



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE ENFERMAGEM
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

FRANCISCA JOCILÂNIA DANTAS DE SOUSA

**ANÁLISE DAS OCORRÊNCIAS DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAL DA
VACINA CONTRA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO**

CAJAZEIRAS - PB

2018

FRANCISCA JOCILÂNIA DANTAS DE SOUSA

**ANÁLISE DAS OCORRÊNCIAS DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAL DA
VACINA CONTRA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito para obtenção de título de Bacharel em Enfermagem, submetido à Unidade Acadêmica de Enfermagem do Centro de Formação de Professores, da Universidade Federal de Campina Grande.

Orientador: Prof. Dr. Eder Almeida Freire

CAJAZEIRAS - PB

2018

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)

Denize Santos Saraiva Lourenço - Bibliotecária CRB/15-1096

Cajazeiras - Paraíba

S725a Sousa, Francisca Jocilânia Dantas de.

Análise das ocorrências de eventos adversos pós-vacinal da vacina contra o Papiloma Vírus Humano / Francisca Jocilânia Dantas de Sousa. - Cajazeiras, 2018.

100f. : il.

Bibliografia.

Orientador: Prof. Dr. Eder Almeida Freire.

Monografia (Bacharelado em Enfermagem) UFCG/CFP, 2018.

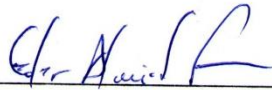
FRANCISCA JOCILÂNIA DANTAS DE SOUSA

ANÁLISE DAS OCORRÊNCIAS DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAL DA
VACINA CONTRA O PAPILOMA VÍRUS HUMANO

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito para obtenção de título de Bacharel em Enfermagem, submetido à Unidade Acadêmica de Enfermagem do Centro de Formação de Professores, da Universidade Federal de Campina Grande.

Aprovada em: 08/08/2018

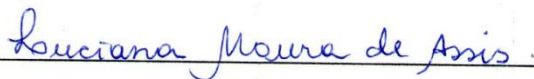
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Eder Almeida Freire

Unidade Acadêmica de Enfermagem/CFP/UFCG

Orientador



Prof. Dra. Luciana Moura de Assis

Unidade Acadêmica de Enfermagem /CFP/UFCG

Examinadora



Dra. Eliane de Sousa Leite

Unidade Acadêmica de Enfermagem/CFP/UFCG

Examinadora

*A meu pai Orisvan Ferreira de Sousa
(in memoriam)*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me permitido a existência e o dom do cuidado, a meu pai que mesmo sem saber despertou em mim a vontade de seguir esse caminho e me fez forte o suficiente para lutar por meus objetivos.

À minha mãe guerreira que superou tudo e todos, até seus próprios limites para nos cuidar e nos fazer mulheres honradas e de boa índole.

Aos meus pais tortos Dona Tica e Seu Luiz que foram por muitas vezes o alicerce da nossa família.

Ao meu filho Luiz, que me fez ver a vida de uma forma completamente diferente e me deu a maturidade necessária para deixar de ser um gato e virar leoa. Todo o esforço, todas as noites que passei em claro cuidando de ti e todos os dias que precisei me ausentar para concluir essa fase da vida valerão a pena, meu filho. Que você cresça um homem honrado e de bem, com a certeza de que sua mãe fez e fará sempre tudo para que tenha um caminho lindo a seguir.

Agradeço às minhas escudeiras fiéis Jorgeanny, Alêssa, Millane e Fabrícia, minhas companheiras de sempre que levarei comigo onde for. Obrigada por estarem ao meu lado nos momentos bons e nos não tão bons assim, me ajudando a caminhar.

Por ordem hierárquica, minha filha mais velha, Jorgeanny, que foi amiga, confidente e companheira de todas as horas, que me deu super conselhos e parecia sempre ter o discernimento das situações. A que controlava os meus impulsos taurinos e minha gastrite, o anjinho que dizia “não” e meu porto de sensatez.

Fá, minha filha número dois, que apesar de deixar a impressão de que não está entendendo ou ouvindo, ela percebe tudo, observa, analisa e tem o poder de diferenciar as pessoas boas das não tão boas assim (acredito ser uma das boas já que me permitiu estar ao teu lado).

Milla, minha filha número três que me dá muito trabalho e mexe com meu coração a cada queda ou conquista. Amanhã será o teu TCC e aí de você se eu não estiver nos teus agradecimentos. Você tem um belo futuro a ser construído e eu estarei lá pra te ver brilhar.

Ao fim, minha caçulinha, Ally. A mais sensata e capaz de me causar tantas novas sensações. Apesar de não ter saído de mim é como se fosse um pedaço meu. Minha escritora favorita e meu pedacinho de maldade. Nunca mais verei uma pia da mesma forma (você sabe bem o porquê.). Minha cúmplice de gordices e alimentações nada balanceadas.

