existem evidências de que a falta dos dados tenha sido seletiva. Não houve comprometimento da validade interna do estudo uma vez que a perda não foi seletiva, não houve viés de seleção e o viés de aferição foi sistemático, houve preferência por dígito em todas as doses e tempos de registro da temperatura. Não houve também comprometimento da validade externa, pois as crianças incluídas no estudo são representativas da apresentação média de crianças vacinadas pelo Programa Nacional de Imunizações.

A análise da associação entre os eventos adversos locais e sistêmicos não mostrou configuração ou tendência definida. A razão de chances variou de 0,38 a 9,75 e algumas não foram estatisticamente significativas. Alguns aspectos metodológicos podem explicar esses resultados. Para os eventos adversos mensuráveis como edema e vermelhidão, os responsáveis receberam uma régua. A dificuldade e falta de hábito em manipular uma régua, pode ter dificultado a verificação e anotação das medidas. Para os eventos adversos sistêmicos não mensuráveis, como irritabilidade, alteração do apetite e sonolência, foram solicitadas marcações em opções como: sono normal, dormindo um pouco mais, dormindo muito. A gradação de um evento adverso subjetivo, não mensurável, pode ter sido difícil para a avaliação do responsável, ou mesmo a forma de questionar sobre a intensidade do evento adverso pode ter gerado dúvidas. Para a febre, evento adverso sistêmico mensurável, mesmo com orientação sobre o uso correto do termômetro de vidro com mercúrio, horário marcado para verificação e anotação da temperatura, alguns responsáveis podem ter tido dificuldade na manipulação e uso correto do termômetro e anotação da temperatura. Este viés de aferição e informação, pode levar ao pensamento da preferência sistemática por dígito, no caso 0 e 5, explicando as frequências maiores das temperaturas 36,0, 36,5, 37,0 e 37,5° C da temperatura axilar, em todos os tempos após as 3 doses da vacina. Como febre foi considerada a temperatura axilar maior ou igual a 37,5° C, a frequência de febre pode ter sido influenciada pela preferência pelo dígito 5 porque não existiu um padrão ouro para avaliar a medida da temperatura registrada. No estudo de revisão sistemática, Craig et al., 2000, a falta de concordância das temperaturas entre os ensaios clínicos, pode ter sido causada pela baixa reprodutibilidade em cada sítio de aferição. Em um estudo prospectivo, desenvolvido por Porter (2000), foram avaliados o diagnóstico e tratamento da febre por cuidadores das crianças (pessoas que levavam as crianças à emergência de um hospital). Os participantes foram avaliados quanto a leitura de termômetro de mercúrio na escala Fahrenheit e sobre a correta utilização do termômetro de mercúrio em uma boneca do tamanho de um lactente.

Foram também questionados sobre a temperatura que correspondia a febre e qual temperatura era indicativa de tratamento com antipirético. A proporção de respostas corretas foram tabuladas e comparadas pela idade e nível de educação dos participantes. Oitenta e dois dos 92 cuidadores (89,1%) tinham termômetro em suas casas. Trinta e seis sujeitos (39,1%) foram capazes de verificar a temperatura corretamente, e 28 (30,4%) de verificar a temperatura e ler o termômetro corretamente. Setenta e sete sujeitos (72,8%) descreveram corretamente o tratamento da febre. De um modo geral, 27 sujeitos (29,3%) puderam medir a temperatura, ler o termômetro e tratar a febre corretamente. A diferença de idade e grau de escolaridade entre os cuidadores para medir a temperatura, ler o termômetro e identificar a febre não foi estatisticamente significativa entre aqueles que realizaram corretamente e os que não conseguiram. (Porter et al., 2000)

Segundo o Ministério da Saúde (2008), a febre com temperatura maior ou igual a 39° C deve ser notificada e investigada. Sendo assim, para que se tenham dados confiáveis o diagnóstico e aferição da temperatura corporal devem ser realizados corretamente. Existem diferentes sítios e instrumentos para aferição da temperatura corporal. Além disso, existe uma variedade de definições e categorizações de febre, o que confere a esse evento adverso uma variabilidade na sua frequência entre os diversos estudos, prejudicando a comparabilidade entre eles.

No estudo clínico da vacina tetravalente, a frequência de febre (temperatura axilar maior ou igual a 37,5° C), em qualquer tempo, nas 72 horas após a vacinação, foi de 54,2% após a primeira dose, 40,1% após a segunda dose e 33,2% após a terceira dose. As frequências encontradas são parecidas com as obtidas nos estudos de Baraff et al. (1979), Watemala et al. (1991), Black et al. (1991) e Martins et al. (2004) e diferentes dos estudos de Booy et al. (1992), Begg et al. (1993) e Kaplan et al. (1994), dependendo da metodologia utilizada.

No Quadro 1 foram descritos alguns estudos da vacina DTP e DTP/Hib, com relação à metodologia de verificação da temperatura axilar e frequência de febre. Não foram analisados estudos com a vacina do componente pertussis acelular, por considerar esse componente menos reatogênico.

