

# ASSOCIAÇÃO ENTRE MENINGITE ASSÉPTICA E USO DA VACINA TRÍPLICE VIRAL (SARAMPO-CAXUMBA-RUBÉOLA) DURANTE CAMPANHA VACINAL DE 1997\*

Sergio Cunha<sup>1,2\*</sup>, Inês Dourado<sup>1,2\*\*</sup>, Maurício L. Barreto<sup>1</sup>, Glória Teixeira<sup>1,3</sup>, Ailton Melo<sup>2</sup>, Rita Lucena<sup>2</sup>, Irênia Gomes<sup>2</sup>, Julieta Góes<sup>2</sup>, Larissa Monteiro<sup>2</sup>, Leila Denise<sup>1</sup>, Carlos Telles<sup>1</sup>, Paulo Bittencourt<sup>3</sup>

## Resumo

*Em 1997 foi realizada uma campanha de vacinação em massa com a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola), em quatro Estados brasileiros: Rio Grande do Sul, Bahia, Piauí e Ceará. Três semanas após o principal dia de campanha, os diversos estados notificaram um aumento da incidência de casos de meningite asséptica (MA), especialmente nas capitais. Logo após, foi iniciada uma investigação desenvolvida pelos técnicos locais das Secretarias Estaduais de Saúde e por pesquisadores do Instituto de Saúde Coletiva e Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, com apoio do Programa Nacional de Imunizações - PNI. Os resultados dessa investigação demonstram a existência de um surto de meningite asséptica que se iniciou de forma abrupta 2-3 semanas após a vacinação nas capitais estudadas, e persistiu por 4 semanas. Foi demonstrado que o maior risco após o uso da vacina correspondeu a 21-30 dias, quando comparado com o risco de MA antes da campanha. Apenas em Salvador o surto ocasionou um excessivo aumento da ocupação hospitalar. Esse texto discute os determinantes da ocorrência de um evento adverso na forma de um surto, as implicações sobre uma adequada assistência médica, e o impacto da informação sobre a adesão da população às vacinas empregadas pelo PNI.*

**Palavras-Chave:** *Eventos Adversos Pós-vacinal; Vacina Tríplice Viral; Meningite Asséptica.*

## Summary

*In 1997 a mass vaccination campaign with the measles, mumps and rubella vaccine was carried out in four Brazilian states: Rio Grande do Sul, Bahia, Piauí and Ceará. Three weeks after the special vaccination day, an increase was observed in the number of cases of aseptic meningitis in the capitals of the four states. An investigation was undertaken by health professionals from the State Health Secretaries, professionals from the Institute of Collective Health and the Medical School of the Federal University of Bahia with the support of the National Immunization Program. The results of the investigation demonstrated the occurrence of an outbreak of aseptic meningitis which initiated abruptly two to three weeks after the special vaccination day, with a total duration of four week. It was also shown that the risk of aseptic meningitis was greater 21-30 days after exposure to the vaccine when compared to the risk before the campaign. Only in Salvador the outbreak caused an excess of cases that extrapolated the admission capability of the reference hospital for infectious diseases. This work discusses the determinants of the outbreak, the implications for adequate medical assistance and the implications regarding societal credibility of the safety of the vaccines used in the routine vaccination calendar.*

**Key-words:** *Vaccine Adverse Events, MMR Vaccine, Aseptic Meningitis.*

\*Relatório comissionado pelo Programa Nacional de Imunizações do CENEPI/FNS do Ministério da Saúde

\*\*Responsáveis pela elaboração do texto e pela análise de dados.

<sup>1</sup>Instituto de Saúde Coletiva/UFBA

<sup>2</sup>Departamento de Neuro-Psiquiatria-FAMED/UFBA

<sup>3</sup>Secretaria de Saúde do Estado da Bahia

## Introdução

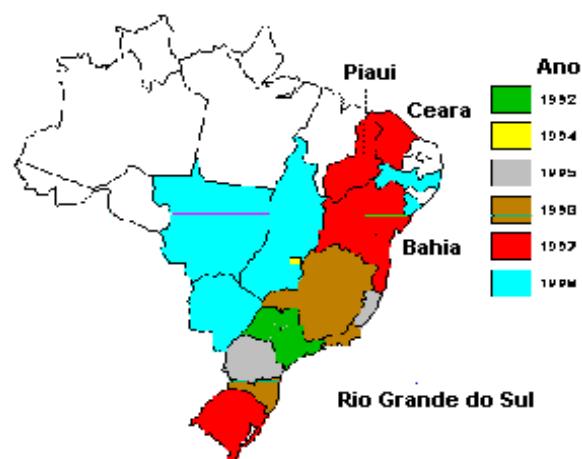
A vacina tríplice viral (T.V.), conhecida na literatura médica de língua inglesa como MMR (*Measles, Mumps, Rubella*), foi incorporada ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil no ano de 1992, no Estado de São Paulo<sup>1</sup>. Posteriormente, foi introduzida em outros Estados em forma de campanhas: em 1994 no Distrito Federal, em 1995, no Paraná e Espírito Santo. Em 1996 Minas Gerais, Rio de Janeiro e Santa Catarina. Em 1997, a vacina foi utilizada em quatro Estados: Bahia, Piauí, Ceará e Rio Grande do Sul. Em 1998, a campanha será realizada em Sergipe, Pernambuco, Goiás, Mato Grosso do Sul e Mato Grosso (Figura 1).

Na campanha de 1997 no Estado da Bahia, cerca de quinze dias após o dia principal de vacinação, observou-se um aumento do número de casos de meningite asséptica a qual foi objeto de análise detalhada por um grupo do Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da UFBA e da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB). Relatos

similares foram posteriormente reportados pelos técnicos de outros Estados que haviam realizado a campanha com a vacina T.V. Diante de tais relatos de ocorrência de eventos adversos associados à campanha, o Programa Nacional de Imunizações (PNI/FNS/MS) solicitou ao ISC que enviasse sua equipe de pesquisadores aos outros Estados, com a finalidade de analisar a situação e promover troca de informações e de experiências entre os técnicos (Rio Grande do Sul, outubro de 1997; Ceará e Piauí, dezembro de 1997 e janeiro de 1998).

Apresentamos neste documento uma avaliação sobre a associação entre a ocorrência de meningite asséptica e as campanhas vacinais com T.V. executadas no ano de 1997. Inicialmente, apresentaremos de forma detalhada dados sobre a campanha de Salvador, Bahia, efetuada entre agosto e outubro. Em seguida, serão apresentados dados e comentários sobre situação similar ocorrida nos outros três Estados: Rio Grande do Sul, Ceará, e Piauí. Os dados referentes aos Estados do Ceará e Rio Grande do Sul representam resultados preliminares que deverão ser concluídos posteriormente pelos pesquisadores locais.

Figura 1 - Campanhas de vacinação no Brasil com a vacina tríplice viral, por ano e Estado



O presente texto foi redigido tendo em vista tornar o tema acessível, tanto para profissionais de vigilância epidemiológica como para outros da área da saúde que não estão familiarizados com a epidemiologia, facilitando sua leitura nos serviços. Os comentários e opiniões aqui apresentados expressam principalmente os resultados das discussões da equipe de profissionais da UFBA e da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), listados na autoria; não representam necessariamente opiniões dos profissionais dos outros Estados.

### 1. Salvador: campanha de vacinação e meningite asséptica associada à vacina tríplice viral

#### 1.1 Campanha de vacinação

Segundo informações da Secretaria de Saúde da Bahia (SESAB), a campanha de vacinação com a tríplice viral no Estado teve duas características principais. Primeiro, início em todos os municípios praticamente ao mesmo tempo (de forma simultânea), mas atingindo no primeiro momento coberturas mais altas nas

sedes municipais. Segundo, apesar da campanha ter-se estendido por várias semanas, o número de doses aplicadas concentrou-se em um dia em especial (16/08/97), divulgado amplamente pela mídia como o dia principal da vacinação. Tal estratégia teve a finalidade de atingir uma maior adesão à campanha de vacinação e redução de custos operacionais.

Em Salvador, a campanha foi iniciada no dia 03/08/97 e terminou no dia 30/10/97. De acordo com informações da SESAB, ocorreu uma concentração de doses aplicadas no dia 16/08, em todos os municípios. Foi utilizada principalmente a vacina Pluserix® (Smith Kline-Beecham) contendo a cepa URABE (vírus vivo atenuado da caxumba). Segundo dados da SESAB, pouco mais de 200.000 doses foram aplicadas em Salvador apenas no dia 16/08, representando cerca de 40% da estimativa de 533.786 doses aplicadas até o final da campanha.

Em relação à cobertura vacinal, a SESAB registrou percentuais acima de 100% para a população alvo em vários municípios da

**Tabela 1 - Total de doses aplicadas até 03/10/1997 - Campanha de vacinação tríplice viral. Primeira Diretoria Regional de Saúde - Bahia.**

Municípios	Meta por Município	Doses aplicadas	Cobertura vacinal (%)		
			1-4 anos	5-11 anos	Total
<i>Salvador</i>	<i>367.141</i>	<i>533.786</i>	<i>137,56</i>	<i>151,10</i>	<i>145,39</i>
<i>Camacari</i>	<i>40.147</i>	<i>36.910</i>	<i>121,30</i>	<i>78,71</i>	<i>91,94</i>
<i>Candeias</i>	<i>20.313</i>	<i>18.185</i>	<i>109,02</i>	<i>82,31</i>	<i>89,52</i>
<i>Dias D'ávila</i>	<i>11.183</i>	<i>11.611</i>	<i>128,18</i>	<i>91,52</i>	<i>103,83</i>
<i>Itaparica</i>	<i>5.194</i>	<i>4.426</i>	<i>126,72</i>	<i>65,04</i>	<i>85,21</i>
<i>Lauro de Freitas</i>	<i>24.902</i>	<i>25.044</i>	<i>119,73</i>	<i>90,21</i>	<i>100,57</i>
<i>Madre de Deus</i>	<i>2.461</i>	<i>3.034</i>	<i>146,61</i>	<i>112,70</i>	<i>123,28</i>
<i>Santo Amaro</i>	<i>15.479</i>	<i>13.929</i>	<i>164,70</i>	<i>60,40</i>	<i>89,99</i>
<i>São Francisco do Conde</i>	<i>6.649</i>	<i>6.656</i>	<i>116,80</i>	<i>91,29</i>	<i>100,11</i>
<i>Simões Filho</i>	<i>14.559</i>	<i>21.943</i>	<i>119,41</i>	<i>183,12</i>	<i>150,72</i>
<i>Vera Cruz</i>	<i>7.339</i>	<i>6.327</i>	<i>107,89</i>	<i>75,12</i>	<i>86,21</i>
<i>Total</i>	<i>515.367</i>	<i>681.851</i>	<i>134,15</i>	<i>131,09</i>	<i>132,30</i>

Fonte: Dados transcritos do boletim da SESAB, com o mesmo título, de 03/10/97.

Primeira Diretoria Regional de Saúde (DIRES), e em Salvador esta estimativa ultrapassou os 140% (Tabela 1). Aqui vale ressaltar que a obtenção de estimativas mais precisas sobre coberturas vacinais enfrenta o problema de que o número de doses aplicadas registradas freqüentemente é superior a estimativa populacional na faixa etária de 1 a 11 anos fornecida pelo IBGE (dados oriundos do último censo de 1996). A estimativa de doses aplicadas foi superior a 533.000, enquanto a meta da campanha (população de 1 a 11 anos em Salvador) era de 367.141 crianças (boletim datado de 03/10/97), uma outra planilha do IBGE de 20/08/97 estima em 452.344 pessoas nessa mesma faixa etária, e uma outra estimativa de 445.499 é encontrada em outra planilha conseguida em novembro na própria sede do IBGE em Salvador. Isto equivale a uma diferença de até 160.000 crianças (533.000 – 367.000). A cobertura vacinal de 145% só poderia ser explicada de duas maneiras: (1) aceitando um verdadeiro êxodo de crianças do interior em direção à capital para a vacinação (no entanto, as coberturas vacinais dos outros municípios próximos à Salvador também reportam coberturas vacinais acima ou próximas de 100%, sugerindo que se houve tal êxodo a população em excesso seria proveniente de locais bem mais distantes, o que parece improvável); (2) ou as estimativas populacionais fornecidas pelo IBGE ou os número de doses aplicadas estão incorretas. Tal problema é observado também em outros municípios na Bahia, assim como em outros Estados.

## 1.2 Organização da rede assistencial e vigilância epidemiológica das meningites.

O Hospital Couto Maia (HCMaia), localizado em Salvador, é o serviço de referência para doenças infecciosas da SESAB, responsável pelo diagnóstico e internamento de mais de 90% dos casos de meningite registrados nesta cidade. Como a maior parte dos casos de meningite ocorrem na infância, a maioria dos internamentos por meningite são alocados no

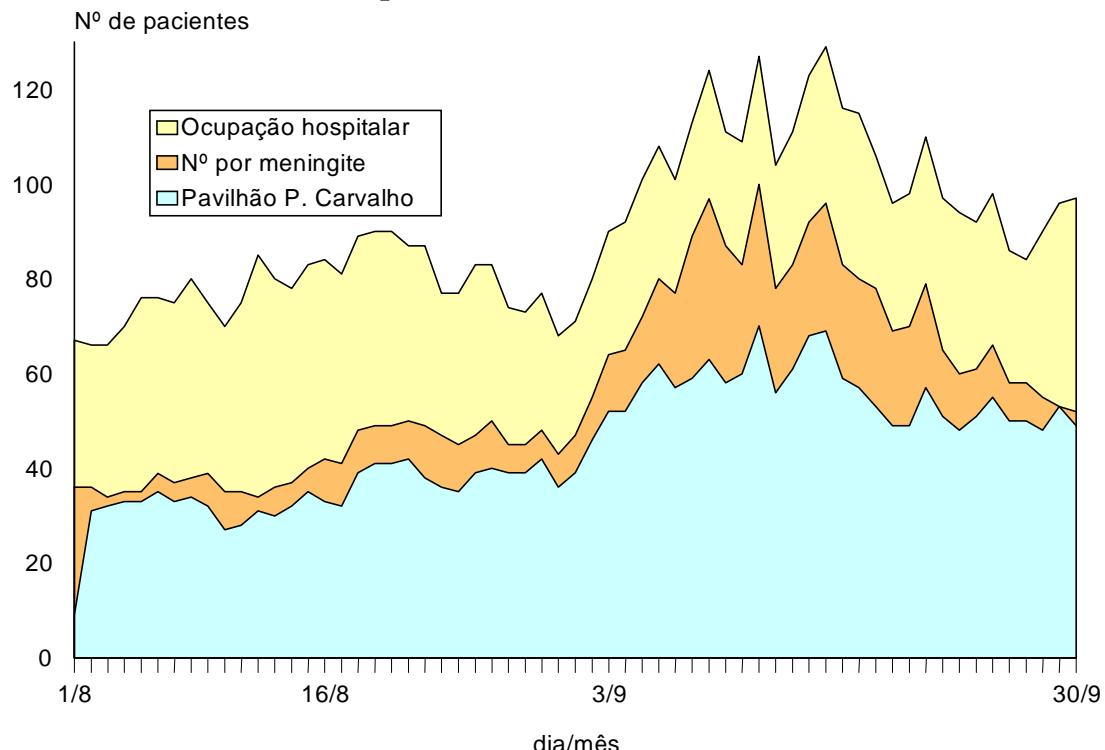
pavilhão destinado aos pacientes pediátricos, o Pavilhão Pinto de Carvalho. O HCMaia tem disponíveis 119 leitos para internamento (boletins do Serviço de Arquivos Médicos – SAME - do hospital). O fato de admitir a grande maioria dos casos de meningite provenientes de Salvador, faz do HCMaia o serviço sentinel por excelência para a vigilância epidemiológica, fornecendo dados representativos da cidade de Salvador sobre a ocorrência de meningite. Regularmente, boletins diários sobre os internamentos no HCMaia são enviados para a Divisão de Vigilância Epidemiológica (DIVEP) da SESAB e para a Primeira DIRES, que inclui Salvador e mais 10 municípios, onde os dados são compilados e analisados.