A Raquel, minha inspiração nos últimos meses. Sempre que me pego sem foco lembro-me de você e de como é lindo o teu jeito de vivenciar o mundo, tua postura diante dos empecilhos e a garra que transborda de ti. Muito obrigada por abrir as portas da tua casa pra mim e mais que isso por me orientar e ajudar na construção desse trabalho. Ele seria bem mais pobre sem a tua ajuda e eu bem menos feliz sem tua presença. Minha desde sempre professora!

Ao meu orientador, Eder Almeida Freire. Que mais que um simples orientador foi meu guia e meu transbordar, me ensinou a ler e escrever literalmente. Agradeço sempre aquele momento em que disse “desinstale o corretor” e começou pacientemente a me ensinar algo que eu jurava já saber. É, eu não sabia! A cada erro você me enviava uma regra e pedia pra eu corrigir a palavra. Eu achei que nunca ia conseguir. Na verdade achei que não conseguiria muita coisa e você se fez presente. Ajudou-me sempre nas horas em que mais precisei, foi orientador, amigo, pai, irmão, amor e conquistou um lugar dentro de mim que nunca será tomado ou esquecido. Com você aprendi a ser mulher, mãe, enfermeira. Não sei o que seria se não tivesse te encontrado, mas sei que não seria um terço da mulher que hoje eu sou.

À professora Dra. Rosilene que me confiou seu projeto tão maravilhoso e me deu a oportunidade de participar arduamente e colher os frutos deste tão bem elaborado trabalho.

*“Trago no olhar visões extraordinárias,
De coisas que abracei de olhos fechados...”*

Florabela Espanca

SOUSA. F. J. D. Análise das ocorrências de eventos adversos pós-vacinal da vacina contra o papiloma vírus humano. 100pp. Monografia (Bacharelado em Enfermagem) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Formação de Professores, Unidade Acadêmica de Enfermagem, Cajazeiras-PB, 2018.

RESUMO

As vacinas fazem parte da história do Brasil em inúmeros contextos. Surgiram a partir da necessidade da população acometida por determinadas doenças, que durante muitos anos causaram elevados índices de mortalidade e foram inseridas em uma conjuntura ímproba. Na conjuntura atual, a vacinação é reconhecida como uma intervenção preventiva que impacta na redução da morbimortalidade resultante de doenças imunopreveníveis. Diante das novas descobertas e análises relacionadas ao *Vírus do Papiloma Humano* ainda em ascendência, que apesar de deslindado há mais de cinco décadas surge para nós como pouco refletido e discutido pela população, organizamos essa fundamentação de forma a esclarecer pontualmente os contextos mais avaliados e que devem ser levados em consideração tanto pela população acadêmica quanto pela sociedade como um todo. A associação do vírus HPV com o câncer de colo de útero começou em 1949, quando o patologista George Papanicolaou introduziu o exame que através da técnica de esfregaço de material coletado da mucosa vaginal pode identificar presença de células anormais do meio. Tratou-se de um estudo epidemiológico, analítico, com abordagem quantitativa. Buscou avaliar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação contra o HPV conforme os parâmetros estabelecidos pelo PNI e as variáveis constantes na Ficha de Notificação/Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinação, versão agosto/2014, bem como a gravidade desses eventos. Ressalta-se que para a efetivação deste estudo foram acatadas todas as exigências contidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que dispõe sobre pesquisas envolvendo seres humanos, incluindo a aprovação prévia pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande. Os dados coletados foram tabulados e analisados no *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 24.0 e as estatísticas descritivas de frequências, além da análise de correlações entre os parâmetros apresentadas na forma de tabelas. A dor no local após a aplicação da vacina foi a reação adversa mais prevalente, seguida de inchaço no local. A maioria dos entrevistados não apresentou manifestações sistêmicas e outros tipos de manifestações e quando apresentaram, as mais prevalentes foram dor de cabeça, sonolência e dor muscular. Foram encontradas correlações estatisticamente significativas indicando que dor muscular e dor de cabeça foram os eventos mais duradouros, além da predominância de entrevistadas da raça negra nos relatos de manifestações neurológicas e da menor presença dessas adolescentes nos relatos de dor de cabeça e dor muscular, bem como uma relação entre os participantes que relataram sonolência com a presença de diabetes e doenças cardíacas na família. Investigações posteriores precisam ser conduzidas para elucidar a natureza dessas relações constatadas nessa pesquisa.

Palavras Chave: Vacinação. Reações Adversas. Enfermagem. Educação em Saúde.