As diferentes frequências de febre encontradas nos diversos estudos, em parte são explicadas pela metodologia utilizada. O instrumento padrão para a medida da temperatura corpórea é o termômetro clínico de vidro com mercúrio. A literatura internacional, principalmente a americana, adota a temperatura retal, considerada mais precisa para aferir a temperatura interna do organismo. Em nosso meio, o método universalmente aceito e

culturalmente incorporado é a temperatura axilar, que, embora não tão precisa como a retal, satisfaz plenamente para propósitos clínicos (Murahovschi, 2003). O grau em que as imprecisões justificam as diferenças nos resultados dos diversos estudos não pode ser avaliado com os dados disponíveis.

*The Brighton Collaboration Working Group* (2004) reconhecendo as múltiplas variáveis e incertezas que afetam tanto a definição como a determinação da temperatura normal e elevada do corpo, desenvolveu um guia prático que padroniza a coleta, análise e apresentação dos dados de medidas de temperatura em estudos clínicos de pré e pós-registro de produto, vigilância e estudos epidemiológicos retrospectivos de segurança de vacina. Segundo este mesmo grupo, não existe fórmula matemática ideal para prever a temperatura de um sítio anatômico, baseado em outro. A relação das temperaturas corpóreas tomadas em diferentes sítios, tem se mostrado inconsistentes. Além disso, nenhum sítio anatômico tem se mostrado superior a outro. A descrição completa da elevação da temperatura deve incluir: o sítio anatômico, onde temperatura foi aferida; a colocação do termômetro nesse sítio anatômico e a duração da aferição. O instrumento utilizado para a aferição da temperatura deve ser especificado: termômetro de vidro de mercúrio, eletrônico, infravermelho ou termofototrópico de cristal líquido. Somente as medidas com termômetros validados devem ser consideradas (Marcy et al, 2004).

Segundo Murahovschi (2003) existem técnicas para aferição correta da temperatura corporal. Na via retal, o termômetro deve ser introduzido no reto a 5 cm no lactente, e a 7 cm no adolescente, por dois minutos. Na via bucal, o termômetro deve ser colocado sob a língua, com a boca fechada e aguardando-se 3 a 5 minutos para a leitura. Na via axilar, deve-se enxugar a axila (se houver sudorese), colocar o termômetro na axila e manter o braço firmemente apertado no tórax por quatro minutos.

No estudo de Martins e colaboradores (2008), a metodologia de aferição da temperatura corporal foi a utilização do termômetro de vidro, com mercúrio, pela via axilar, e foi considerado febre a temperatura axilar igual ou maior que 37,5° C. Alguns estudos consideraram febre como a temperatura maior ou igual a 38° C (Cody, 1978; Baraff, 1979; Booy, 1992; Begg, 1993; Amir, 1993; Kaplan, 1994; Hoppenbrouwers, 1994; Bell, 1996; Punjabib, 1996). No resultado do estudo de Martins e colaboradores (2004), na frequência de febre, foi considerada a febre de qualquer grau, o estudo de Black e colaboradores (1991) considerou febre a temperatura corporal elevada percebida. O estudo de Clemens e colaboradores (1999) considerou febre a temperatura igual ou maior que 37,5° C como no

estudo de Martins e colaboradores (2008) e Jones e colaboradores(1996) não especificou a temperatura considerada febre.

A implementação do guia *The Brighton Collaboration Working Group* (2004) talvez não seja possível em todos os lugares porque depende de alguns fatores como: recursos, região geográfica, desenho do estudo clínico. No estudo de Hoppenbrouwers e colaboradores (1998) os sítios utilizados foram diferentes em países como Bélgica e Chile. A elevada frequência de eventos adversos locais e sistêmicos, na população chilena participante do estudo, demonstrou a dificuldade em se obter uma vigilância padronizada de eventos adversos em ensaios multicêntricos em diferentes áreas geográficas. As crianças participantes do estudo no Chile recebiam visita domiciliar de uma enfermeira nos três dias seguintes após a vacinação enquanto os responsáveis pelas crianças na Bélgica anotavam os eventos adversos em um diário. A visita da enfermeira pode ter sido uma das causas do aumento da frequência de eventos adversos locais, pois as enfermeiras que faziam as visitas eram as mesmas que aplicavam a vacina.

A coleta dos dados de temperatura corpórea após vacinação, sugerida pelo *The Brighton Collaboration Working Group* (2004), inclui alguns itens, como:

- Estado da saúde pré-imunização bem documentado, inclusive presença ou ausência de temperatura corporal. O estado da saúde pré-imunização foi citado pela maioria dos estudos com lactentes saudáveis. O estudo da vacina DTP/Hib utilizou a verificação da temperatura axilar antes da vacinação e se o lactente estivesse afebril, temperatura axilar menor que 37,5° C, poderia ser incluído no estudo. O estudo de Hoppenbrouwers e colaboradores (1998) determinou também como um critério de inclusão o estado afebril e descreveu que este foi verificado pela temperatura via retal, e se esta fosse menor que 38° C, o lactente poderia ser incluído no estudo.
- Determinação da temperatura corporal por método de sensação tátil não será aceita, ao menos que seja confirmada por termômetro. O estudo de Black e colaboradores (1991) utilizou a febre percebida como metodologia para verificação da presença de febre e a frequência variou de 35,6% a 40,0%, valores próximos ao do estudo da DTP/Hib, Martins e colaboradores (2008), que utilizou o termômetro de mercúrio e a frequência de febre variou de 33,2% a 54,2%. No estudo de Booy e colaboradores (1992) a temperatura axilar foi verificada uma vez ao dia e quando responsável tivesse a sensação de que a criança estivesse “quente”. A frequência de febre foi de