### 1.3 Detecção do aumento de casos de meningites após a vacinação com tríplice viral

O aumento da ocorrência de casos de meningite após a campanha vacinal foi observado no HCMaia desde o início da primeira semana do mês de setembro. Os boletins do serviço social registraram no mês de agosto uma ocupação hospitalar média diária entre 60 a 75%, sendo pelo menos metade por casos de meningite. No dia 1º de setembro, imediatamente antes do aumento de casos de meningite, o serviço apresentava uma ocupação hospitalar de 70%.

O primeiro relato dos profissionais do hospital (plantonistas do pronto atendimento), referindo um aumento de casos de meningite, ocorreu no dia 3 de setembro, devido à dificuldade para admissão de novos pacientes ocasionado pelos internamentos ocorridos nas 24-48 horas anteriores. No dia 5 de setembro, a ocupação hospitalar já atingia a sua capacidade máxima (Figura 2). No dia 16, os registros do serviço social revelavam o maior número de internamento desde então: 129 pacientes nos pavilhões, ou seja, acima dos 119 leitos formalmente disponíveis para internamento. Os casos de meningite responderam por cerca de 80% de todos os pacientes internados, quando, anteriormente à epidemia, representavam cerca

**Figura 2 - Ocupação hospitalar diária entre 1º de agosto a 30 de setembro de 1997.  
Hospital Couto Maia. Salvador - Bahia.**



Fonte: Serviço Social do Hospital Couto Maia - Secretaria de Saúde do Estado da Bahia.

Nota: número de pacientes existentes no hospital por dia: no eixo das ordenadas, total de pacientes internados por todas as causas (amarelo) número de pacientes com meningite (laranja), e número de casos de meningite no Pavilhão Pinto de Carvalho (verde claro). A data 03/09 representa o dia em que foi reconhecido no HCMaia o aumento de casos de meningite asséptica (MA).

de 50%. Antes de setembro, cerca de 70-80% dos casos de meningite estavam internados no Pavilhão Pinto de Carvalho, destinado às crianças; entretanto, nas primeiras duas semanas de setembro nesse pavilhão estavam internados apenas cerca de 50% dos casos de meningite, revelando a alocação de leitos para pacientes em outros pavilhões do hospital. Relatos dos plantonistas descrevem que pacientes aguardavam por leitos disponíveis para internamento nas enfermarias, no próprio pronto atendimento (PA), por período de tempo além do usual, ocupando as macas e atrasando mais ainda o atendimento daqueles que aguardavam atenção médica. A ocupação

hospitalar e o atendimento no PA só retornaram aos patamares anteriores cerca de 15 dias após.

#### 1.4 Estudo de casos de meningite asséptica associados à campanha de vacinação tríplice viral

##### 1.4.1 Metodologia.

##### População de Estudo

Os dados sobre os casos de meningite aqui analisados se restringem aos pacientes internados no HCMaia e provenientes da cidade de Salvador. Os dados foram coletados através de um trabalho realizado pelo Departamento de Neuropsiquiatria/UFBA. Nesse trabalho, iniciado em fevereiro de 1997, todos os pacientes

*internados com meningite no HCMaia são submetidos, por médicos residentes, a exame neurológico padronizado. Todos os médicos residentes foram previamente treinados por neurologistas da UFBA. Os achados do exame neurológico, assim como os referentes aos testes laboratoriais (exame do liquor), dados demográficos, evolução, história clínica, e terapêutica instituída, foram registrados numa ficha padronizada. Posteriormente, os dados foram digitados em um banco de dados.*

*Como o banco de dados original não contemplava informações sobre o estado vacinal dos pacientes, ele foi atualizado com dados sobre uso da vacina. Esse último trabalho foi realizado por técnicos da Divisão de Vigilância Epidemiológica (DIVEP) da SESAB, e se referiam a informações sobre: uso da vacina T.V., data de vacinação e serviço de saúde onde foi aplicada. Os dados foram obtidos diretamente com os responsáveis, em geral as mães, através de visita domiciliar e/ou contato telefônico.*

#### **Definição de caso de meningite asséptica: critérios de exclusão e de inclusão.**

*Para a definição de casos de meningite asséptica utilizados neste estudo, foram utilizados os seguintes critérios:*

1. *Pacientes internados no HCMaia no período compreendido entre a 10<sup>a</sup> e 43<sup>a</sup> semana epidemiológica (referentes aos meses de março a outubro de 1997); tais semanas correspondem ao momento de início da coleta de dados por pesquisadores do Departamento de Neuropsiquiatria da UFBA;*
2. *Residente na cidade de Salvador;*
3. *Idade de 1 a 11 anos;*
4. *Exame de liquor com as seguintes características (considerado compatível com meningite asséptica de etiologia viral):*
  - a) *celularidade maior que 10 e menor que 1.200 células por ml;*

*b) predominância de linfócitos (maior que 50%);*

*c) bacterioscopia, tinta da China, cultura e provas imunológicas (látex, contraimuno-eletroforese) negativas para qualquer agente bacteriano ou fúngico;*

5. *Hemocultura negativa, se realizada.*

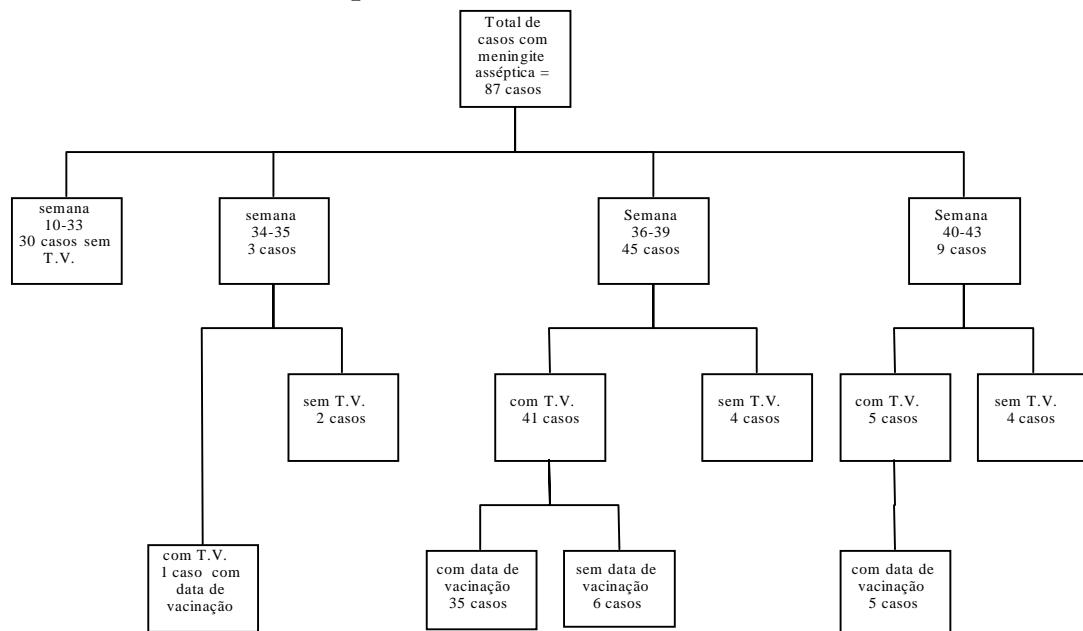
*Foram descartados todos os casos com as seguintes alterações liquóricas: (1) que apresentavam liquor hemorrágico, ou (2) com diagnóstico de outras doenças que também poderiam estar associadas com aumento da celularidade no liquor, como sepsis, pneumonia e problemas neurológicos prévios ao internamento, abscesso cerebral e infecção parameningea (como otite e coleção subdural).*

*De acordo com a classificação acima, entre a 10<sup>a</sup> e a 43<sup>a</sup> semana epidemiológica, foram identificados 87 casos que preencheram os critérios definidos para meningite asséptica (MA) na faixa etária de 1 a 11 anos, e 34% foram registrados antes da campanha (30/87). Dos 57 casos reportados posteriormente à campanha vacinal (a partir da semana 34), 47 tinham registro de uso da vacina T.V., sendo o restante: 8 sem documentação (entre as semanas 36 e 43), e 2 com relato de não ter feito uso da vacina (nas semanas 34 e 35). Dos 47 casos com registro de uso da vacina T.V., em 41 foi obtida a data de administração da vacina. (Figura 3). A distribuição dos casos por semana epidemiológica (utilizando-se a data de internamento) é mostrada na Figura 4.*

*Para o cálculo das incidências, os casos de MA foram classificados em dois grupos:*

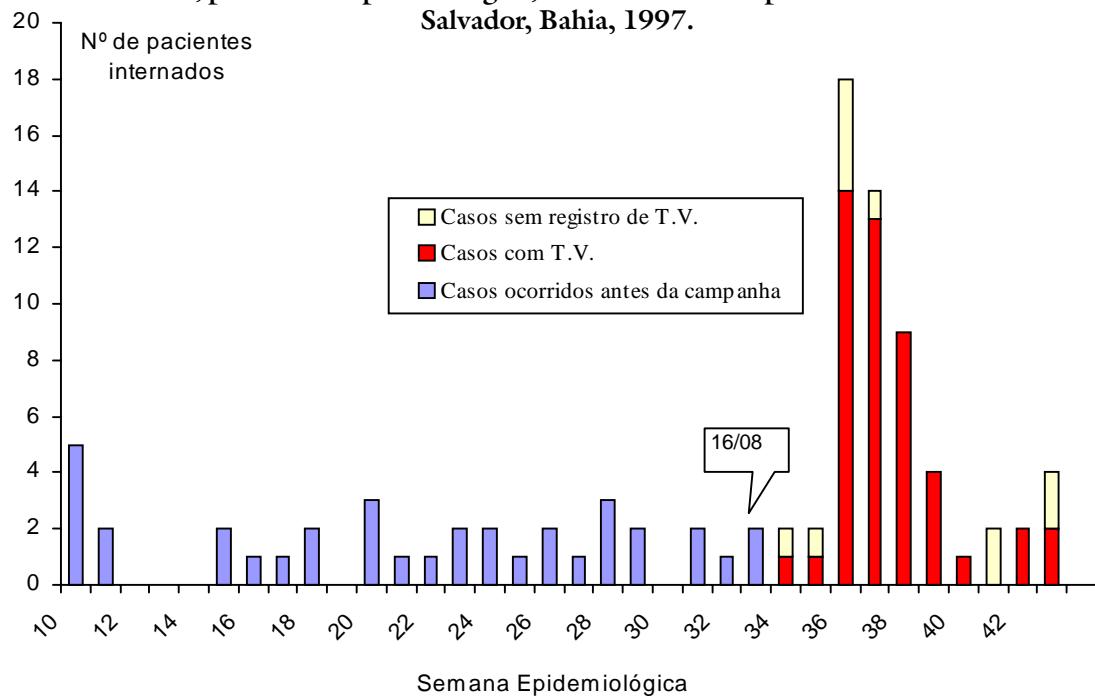
1. *T.V. (-): grupo não exposto (30 casos): aqueles casos de meningite asséptica ocorridos antes da vacinação, entre a 10<sup>a</sup> e 33<sup>a</sup> semanas epidemiológicas (SE).*
2. *T.V. (+): grupo exposto (47 casos): aqueles casos de MA ocorridos após a campanha entre as semanas 34 e 43, e com história de uso da*

**Figura 3 - Distribuição dos casos de meningite asséptica de acordo com a classificação adotada e informação sobre o uso da vacina tríplice viral.**  
**Hospital Couto Maia, Salvador, Bahia, 1997.**



**Figura 4 - Distribuição do número de casos de meningite asséptica em crianças de 1 a 11 anos, por semana epidemiológica, internados no Hospital Couto Maia.**

Salvador, Bahia, 1997.