SOUSA. F. J. D. Analysis of occurrences of post-vaccine adverse events of the human papillomavirus vaccine. 100pp. Monography (Bachelor of Nursing) - Federal University of Campina Grande, Center for Teacher Training, Nursing Academic Unit, Cajazeiras-PB, 2018

ABSTRACT

Vaccines are part of Brazil's history in many contexts. They arose from the need of the population affected by certain diseases, which for many years caused high mortality rates and were inserted in an impetuous environment. At the current juncture, vaccination is recognized as a preventive intervention that impacts on the reduction of morbidity and mortality resulting from immunopreventable diseases. In the face of new discoveries and analyzes related to the Human Papilloma Virus still in the ascendancy, which, although delineated for more than five decades, appears to us as little reflected and discussed by the population, we organized this foundation in order to clarify punctually the contexts most evaluated and that must be taken into account by both the academic population and society as a whole. The association of the HPV virus with cervical cancer began in 1949, when pathologist George Papanicolaou introduced the examination that through the technique of smearing material collected from the vaginal mucosa can identify the presence of abnormal cells of the medium. This was an epidemiological, analytical study with a quantitative approach. It sought to evaluate the occurrence of post-vaccination adverse events against HPV according to the parameters established by the PNI and the variables included in the Post Vaccination Adverse Event Notification / Investigation Card, version August 2014, as well as the severity of these effects. It is noteworthy that for the accomplishment of this study, all the requirements contained in Resolution 466/12 of the National Health Council were met, which provides for research involving human subjects, including prior approval by the Research Ethics Committee of the Federal University of Campina Grande . The collected data were tabulated and analyzed in the software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 24.0 and the descriptive statistics of frequencies, besides the analysis of correlations between the parameters presented in the form of tables. Pain at the site after vaccine application was the most prevalent adverse reaction, followed by swelling at the site. Most of the interviewees did not present systemic manifestations and other types of manifestations and when they presented, the most prevalent were headache, drowsiness and muscular pain. Statistically significant correlations were found indicating that muscular pain and headache were the most enduring events, as well as the predominance of interviewees of the black race in reports of neurological manifestations and the lower presence of these adolescents in reports of headache and muscular pain, as well as a relationship between participants who reported drowsiness with the presence of diabetes and heart disease in the family. Subsequent investigations need to be conducted to elucidate the nature of these relationships found in this research.

Keywords: Vaccination. Adverse reactions. Nursing. Health education.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição socioeconômica da amostra.....	23
Tabela 2 – Descrição da história patológica pregressa das entrevistadas.....	25
Tabela 3 – Descrição dos históricos patológicos familiares.....	27
Tabela 4 – Manifestação após a aplicação da vacina.....	28
Tabela 5 – Descrição dos tempos de surgimento/duração das reações adversas.....	30
Tabela 6 – Frequências das manifestações sistêmicas.....	31
Tabela 7 – Descrição dos tempos de surgimento/duração das reações adversas sistêmicas	32
Tabela 8 – Frequências de outros tipos de manifestações.....	34
Tabela 9 – Tempos relativos ao surgimento/duração das demais manifestações.....	36
Tabela 10 – Descrição de informações complementares.....	37
Tabela 11 – Correlação entre reações adversas e idade.....	39
Tabela 12 – Correlação reações adversas e o tempo/duração do evento.....	39
Tabela 13 – Associação entre raça e reações adversas.....	40
Tabela 14 – Associação entre história patológica pregressa e reações adversas.....	42
Tabela 15 – Associação entre histórico familiar de doença e reações adversas.....	44
Tabela 16 – Associação entre histórico familiar de diabetes e manifestações após a vacina.....	44
Tabela 17 – Associação entre histórico de diabetes e doença cardíaca com reações adversas.....	47

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- CFP** – Centro De Formação De Professores
- DCNT** – Doenças crônicas não transmissíveis
- EAPV** – Evento Adverso Pós-Vacinação
- HIV** – *Human Immunodeficiency Virus*
- HPV** – *Human Papilloma Vírus*
- IDHM**- Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
- INCA** – Instituto Nacional do Câncer
- IST** – Infecção Sexualmente Transmissível
- MSD** – *Merck Sharp & Dohme*
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- PNI** – Programa Nacional de Imunização
- SPSS** – *Statistical Package for Social Sciences*
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- UBS** – Unidade Básica de Saúde
- UFCA** – Universidade Federal do Cariri
- UFCG** – Universidade Federal de Campina Grande

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 UM BREVE HISTÓRICO DO HPV.....	15
2.2 FISIOPATOLOGIA DO HPV.....	16
2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	17
2.4 PROFILAXIA.....	18
3 OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GERAL.....	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
4 METODOLOGIA	21
5 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	23
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	23
5.2 HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA.....	24
5.3 HISTÓRICO PATOLÓGICO FAMILIAR.....	25
5.4 DADOS DE EAPV (EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO).....	27
5.4.1 Manifestações no local de aplicação da vacina	28
5.4.2 Manifestações sistêmicas	30
5.4.3 Outros tipos de manifestações	34
5.5 INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES RELATADAS.....	37
5.6 TESTES DE SIGNIFICÂNCIA DOS COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO.....	38
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
7 REFERÊNCIAS	51
APÊNDICES	53
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO APLICADO.....	54
APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO.....	58
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	59
ANEXOS	60
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	61
ANEXO B – TERMO DE ANUÊNCIA.....	63
ANEXO C – BULA DA VACINA QUADRIVALENTE CONTRA O HPV.....	64
ANEXO D – NOTAS MIDIÁTICAS.....	74