5,6%. Essa frequência baixa, em relação aos outros estudos clínicos analisados e ao estudo da DTP/Hib, pode ser explicada pela verificação da febre solicitada apenas uma vez ao dia e caso a criança “parecesse quente”. Enquanto o estudo de Black (1991) utilizou a febre percebida como metodologia e obteve uma frequência próxima ao do estudo de Martins et al., (2008), o estudo de Booy (1992) obteve uma frequência mais baixa apesar da metodologia parecida com a do Martins et al., (2008). O tamanho da amostra pode ter influenciado esses resultados. O estudo de Martins et al., (2008) teve uma amostra de 1000 lactentes, o de Black (1991) de 10557 lactentes e o de Booy (1992) de 107 lactentes.

- Temperatura em estudos clínicos deve ser verificada sempre que houver a suspeita de febre, mas não menos do que uma aferição na ausência de suspeita de febre. Se a febre for detectada, a temperatura deverá ser verificada no mínimo duas vezes ao dia (manhã e noite) ou até quando duas aferições consecutivas forem menores do que 38° C. No estudo da vacina tetravalente foi solicitada a verificação da temperatura axilar nos tempos 3,6,12,24,48 e 72 horas após a vacinação e quando o responsável suspeitasse de febre. O estudo de Cody (1978) solicitou a verificação da temperatura nos tempos 3,6,24 e 48 horas após a vacinação e a frequência foi de 46,5% para a vacina DTP e 9,3% para a vacina DT. A frequência baixa de febre para a vacina DT em relação aos outros estudos pode ser explicada pela ausência do componente pertussis, considerado um antígeno com elevada reatogenicidade (Plotkin et al., 2008) No estudo de Kaplan (1994) a verificação da temperatura retal foi solicitada no tempo 6, 24, 48 e 72 horas após a vacinação. A frequência de febre variou de 0,0% no tempo 48 horas após, a 26% no tempo 6 horas após a vacinação. No estudo de Martins et al., (2008) a frequência de febre 48 horas após a vacinação variou de 1,5% a 3,6% após as doses 1 e 3 respectivamente. No estudo de Cody (1978) apenas as aferições de temperatura realizadas no mínimo duas vezes foram contabilizadas na frequência de febre.
- Sítio anatômico apropriado e duração da aferição devem ser especificados e anotados em um diário para anotação de eventos adversos. Dos 15 estudos analisados, 6 não especificaram o sítio anatômico utilizado (Cody, 1978; Baraff, 1979; Black, 1991; Jones, 1996; Punjabi, 1996 e Clemens, 1999), 4 utilizaram a via retal (Watemala, 1991; Amir, 1993; Kaplan, 1994 e Hoppenbrouwers, 1994), 3 a via axilar (Booy, 1992; Martins et al, 2004 e Martins et al, 2008), 1 a via retal ou axilar (Begg, 1993) e 1 a testa (Bell, 1996). A frequência de febre nos estudos que

utilizaram a via retal variou de 0,0% a 55,0%. Dos que utilizaram a via axilar, a frequência de febre variou de 3,0% a 54,0%, dos que não especificaram a via utilizada a frequência de febre variou de 9,3% a 58,0%. No estudo que utilizou a testa como via, a frequência de febre variou de 24,0% na terceira dose e 53,0% na primeira dose. No estudo de Martins et al (2008), a via utilizada foi a axilar e a frequência de febre variou de 31,5% na terceira dose e 53,4% na primeira dose. Apesar do termômetro de cristal líquido ativado de superfície, utilizado no estudo de Bell (1996), na testa, não ter sido utilizado em nenhum outro estudo analisado, a frequência de febre encontrada foi parecida com a do estudo de Martins e colaboradores (2008). A maioria dos estudos utilizou o diário para anotação de eventos adversos pós-vacinação. Apenas 3 estudos realizaram entrevistas por telefone e/ou visita domiciliar (Cody, 1978, Black, 1991; Martins et al, 2004). No estudo de Baraff (1979) não houve relato da metodologia de verificação dos eventos adversos. A frequência de febre variou entre os 15 estudos, com diferentes metodologias em relação à verificação da temperatura corpórea, de 0,0% a 58%.

- Duração da vigilância da febre. Nos 15 estudos analisados, em 11 estudos foi solicitado aos responsáveis que verificassem a temperatura corporal durante 3 dias após a vacinação (Cody, 1978; Amir, 1993; Kaplan, 1994 e Hoppenbrouwers, 1994; Bell, 1996; Watemberg, 1991; Booy, 1992; Black, 1991; Martins et al, 2004 e Martins et al, 2008; Clemens, 1999), 3 estudos solicitaram durante 7 dias após a vacinação (Jones, 1996; Punjabi, 1996 e Begg, 1993) e 1 estudo durante 2 dias após a vacinação (Baraff, 1979). Os estudos que solicitaram a verificação da temperatura axilar por menos tempo, dois dias, ou os estudos que solicitaram a verificação da temperatura por mais tempo, sete dias, não tiveram diferença significativa entre eles com relação à frequência de febre.
- Para todos os casos e/ou participantes, como apropriado, as seguintes informações devem ser registradas: temperatura, método de aferição (via e instrumento), data e hora da imunização, pessoa que verificou a temperatura (responsável pela criança, paciente, médico) dentre outras. A temperatura considerada como febre variou entre os estudos de 37,5° C a 38,3° C. Dos 15 estudos analisados, 10 estudos consideraram febre a temperatura corporal maior ou igual a 38° C (Cody, 1978; Baraff, 1979; Watemberg, 1991; Booy, 1992; Begg, 1993; Amir, 1993; Kaplan, 1994; Hoppenbrouwers, 1994; Bell, 1996 e Punjabi, 1996). Um estudo considerou febre percebida (Black, 1991). Um estudo não referiu o nível de temperatura