*vacina comprovada, mediante cartão e/ou história do responsável.*

#### **Estimativas de risco de meningite asséptica associada à vacina tríplice viral**

*Como os dados do boletim da SESAB datado de 03/10/97 registram que a cobertura vacinal foi acima dos 100% nas duas faixas etárias consideradas (Tabela 1), no presente texto assumiu-se que a cobertura vacinal não variou com a idade, e que atingiu 100% em todas as faixas etárias.*

*As estimativas de incidência de meningite asséptica após a campanha foram construídas utilizando-se o número de casos classificados como T.V. (+), ou seja, um total de 47 casos, e calculado na sequência a seguir.*

*Primeiro, calculou-se o risco relativo<sup>2,3</sup> (RR) entre as incidências de MA em cada uma das semanas epidemiológicas compreendidas entre a 34<sup>a</sup> e a 43<sup>a</sup> em comparação com a incidência observada no período anterior à vacinação. O período anterior à vacinação corresponde às semanas epidemiológicas que vão da 10<sup>a</sup> a 33<sup>a</sup>. Essas estimativas do RR assim calculadas expressam a magnitude e tendência do risco de MA por período de tempo (SE) após o reconhecimento da epidemia.*

*Para o cálculo das incidências da MA por semana epidemiológica utilizou-se no numerador o total de casos T.V.(+) observado em cada semana. Como o número de semanas que compreende o período de tempo antes da campanha (entre a 10<sup>a</sup> e a 33<sup>a</sup> SE, corresponde ao total de 23 semanas) é diferente do número de semanas que compreende o período de tempo após a campanha (entre a 34<sup>a</sup> e a 43<sup>a</sup> SE, que corresponde a no máximo 10 semanas), o denominador foi calculado utilizando-se a estimativa da população entre 1-11 anos multiplicada pelo número de semanas de cada período (incidência por pessoa-tempo). Como estimativa populacional, optou-se por utilizar a população fornecida pelo IBGE no dia 20/08/1997, correspondente a 452.344 crianças. Assim, para estimar o risco (incidência) de MA*

*antes da campanha de vacinação (período de referência), o denominador foi obtido multiplicando-se a estimativa populacional por 23 (número de semanas do período). O numerador é constituído pelos 30 casos registrados entre a 10<sup>a</sup> e a 33<sup>a</sup> semanas epidemiológicas – casos T.V.(-). Dessa maneira, o risco de adoecer por meningite asséptica antes da campanha corresponde a: 30/(452.344 x 23). Forma similar foi aplicada para calcular a incidência por semana epidemiológica após a campanha. A incidência na 36<sup>a</sup> semana corresponde a: 15 casos dividido por 452.344 (estimativa populacional multiplicada pelo número de semanas, neste caso, igual a 1).*

*Segundo: o risco relativo por tempo de exposição à vacina foi estimado dividindo-se a incidência de MA por período de tempo decorridos entre a data do uso da vacina e a data de internamento (expresso em semanas), pela incidência de MA anterior à campanha de vacinação. Neste cálculo só foram utilizados os casos que tinham data da vacinação conhecida (41 casos). A incidência foi estimada dividindo-se o número de casos verificado em cada período de tempo pela população-tempo (similar ao descrito anteriormente).*

*Terceiro, calculou-se o risco atribuível (RA) para cada semana epidemiológica após a campanha (entre a 36<sup>a</sup> e a 39<sup>a</sup> SE). O risco atribuído representa o excesso de casos de MA nas respectivas semanas (“expostos”) em relação aos casos ocorridos nas semanas anteriores à campanha (10<sup>a</sup> a 33<sup>a</sup>) (“não expostos”), e foi obtido através da fórmula: (incidência nos expostos – incidência nos não expostos)/ incidência nos expostos<sup>3</sup>. As quatro semanas epidemiológicas compreendidas entre a 36<sup>a</sup> e a 39<sup>a</sup> correspondem ao momento em que foi observado o aumento de casos de MA (Figura 4). Dos 47 casos T.V.(+) registrados entre as semanas 34<sup>a</sup> e 43<sup>a</sup>, 41 casos foram diagnosticados entre a 36<sup>a</sup> e a 39<sup>a</sup>, e desses 41 calculou-se um percentual de 83,5% que corresponde à média (91,30 + 89,97 + 85,51 + 67,39)/4) dos RA*

encontrados nas quatro respectivas semanas. O número de casos atribuídos à vacina foi calculado por  $(83,5 \times 41)/100 = 34$ .

Quarto, foi calculada a incidência cumulativa de MA referente ao total de doses aplicadas e à estimativa da população vacinada. A priori, de uma forma bem simples, é possível dividir o número de casos de MA com relato de vacinação comprovada (T.V.+) pelo número de doses e/ou pela estimativa populacional. No entanto, como o aumento do número de MA foi verificado apenas em 4 semanas epidemiológicas, da 36<sup>a</sup> à 39<sup>a</sup> (Figura 4), é provável que os casos verdadeiramente associados à vacina tenham ocorrido apenas neste período. Dessa maneira, foi julgado mais apropriado restringir o numerador ao número de casos de MA com maior probabilidade de estarem associados temporalmente ao uso da vacina. Assim, o número de casos atribuídos à vacina (34) foi dividido pelo número de doses aplicadas e pela estimativa da população na faixa etária de 1 a 11 anos.

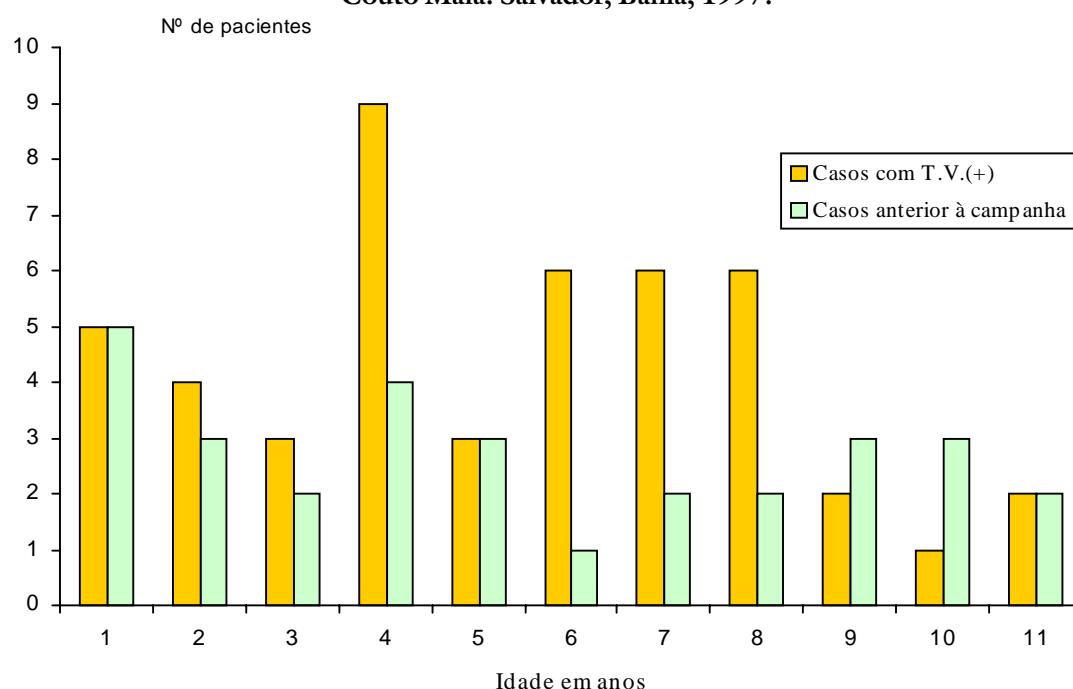
As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico EPI-INFO versão 6,03 (1996).

#### 1.4.2 Resultados

##### Número de casos por semana epidemiológica

Na Figura 4 está representada a distribuição temporal dos 87 casos de meningite asséptica, por semana epidemiológica (a partir da 10<sup>a</sup> semana até a 43<sup>a</sup>). Pode-se observar que a média semanal de casos de meningite asséptica estava em torno de 2 casos antes da 33<sup>a</sup> semana epidemiológica. Na 36<sup>a</sup> semana (15 dias após o dia 16/08), registraram-se 18 casos internados, dos quais 14 com uso confirmado de T.V., representando uma frequência aproximadamente sete vezes maior que a média anterior à campanha. Nas semanas seguintes (37<sup>a</sup>-39<sup>a</sup>) nota-se uma tendência de queda, alcançando os valores prévios à campanha a partir da 40<sup>a</sup> semana.

**Figura 5 - Distribuição por idade dos casos de meningite asséptica internados no Hospital Couto Maia, Salvador, Bahia, 1997.**



**Tabela 2 - Distribuição dos casos de meningite asséptica anterior à vacinação T.V.(-), e dos casos com registro de uso da vacina entre as semanas epidemiológicas 36 a 39 T.V.(+) por faixa etária.**

**Hospital Couto Maia. Salvador, Bahia, 1997.**

Faixa etária	População	T.V.(+)				T.V.(-)			
		N	PT <sup>c</sup>	Incidência*	RR (IC de 95%)	N	PT <sup>c</sup>	Incidência*	RR (IC de 95%)
1-3	115.578	10	462.312	2,16	4,13 (1,13-14,96)	9	2.658.294	0,34	1,39 (0,54-3,60)
4-8	197.040	28	788.160	3,55	6,76 (2,06-22,24)	13	4.531.920	0,29	1,18 (0,49-2,84)
9-11	142.726	3	570.904	0,52	1	8	3.282.698	0,24	1

PT<sup>c</sup>: População-tempo;

\*Incidência por 100.000 habitantes;

RR: risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

### **Distribuição por faixa etária e sexo.**

Comparando-se os 30 casos de meningite asséptica anterior à vacinação com os 41 T.V.(+) registrados entre as semanas 36 e 39, (Figura 5 e Tabela 2), pode-se observar que no grupo que recebeu a vacina há um maior risco de MA nas faixas etárias de 1-3 anos e principalmente de 4-8 anos, em comparação com o grupo de 9-11 anos. Por outro lado, a distribuição por faixa etária dos 30 casos anterior à vacinação é quase homogênea.

A frequência de MA foi maior no sexo masculino, em ambos os grupos: 80% nos 30 casos internados antes da campanha de vacinação, e 75% entre os 47 internados após a campanha e com uso de T.V. documentado, entretanto, sem diferença estatisticamente significante.

### **Risco de meningite asséptica associado à vacina tríplice viral**

Os riscos relativos e riscos atribuídos, e os respectivos intervalos de confiança de 95%, estão relacionados na Tabela 3 e nas Figuras 6 e 7.

Observa-se na Figura 6 que o risco de meningite asséptica na 36<sup>a</sup> semana epidemiológica foi 11,5 vezes maior se comparado com o período anterior à campanha. Nas semanas seguintes, a incidência

rapidamente decresce retornando ao patamar anterior à campanha por volta da 40<sup>a</sup> semana. Nota-se ainda que o risco nas SE 34 a 35 foi de 0,38, indicando um número de casos menor que a média de ocorrência antes da campanha. Entretanto, o intervalo de confiança é amplo e impreciso.

Na Figura 7 observa-se que o risco de MA concentrou-se na 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> semana após a data de vacinação. Atingiu o valor máximo na 4<sup>a</sup> semana após a administração da vacina, quando o risco foi de 13 vezes superior se comparado ao risco verificado antes da campanha de vacinação. Estes achados expressam o padrão desse surto de MA: rápido e acentuado crescimento, mas de curta duração, não persistindo por mais de 15-20 dias.

Entre as 36<sup>a</sup> e 39<sup>a</sup> semanas epidemiológicas, quando foi observado o aumento de casos de MA, foi calculado um risco atribuível médio de 83,5%. Estima-se assim que dos 41 casos T.V. (+) registrados no período, cerca de 34 (número atribuído) foram provavelmente devido ao uso da vacina. Esse número foi utilizado para o cálculo da incidência cumulativa.

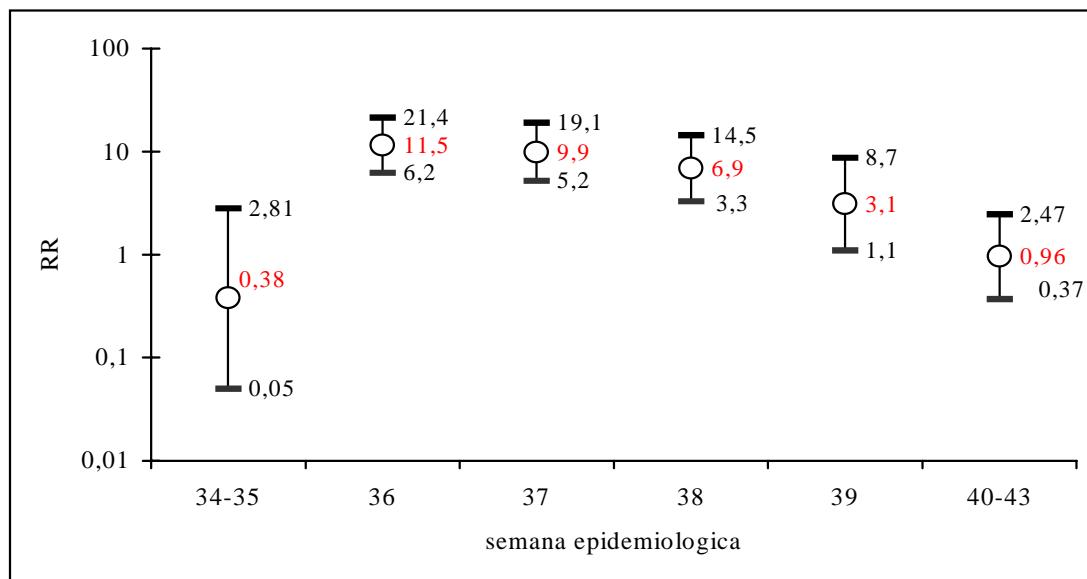
A estimativa populacional mais alta para a faixa etária de 1 a 11 anos é referente ao número de doses aplicadas, oficialmente reportado pela SESAB no boletim datado de 03/10/97, de

**Tabela 3 - Risco de meningite asséptica associado ao uso da vacina tríplice viral.  
Salvador, Bahia, 1997.**

<i>Período de exposição</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>População tempo</i>	<i>Incidência</i> $\times 10^{-5}$	<i>Risco Relativo</i> (IC de 95%)	<i>Risco Atribuível %</i> (I.C. de 95%)
<i>Período de referência (10<sup>a</sup> a 33<sup>a</sup> semanas)</i>	30	10.403.912	0,29	-	-
<i>Risco por semana epidemiológica 34-35</i>	1	904.688	0,11	0,38 (0,05-2,81)	-
<i>36</i>	15	452.344	3,31	11,50 (6,19- 21,37)	91,30 (83,84-95,32)
<i>37</i>	13	452.344	2,87	9,97 (5,20-19,11)	89,97 (80,76-94,77)
<i>38</i>	9	452.344	1,98	6,90 (3,28-14,53)	85,51 (69,47-93,12)
<i>39</i>	4	452.344	0,88	3,07 (1,08-8,70)	67,39 (7,44-88,51)
<i>40-43</i>	5	1.809.376	0,28	0,96 (0,37-2,47)	-
<i>Tempo de exposição (semana) após o uso da vacina*</i>					
<i>1</i>	2	452.344	0,44	1,53 (0,37-6,42)	-
<i>2</i>	1	452.344	0,22	0,77 (0,10-5,62)	-
<i>3</i>	10	452.344	2,21	7,67 (3,75-15,68)	86,96 (73,32-93,62)
<i>4</i>	17	452.344	3,76	13,03 (7,19- 23,63)	92,33 (86,09-95,77)
<i>5</i>	5	452.344	1,11	3,83 (1,49-9,88)	73,91 (32,76-89,88)
<i>6</i>	1	452.344	0,22	0,77 (0,10-5,62)	-
<i>7-10</i>	4	1.809.376	0,22	0,77 (0,27-2,18)	-