ANEXO E – BULA DA VACINA TRIPLICE VIRAL.....	75
ANEXO F – BULA MENINGOCÓCICA.....	86

1 INTRODUÇÃO

As vacinas fazem parte da história do Brasil em inúmeros contextos. Surgiram a partir da necessidade da população acometida por determinadas doenças, que durante muitos anos causaram elevados índices de mortalidade e foram inseridas em uma conjuntura ímproba. No momento de sua inserção, além da sua questionada eficácia o país passava por uma transição política ferrenha e de alta vulnerabilidade do povo, que reagiu com luta à tentativa de sua implantação, culminando com a tão lembrada “Revolta da Vacina”, durante a qual os cidadãos enfrentaram as forças da polícia e do exército até serem reprimidos com violência, no período de 10 a 16 de novembro de 1904, transformando a recém-reconstruída cidade do Rio de Janeiro numa praça de guerra (BRASIL, SD).

Na conjuntura atual, a vacinação é reconhecida como uma intervenção preventiva que impacta na redução da morbimortalidade resultante de doenças imunopreveníveis. Com seu advento, passou a ser considerada como um dos grandes avanços no campo da saúde por ofertar proteção individual e coletiva, diminuir algumas morbidades e até erradicar outras, como por exemplo, a varíola, desde a década de 1980, no mundo e a poliomielite no Brasil, na década de 1990 (BARBIERI et al., 2017).

A obtenção desses resultados adveio de políticas públicas de saúde que emergiram ao longo da história sanitária brasileira. Programas e Campanhas foram criados, com o objetivo de ofertar cobertura vacinal satisfatória às pessoas nas diversas faixas etárias. Nesse cenário, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi estabelecido no Brasil, em 1973, pelo Ministério da Saúde para coordenar a prática de imunização em busca da inclusão social, assistindo todos os indivíduos, em todo o país, sem distinção de qualquer natureza. As vacinas do programa estão à disposição de todos nas unidades de saúde ou com as equipes de vacinação, cujo empenho permite levar a imunização mesmo aos locais de difícil acesso (ROCHA, 2015).

O PNI surgiu a partir de resultados de estudos, que demonstraram do ponto de vista econômico, que o baixo custo das vacinas utilizadas e o pequeno número de recursos humanos necessário para desenvolver programas de vacinação são altamente compensadores, quando comparados aos elevados custos dos atendimentos médico-hospitalares para tratamento e reabilitação de doenças imunopreveníveis (TREVIZAN; COUTINHO, 2008). Nesse contexto, crianças, adolescentes, adultos e idosos são consideradas pelo PNI como prioridades para as ações preventivas com as vacinas.

Em relação ao público adolescente, as vacinas contra o Vírus do Papiloma Humano (HPV), rubéola e tétano são as prioritárias, por serem doenças de maior prevalência entre este público. O HPV (*human papiloma vírus* ou Vírus do Papiloma Humano) é uma IST (Infecção Sexualmente transmissível) que tem tropismo por mucosas (oral, genital ou anal), tanto nas mulheres quanto nos homens.

No Brasil, há predominância na circulação de quatro subtipos que atingem tanto homens quanto mulheres. Os subtipos 6 e 11 são responsáveis por infecções tidas como de baixo risco oncogênico, nas quais predominam o aparecimento de verrugas genitais e as variações 16 e 18 estão relacionadas a 70% dos casos de câncer de colo de útero. Segundo o INCA (2017), cerca de 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, com aproximadamente 500 mil casos de câncer de colo do útero, relacionados com a presença dos subtipos 16 e 18. Ou seja, a infecção pelo HPV é um fator necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento do câncer do colo do útero.

Este trabalho foi construído a partir do projeto de extensão intitulado “Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no município de Cajazeiras-PB” coordenado pela Prof^ª. Dr^ª. Maria Rosilene Cândido Moreira que idealizou, construiu e submeteu o referido projeto, motivado em parte pelos casos graves ocorridos em 2014 amplamente divulgados na mídia, atribuídos à vacina contra o HPV e responsáveis por parte da grande rejeição do público alvo para a campanha de vacinação nos meses posteriores à implementação.

Com o aumento do número de casos de infecção pelo vírus analisado e a diminuição da procura pela vacinação que pude presenciar no período de Estágio Supervisionado I, (componente curricular do Curso de Bacharelado em Enfermagem do Centro de Formação de Professores da Universidade Federal de Campina Grande) na atenção primária à saúde, despertou-me a curiosidade em reavaliar e buscar resultados do estudo já iniciado onde participei como pesquisadora três anos antes. A busca pelo conhecimento e avaliação de risco-benefício e ainda os novos estudos e descobertas sobre a temática ainda em ascensão me motivou para conduzir esta pesquisa, cujas questões norteadoras são: “Quais os eventos adversos mais comuns apresentadas após a vacinação contra o HPV e qual o grau desses eventos?”.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Diante das novas descobertas e análises relacionadas ao *Vírus do Papiloma Humano* ainda em ascendência, que apesar de deslindado há mais de cinco décadas surge para nós como pouco refletido e discutido pela população, organizamos essa fundamentação de forma a esclarecer pontualmente os contextos mais avaliados e que devem ser levados em consideração tanto pela população acadêmica quanto pela sociedade como um todo.