considerado como febre (Jones, 1996). Dois estudos consideraram febre a temperatura corporal (axilar) maior ou igual a 37,5° C (Clemens, 1999 e Martins et al., 2008). Segundo o Ministério da Saúde (2008), a febre com temperatura axilar maior ou igual a 39° C nas primeiras 48 horas deve ser notificada. Dos 15 estudos analisados, apenas 5 não informaram a frequência de febre para temperaturas maiores ou iguais a 39° C (Jones, 1996; Bell, 1996, Punjabi, 1996; Kaplan, 1994 e Booy, 1992). Dois estudos informaram a frequência de febre para temperaturas maiores ou maiores ou iguais a 38,9° C e não 39° C (Watemala, 1991 e Black, 1991). As temperaturas mais elevadas variaram nos 15 estudos de 0,0% (Begg, 1993) a 20,0% (Baraff, 1979). Outras informações também são relevantes nos estudos com vacinas. Por exemplo, o estudo de Baraff (1979) comparou as reações adversas da vacina DTP com relação ao produtor, sítio da injeção, reações prévias e doses. Houve diferença das reações adversas entre os sítios de injeção estudados. Dos lactentes que receberam a vacina na região médio-anterior da coxa, 47,3% apresentaram febre maior ou igual a 38° C, dos vacinados na região látero-superior da coxa, 52,6% apresentaram febre e nas nádegas, 40,4% apresentaram febre ( $p < 0,0001$ ).

- Outras informações, mas não essenciais: condições climáticas, idade gestacional e peso ao nascer. No estudo de Martins et al., (2008), um dos critérios de inclusão era ter peso ao nascer maior ou igual a 2500 gramas. Neste estudo a idade gestacional não foi utilizada como critério de inclusão. Alguns estudos consideraram a idade gestacional maior ou igual a 37 semanas de gestação como critério de inclusão (Watemala et al, 1991; Amir et al, 1997; Bell et al, 1996 e Hoppenbrouwers et al, 1998).
- A via, o instrumento de aferição, o método, duração da aferição e hora do dia, devem ter consistência dentro e entre os grupos, se aplicável. No estudo de Begg e colaboradores (1993) o grupo que tomou a vacina DTP em seringa separada do componente Hib, não foi incluído pelos autores na análise da febre porque o termômetro utilizado por esse grupo foi de um produtor e calibração diferentes dos outros grupos. O estudo da tetravalente utilizou termômetros de vidro com mercúrio, único modelo e produto, para todos os participantes do estudo.

O guia *The Brighton Collaboration Working Group* (2004) sugere um padrão de análise dos dados de febre para permitir a comparabilidade dos dados. Outras informações

adicionais podem ser requeridas dependendo do estudo em questão. O guia ainda sugere que os dados sejam apresentados na forma de fração, com numerador e denominador, além de porcentagem com relação aos dados faltantes. Os estudos podem referir como foram analisados. Nos estudos devem ser evitados termos na análise como: febre alta, moderada, significativa; qualquer publicação dos dados de febre após vacinação deve incluir com detalhes a descrição da metodologia utilizada para coleta de dados e análise e é essencial que sejam especificados outros aspectos, como: o desenho do estudo, a estratégia de vigilância dos dados, o perfil do estudo (indicando o seguimento dos voluntários, incluindo exclusões durante o estudo para indicar o tamanho e natureza dos grupos de estudos sob investigação), grupo de comparação, se usado na análise e se o dia da vacinação é considerado dia zero ou dia um.



Quadro 1: Resumo dos dados referentes à metodologia de aferição da temperatura e frequência de febre nos estudos clínicos citados.