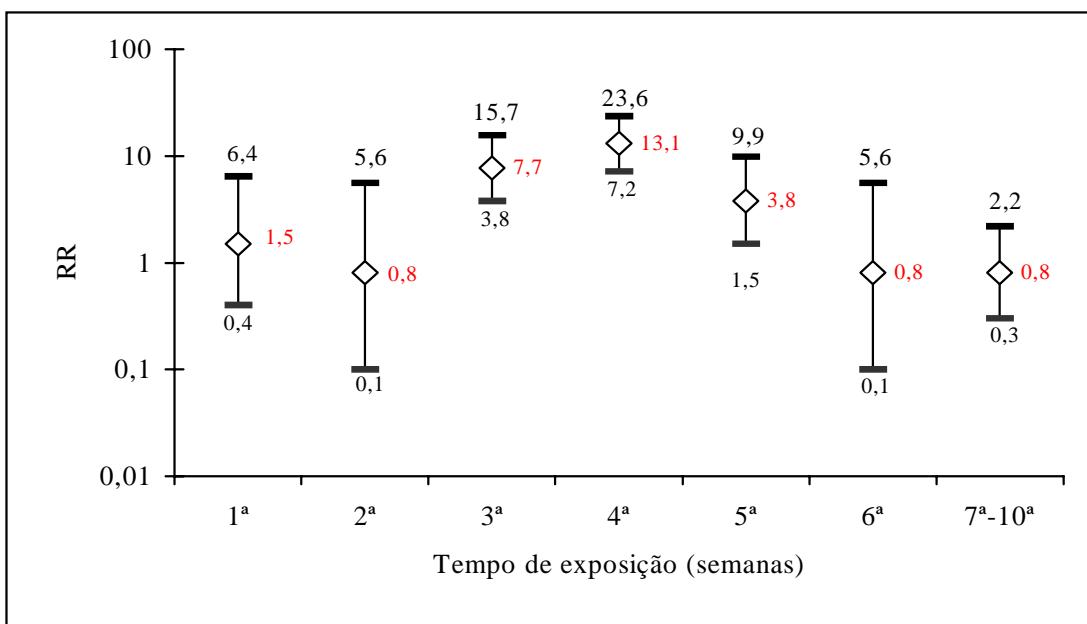
\* Excluído 1 caso que apresentou MA após a 10<sup>a</sup> semana epidemiológica; o símbolo " - " significa valor não calculado.

**Figura 6 - Risco relativo (ponto estimado, em cinza) e respectivo intervalo de confiança de 95% de meningite asséptica associado ao uso da vacina T.V. por semana epidemiológica. Salvador, Bahia, 1997.**



O eixo das coordenadas (RR) está em escala logarítmica.

**Figura 7 - Risco relativo (RR) e respectivo intervalo de confiança de 95% de meningite asséptica associado ao uso de T.V. por tempo de exposição após o uso da vacina. Salvador, Bahia, 1997.**



O eixo das coordenadas (RR) está em escala logarítmica.

533.786 doses, e a estimativa mais baixa refere-se à população alvo (meta) nesse mesmo boletim, de 367.141. Dessa maneira, assumindo esses valores extremos, podemos estimar a incidência cumulativa de MA associada à vacina T.V., neste surto de Salvador, entre 1 caso para cada 10.800 doses (367.141/34) até 1 caso para cada 15.700 (533.786/34) doses aplicadas.

#### Caracterização clínica dos casos

Apesar dos critérios para definição de meningite asséptica não incluírem dados sobre quadro clínico e evolução, todos os casos, antes e após a campanha de vacinação, tiveram apresentação clínica similar, com evolução considerada benigna, sem óbitos, e curto período de internamento.

#### **2. Campanha vacinal e ocorrência de meningite asséptica no Piauí**

##### **2.1 Campanha de vacinação**

A campanha de vacinação com a tríplice viral (T.V.) no Estado do Piauí iniciou-se em 16 de outubro de 1997, abrangendo a maioria das sedes dos municípios. O nível de resolutividade das Regionais de Saúde, assim como a existência de casos de sarampo, determinaram a prioridade para o início da campanha em cada município. De acordo com a Secretaria de Saúde do Estado do Piauí, em Teresina a campanha teve uma fase inicial entre

**Tabela 4 - Número de doses aplicadas de 18/10/97 a 26/11/97, por idade em Teresina. Campanha Vacinal Tríplice Viral. Secretaria de Saúde do Estado do Piauí.**

<i>Idade</i>	<i>Doses Aplicadas</i>
1 ano	12.336
2 anos	12.968
3 anos	12.747
4 anos	12.513
5-6 anos	24.633
7-9 anos	38.463
10-11 anos	28.086
<i>Total</i>	<i>141.746</i>
<i>Cobertura (1-11 anos)</i>	<i>88,8%</i>

16 a 24 de outubro em algumas escolas da cidade e, no dia 25 de outubro, ocorreu o dia principal da campanha, com concentração de doses aplicadas. A meta de Teresina era vacinar 159.617 crianças de 1 a 11 anos. Até 26 de novembro, foram vacinadas 141.746 crianças atingindo uma cobertura vacinal de 88,8% (Tabela

**Tabela 5 - Número de lote da vacina TRIMOVAX® disponíveis para a Campanha Vacinal Tríplice Viral. Secretaria de Saúde do Estado do Piauí.**

<i>Lo te</i>	<i>Número de Doses</i>
N5203-1	206.920
N5180/1	12.500
N5181/1	1.950

4). No Piauí foi utilizada apenas a vacina Trimovax® (Pasteur Merieux), que contém a cepa Urabe Am9 para a caxumba. Em Teresina foram utilizados 3 lotes da respectiva vacina (Tabela 5).

##### **2.2. Monitoramento de eventos adversos.**

Durante a campanha, as informações sobre eventos adversos associados com a tríplice viral foram divulgadas através de uma circular enviada para os profissionais dos serviços de urgência. Além disso, foi realizada uma reunião com a Sociedade de Pediatria do Piauí para discutir a campanha de vacinação. Foram feitos também treinamentos para os profissionais que atuaram em sala de vacina.

##### **2.3 Organização da vigilância epidemiológica e da rede assistencial**

Na Secretaria de Saúde do Estado do Piauí, as coordenações de imunização e de vigilância epidemiológica fazem parte da Divisão de Epidemiologia do Departamento de Ações Básicas de Saúde. Esse departamento engloba também um hospital sentinel para doenças infecciosas, referência para todo o Estado, conhecido como Hospital de Doenças Infecto Contagiosas (HDIC). Esse serviço é responsável pelo atendimento de quase 100% dos casos de meningite que ocorrem em Teresina.

#### 2.4. Detecção do aumento dos casos de meningite asséptica.

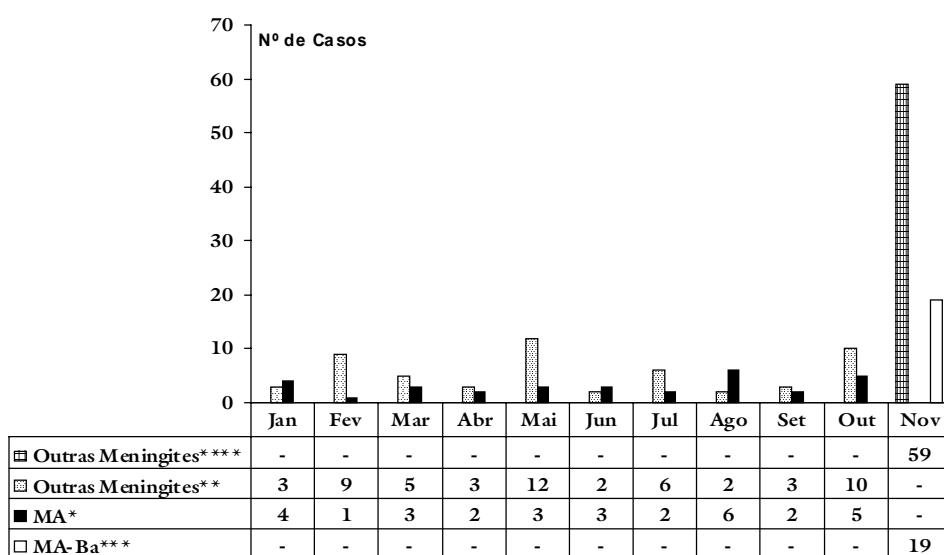
De acordo com a coordenação de vigilância epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado, os profissionais do HDIC observaram um número acentuado de casos de meningite em novembro de 1997. No respectivo mês foram diagnosticados em Teresina 103 casos de meningite (todas as formas), com 78 (75,7%) na faixa etária entre 1-11 anos, dos quais apenas um tinha confirmação bacteriana. Desses 78 casos, 63 (80,7%) tinham informação sobre uso da tríplice viral.

Uma das dificuldades para estimar o risco de meningite asséptica em Teresina, logo após o primeiro contato entre os técnicos dos dois Estados (Bahia e Piauí), deveu-se ao fato de não se dispor dos resultados dos exames de líquor dos pacientes anteriores à campanha de

vacinação (antes de novembro). Isso impediu que nessa primeira avaliação fossem aplicados os mesmos critérios usados em Salvador. Ademais, os clínicos e os profissionais do serviço de vigilância epidemiológica em Teresina também tiveram dificuldades em classificar os casos ocorridos em novembro, devido à presença de casos de meningite com celularidade alta e com predominância de neutrófilos, fugindo dos critérios aplicados anteriormente na rotina para definir meningite asséptica. Dessa maneira, a comparação com os achados de Salvador deve ser vista com cautela porque, a despeito das similaridades, não foi possível, no primeiro momento, aplicar os mesmos critérios usados na definição dos casos ocorridos antes e depois da campanha de vacinação.

A distribuição dos casos de meningites notificados pela VE de janeiro a novembro de

**Figura 8 - Número de meningites em crianças de 1-11 anos.**  
Período: Janeiro a novembro. Teresina, Piauí, 1997.



\*MA: Meningite asséptica classificada pela VE do Piauí; \*\* Outras meningites classificadas pela VE do Piauí; \*\*\*MA-Ba classificada pelo critério utilizado no estudo de Salvador; \*\*\*\* Outras meningites que não entram na classificação utilizada no estudo de Salvador.

Fonte: Dados coletados da Fundação Municipal de Saúde de Teresina.

1997 é demonstrada na Figura 8. Pode-se observar um aumento acentuado de casos no mês de novembro, pois mesmo considerando-se a não padronização de critérios diagnósticos, é evidente a existência de um abrupto aumento de casos de MA de quatro vezes mais após a campanha de vacinação.

Com a revisão de prontuários e de fichas de notificação de casos de meningite, foram identificados 206 pacientes com idade de 0 a 12 anos, mas, apenas 19 casos preencheram todos os critérios de definição de MA adotados em Salvador. O critério referente ao tipo celular predominante não pôde ser aplicado em 54 casos cuja informação não estava disponível. Ademais, essa informação estava dicotomizada em "predominância de neutrófilos" ou "predominância de linfócitos" não permitindo adotar outros pontos de corte (Tabela 6). Devido a esta dificuldade, decidiu-se não utilizar o critério sobre o tipo celular predominante no liquor nos casos de Teresina. Assim, obteve-se um total de 134 casos compatíveis com meningite asséptica, da 1<sup>a</sup> à 52<sup>a</sup> semana epidemiológica, com idade de 1 a 11 anos, independente do tipo celular.

Praticamente, 100% desses casos foram atendidos no HDIC. De acordo com o corpo clínico do hospital, esses casos tiveram uma evolução benigna, ou seja, não houve registro de óbitos e sequelas. Deve ser ressaltado, porém, que muitos casos com meningite sem determinação etiológica apresentaram no exame de liquor uma celularidade acima da esperada para uma etiologia viral, muitos inclusive com predominio de neutrófilos, o que dificultou a classificação dos casos pelos clínicos.

Utilizando os 134 casos definidos anteriormente, foi possível efetuar os mesmos cálculos de incidência realizados com os casos de Salvador (Tabela 7). Dos 134 casos, 64 ocorreram antes do dia principal da campanha vacinal (da 1<sup>a</sup> à 42<sup>a</sup> semana epidemiológica), todos sem registro de uso de vacina. Dos 70 casos que ocorreram posteriormente, 43 tinham registro de uso da vacina tríplice viral e foram utilizados nas estimativas de incidência e de risco relativo.

Pode-se verificar que o aumento de casos de MA registrou-se na 4<sup>a</sup> semana epidemiológica (46<sup>a</sup>) após o principal dia de campanha (42<sup>a</sup>), diferente de Salvador, onde se registrou um

**Tabela 6 - Número de casos de meningites registrados na cidade de Teresina, entre crianças com idade até 12 anos, de acordo com os critérios de definição de meningite asséptica. Piauí, 1997.**

<i>Critério aplicado</i>	<i>Casos</i>	<i>Casos retirados</i>
	<u>206</u>	
<i>Idade de 1 a 11 anos →</i>	↓ ↴	23
	<u>183</u>	
<i>Celularidade &gt; 10 e &lt; 1200 →</i>	↓ ↴	43
	<u>140</u>	
<i>Bacteriosc., cultura, CIE e látex negat. →</i>	↓ ↴	6
	<u>134</u>	
<i>Linfócitos &gt; 50 →</i>	↓ ↴	54 sem dados 61 c/ neutrófilos
	<u>19</u>	

**Tabela 7 - Risco de meningite asséptica associado ao uso da vacina tríplice viral.**  
**Teresina, Piauí, 1997.**

<i>Período de exposição</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>População tempo</i>	<i>Incidência × 10<sup>-5</sup></i>	<i>Risco Relativo (IC de 95%)</i>	<i>Risco Atribuível % (I.C. de 95%)</i>
<i>Período de referência (1<sup>a</sup> a 42<sup>a</sup> semanas)</i>	64	8.964.984	0,7	-	-
<i>Risco por semana epidemiológica</i>					
43-45	0	-	0	-	-
46	13	213.452	6,1	8,53 (4,70-15,49)	88,28 (78,72-93,54)
47	19	213.452	8,9	12,47 (7,47-20,81)	91,98 (86,62-95,19)
48	10	213.452	4,7	6,56 (3,37-12,78)	84,76 (70,33-92,17)
49	1	213.452	0,5	0,66 (0,09-4,73)	-
50	0	213.452	0	-	-
51	0	-	0	-	-
52	0	-	0	-	-
<i>Tempo de exposição (semana) após o uso da vacina</i>					
1	0	213.452	0	-	-
2	0	213.452	0	-	-
3	8	213.452	3,5	11,59 (5,3-25,34)	91,37 (81,12-96,05)
4	22	213.452	10,3	31,9 (18,31-55,45)	96,86 (94,54-98,20)
5	12	213.452	5,3	17,38 (8,87-34,06)	94,25 (88,72-97,06)

População de 1 a 11 anos refere-se ao censo de 1996 e utilizada pela Secretaria de Saúde do Estado do Piauí para a campanha de vacinação;  
 O símbolo “-” significa valor não calculado

aumento na terceira semana após a campanha. No entanto, os valores de risco relativo são similares. Os valores referentes ao RR por período de exposição são significativos a partir da terceira semana, como observado em Salvador.