Assim, discorreremos a partir de então sobre temas referentes ao histórico do HPV: fisiopatologia, epidemiologia, profilaxia e contexto do Sistema Único de Saúde na prevenção e tratamento do vírus.

2.1 UM BREVE HISTÓRICO DO HPV

A associação do vírus HPV com o câncer de colo de útero começou em 1949, quando o patologista George Papanicolaou introduziu o exame que através da técnica de esfregaço de material coletado da mucosa vaginal pode identificar presença de células anormais do meio. O mesmo permitiu identificar alterações celulares pré-maligna, possibilitando observar uma associação da atividade sexual com o desenvolvimento do câncer de colo de útero. (VALENTE et al., 2009).

No entanto, o conhecimento acerca da etiologia da doença teve ascensão na década de 70, quando Zur Hausen, na Alemanha com pesquisas biomoleculares e Meisels e Morin, no Canadá, com estudos citológicos, publicaram os primeiros trabalhos relacionando a infecção por HPV com o carcinoma da cérvix uterina, possibilitando os conhecimentos que se tem hoje sobre o binômio câncer cervical e HPV. Os estudos constataram que tal associação implicava na presença de um agente etiológico de transmissão sexual. Harold Zur Hausen, infectologista, constatou que o Papiloma Vírus Humano (HPV) poderia ser esse agente estabelecendo inicialmente a relação do vírus com as verrugas e condilomas. Somente anos mais tarde, o vírus foi relacionado com o desenvolvimento do carcinoma de colo de útero. (MCINTYRE 2005; RAMBOUT et al., 2007).

Já na década de 80 Hausen, convencido de que o HPV era o agente causador do câncer de colo uterino, procurou apoio de grandes companhias farmacêuticas para a criação de uma vacina profilática. Entretanto, não houve retorno das mesmas pela falta de outros estudos que pudessem corroborar e comprovar seus achados. A vacina foi desenvolvida duas décadas

depois a partir dos dados coletados e princípios desenvolvidos por Hausen. Seu trabalho foi reconhecido e premiado com o Nobel de Medicina em 2008, juntamente com os pesquisadores Françoise Barré Sinoussi e Luc Montagnier, que se dedicaram ao estudo do vírus da imunodeficiência humana (HAMMES et al.,2008).

Hoje a vacina quadrivalente contra o HPV é replicada pelo instituto Butantan graças à transferência de tecnologia resultante da parceria com a Merck Sharp and Dohme (MSD), pioneira na fabricação da mesma e distribuída de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em todo território brasileiro.

2.2 FISIOPATOLOGIA DO HPV

O vírus HPV é membro da família *Papillomaviridae*, apresenta um formato icosaédrico sem envelope, com aproximadamente 55 nm de diâmetro e 8.000 pares de base. Possui DNA circular de fita dupla, contendo oito regiões de leitura aberta e uma região regulatória, correspondentes aos genes E (do inglês *Early*) e L (do inglês *Late*), denominações relacionadas ao estágio de diferenciação, no qual são expressos, mais precisamente: E1 a E8, no início, e L1 e L2, durante os estágios finais da diferenciação. As proteínas iniciais (E), responsáveis pela manutenção do genoma e proliferação celular, são expressas em baixos níveis (DOORBAR, 2006).

No que se refere às proteínas estruturais do capsídeo, duas são codificadas: a L1 e a L2, cada partícula contendo 360 cópias da primeira, que apresenta o maior número de resíduos de aminoácidos e exibe uma estrutura pentamérica. Cada partícula apresenta 12 cópias da L2, que se localiza no centro deste pentâmero e possui um menor número de resíduos de aminoácidos, atuando como uma proteína de ligação ao DNA viral que media o transporte da proteína L1 para o núcleo da célula (NADAL; MANZIONE, 2006; DOORBAR, 2006).

Temos registro de mais de 200 variações desse agente viral no mundo, que em sua maioria estão associados a lesões benignas, como o aparecimento de verrugas, que podem ser clinicamente removidas. Entretanto, 12 subtipos do HPV estão, segundo a literatura científica, associados aos cânceres do colo do útero, de pênis, de orofaringe e de câncer reto-anal (BRASIL, 2017).

A principal forma de transmissão do HPV é por via sexual, que inclui contato oral-genital e genital-genital. Porém, o HPV também pode ser transmitido verticalmente. Essa

transmissão ocorre tanto por via ascendente de contaminação, pela via hematogênica através da placenta ou durante a passagem do neonato pelo canal do parto (TEIXEIRA et al., 2015).