	Cody N=15752 e 784	Baraff N=772	Waternberg N= 112	Black N=10557	Booy N=107	Begg N=339
País	Estados Unidos	Estados Unidos	Israel	Estados Unidos	Reino Unido	Reino Unido
Ano	1978	1979	1991	1991	1992	1993
Vacina	DTP e DT	DTP	DTP/Hib	DTP/Hib	DTP/Hib	DTP/Hib
Metodologia	Visita domiciliar, telefonema, e quest.(24-74 horas)	48 horas- sem relato da metodologia	Diário EA – 3 dias Temp. 2vezes/dia	Entrevista por telefone 48-72h	Diário EA – 3 dias Temp. diariam. e se sensação de quente.	Diário EA – 7 dias Temp. 2vezes/dia
Termômetro	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Não especificado*1
Via (local de aferição)	Não especificada	Não especificada	Retal	Não especificada	Axilar	Axilar ou Retal
Freq.da temp. $\geq 37,5^{\circ} C$	Febre $\geq 38^{\circ} C$ – 46,5% e 9,3%	Febre $\geq 38^{\circ} C$ – 29,7% - 58,0%	Febre $> 38,3^{\circ} C$ - 43,0% - 55,0%	Febre percebida - 35,6 % – 40,0%	Febre $\geq 38^{\circ} C$ – 5,6%	Febre $\geq 38^{\circ} C$ – 3,0% - 24,0%
Freq. da temp. $\geq 39^{\circ} C$	6,1% e 0,7%	7,5% - 20,0%	Febre $> 38,9^{\circ} C$ – 6,0% - 18,0%	Febre $\geq 38,9^{\circ} C$ – 1,5% - 2,7%		0,0% - 1,0%

	Amir N=262	Kaplan N=306	Hoppenbrouwers N=537	Bell N=146
País	Israel	Estados Unidos	Bélgica e Chile	Reino Unido
Ano	1993	1994	1994	1996
Vacina	DTP/Hib	DTP/Hib	DTP/Hib	DTP/Hib
Metodologia	Diário EA – 3 dias. Temp. 2 vezes/dia. Anotar a mais elevada.	Diário EA – 6, 24, 48 e 72 horas.	Diário EA – 3 dias	Diário EA – 3 dias Temp. 2vezes/dia
Termômetro	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Cristal líquido ativado de superfície
Via (local de aferição)	Retal	Retal	Retal	Testa
Freq. da temp. $\geq 37,5^{\circ} \text{C}$	Febre $> 38^{\circ} \text{C}$ -13,0%- 35,0%	Febre $\geq 38^{\circ} \text{C}$ – 0,0% - 26,0%	Febre $> 38^{\circ} \text{C}$ - 13,3 % – 36,8%	Febre $\geq 38^{\circ} \text{C}$ 1ª dose – 53,0% 2ª dose – 41,0% 3ª dose – 24,0%
Freq. da temp. $\geq 39^{\circ} \text{C}$	3,0%-10%		1ª dose – 3,5% 2ª dose – 3,7% 3ª dose – 6,8%	

	Jones N=230	Punjabi N=1048	Clemens N= 108	Martins N=21064	Martins N=1000
País	Reino Unido	Indonésia	Brasil	Brasil	Brasil
Ano	1996	1996	1999	2004	2006
Vacina	DTP/Hib	DTP/Hib	DTP/Hib	DTP/Hib	DTP/Hib
Metodologia	Diário EA – 7 dias	Diário EA -7 dias Temp. diariamente	Diário EA – 3 dias	Entrevista no PS, casa ou telefone de 3- 5 dias após.	Diário EA – 3 dias (3, 6, 12, 24, 48 e 72 horas)
Termômetro	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Termômetro de mercúrio	Termômetro de mercúrio
Via (local de aferição)	Não especificada	Não especificada	Não especificada	Axilar	Axilar
Freq. da temp. $\geq 37,5^{\circ} \text{C}$	24,2%*2	Febre $\geq 38^{\circ} \text{C}$ – 11,0% - 56,7%	39% e 45% por grupo	Febre de qualquer grau – 35,4%	1ª dose – 54,2%, 2ª – 40,1%, 3ª 33,2%.
Freq. da temp. $\geq 39^{\circ} \text{C}$			1,0% e 4,0% por grupo	2,1%	1ª dose – 0,9%, 2ª dose -0,9% e 3ª dose 0,6%.

\*1 O grupo que recebeu a DTP e Hib separadas, não foi incluído na análise da temperatura pelos autores porque foi utilizado um termômetro de outro fabricante e com diferente calibração.

\*2 Não foi descrito no estudo o valor da temperatura considerada febre.

## 7 - Conclusões

1. Não houve padrão de associação aparente entre a febre e os eventos adversos locais e sistêmicos.
2. A metodologia de aferição da temperatura corpórea deve ser informada nos estudos clínicos para fins de comparabilidade entre eles.
3. Houve grande variação da frequência de febre entre os estudos clínicos analisados e os resultados dessa dissertação. O guia *The Brighton Collaboration Working Group* (2004) para verificação da temperatura corpórea, análise e registro de presença de febre pode ser útil para orientar os estudos clínicos com vacinas.
4. A preferência por alguns dígitos verificada neste estudo pode interferir na frequência de febre. O Ministério da Saúde, 2008, preconiza a notificação da febre maior ou igual a 39° C. A preferência pela decimal zero, por exemplo, pode induzir um aumento da frequência de notificações de febre de 39° C.
5. As diferenças metodológicas da medida de temperatura axilar servem como alerta para a interpretação dos dados de febre informada, como evento adverso notificado ao sistema de vigilância de eventos adversos pós-imunização.

## 9 - Referências bibliográficas

Active Immunization. In: Report of Committee on Infectious Diseases. 27<sup>a</sup>ed. 2006, p.39.

Aires R, Aires S. Febre. In: Terapêutica em Pediatria. 1<sup>a</sup> ed. Atheneu. 2001, cap.1, p.3.

American College of Chest Physicians. Accuracy of an Infrared Tympanic Thermometer. Chest 1999; p.115:1002-5.