Valem alguns questionamentos, considerando as dificuldades de definição de casos de meningite em Teresina: primeiro, até que ponto estaria existindo em Teresina um surto de meningite bacteriana, ou de outra etiologia viral, superposta a um aumento de casos de meningite asséptica temporalmente associados com a T.V.; segundo, se estaria existindo algum erro de classificação de casos por dificuldades no diagnóstico laboratorial (ex: liquor sanguinolento por acidente de punção).

### 3. Campanha vacinal e ocorrência de meningite asséptica no Ceará

#### 3.1 Campanha de vacinação

Durante o ano de 1997, o Estado do Ceará notificou vários casos de sarampo em várias regiões do Estado. Esta situação de epidemia de sarampo foi decisiva na antecipação do uso (vacinação programada para 16/08/97) da vacina tríplice viral. Por exemplo, em 1/06/97, na região de Crato, 11 municípios vacinaram crianças de 1 a 11 anos. Outros 88 municípios em 2/8/97. Durante este período, a vacina utilizada foi a do Laboratório Serum Institute of India, conhecida no Brasil como “Indiana” que contém a cepa Leningrad-Zagreb para a caxumba.

Após esse período de antecipação, a campanha vacinal continuou no Ceará do dia 11 de agosto até o dia 30 de outubro e o dia 16 de agosto concentrou o maior número de doses aplicadas, principalmente em Fortaleza. Foram utilizados dois tipos de vacina neste período: a Trimovax® (Pasteur Merieux) e a "Indiana".

A Secretaria de Saúde do Estado do Ceará estabelecia como meta a vacinação, para Fortaleza, de 459.955 crianças. Entretanto, foram aplicadas 557.764, o que equivale a uma cobertura de 121,26%, em que 211.000 doses (40% do total de doses) foram aplicadas no dia 16/08/97. Aqui, novamente, vale ressaltar a dificuldade que os Estados vêm enfrentando em relação à contagem populacional feita pelo IBGE, resultando para vários municípios da Bahia, Piauí e Ceará coberturas vacinais acima de 100%.

### 3.2. Organização da vigilância epidemiológica e rede assistencial.

Assim como em outros Estados do Nordeste, o Ceará tem um Hospital de Referência para Doenças Infecciosas, o Hospital São José, que é responsável pelo internamento de 80 a 90% dos casos de meningite da Grande Fortaleza. O restante é feito no Pronto Socorro Infantil ou em dois hospitais particulares, Hospital São Mateus e Hospital Antônio Prudente. No Hospital São José as meningites virais não são obrigatoriamente internadas, exceto quando o caso não apresente um quadro benigno ou que o local de residência do paciente seja distante de Fortaleza, impossibilitando um acompanhamento regular. Entretanto, são feitas notificações pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica do Hospital de todos os pacientes não internados.

### 3.3. Detecção de casos de meningite asséptica pós vacinal

Durante a primeira visita da equipe de pesquisadores da Bahia ao Estado do Ceará, era consenso entre os diversos profissionais de saúde que trabalharam durante a campanha vacinal, bem como entre os profissionais do Hospital

São José, que no Estado do Ceará não se tinha observado nenhum aumento significativo de casos de meningite após o uso da tríplice viral que pudesse ser interpretado como um surto epidêmico. Vale dizer que os serviços de vigilância epidemiológica em nível municipal e estadual são organizados e com razoável capacidade resolutiva. No entanto, tinha-se detectado um aumento substancial de casos de parotidite, que ultrapassou a capacidade do fluxo de informação no decorrer da "epidemia de parotidite", e muitos casos foram deixando de ser notificados por "não haver mais ficha (padrão) de notificação de efeito adverso" (comunicação dos profissionais locais).

Durante a visita da equipe de pesquisadores ao Hospital São José, foram coletados dados sobre o número de casos de meningites internados neste hospital durante o ano de 1997, provenientes principalmente de Fortaleza e cidades vizinhas. Outros dados foram posteriormente obtidos sobre os casos de meningite acompanhados em nível ambulatorial. Foram identificados 139 casos de meningite em crianças até 12 anos, dos quais 42 preencheram os critérios aplicados em Salvador; mas não se dispõe de informação de uso da vacina (Tabela 8).

Na Figura 9, apresenta-se a distribuição dos casos por semana epidemiológica, demonstrando que também em Fortaleza ocorreu um aumento do número de casos de MA, embora de menor magnitude que a observada em Salvador e em Teresina. Esses dados foram utilizados para cálculos de incidência e risco relativo de forma similar aos efetuados em Salvador e em Teresina, com exceção dos RR por período de exposição, por não se dispor no momento das datas de vacinação de cada criança (Tabela 9).

### 3.4. Comentários

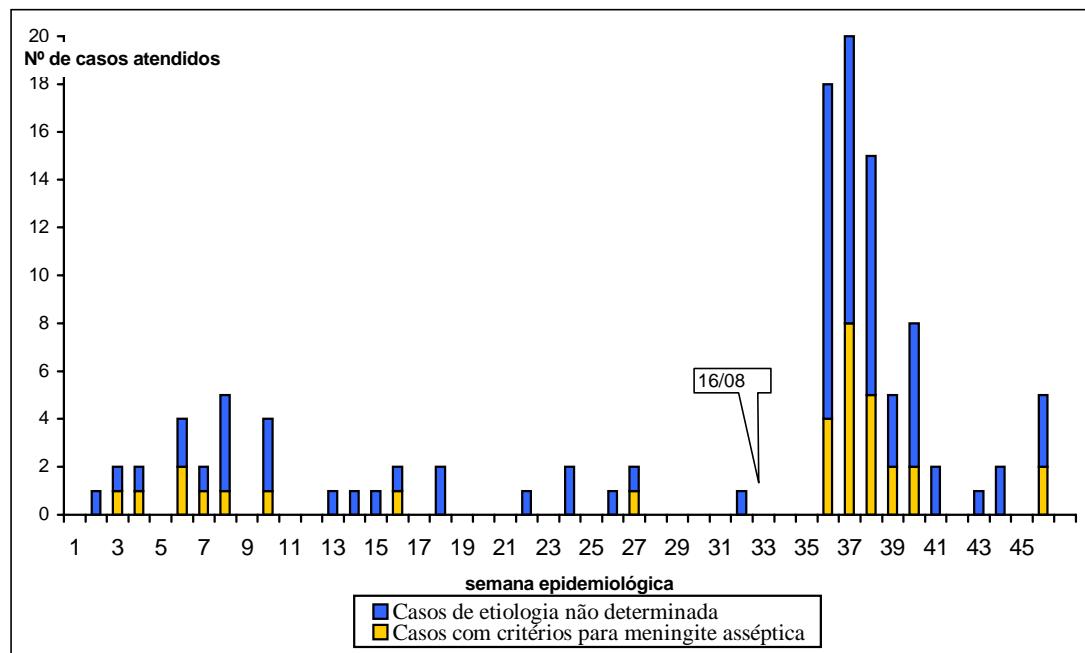
A cidade de Fortaleza tem características similares a Salvador em relação à campanha de vacinação com a tríplice viral. Primeiro, a população na faixa etária de 1 a 11 anos é muito

**Tabela 8 - Casos de meningite registrados em Fortaleza, por critério de definição de meningite asséptica. Ceará, 1997.**

<i>Critério aplicado</i>	<i>Casos</i>	<i>Casos retirados</i>
	<u>139</u>	
<i>Idade de 1 a 11 anos →</i>	↓ ↴	42
	<u>97</u>	
<i>Celularidade &gt; 10 e &lt; 1200 →</i>	↓ ↴	40
	<u>57</u>	
<i>Bacteriosc., cultura, CIE e látex negat. →</i>	↓ ↴	7
	<u>50</u>	
<i>Linfócitos &gt;50 →</i>	↓ ↴	8
	<u>42</u>	

*Observação: Dos 42 casos que preencheram os critérios para meningite asséptica, 35 foram internados e 7 foram acompanhados em ambulatório.*

**Figura 9 - Distribuição por semana epidemiológica de casos de meningite atendidos no Hospital São José, em crianças de 1 a 11 anos, provenientes de Fortaleza e área metropolitana. Fortaleza, Ceará, 1997.**



*Fonte: Dados coletados no Hospital São José. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.*

**Tabela 9 - Risco de meningite asséptica associado ao uso da vacina tríplice viral.**  
Fortaleza, Ceará, 1997.

Período de exposição	Nº de casos	População tempo	Incidência $\times 10^5$	Risco relativo (IC de 95%)	Risco atribuível % (I.C. de 95%)
<i>Período de referência</i>					
	11	5.059.505	0,21	1	-
<i>(3ª a 33ª semanas)</i>					
<i>Risco por semana epidemiológica</i>					
34	0	459.955	-	-	-
35	0	"	-	-	-
36	5	"	1,08	5,14 (1,74-14,39)	80,0 (42,44-93,05)
37	8	"	1,73	8,23 (3,22-19,89)	87,5 (68,92-94,97)

*A população de 1 a 11 anos refere-se à meta utilizada pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará para a campanha de vacinação;  
O símbolo "—" significa valor não calculado.*

*próxima; segundo, a cobertura vacinal em ambas as cidades atingiu níveis acima de 90%; terceiro, o dia de maior concentração vacinal foi 16/08/97 em ambas as cidades; e quarto, a vacina utilizada em Fortaleza foi a Pasteur Mérieux (cepa Urabe Am9), a mesma utilizada em Salvador.*

*Pode-se conjecturar também sobre os fatores que determinaram diferentes magnitudes nas incidências do efeito adverso em Salvador e Fortaleza, a exemplo de diferentes lotes de vacinas e como as redes de serviços de assistência e de vigilância estão organizados nas duas cidades.*

*Em Fortaleza, o principal serviço responsável pelos internamentos dos casos de meningite não tem como rotina hospitalizar todos os casos de meningite considerados como de etiologia viral e parte deles é acompanhada ambulatorialmente. Tal fato poderia, por si só, levar*

*a uma maior subnotificação de casos, mas verificou-se que todos os casos haviam sido notificados. No entanto, o acompanhamento ambulatorial parece implicar retardos nessa notificação.*

*Os técnicos dos serviços de vigilância epidemiológica, principalmente do nível central, estavam concentrados no combate ao recente aumento do número de casos de sarampo e poderiam não ter um possível aumento dos casos de MA, que não teve repercussões na rede assistencial e foi de curta duração.*

*Os médicos do principal serviço assistencial, por sua vez, estavam alertas para a ocorrência de meningite meningocócica, em virtude da epidemia em 1994, e isso pode ter contribuído para o não reconhecimento do aumento da*

ocorrência de MA, considerados benignos e muitos deles acompanhados ambulatorialmente.

#### **4. Campanha vacinal e ocorrência de meningite asséptica no Rio Grande do Sul**

*Os dados sobre Rio Grande do Sul e Porto Alegre foram obtidos em outubro de 1997, através de contato com profissionais da Divisão de Doenças Transmissíveis Agudas da Vigilância Epidemiológica do Estado, da Vigilância Epidemiológica do município de Porto Alegre, e dos seguintes serviços: Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Hospital Conceição, e do Hospital Santo Antônio (os dois últimos serviços localizados também na capital).*

*O aumento de meningite asséptica após a campanha com a vacina tríplice viral já havia sido observado, não só na capital mas também em cidades do interior, e os profissionais dos serviços locais de vigilância epidemiológica já tinham iniciado uma investigação. Neste texto, relatamos alguns dados e impressões sobre as informações fornecidas; dados mais precisos devem ser obtidos através da investigação já em andamento pelos próprios técnicos.*

*1. Aparentemente, a campanha com a tríplice viral no Estado do Rio Grande do Sul foi mais diluída em comparação com os outros Estados, sem grandes concentrações de doses aplicadas em curto intervalo de tempo, e sem início simultâneo em todos os municípios.*

*2. No Rio Grande do Sul foram utilizados os três produtos (Trimovax®, Pluserix®, e a vacina “Indiana”). Fato interessante é que houve localidades em que foi utilizado apenas um produto, o que permite conhecer a incidência de MA por cada produto.*

*3. Assim como nos outros Estados, o aumento da ocorrência de meningite asséptica foi observado cerca de 2-3 semanas após o início da utilização da vacina.*

*4. Os casos de meningite asséptica registrados no período foram considerados*

*benignos, ou seja, sem complicações, seqüelas, ou óbito associado ao uso da vacina. Assim como no Ceará, foi observado também um aumento de casos de parotidite após a campanha. Também foi registrado casos com trombocitopenia atribuídos à vacina, mas em geral considerados sem gravidade.*

*5. Fato interessante é que a cidade de Porto Alegre possui cerca de 20 serviços médicos onde é efetuado diagnóstico e internamento de casos de meningite asséptica (informação pessoal). Tal aspecto a diferencia bastante das outras capitais onde foram realizadas as outras campanhas de vacinação. Apesar dessa ampla rede assistencial, que poderia causar um efeito de diluição dos casos e fazer com que o surto de MA passasse despercebido, os serviços de vigilância epidemiológica detectaram precocemente o aumento de casos, refletindo aqui uma adequada rede de informações apesar de vários serviços notificadores.*

*6. Os critérios utilizados na rotina dos serviços de vigilância epidemiológica, para a classificação de casos de meningite asséptica após a ocorrência do surto, também sofreram alterações. Por exemplo, passou-se a considerar celularidade mais alta que o habitual para definirem MA, e a considerar o uso da vacina para definir MA associado a T.V. Tal aspecto reforça a impressão de que a associação entre a vacina e MA realizada por muitos serviços locais de vigilância epidemiológica pode estar enviesada, tendendo para uma estimativa acima do real.*

*7. Durante o contato com os clínicos, foi obtida a informação de que a campanha de vacinação foi efetuada próxima ao período de pico sazonal de muitas doenças de ocorrência comum na infância, como enterovíroses, e mesmo da infecção natural da caxumba. Tal aspecto dificultou para os clínicos a discriminação dos casos de meningite asséptica associados ao uso da vacina, e parece ter induzido a realização de punção lombar para exame de liquor de forma mais frequente.*

## 5. Discussão e comentários

### 5.1 Sobre a validade das estimativas obtidas e comentários sobre dados da literatura.

Apesar de não se ter realizado cultura de vírus nem sorologia para comprovação da etiologia viral dos casos de meningite asséptica, os dados apontam claramente para uma associação entre o aumento de casos de MA e

as campanhas de vacinação com T.V., principalmente no que se refere a três aspectos:

**1 - A magnitude do efeito.** Em Salvador, o risco acentuado (até de 11 vezes mais) de meningite asséptica foi detectado por quase 2-3 semanas, sem que possa ser explicado por uma variação sazonal da doença, pois é reconhecido que nesta capital a ocorrência de casos de meningite não possui padrão sazonal.