Corroborando com o supracitado, aparecem novos estudos incluindo um realizado no Hospital Universitário da cidade do Rio Grande, que já evidenciaram a presença do vírus Papiloma Humano no colostro, placenta e coto umbilical de bebês, oriundos de progenitoras com exame citopatológico sugestivo para HPV, o que sugere a transmissão em todas as etapas de gestação e puerpério (TEIXEIRA et al., 2015).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

O vírus do HPV responde por 90 % dos casos de câncer anal, 71 % dos casos de câncer de vulva, vagina e de pênis, e 72 % dos cânceres de orofaringe. Embora estudos que correlacionem o HPV e a população do sexo masculino, pesquisas indicam que homens brasileiros entre 18 e 70 anos de idade apresentam mais infecção por HPV (72 %) que os mexicanos (62 %) e norte-americanos (61 %). Além disso, os homens brasileiros apresentam três vezes mais casos de câncer de pênis relacionados com HPV quando comparados com os homens norte-americanos, como aponta o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva na estimativa publicada para 2018 (INCA, 2017).

O câncer de colo do útero está situado em sétimo lugar na lista de prevalência cancerígena mundial, sendo o quarto tipo mais comum na população feminina. Em 2012, ainda tratando de escala mundial, estimaram-se 528 mil casos novos com uma taxa de incidência de 14/100 mil mulheres e 266 mil mortes por essa neoplasia, correspondendo a 7,5 % de todas as mortes por câncer em mulheres. A maioria dos casos (70 %) ocorre em áreas com menores níveis de desenvolvimento humano. Quase nove de cada dez óbitos por câncer do colo do útero ocorrem em Regiões menos desenvolvidas, onde o risco relacionado ao não tratamento e as mortes por câncer cervical com idade inferior a 75 anos é três vezes maior (FERLAY et al., 2013).

Dados do biênio 2018-2019 estimam 16.370 casos novos de câncer do colo do útero (em cada ano deste biênio) para o Brasil, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, sendo o primeiro mais incidente na Região Norte (25,62/100 mil) em relação aos outros tipos de câncer, o segundo nas Regiões Nordeste (20,47/100 mil) e Centro-Oeste (18,32/100 mil) e o quarto nas Regiões Sul (14,07/100 mil) e Sudeste (9,97/100 mil).

Ainda na estimativa 2018, o Instituto Nacional do Câncer chama a atenção para o fato de que a infecção oral por HPV como principal fator de risco para o câncer de orofaringe foi estabelecida em estudos de caso-controle. Ainda, a maioria ($\geq 90\%$) das infecções orais são adquiridas sexualmente.

2.4 PROFILAXIA

No contexto atual, no qual a maior parte do país tem acesso à educação em saúde e compartilha conhecimentos, tanto de forma ativa pelos profissionais da área, quanto por intermédio das redes digitais de propagação de informações, temos diversas possibilidades de atuar na prevenção de agravos. Com o conhecimento adquirido, podemos reduzir em até 70 % a probabilidade de contágio pelo patógeno, utilizando métodos de barreira, sendo estes a vacinação, que ainda é um método novo, mas tem se mostrado eficaz e reduz em mais de 90 % o risco de infecção; o uso de preservativos, que reduz em 80 % a probabilidade de contaminação; e cuidados básicos com a higiene que serão descritos posteriormente (BRASIL, 2013).

Um dos métodos não invasivos mais bem sucedidos em todos os contextos é a utilização de metodologias ativas de propagação e conhecimento, tendo junto com a sociedade o profissional da área de saúde e fazendo do indivíduo protagonista do seu processo saúde-doença e dando a ele os instrumentos necessários para que possa assumir a posição de conhecedor atuante nesse processo.

A vacinação contra o HPV chega ao Brasil em um momento primordial para o controle desta infecção. Hoje circulam dois tipos de vacina no país: a bivalente, que protege dos subtipos 16 e 18, contendo a proteína L1 do capsídeo viral, sendo desenvolvidas por tecnologia recombinante objetivando obter partículas análogas virais dos dois tipos mais comuns presentes nas neoplasias cervicais, envolvidas em 70 % dos casos desse tipo de neoplasia; e a vacina quadrivalente, que previne além das formas graves, infecções pelos tipos 6 e 11, responsáveis por 90 % das verrugas na região genital e lesões em colo uterino de baixo risco.

A vacina quadrivalente mostrou-se eficiente contra metade das infecções pelo HPV 31 e a vacina bivalente apresentou eficácia adicional contra quase todas as infecções por HPV 31, 33 e 45, porém, esses dados ainda estão sendo avaliados e descritos, não sendo levados em consideração de precisão (ZARDO et al., 2014).

O calendário vacinal sofreu diversas modificações ao longo destes quatro anos e hoje abrange meninas de 9 a 14 anos, meninos de 11 a 14 anos e pessoas vivendo com HIV de 9 a 26 anos (BRASIL,2017).

O uso de preservativos é a forma de prevenção mais disseminada e comentada para todas as Infecções Sexualmente Transmissíveis e é sim de crucial importância, porém, vale salientar que o HPV é um vírus que possui tropismo pela mucosa tanto genital quanto oral. Nesse contexto, além da penetração, o vírus pode ser transmitido de forma genital-oral e contatos íntimos com materiais de higiene de uso individual, aumentando assim seus níveis de contaminação. Deste modo, a educação em saúde se torna indispensável para a prevenção da proliferação desse vírus, indo a encontro ao que recomenda o ministério da saúde, que visa a educação em saúde como principal tática de prevenção (BRASIL,2013).