Amir J, Melamed R, Bader J, Ethevenaux C, Fritzell B, Cartier JR, Arminjon F, Dagan R. Immunogenicity and safety of a liquid combination of DT-PRP-T vs lyophilized PRP-T reconstituted with DTP. Vaccine. 1997, vol. 15, n° 2 p.149-154.

Baraff L, Cody CL, Cherry JD. DTO-associated reactions: An analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, and dose. Pediatrics. 1984, vol. 73, n° 1, p.31-36.

Bell F, Martin A, Blondeau C, Thornton C, Chaplais J, Fim A. Combined diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b vaccine for primary immunization. 1998, vol 75, p.298-303.

Begg NT, Miller E, Fairley CK, Chapel HM, Griffiths H, et al. Antibody responses and symptoms after DTP and either tetanus or diphtheria *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine given for primary immunisation by separate or mixed injection. Vaccine. 1995, vol. 13, n° 16, p.1547-1550.

Bergeson OS, Steinfeld HJ. How dependable is palpation as screening method for fever. Clinical Pediatrics 1974; 13, p.350-1.

Black SB, Shinefield HR, Ray P, Lewis EM, Fireman B, Hiatt R. Safety of combined oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) and whole cell diphtheria-tetanus- toxoids-pertussis vaccine in infancy. Pediatrics Infectious Diseases. 1993, 12, p.981-985.

Blumberg DA, Lewis K, Mink CM, Christenson PD, Chatfield P, Cherry JD. Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. Pediatrics. 1993, 91 (6), p.1158-65.

Boletim Epidemiológico – Equipe de Controle Epidemiológico – Coordenadora Geral de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. 2000, ano II, vol.07.

Booy R, Taylor SA, Dobson SRM, Issacs D, Sleight G, Aitken S, et al. Immunogenicity and safety of PRP-T conjugate vaccine given according to the British accelerated immunization schedule. Archives of Disease in Childhood. 1992, vol. 67, p.475-478

Brennan D, Falk JL. Reliability of Infrared Tympanic Thermometry in the Detection of Rectal Fever in Children. *Annals of Emergency Medicine*, 1995, 25 (1), p.21-30.

Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of Immunizations. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). *Vaccines*. 4<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Saunders, 2004, p.1563-65.

Clemens SA, Azevedo T, Homma A. Feasibility study of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) Brazilian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2, 4, and 6 months of age. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2003; 36 (3), p.321-330.

Clough A. Palpation for fever. *SAMJ Forum* 2007, 97:nº 9.

Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; 68 (5), p.650-660.

Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review.

Dale DC. O Paciente Febril. In: Cecil, *Tratado de Medicina Interna*, 20ª ed. Volume 2. Guanabara Koogan, 1996, p.1692.

Hoppenbrouwers K, Lagos R, Swennen C, Ethevenaux C, Knops J., et al. Safety and immunogenicity of an *Haemophilus influenzae* type b - Tetanus toxoid conjugate (PRP-T) and diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) combination vaccine administered in a dual-chamber syringe to infants in Belgium and Chile. 1998, vol. 16, nº 9/10, p.921-927.

Jean-Mary MB, Dicanzio J, Shaw J, Bernstein HH. Limited accuracy and reliability of infrared axillary and aural thermometers in a pediatric outpatient population. *The journal of Pediatrics*, 2002, 141(5), p.671-6.

Jones IG, Tyrrell H, Hill A, Horobin JM, Taylor B. Randomised controlled trial of combined diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis vaccine administered in the same syringe and separately with *Haemophilus influenzae* type b vaccine at two, three and four months of age. *Vaccine*. 1998, vol. 16, nº 1, p.109-113.

Kaplan SL, Lauer BA, Ward MA, Wiedermann BL, Boyer KM, Dukes CM, et al. Immunogenicity and safety of *Haemophilus influenzae* type b - tetanus protein conjugate vaccine alone or mixed with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infants. *The journal of Pediatrics*. 1994, vol. 124, nº 2, p. 323-327.

Kohl SK, Marcy M, Blum M et al. Fever after Immunization: Current Concepts and Improved Future Scientific Understanding. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39, p.389-94.

Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação. Ministério da Saúde, 2008.

Marcy SM, Kohl KS, Dagan R, Nalin D, Blum M., et al. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation, *Vaccine* 2004; 22, p.551-6.

Martins PM, Camacho LAB, Marcovistz R, Noronha TG, Maia MLS, et al. Immunogenicity, reactogenicity and consistency of production of brazilian combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2008, vol. 103, nº7, p.711-718.

Martins R, Camacho LAB, Lemos MCF, Noronha TG, Carvalho MHC, Greffe N. et al.,. Incidence of hypotonic-hyporesponsive episodes associated to the combined DTP / Hib vaccine used in Brazilian National Immunizations Program. *Jornal de Pediatria*. 2004, vol. 83, nº 6, p.523-528.

Murahovschi J. Fever in pediatric office practice. *Jornal de pediatria*. 2003, vol. 79; Supl1, p. S55-S64.

Penna HAO. Febre. In: *Pediatria em Consultório*.1ª ed. Sarvier.1988, p.223.