**Tabela 10 - Bibliografia com registro de casos de meningite e/ou encefalite relacionado com o uso de vacina contendo a cepa contra a caxumba.**

Local e ano de publicação	Cepa	Idade	Risco ou N° de casos
Inglaterra, 1989 <sup>6</sup>	Urabe	1-2	2 casos
Japão, 1989 <sup>7</sup>	Urabe	1-6	1:405-1:7.000
Japão, 1989 <sup>8</sup>	Urabe	1-14	1:1.000-1:3.000
Canadá, 1986-88 <sup>9</sup>	Urabe	?	7 casos
Canadá, 1987 <sup>10</sup>	Urabe	1-14	1:70.000-1:200.000
EUA <sup>11</sup>	Jervyn-lynn	?	1:2,5 milhões
Inglaterra, 1990-91 <sup>12</sup>	Urabe	1-2	1:11.000
Inglaterra, 1988 <sup>13</sup>	Urabe	1-2	1:3.800
Alemanha, 1989 <sup>14</sup>	Urabe	?	2 casos c\ Urabe
Alemanha, 1989 <sup>14</sup>	Jervyn-lynn	?	10 casos c\ Jervyn-lynn
Inglaterra, 1988-1993 <sup>15</sup>	Urabe	1-2	1:15.000
EUA, 1984-1993 <sup>16</sup>	Jervyn-Lynn	1-2	1:100.000-1:300.000
Yugoslávia, 1979-1986 <sup>17</sup>	Leningrad-Zagreb	<15	1:1.000
França, 1991-1993 <sup>18</sup>	Urabe	< 2	1:28.400
Inglaterra, 1989 <sup>19</sup>	Urabe	3	1 caso
Canadá, 1989 <sup>20</sup>	Urabe	1-4	4 casos
Alemanha, 1990 <sup>21</sup>	Jervyl-Lynn	1-2	1 caso
Alemanha, 1986 <sup>22</sup>	Urabe	2	1 caso
Inglaterra, 1989 <sup>23</sup>	Urabe	1	1 caso

**2 - A relação temporal com a vacina.** *Quanto mais precoce a ocorrência do evento adverso, mais facilmente se fará a associação temporal com a vacinação<sup>4,5</sup>. Ademais, o período observado de 2-3 semanas pós vacinação para a ocorrência da meningite asséptica em Salvador é compatível com outros estudos (Tabela 10).*

**3 - Consistência dos achados:** *o aumento de casos foi evidenciado nos quatro Estados onde a vacina foi usada em larga escala. Seria extremamente difícil explicar como um evento, que não a própria vacinação, poderia estar operando em quatro locais simultaneamente, produzindo um aumento do risco de meningite asséptica após a campanha vacinal.*

*Ademais, a literatura existente já descreve a relação entre meningite asséptica e uso da vacina T.V. (Tabela 10), em especial contendo a cepa URABE, a mesma cepa existente nos produtos mais utilizados na campanha de vacinação nos quatro Estados (Tabela 11).*

*Entre os trabalhos consultados, o estudo de Rebierre e Galy-Eyraud<sup>18</sup>, realizado na França, merece menção por registrar uma das mais baixas incidências de meningite asséptica associada ao uso de vacina contendo a cepa URABE, e assim poderia levantar dúvidas quanto à associação com a ocorrência de MA.*

*Ademais, descreve uma situação em que se usou um produto similar ao utilizado no Brasil (Trimovax®, do laboratório Pasteur Merieux). A estimativa de risco descrita no referido texto, de 1 caso de MA para cerca de 28.000 doses, é menor do que as estimativas de risco registradas nos trabalhos do Japão e Grã-Bretanha<sup>8, 12, 13, 15</sup>. No entanto, o artigo deve ser lido à luz de algumas considerações, que o diferenciam dos trabalhos citados: (1) a detecção de casos baseou-se numa vigilância passiva; (2) os autores reconhecem limitações na metodologia utilizada (captura-recaptura) ao citarem que o ideal era dispor de no mínimo três diferentes fontes de detecção ao invés de duas (“The use of the data from the National Pharmacovigilance Centres – não usado - would have enabled validation of our capture-recapture estimate...”); (3) não estima risco relativo ou atribuível; (4) finalmente os autores sugerem ter uma preferência pela vacina contendo a cepa Jeryl-Lynn, ao citar que o período de estudo (1991-1993) compreende o momento em que o Comitê Francês de Vacinação promoveu a imunização com T.V. com a cepa Urabe devido às baixas coberturas vacinais, enquanto aguardava a comercialização de vacina com a cepa Jeryl-Lynn (“...whilst awaiting vaccine containing the Jeryl-Lynn strain.”). Assim, esse trabalho não desfaz a associação entre ocorrência de MA e uso da vacina T.V. contendo a cepa URABE; pelo contrário, aparentemente a reforça, assim como*

**Tabela 11 - Componentes dos produtos vacinais tríplice viral utilizados nas campanhas. Brasil, 1997.**

Laboratório	Produto	Sarampo (Measles)		Caxumba (Mumps)		Rubéola (Rubella)	
<i>Pasteur Merieux</i>	<i>Trimovax</i>	<i>Cepa</i>	<i>TIDC 50</i>	<i>Cepa</i>	<i>TIDC 50</i>	<i>Cepa</i>	<i>TIDC 50</i>
		<i>Schwarz</i>	<i>1.000</i>	<i>Umbe Am-9</i>	<i>5.000</i>	<i>Wistar RA27/3</i>	<i>1.000</i>
<i>SmithKline Beecham</i>	<i>Pluserix</i>	<i>Schwarz</i>	<i>1.000</i>	<i>Umbe Am-9</i>	<i>20.000</i>	<i>Wistar RA27/3</i>	<i>1.000</i>
<i>Serum Institute Of India (Puni)</i>	“ <i>Indiana</i> ”	<i>Edmonster-Zagreb</i>	<i>1.000</i>	<i>Leningrad-Zagreb</i>	<i>5.000</i>	<i>Wistar RA27/3</i>	<i>1.000</i>

*a preocupação de uma epidemia de meningite asséptica provocada pela mesma e uma predileção pela vacina contendo a cepa Jeryl-Lynn.*

### **5.2 Principais fatores que contribuíram para a detecção do aumento de casos de meningite asséptica**

*Que fatores podem ter contribuído para tornar um evento, até então descrito como raro, expressar-se na forma de uma epidemia de MA, como aconteceu em Salvador? Um fator que poderia afetar a detecção do aumento de MA e, assim, a existência da própria epidemia, diz respeito à organização da assistência médica para casos de meningite. Em Salvador, é inegável o papel exercido pelo HC Maia na função de concentrar os casos de meningite em um único serviço, tornando assim o sistema mais sensível às mudanças na ocorrência de casos de MA, e por conseguinte facilitando o reconhecimento de uma situação epidêmica, mesmo de pequena magnitude e de curta duração. Numa situação inversa, os casos estariam dispersos por vários serviços e talvez o aumento não seria percebido. Tal característica está presente também em Fortaleza e em Teresina, que possuem hospitais que concentram a quase totalidade dos casos de meningite. Já a situação de Porto Alegre parece contradizer a importância de tal fato, uma vez que, diferentemente das outras capitais, pelo menos 20 serviços médicos (informação pessoal) atendem e internam casos de meningite e, mesmo assim, foi possível observar o aumento de casos de MA. Provavelmente aqui esteja se refletindo o melhor desempenho do serviço de vigilância.*

*Pode-se listar ainda três outros aspectos presentes nas campanhas de vacinação que poderiam influenciar o aparecimento e/ou reconhecimento do aumento de casos de meningite asséptica após a vacina tríplice viral. Primeiro, uma concentração de doses aplicadas em um curto intervalo de tempo ("dia D"); segundo, em algumas localidades a campanha foi realizada de forma simultânea*

*nos municípios de cada Estado; em outras foi realizada em etapas seguindo algum critério de prioridade (por exemplo, primeiro os municípios com registros de casos de sarampo); terceiro, a questão se cepa e lote foram similares ou diferentes. Esses aspectos podem não ser uniformes em cada Estado; por exemplo, em um mesmo Estado, pode ter havido um dia de concentração da campanha em parte dos municípios e não em outros. No entanto, apesar das estratégias de vacinação e organização da rede não serem uniformes em cada Estado, podemos ainda definir um padrão entre os mesmos que permita uma comparação.*

*O Estado da Bahia, por exemplo, apresenta-se como o extremo de uma campanha aparentemente altamente concentrada: a vacinação começou quase simultaneamente em todos os municípios e atingiu altas coberturas em um curto período de tempo. Portanto, não é nenhuma surpresa que o aumento de casos de meningite asséptica fosse mais evidente na Bahia. O Estado do Rio Grande do Sul, por sua vez, parece representar o outro extremo, com uma campanha mais descentralizada nos municípios e sem dia especial de vacinação. Ainda assim o aumento de casos de MA foi verificado, provavelmente refletindo serviços de vigilância com melhor desempenho, mesmo nas cidades do interior.*

*Os Estados do Piauí e do Ceará representam situações intermediárias, se bem que não idênticas. Podemos assumir que o serviço de vigilância epidemiológica no Ceará apresenta maior capacidade de detecção e acompanhamento dos casos de MA e de eventos adversos decorrentes da vacinação, até porque recentemente (1994) foi realizada uma campanha contra a meningite meningocócica do soro grupo B<sup>24</sup>. A despeito disso, o aumento do número de casos em Fortaleza foi por certo de menor magnitude se comparado com Salvador. Já no Estado do Piauí o serviço de vigilância epidemiológica enfrenta dificuldades no registro adequado dos casos de meningite e na classificação dos mesmos.*

O grande número de crianças que receberam T.V. e a concentração de doses aplicadas em pequeno intervalo de tempo, podem ter contribuído para tornar mais “visível” o aparecimento dos casos de MA, devido ao efeito de agregação temporal. Mesmo se ainda considerarmos a MA associada com a T.V. como evento raro, o uso em massa da vacina tornaria os casos de meningite um evento comum durante um curto intervalo de tempo. Vale aqui realçar, no entanto, que não foi possível obter dados precisos sobre número de doses aplicadas em função do tempo, em nenhum dos Estados. Os dados se referiram a relatos pessoais e/ou dados parciais (exceto em Fortaleza, onde foi fornecido dado mais preciso sobre doses aplicadas no dia 16/08).

A detecção da elevação do número de casos de MA também depende da sensibilidade e qualidade dos serviços locais de vigilância epidemiológica. Portanto, era de se esperar que o aumento de casos de MA seria mais facilmente observado nas capitais, com melhores sistemas de vigilância, onde foi aplicado maior número de doses com mais altas coberturas. De fato, pode ser que tal associação só possa ser reconhecida/detectada de forma mais precisa em grandes centros urbanos, ou localidades menores porém interligadas por um mesmo sistema de vigilância epidemiológica que atue de forma ágil e homogênea em cada local.

A questão dos produtos e cepas utilizados parece mais difícil de esclarecer, mas alguns aspectos podem ser apontados. Na campanha de vacinação foram utilizadas três produtos diferentes (Tabela 11), duas contendo a cepa URABE e um outro contendo a cepa Leningrado-Zagreb (LZ). As vacinas contendo a cepa URABE representaram a grande proporção de doses aplicadas e foi a única presente em todos os Estados (no Piauí, por exemplo, não se utilizou a cepa LZ). Assim, mesmo, se em hipótese considerássemos a cepa LZ mais reatogênica (como parecem sugerir os relatos do Rio Grande do Sul), a mesma não seria responsável pelo aumento dos casos de MA em

uma maior proporção de localidades. Ademais, a única cepa que foi utilizada em todos os Estados e capitais foi a cepa URABE, e em cidades como Salvador e Fortaleza representou a quase totalidade das doses aplicadas. Mesmo se considerássemos a possibilidade de que determinados lotes teriam uma maior reatogenicidade, ainda assim não se explicaria o aumento verificado em todos as localidades; os lotes de vacina contendo a cepa URABE foram na sua grande maioria diferentes para cada Estado.

Outro ponto foi levantado quando se verificou o conteúdo de cada produto: pode ser visto na Tabela 11 que a concentração da cepa URABE da vacina Pluserix é quatro vezes maior que a concentração da vacina Trimovax. Quando a literatura refere a aumento de casos de MA provocado pela cepa URABE, em geral não discrimina o produto utilizado e/ou se refere a situações em que vários produtos foram utilizados simultaneamente. Assim, não se dispõe na literatura consultada (Tabela 10) de informações se a maior concentração da cepa na vacina tem relação com maior freqüência de eventos adversos, mas parece que isso mereceria melhor esclarecimento.

Outro fato que deve ser assinalado é sobre a pouca informação disponível sobre a reatogenicidade da cepa LZ. Um dos artigos consultados refere que já tinham sido aplicados mais de 10 milhões de doses de vacina contendo a cepa LZ<sup>4</sup>, em especial na Europa oriental. No entanto, apesar do artigo mencionar meningite asséptica como uma reação adversa, não traz nenhuma estimativa de risco, limitando-se a mencionar que o risco é raro (“Meningitis serosa and other nervous system reactions were only rarely reported..”). Este texto, e dois outros consultados<sup>5,25</sup>, também não trazem estimativas de risco para meningite asséptica, até porque os mesmos se referem a estudos com número insuficiente de crianças.