Além dos meios supracitados temos a prevenção secundária, que consiste na detecção precoce tendo como estratégias o diagnóstico por abordagem do paciente com sinais e sintomas da doença, que muitas vezes no caso do HPV mostra-se ineficaz devido às características assintomáticas do vírus. E o rastreamento, que consiste na realização de um teste ou exame na população aparentemente saudável que objetiva a identificação de lesões precursoras e sugestivas de câncer. Essa abordagem acontece prioritariamente na unidade básica de saúde, onde é realizado principalmente o exame citopatológico, conhecido como Papanicolaou, que consiste na coleta de material da região da endocervice e ectocervice e posterior transferência para a lâmina, que é analisada em laboratório (FERNANDES et al., 2009).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação contra o HPV conforme os parâmetros estabelecidos pelo PNI e a gravidade desses eventos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os eventos adversos apresentados após a vacinação contra HPV;
- Classificar os eventos adversos conforme o grau de complexidade do fenômeno (não grave e grave);
- Estabelecer o tempo decorrido entre a vacinação e o evento adverso relatado, bem como a duração do evento;
- Verificar a existência de fatores que antecederam a aplicação da vacina e que possam estar relacionados aos eventos adversos manifestados;
- Verificar a correlação entre os eventos adversos e histórico patológico pregresso dos participantes e histórico familiar de doença.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico, analítico, com abordagem qualitativa e quantitativa, que foi desenvolvido no município de Cajazeiras, interior da Paraíba, de população estimada em 60.612 habitantes. É apontada com um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal – 2010 (IDHM 2010) de 0,679, e apresenta 33 Estabelecimentos de Saúde SUS (IBGE, 2013).

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Campina Grande, via cadastro na Plataforma Brasil (ANEXO A) e tiveram suas atividades iniciadas após a devida aprovação que ocorreu em 2014. Os trabalhos de coleta, entretanto, foram iniciados apenas em maio de 2015, devido ao processo de redistribuição para a Universidade Federal do Cariri (UFCA) da professora coordenadora do mesmo no referido momento. O Professor Dr. Eder Almeida Freire deu continuidade à pesquisa e ainda no referido ano nosso grupo de pesquisadores visitou 10 escolas públicas e privadas listadas pela secretaria de saúde do município com o termo de anuência também fornecido pela Secretária de Saúde de Cajazeiras (ANEXO B), tendo uma recusa onde o motivo será abordado na discussão dos resultados, o que nos deixou com um total de 9 escolas visitadas e 382 questionários entregues e respondidos. Ressalta-se que todos os itens apontados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a pesquisa com seres humanos (BRASIL, 2012), foram correspondidos, sobretudo quanto à orientação aos participantes sobre objetivos, finalidade e riscos do estudo, além da garantia do anonimato dos mesmos e do direito de se retirarem da investigação a qualquer momento, sem que isso acarretasse algum prejuízo.

Foi utilizado questionário estruturado (APÊNDICE A), composto por perguntas fechadas e organizados em três blocos (relacionados aos eventos adversos): manifestações locais, sistêmicas, e outras manifestações, retirados da Ficha de Notificação/Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinação, versão agosto/2014 (BRASIL, 2014). Sendo assim, os questionários foram aplicados em duas etapas: na primeira etapa, os pesquisadores efetuaram as perguntas contidas nos questionários de forma neutra e dinâmica para que não houvessem dúvidas relacionadas com as perguntas a serem respondidas; por se tratarem de crianças com faixa etária entre 9 a 14 anos a segunda fase da pesquisa consistiu em apresentar a proposta

aos pais ou responsáveis para que os mesmos assinassem o Termo de Consentimento Livre Esclarecido e assim conseguirmos de forma ética dar continuidade a nossa pesquisa.

É imperativo ressaltar que o preenchimento do questionário só foi realizado mediante prévia autorização expressa da participante e dos responsáveis, formalizada pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B) e Termo de Assentimento (APÊNDICE C), utilizado para casos em que as pessoas vacinadas são menores de 18 anos ou idosos.

Fizeram parte do estudo 382 meninas que receberam a vacinação contra o vírus HPV no município, conforme as especificidades do calendário preconizado pelo PNI. Para o cálculo amostral do grupo a ser investigado, destas 260 foram selecionadas de acordo com o critério de exclusão relacionados a não assinatura, ou assinatura incorreta dos Termos de Assentimento. Foi considerada a fórmula para populações finitas (ARANGO, 2009) com nível de significância de 95 % e erro amostral de 5 %, utilizando como universo as pessoas cadastradas conforme informado pelo PNI.

Para a análise da cobertura vacinal, foram consideradas as informações constantes no *site* do PNI, enquanto que para a investigação dos eventos adversos pós-vacinação foram aplicados questionários contendo as mesmas variáveis constantes na Ficha de Notificação/Investigação de Eventos Adversos Pós-Vacinação, versão agosto/2014 (BRASIL, 2014) nos grupos investigados, além da análise do sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação (SI-EAPV).