Pérez I, Penarand MTL. Conducta de los padres frente a la fiere en la ciudad de Sucre. *Revista Sociedad Boliviana Pediatría*, 2003, 42(3), p.192-3.

Pernetta C. Febre. In: *Semiologia Pediátrica*. 5ª ed. Guanabara.1990, p.34.

Pires L. Convulsões. In: *Práticas Pediátricas*.1ª ed. Atheneu. 2000, p.241.

Porter RS, Wenger F. Diagnosis and Treatment of Pediatric Fever by Caretakers. *The Journal of Emergency Medicine*, 2000; 19(1), p.1-4.

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Common reactions. *Vaccines - Expert Consult* 5ª ed. 2008, p.486.

Punjabi N, Richie EL, Simanjuntak CH, Harjanto SJ, Wangsasaputra F, et al. Immunogenicity and safety of for different doses of *Haemophilus influenzae* type b- tetanus toxoid conjugate vaccine, combined with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP-Hib), in Indonesian infants. *Vaccine*. 2006, vol. 24, p. 1776-1785.

Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Archives of Disease in Childhood* 2006; 91, p.351-6.

Relatório conclusivo Vacina Tetravalente. Estudo de imunogenicidade e reatogenicidade de vacina combinada contra difteria, tétano, pertussis e hemófilo b: validação clínica de produto totalmente produzido no Brasil. 2007

Silvestrini WS. Febre. In: *Infectologia Pediátrica*.2ª ed. Atheneu.1999, p.16.

The Brighton Collaboration Working Group. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* (2004) 22, 551-556.

Watemberg N, Dagan R, Arbelli Y, Belmaker I, Morag A, Hessel L, et al. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b -tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tatanus-pertussis vaccine in young infants. *Pediatrics Infect Dis J*. 1991, vol.10, p.758-761.



Whybrew K, Murray M, Morley C. Diagnosing fever by touch. BMJ 1998; p.317-321.

World Health Organization. Fever. Acessado em 08/01/2009. Disponível em: <http://www.who.org>.

## 10 - ANEXOS

### Anexo 1: Ficha de história clínica

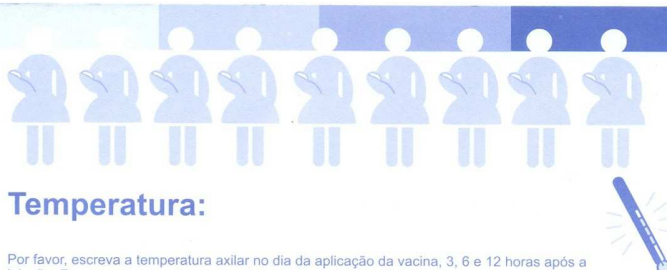
Instituição (nome): \_\_\_\_\_

Número de identificação na pesquisa \_\_\_\_\_

1. Nome \_\_\_\_\_
2. Nome do pai \_\_\_\_\_
3. Nome da mãe \_\_\_\_\_
4. Sexo ( ) masc ( ) fem
5. Data de nascimento \_\_/\_\_/\_\_
6. Idade \_\_\_\_\_ meses
7. Endereço \_\_\_\_\_
8. Bairro \_\_\_\_\_
9. Município \_\_\_\_\_
10. Telefone(s) p/ contato \_\_\_\_\_ ramal \_\_\_\_\_
11. Local de trabalho do pai ou mãe \_\_\_\_\_
12. A criança goza de boa saúde? ( ) sim ( ) não  
explique \_\_\_\_\_ CID10 \_\_\_\_\_
13. A criança já teve convulsões? ( ) sim ( ) não
14. A criança tem alguma doença neurológica? ( ) sim ( ) não
15. A criança tem alguma doença crônica? ( ) sim ( ) não
16. Se sim, qual(is)? \_\_\_\_\_ CID10 \_\_\_\_\_
17. Há quanto tempo tem o diagnóstico? \_\_\_\_\_ meses
18. Faz tratamento? ( ) sim ( ) não
19. Se sim, qual? \_\_\_\_\_
20. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ meses
21. Já recebeu imunoglobulinas e/ou produtos sangüíneos desde o nascimento?  
h ( ) sim ( ) não
22. Já recebeu vacina DTP ou contra *Haemophilus*? ( ) sim ( ) não
23. Já teve coqueluche? ( ) sim ( ) não
24. Já teve difteria? ( ) sim ( ) não
25. Já teve tétano? ( ) sim ( ) não
26. Já teve infecção por *Haemophilus*? ( ) sim ( ) não
27. A criança está com boa saúde? ( ) sim ( ) não  
Explique \_\_\_\_\_





Data e nome do entrevistador Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## Anexo 2: Diário para Anotação dos Eventos Adversos







**Temperatura:**

Por favor, escreva a temperatura axilar no dia da aplicação da vacina, 3, 6 e 12 horas após a injeção. Escreva a temperatura axilar 1 dia, 2 dias e 3 dias depois da injeção no horário marcado. Se perceber que a criança está com febre, anote a hora e a temperatura.