### 5.3 Sobre fatores de confusão

Deve ser mencionada a possibilidade de que outros fatores podem aumentar ou diminuir

*a real associação entre a ocorrência de MA e o uso da T.V. Na literatura três trabalhos<sup>26,27,28</sup> são de especial importância por trazerem uma revisão sobre o tema.*

*Na campanha de vacinação de 1997, podemos citar alguns desses aspectos. Por exemplo, como não foi feito em nenhum dos quatro Estados isolamento do vírus e/ou testes sorológicos para atestar a etiologia pelo vírus da caxumba, poderíamos questionar o papel de outra doença concomitante como a responsável pelo aumento dos casos de MA. Esta hipótese poderia ser defendida caso a segunda doença tivesse padrão sazonal e seu pico de incidência coincidisse com o momento em que se observou o evento adverso, se a faixa etária mais acometida fosse a mesma submetida à vacinação, e também apresentasse quadros clínicos de MA. De fato, no Rio Grande do Sul parece que o momento da aplicação da vacina e o momento em que foi observado o aumento de casos de MA coincidiram com a época do ano de maior ocorrência de casos de caxumba (infecção natural) e outras víruses, que podem ser responsáveis por quadros febris ou também de meningite asséptica (coxsáquioses e enterovírus). Como a estimativa de risco de MA pela vacina está embasada na relação temporal entre ambas, a concomitância de tais doenças poderia interferir na estimativa do risco em duas direções. Primeiro, poderia aumentar o número de crianças submetidas a exame liquorico para afastar meningite, aumentando a detecção dos casos de MA, e superestimando, assim, a relação entre a ocorrência de MA e o uso da vacina. Por outro lado, se a doença concomitante (ou as doenças) for muito mais frequente do que o evento adverso, o aumento do número de casos de MA pelo uso da vacina poderia ser interpretado como parte do padrão sazonal da doença mais frequente e a qual a rede assistencial está mais acostumada a atender, e assim, o surto de MA associado à vacina não seria reconhecido. De qualquer forma, a impossibilidade de distinguir MA provocado pela vacina daqueles conseqüentes de uma outra infecção natural concomitante, só haveria no Estado do Rio*

*Grande do Sul. Nos outros Estados não há relatos de concomitância de pico sazonal de outras doenças com a campanha de vacinação, que poderia causar MA e/ou induzir mais exames nas crianças. Enfim, não explicaria a consistência dos achados em quatro Estados diferentes.*

*Outros fatores que poderiam influenciar as estimativas de risco de MA associado ao uso da vacina T.V, assim como nas variações das suas estimativas entre os Estados e cidades, estão listados abaixo:*

- 1. A severidade do evento adverso em questão irá determinar o encaminhamento a um serviço médico das crianças acometidas, e assim influenciar a associação, que foi embasada nos dados sobre crianças internadas e/ou que compareceram a um ambulatório em nível hospitalar. É razoável supor que se o evento adverso se confundir com infecção natural (e.g., no Rio Grande do Sul relatos referem que uma proporção significativa apresentou parotidite), a prática em cada local (tratamento domiciliar ou busca de serviço médico) irá determinar também a detecção e reconhecimento da epidemia.*
- 2. A possibilidade de detecção está também determinada pela uniformidade de atuação dos diversos serviços locais de vigilância, dentro de um mesmo Estado ou mesma cidade. A depender da articulação dos serviços, poderão existir “áreas silenciosas” nas quais os casos não estariam sendo notificados e, consequentemente, a incidência de MA seria subestimada. Ademais, o treinamento e engajamento dos profissionais da rede assistencial na identificação e posterior notificação de cada caso contribui para a sensibilidade e qualidade do sistema de monitoramento sobre eventos adversos (reportar a quem, como, e quando?)<sup>29</sup>.*
- 3. Determinadas práticas médicas locais poderiam enviesar a estimativa da ocorrência dos eventos adversos. Por exemplo, uma maior frequência de indicação de exame liquorico para*

*uma criança com caxumba ou quadro de convulsão febril poderia mesmo superestimar a ocorrência de MA pela possibilidade de detectar crianças com alterações liquóricas mínimas, e que, portanto, poderiam ter o diagnóstico de meningite asséptica.*

4. *A proporção de crianças antes da campanha com imunidade adquirida através da infecção natural pelo vírus selvagem da caxumba possivelmente influencia a incidência de MA pós vacina, já que é razoável supor que o efeito adverso ocorre exclusivamente ou com maior freqüência nos indivíduos susceptíveis, ou seja, ainda sem imunidade.*

5. *Se o risco de reação adversa não é idêntico em todas as faixas etárias, o aparecimento de casos será também influenciado pela cobertura vacinal e número de doses aplicadas em cada faixa etária.*

*Outro aspecto que deve ser considerado diz respeito às dificuldades da presente análise na definição do evento adverso. O conceito de meningite asséptica está embasado não apenas nos achados do líquor mas também no quadro clínico apresentado por cada paciente. Tal fato induz um elemento de subjetividade na definição dos casos de meningite asséptica, bem evidenciado na prática dos serviços de vigilância epidemiológica. Em todos os Estados, com exceção do Ceará que não registrou de imediato um aumento dos casos de meningite, os critérios utilizados para definir um caso como meningite asséptica foram alterados em vista das informações/impressões fornecidas pelos clínicos sobre os supostos casos de MA causado pela vacina. Em geral, referiam a uma celularidade no líquor acima do usual. Fato mais contundente diz respeito à situação de Teresina, que dos 79 casos de meningite registrados no mês de novembro, a maioria ainda permaneceu como “meningite de etiologia não esclarecida”. No registro dos casos de meningite internados no hospital de referência em Salvador, pode-se observar também uma mudança nos critérios diagnósticos, que se expressou na diminuição*

*do uso empírico de antibióticos nos casos de meningite. Provavelmente, já reconhecendo a epidemia e a benignidade dos casos, os médicos ficaram mais seguros em adotar como conduta a observação dos pacientes. A dificuldade em definir meningite “de provável etiologia viral” que se reproduza numa conduta clínica padronizada é bem reconhecida na literatura<sup>30</sup>, e não se trata de nenhuma limitação própria de uma região, cidade ou serviço. A implicação direta de tal problema é a não uniformidade de definição de casos existentes antes e depois da epidemia e, consequentemente, dificultando uma comparação direta entre as incidências em diferentes períodos. Diante de tal dificuldade, os critérios para definição de caso aplicados nesse texto, sobre os casos do serviço de referência de Salvador, se baseiam apenas nos achados do líquor.*

*No entanto, a utilização apenas dos achados do líquor não elimina o viés referente à indicação de punção lombar. A partir do momento que os profissionais de saúde passam a reconhecer a existência de uma epidemia, uma série de eventos pode ocorrer induzindo a uma superestimativa do aumento dos casos associados temporalmente à vacina; primeiro, mais facilmente se fará suspeita de meningite e mais crianças serão encaminhadas para o serviço de referência; segundo, no serviço especializado, mais crianças serão submetidas à punção lombar e exame de líquor porque a suspeita de meningite também poderá ser mais facilmente considerada; terceiro, pode-se também fazer mais punção lombar exatamente naquelas crianças com história de uso da vacina, pois nelas recairá maior suspeita de meningite. Os três fatores em conjunto induzem a um aumento da detecção de casos de meningite, tão logo a epidemia tenha sido reconhecida e, consequentemente, a uma superestimativa do risco. Entretanto, é difícil justificar um aumento do risco de até 10 vezes mais, apenas pelo aumento da capacidade de detecção da rede; e se casos de meningite estão sendo mais diagnosticados que antes, seria de esperar que um número maior de crianças se submetesse à*

*punção lombar e exame de LCR com quadros mais brandos, o que não se observou em Salvador, onde aparentemente a apresentação clínica dos casos de meningite após a campanha são similares aos casos antes da campanha.*

#### **5.4 Comentários sobre implicações do aumento de casos de meningite provocado pela vacina e formas de resolução.**

*Outro trabalho que merece menção é o texto de Anderson e Nokes<sup>31</sup>. Nesse texto os autores fazem uma comparação entre vacinas contendo a cepa URABE e a cepa Jeryl-Lynn (JL), quanto ao impacto sobre a ocorrência de MA pela infecção natural, e a ocorrência de MA pósvacinal. Assumindo que a cepa URABE teria uma eficácia vacinal um pouco maior que a cepa JL, o uso da cepa URABE teria vantagens sobre a segunda (JL) em situações em que a cobertura vacinal estivesse no máximo em 70%. Nessa situação de baixa a moderada cobertura, a pequena margem de maior eficácia da cepa URABE seria suficiente para conferir uma substancial redução na circulação do vírus selvagem se comparado com o impacto do uso da cepa JL. Ademais, o número de casos de MA provocado pela infecção natural entre os não vacinados ainda superaria os casos hipoteticamente provocados pela cepa URABE. Já uma situação inversa ocorreria quando a cobertura vacinal atingisse 80% a 90%. O impacto sobre a transmissão do vírus selvagem seria praticamente idêntico se utilizada uma ou outra vacina, e o benefício ficaria condicionado pelo risco de MA pós-vacinal. Assumindo uma estimativa de risco associada à cepa URABE de cerca de 1:68.000 doses, a ocorrência de casos de MA associada à vacina superaria a ocorrência de MA pela infecção natural entre os não vacinados. Vale aqui lembrar que a estimativa de 1:68.000 representa um risco menor se comparado com as estimativas de outros trabalhos, e também menor que as estimativas calculadas em Salvador.*

*O texto deixa claro que após uma campanha com alta cobertura na população alvo,*

*utilizando a cepa URABE, na situação epidemiológica considerada, os casos de MA serão atribuídos principalmente à própria vacina. Esse tópico é relevante, pois a percepção do risco de adoecer pela infecção natural (“imprevistível e inevitável”) é diferente da percepção de adoecer pelo uso da vacina<sup>30</sup> (“bastaria não tomar para não ter”). É bem conhecido, por exemplo, que a divulgação sobre eventos adversos relacionados ao uso de vacina DPT na Inglaterra e outros países provocou uma queda substancial da cobertura vacinal, e subsequentemente uma epidemia de coqueluche<sup>32, 33</sup>.*

*A situação de Salvador leva-nos a refletir sobre a atual campanha de vacinação em massa, que pode ser sumariada em três pontos problemáticos. Primeiro, os diversos estudos apontam para uma estimativa do risco de meningite asséptica pósvacinal muito variado, de 1/1.000 até mais de 1/140.000 vacinados, evidenciando a imprecisão das estimativas existentes, e a dificuldade em se prever o número esperado de casos após uma campanha. Isso nos leva a um ponto de questionamento: como e o quanto deve a rede assistencial se preparar para os eventos adversos durante uma campanha de vacinação.*

*Segundo, mesmo se tratando de uma enfermidade benigna (a vacina não está implicada em casos de reações adversas graves ou mesmo letais), a meningite asséptica pós vacinal ainda se constitui, quando diagnosticada, em um quadro clínico que em geral implica internação da maioria dos pacientes. Isso significa custos hospitalares.*

*Terceiro, como consequência das duas primeiras, uma campanha de vacinação populacional em massa, concentrada em curto período de tempo, com alta cobertura, poderá levar a um aumento súbito, de dimensões imprevisíveis, do número de casos de meningite e de internação em função do grande número de pessoas vacinadas. Meningite ainda é doença estigmatizante na população, ligada à ideia de morte. Uma epidemia, mesmo “benigna” e “previsível” poderá estender a desconfiança da*

*população diante de todas as outras vacinas do calendário vacinal com comprometimento da aceitação das mesmas. Outro ponto de questionamento: como e quando abordar o tema junto à população? Qual a relação com a mídia? Por extensão, coloca-se aqui a questão para situações similares a outras vacinas: o quanto cada Estado não estaria sujeito a responder judicialmente pelo casos? Cada caso representa alguém que adoeceu para evitar que a maioria não tivesse a doença.*

*A situação registrada em Salvador também nos remete ao questionamento do quanto os serviços de vigilância epidemiológica estão preparados para acompanhar os eventos adversos, e quanto se faz necessário para seu aperfeiçoamento. Estamos diante de um grande desenvolvimento da biotecnologia, o que significa que, cada vez mais, novos produtos poderão ser empregados na população, cujos eventos adversos devem ser acompanhados. Ademais, a mera referência na literatura pode não ser suficiente quanto aos benefícios de um produto. O custo-benefício e mesmo o impacto de cada produto variam entre as populações de acordo com seus diferentes perfis epidemiológicos e hierarquia de prioridades na saúde pública.*

*O acompanhamento dos eventos adversos relacionados à vacinação está embasado numa vigilância passiva, quer dizer, o reconhecimento e a notificação dos casos não são atividades diretas de um serviço de vigilância epidemiológica, apesar de estar incumbido de avaliar e validar as notificações. Na literatura já foi documentado a falha do sistema de monitoramento de eventos adversos sob uma concepção de vigilância passiva<sup>34</sup>, e tal fato ocorreu em local onde os serviços de vigilância, no geral, devem ter melhor desempenho e infra-estrutura que os nossos. A experiência com a vacina T.V. em Salvador e nos outros Estados reforça tal idéia. Depois, por ser a meningite asséptica considerada uma doença benigna, favorece a que um aumento da ocorrência dos casos possa passar despercebido ou ser encarado*

*sem importância pelos serviços.*

*Uma adequada vigilância permitiria a confiança e aceitação da população nas campanhas de vacinação, satisfazendo a demanda sobre uma eficiente farmacovigilância no contexto onde novos produtos são utilizados em grandes contingentes populacionais. Uma vigilância passiva em geral não permite estudos epidemiológicos capazes de esclarecer associação entre hipotéticos eventos adversos e a utilização de certos produtos, e seu impacto sobre as campanhas de vacinação. Uma alternativa seria implementar uma vigilância ativa, na qual o próprio serviço de vigilância se encarregaria de detectar e estudar a existência de eventos adversos. Tal alternativa pode parecer não factível dentro da nossa realidade de organização da rede de serviços, mas, no caso específico do acompanhamento das campanhas com a vacina tríplice viral, vale ressaltar que o evento adverso mais importante, meningite asséptica, já é de notificação compulsória e, na maioria, os pacientes são internados. Tal fato torna factível a aquisição de dados adicionais. Ao serviço de vigilância caberia utilizar os dados disponíveis para exercer o monitoramento e avaliar a associação com a vacina; assim como, obter dados de internamento de cada paciente, estado vacinal dos pacientes internados, definição padronizada de casos que leve em conta os diversos fatores capazes de confundir e surgidos até mesmo pela divulgação de uma epidemia. Enfim, tarefas possivelmente exequíveis.*

*Estudos tradicionais como caso-controle e a mera comparação das incidências entre vacinados e não vacinados não são os desenhos mais adequados no contexto em que se atinge uma alta cobertura. A vacinação atingindo praticamente todos torna difícil atribuir ao uso da vacina os casos de meningite asséptica, e o dado sobre história vacinal não mais diferencia quem estaria sob maior risco de apresentar meningite asséptica (todos estariam sob o mesmo risco de adoecer pelo uso da vacina). Outros desenhos de estudos mais apropriados*

vêm sendo desenvolvidos para investigação de eventos adversos<sup>29,35,36</sup>, mas parece-nos ainda difícil afirmar se são passíveis de serem implementados na nossa rede, dada principalmente a falta de profissionais adequadamente treinados em epidemiologia.

Podemos aqui assinalar algumas propostas decorrentes da experiência até aqui vivenciada. Primeiro, que nos Estados onde se realizará a campanha com a vacina tríplice viral em 1998, seja efetuado um trabalho com o objetivo de definir a série histórica da ocorrência de meningites, utilizando critérios padronizados. Dessa maneira, poder-se-ia melhor avaliar o impacto da vacina, não apenas sobre a ocorrência de MA associada a ela, mas o impacto positivo posterior da campanha sobre a ocorrência de MA e encefalites<sup>37</sup>. Segundo, opinamos que a experiência corrente e principalmente as dificuldades dos serviços de lidar com o problema, evidenciam a necessidade de desenvolver e/ou aperfeiçoar os sistemas de monitoramento de eventos adversos decorrentes do uso de vacinas. Poder-se-ia viabilizar não apenas o aprimoramento nos atuais serviços locais de vigilância epidemiológica, em especial nos Estados em que se realizará a campanha em 1998, mas também que em algumas localidades onde serviços de vigilância epidemiológica mais estruturados passassem a atuar: (1) como cenários, onde seriam testadas alternativas de sistemas de monitoramento de eventos adversos adaptados às nossas realidades, (2) e como sistemas mais aperfeiçoados que gerariam informações para subsidiar todo o Programa Nacional de Imunizações sobre os eventos adversos.

A indicação e execução das campanhas com a vacina T.V. em 1997 se deu na urgência de epidemias de sarampo, que justificaria por si só a necessidade das campanhas em massa. De acordo com informações pessoais, o imunobiológico disponível no quantitativo necessário foi a vacina T.V. As campanhas com T.V. também tiveram como objetivo controlar as epidemias de sarampo, e parece-nos que este objetivo foi alcançado se levarmos em conta as

altas coberturas registradas nos Estados. No entanto, o potencial reatogênico dos atuais produtos aponta que as atuais estratégias devem ser repensadas. Consideramos pertinente:

1. Que as vacinas T.V. empregadas até então não sejam utilizadas em pequeno período de tempo em grandes contingentes populacionais (campanha concentrada);
2. Discutir a pertinência de substituir as vacinas T.V. empregadas nas campanha de 1997 por vacina dupla (sarampo e rubéola) ou outros produtos trivalentes com menor poder reatogênico;
3. Rediscutir a pertinência de empreender vacinações em massa com vacinas contendo componente rubéola em Estados onde a organização dos serviços não permite acompanhar adequadamente o impacto sobre a rubéola congênita, não sendo possível detectar desvio de faixa etária, nem mesmo garantir uma alta cobertura vacinal posterior à campanha através da rotina nos serviços<sup>38</sup>. Além disso, apesar de haver trabalhos brasileiros que tratam da utilização de estratégias de vacinação “em pulso” para rubéola<sup>1</sup>, o país apresenta uma diversidade muito grande para garantir que aqueles resultados possam ser extrapolados para todo o território nacional com segurança;
4. Empreender esforços para aperfeiçoamento dos serviços de vigilância epidemiológica e da rede assistencial nos Estados onde ainda será empregada a vacina T.V., no que diz respeito às medidas necessárias diante da possibilidade de aumento do número de casos de MA e seu impacto negativo sobre a credibilidade da população sobre o calendário vacinal.

## 6. Considerações Finais

O presente relatório foi fruto de um trabalho solicitado pelo Programa Nacional de Imunizações, com a finalidade de investigar o surto de meningite asséptica que se seguiu à campanha com a vacina tríplice viral em 1997, e contribuir para o aperfeiçoamento da vigilância epidemiológica para eventos adversos. Como tal, ele foi lido e discutido por diversos

técnicos e em diversas ocasiões, em especial durante a reunião do Comitê Técnico Assessor do PNI, em Brasília (17/03/1998), e no Encontro Nacional do Programa de Imunizações, em Curitiba (13-17 de outubro de 1997). As opiniões e recomendações mais consensuais dos coordenadores e técnicos envolvidos nos diversos programas de imunização a respeito dos tópicos citados acima são as seguintes:

1. As vacinas T.V. contendo a cepa URABE e a cepa Lenigrado-Zagreb devem continuar a serem usadas no país? Nas discussões prevaleceu a opinião de que as vacinas não devem ser proscritas, considerando-se os seguintes pontos:

- a) Não disponibilidade no mercado nacional e internacional de quantitativo suficiente de vacinas com cepa menos reatogênica para manter campanhas de vacinação em massa;
- b) A vacina tríplice viral contendo a cepa URABE já vem sendo usada no país desde 1992 sem qualquer impacto desfavorável na aderência da população à vacinação;
- c) Existência de estoque suficiente de vacinas com ambas cepas para as próximas campanhas em 1998;
- d) Preço mais elevado das vacinas com cepa menos reatogênica;
- e) Tentativa frustrada de compra de vacina com cepa menos reatogênica: pequena quantidade que foi obtida não passou pela avaliação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS);
- f) As indústrias farmacêuticas que produzem vacinas com outras cepas não repassam tecnologia para os laboratórios nacionais (reunião com as indústrias de imunobiológicos no Rio de Janeiro, abril de 1998);
- g) Desenvolvimento de vacina tríplice viral com cepa URABE por laboratório público (Biomanguinhos) já em fase de "bancada" (produção industrial esperada para fins de 1998/ início de 1999);

h) A repercussão dos eventos adversos na mídia não afetou a adesão da população às campanhas de vacinação em virtude dos esclarecimentos prestados pelas secretarias estaduais e municipais, e pelo PNI.

2. A vacina T.V. deve ser usada em campanhas concentradas em curto período de tempo?

Não existe a recomendação de impedir seu uso em campanhas em larga escala. Foi considerado que a utilização de um dia especial para imunização é uma estratégia válida e necessária para maximizar a adesão da população e para diminuir os custos das campanhas de vacinação. Entretanto, prevaleceu a opinião que o uso da vacina T.V. em tais campanhas deve ser acompanhado do preparo da rede assistencial e dos técnicos envolvidos no programa no sentido de garantir uma adequada informação ao público e assistência à população no caso de aumento da ocorrência de eventos adversos em decorrência do seu uso em massa. A realização de campanhas "por etapas" (sem dias especiais de imunização) foi considerada a melhor opção por muitos técnicos, mas deve ser uma decisão de nível local, de acordo com as possibilidades operacionais dos Estados e municípios.

3. Sobre o monitoramento de eventos adversos, já existe no PNI um conjunto de ações que visa estabelecer o Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos pós-Vacinação, que inclui a implementação de um fluxo regular de informações, bancos de dados informatizados, e treinamento de recursos humanos. Com a discussão sobre os eventos adversos ocorridos durante a campanha de 1997, sugeriu-se a capacitação de pessoal nos Estados onde serão realizadas as campanhas com T.V. No sentido de aumentar o conhecimento sobre eventos adversos, sugeriu-se complementar as atividades de monitoramento rotineiro, com a implementação de estudos operacionais que visem investigar eventos adversos pós vacinal.

4. Deve ser alterada a faixa etária para o uso de T.V. (atualmente de 1 a 11 anos)? Não.

*A utilização da vacina T.V. em faixa etária menor, seja no sentido de diminuir a probabilidade de ocorrência de eventos adversos, seja por questões operacionais, não está de acordo com as informações epidemiológicas disponíveis, que sugerem que quando as campanhas de imunização são realizadas numa faixa etária mais ampla, produzem um maior impacto na redução das incidências das doenças imunopreveníveis. Campanhas com faixas etárias mais restritas poderiam ser menos eficazes na interrupção da circulação dos agentes infecciosos.*

*Nota: Este estudo contou com a participação das seguintes entidades: Hospital Conto Maia, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB); Divisão de Vigilância Epidemiológica (DIVEP/SESAB); Secretaria de Saúde do Estado do Ceará; Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza; Secretaria de Saúde do Estado do Piauí; Secretaria Municipal de Saúde de Teresina; Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul; Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre.*

#### Bibliografia

1. Massad E, Azevedo Neto RS, Burattini MN, Zanetta DMT, Coutinho FAB, Yang HM, Moraes JC, Pannuti CS, Souza VAUF, Silveira ASB, Struchiner CJ, Oselka GW, Camargo MCC, Omoto TM, Passos SD. *Assessing the efficacy of a mixed vaccination strategy against rubella in São Paulo, Brazil. International Journal of Epidemiology* 24: 842-850, 1995.
2. Pereira MG. *Epidemiologia. Teoria e prática.* Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, pp. 78-79; 411-412, 1995.
3. Kleibaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research. Principles and quantitative methods.* Van Nostrand Reinhold, New York, 1982.
4. Beck M, Welsz-Malecek R, Mesko-Prejac M, Radman V et all. *Mumps vaccine L-Zagreb, prepared in chick fibroblasts. I. Production and field trials.* *J Biol Stand* 17:85-90, 1989.
5. Indra B, Chhaparwal B, Phadke MA, Irany SF, Chhaparwal D, Maheshwari CP. *Immunogenicity and reactogenicity of indigenously produced MMR vaccine.* 1995. (mimeo).
6. Murray MW, Lewis MJ. *Mumps meningitis after measles, mumps, and rubella vaccination.* *The Lancet* (Sep. 16): 677, 1989.
7. Sugiura A, Yamada DVM. *Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination.* *Pediatric Infectious Diseases Journal* 10:209-213, 1991.
8. Fujinara T, Motegi Y, Tamura H, Kuroume T. *A prefecture-wide survey of mumps meningitis associated with measles, mumps and rubella vaccine.* *Pediatric Infectious Diseases Journal* 10:204-209, 1991.
9. Abronheim GA, Allard M, Forsey T, Rydbeck R, Teuwen DE, Yamada A. *Mumps associated with trivalent vaccine containing Urabe Am9 mumps strain.* *Pediatric Research*; 29:981, 1991.
10. Furesz J, Hockin JC. *A case of mumps meningitis: a post-immunization complication?* *Canadian Disease Weekly Report* 13:155-157, 1987.
11. ACIP. *Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee.* *MMWR* 38:388-400, 1988.
12. Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, Nash J, MacFarlane L, Tettmar R. *Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children.* *The Lancet* 341:979-982, 1993.
13. Colville A, Pugh S. *Mumps meningitis and measles, mumps, and rubella vaccine.* *The Lancet* 340:786, 1992.
14. Ehrenburg W. *Mumps vaccine and meningitis.* *The Lancet* (Sep. 23):751, 1989.
15. Farington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, Rush M, Miller

- E. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *The Lancet* 345: 567-569, 1995.
16. Black S, Shinefield H, Ray Paula, Lewis E, Chen RT, Glasser J, Hadler S, Hardy J, Rhodes P, Swints E, Davis R, Thompson R, Mullooly J, Marcy M, Vadheim C, Ward J, Rastogi S, Wise R, and The Vaccine Safety Datalink Group. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one- to two-year-old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. *Pediatric Infectious Disease Journal* 16:500-503, 1997.
17. Cizman M, Mozetic M, Radescek-Rakar R, Pleterski-Rigler D, Susec-Micheli M. Aseptic meningitis after vaccination against measles and mumps. *Pediatric Infectious Disease Journal* 8:302-308, 1989.
18. Rebierre I, Galy-Eyraud C. Estimation of the risk of aseptic meningitis associated with mumps vaccination, France, 1991-1993. *International Journal of Epidemiology* 24:1223-1227, 1995.
19. Gray JA, Burns SM. Mumps meningitis following measles, mumps, and rubella immunization. *The Lancet* (July 8):8, 1989.
20. McDonald JC, Moore DL, Quennec P. Clinical and epidemiological features of mumps meningoencephalitis and possible vaccine-related disease. *Pediatric Infectious Disease Journal* 8:751-755, 1989.
21. Mühlendahl KE. Side-effects of measles-mumps vaccination. *The Lancet* (March 3): 540-541, 1990.
22. Mühlendahl KE. Mumps, meningitis following measles, mumps, and rubella immunization. *The Lancet* (August 12):394, 1989.
23. Crowley S, Al-Jawad ST, Kovar IZ. Mumps, measles, and rubella vaccination and encephalitis. *British Medical Journal* 299:660, 1989.
24. CEARÁ, Secretaria Estadual de Saúde. Departamento de Epidemiologia. Doença meningocóccica no Ceará: conduta clínica, ações de vigilância epidemiológica e análise epidemiológica, 1997.
25. Phadke MA, Chhaparwal BC, Bhargava I. A Study of immunogenicity and reactogenicity of MMR vaccine produced at Serum Institute Of India Ltd. Pune, in infants. 1996. (mimeo).
26. Fine PEM, Chen RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *American Journal of Epidemiology* 136:121-135, 1992.
27. Wentz KR, Marcuse EK. Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine and serious neurologic illness: an updated review of the epidemiologic evidence. *Pediatrics* 87:287-297, 1991.
28. Greenland S, Neutra R. Control of confounding in the assessment of medical technology. *International Journal of Epidemiology* 9:361-367, 1991.
29. Rosenthal S, Chen R. The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *American Journal of Public Health* 85:1706-1709, 1995.
30. Swigler G, Delfort S, Hussey G. An audit of the use of antibiotics in presumed viral meningitis in children. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 13:1107-1110, 1994.
31. Anderson RM, Nokes DJ. Vaccine safety versus efficacy in mass immunization programs. *The Lancet* 338:1309-1312, 1991.
32. Freed GL, Katz SL, Clark SJ. Miss America, the media and public health. *Journal of*

- American Medical Association 276:1869-1872, 1996.
33. *Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, Chen RT. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. The Lancet* 351:356-361, 1998.
34. *Sills JM, Tanner LA, Milstien JB. Food and Drug Administration Monitoring of adverse drug reactions. American Journal Hospital Pharm* 43:2764-2770, 1986.
35. *Wassilak SGE, Glasser JW, Chen RT, Hadler SC, and The Vaccine Safety Datalink Investigators. Utility of large-linked databases in vaccine safety, particularly in distinguishing independent and synergistic effects. Annals New York Academy of Sciences* 754: 377-382, 1995.
36. *Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Carpner P, Rush M, Miller E. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. The Lancet* 345:567-569, 1995.
37. *Koskineni M, Vaheri A. Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. The Lancet* 7:31-34, 1989.
38. *Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega JL. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. Bulletin of WHO* 75:69-80, 1997.