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Continua depois do dia 3?	Que dia desapareceu a febre?	Consultou o médico?
___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___		___/___/___	
Hora: ___h___ ___h___ ___h___	Hora: ___h___ ___h___	Hora: ___h___ ___h___		( ) não   ( ) sim		( ) não   ( ) sim

**Sono:**

Marque com um X o que aconteceu com o seu filho após a vacina:

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Continua depois do dia 3?	Que dia desapareceu a sonolência	Consultou o médico?
___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___		___/___/___	
( ) Sono normal ( ) Dormindo um pouco mais ( ) Dormindo muito	( ) Sono normal ( ) Dormindo um pouco mais ( ) Dormindo muito	( ) Sono normal ( ) Dormindo um pouco mais ( ) Dormindo muito	( ) Sono normal ( ) Dormindo um pouco mais ( ) Dormindo muito	( ) não   ( ) sim		( ) não   ( ) sim



## Apetite:

Por favor, marque com um X o que aconteceu com o seu filho (a) após a vacina:

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Continua depois do dia 3?	Que dia desapareceu a falta de apetite?	Consultou o médico?
<input type="checkbox"/> Mamando normalmente	<input type="checkbox"/> Mamando normalmente	<input type="checkbox"/> Mamando normalmente	<input type="checkbox"/> Mamando normalmente	<input type="checkbox"/> não	_ / _ / _	<input type="checkbox"/> não
<input type="checkbox"/> Mamando pouco	<input type="checkbox"/> Mamando pouco	<input type="checkbox"/> Mamando pouco	<input type="checkbox"/> Mamando pouco	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Não está mamando	<input type="checkbox"/> Não está mamando	<input type="checkbox"/> Não está mamando	<input type="checkbox"/> Não está mamando	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
				<input type="checkbox"/> sim		<input type="checkbox"/> sim

## Irritação:

Por favor, marque com um X o que aconteceu com o seu filho após a vacina:

Dia 0	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Continua depois do dia 3?	Que dia desapareceu a irritação?	Consultou o médico?
<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> não	_ / _ / _	<input type="checkbox"/> não
<input type="checkbox"/> Irritada	<input type="checkbox"/> Irritada	<input type="checkbox"/> Irritada	<input type="checkbox"/> Irritada	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Muito irritada	<input type="checkbox"/> Muito irritada	<input type="checkbox"/> Muito irritada	<input type="checkbox"/> Muito irritada	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
				<input type="checkbox"/> sim		<input type="checkbox"/> sim

### Anexo 3: Ficha de anotação de eventos adversos pós-vacinais

Nome \_\_\_\_\_ Nome da mãe \_\_\_\_\_

No. de identificação na pesquisa \_\_\_\_\_

Caso apresente alguma das alterações abaixo, assinale com X no dia que apareceram (se 1, 2 ou 3 dias após a aplicação da vacina) e por quanto tempo (dias) permaneceram. Assinale também a intensidade, conforme o quadro seguinte.

Anote aqui se houve algum problema de saúde após a última vacinação e a data em que ocorreu \_\_\_\_\_

Evento adverso	1ª dose: ____/____/____						2ª dose: ____/____/____						3ª dose: ____/____/____					
	No dia da vacina	1 dia após	2 dias após	3 dias após			No dia da vacina	1 dia após	2 dias após	3 dias após			No dia da vacina	1 dia após	2 dias após	3 dias após		
Dor local (0, 1 ou 2)																		
Vermelhidão*																		
Edema (Inchaço)*																		
Calor (S= sim; N= não)																		
Saída de pús (S= sim; N= não)																		
Outra(s):																		
Febre (temperatura >37°0 °C)**																		
Irritabilidade (0, 1 ou 2)																		
Sonolência (0, 1 ou 2)																		
Falta de apetite (0, 1 ou 2)																		
Outras:																		

\* Anotar o diâmetro em mm (maior diâmetro) quando for possível e indicado.

\*\* Temperatura axilar.

Para a descrição de eventos adversos, use o verso da ficha, se necessário, registrando a data. Assinale aqui se o verso foi utilizado ( )



## Anexo 4: Ficha de controle das coletas, resultados de exames, vacinações e exclusões durante o estudo

### COLETAS

Coleta	Data	Horário	Resultado dos exames (anticorpos)	
Coleta 1	/ /	h: min	Anti-D _____ UI/mL	Anti-T _____ UI/mL
<b>Envio ao laboratório da coleta 1</b>	/ /	h: min	Anti-BPT _____ µg/mL	Anti-PRP _____ µg/mL
Coleta 2	/ /	h: min	Anti-D _____ UI/mL	Anti-T _____ UI/mL
<b>Envio ao laboratório da coleta 2</b>	/ /	h: min	Anti-BPT _____ µg/mL	Anti-PRP _____ µg/mL
Coleta 3	/ /	h: min	Anti-D _____ UI/mL	Anti-T _____ UI/mL
<b>Envio ao laboratório da coleta 3</b>	/ /	h: min	Anti-BPT _____ µg/mL	Anti-PRP _____ µg/mL

### VACINAÇÕES

Vacinação	Data	Horário	Nome da vacinadora
Vacinação 1	/ /	h: min	
Vacinação 2	/ /	h: min	
Vacinação 3	/ /	h: min	

### EXCLUSÃO DURANTE O ESTUDO

Excluído do estudo? (V. item 3.2.3) não    sim	Caso sim, explique o motivo:
Doença grave? (V. item 5.1) não    sim	Caso sim, explique qual (coloque o CID10):