Os dados coletados foram tabulados e analisados estatisticamente através do software IBM *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 24.0. Além das estatísticas descritivas, adotaram-se testes inferenciais de correlação bisserial por ponto e teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher.

5 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os dados foram analisados no SPSS (versão 24.0). Além de estatística descritiva de frequência relativa e absoluta, adotaram-se testes inferenciais de correlação bisserial por ponto e teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. A significância adotada foi de 5 % ($p \leq 0,05$). Para manifestações de mais de uma reação por classe (no questionário utilizado para a entrevista) as agrupamos utilizando o sinal “+” nas tabelas referentes (por exemplo: na tabela 2 temos individualmente alergia a medicamentos e doença pulmonar e quando o indivíduo informou as duas utilizamos “alergia a medicamentos + doença pulmonar” para as análises estatísticas e exposição dos resultados).

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A tabela 1 mostra que a maioria das participantes da pesquisa (todas do sexo feminino) é da zona urbana (90,8 %), com 13 anos ou mais (39,6 %), se considera com cor parda (51,9 %) e não informou a renda familiar (38,5 %). Entre as que informaram a renda familiar, tivemos uma predominância de menos de 1 salário mínimo (29,6 %), seguido de 1 a 3 salários mínimos (25,8%), com um percentual muito baixo de renda superior a esses valores (6,2 %). Em relação a esses dados relativos à renda, vale salientar que em todas as escolas visitadas as entrevistadas demonstraram muita preocupação com a informação da renda familiar, em virtude de temerem perder seus benefícios advindos dos programas de transferência de renda do Governo Federal, como o “Bolsa Família” e atribuímos esse resultado obtido em parte a essa resistência para informar esses valores.

Tabela 1 – Descrição Socioeconômica da Amostra

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
Onde mora		
<i>Zona urbana</i>	236	90,8
<i>Zona rural</i>	24	9,2
Idade		
<i>9 anos</i>	15	5,8

Tabela 1 – Descrição Socioeconômica da Amostra

(conclusão)

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
<i>10 anos</i>	22	8,5
<i>11 anos</i>	47	18,1
<i>12 anos</i>	73	28,1
<i>13 anos ou mais</i>	103	39,6
Raça		
<i>Branca</i>	71	27,3
<i>Negra</i>	44	16,9
<i>Parda</i>	135	51,9
<i>Indígena</i>	1	0,4
<i>Amarela</i>	9	3,5
Renda familiar		
<i>Menos de 1 salário mínimo</i>	77	29,6
<i>Entre 1 e 3 salários mínimos</i>	67	25,8
<i>Superior a 3 salários mínimos</i>	16	6,2
<i>Não informou</i>	100	38,5

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

5.2 HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

A tabela 2 mostra que a maioria não expôs história patológica pregressa (76,2 %) e entre aqueles que apresentaram a mais prevalente foi a alergia alimentar, salientando que a ocorrência foi consideravelmente baixa (3,8 %) em relação ao número de indivíduos que relataram não possuir nenhum tipo de doença. Vale salientar que nas fontes pesquisadas não foram encontrados artigos ou outros tipos de relatos que apontem uma relação direta entre este tipo de patologia e reações adversas à vacina.

Tabela 2 – Descrição da História Patológica Progressiva das Entrevistadas

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
Possui algum tipo de doença		
<i>Não</i>	198	76,2
<i>Convulsão</i>	1	0,4
<i>Doenças cardíacas</i>	4	1,5
<i>Alergia alimentar</i>	10	3,8
<i>Alergia a medicamentos</i>	7	2,7
<i>Doença pulmonar</i>	8	3,1
<i>Doença auto-imune</i>	1	0,4
<i>Outros</i>	22	8,5
<i>Alergia a medicamentos + doença pulmonar</i>	2	0,8
<i>Alergia alimentar + alergia a medicamentos</i>	1	0,4
<i>Convulsão + outros</i>	1	0,4
<i>Doença auto imune + outras</i>	1	0,4
<i>Doença cardíaca + alergia a medicamentos</i>	2	0,8
<i>Doença pulmonar + outras</i>	2	0,8

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

5.3 HISTÓRICO PATOLÓGICO FAMILIAR

A tabela 3 mostra que na descrição do histórico familiar de doença, a ausência de relatos prevaleceu (31,2 %). Entre as ocorrências comunicadas, as doenças mais prevalentes foram diabetes (18,1 %) e doença cardíaca (12,7 %), o que está em consonância com a Organização Mundial da Saúde – OMS – (2017), a qual aponta as doenças crônicas não transmissíveis como responsáveis por 928.000 mortes neste ano no Brasil (73 % do total de óbitos), sendo as doenças cardíacas e a diabetes decisivas para estes dados. De acordo com Malta (2017), as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) causam cerca de 70% de todas as mortes no mundo, contabilizando 38 milhões de mortes anuais (16 milhões destas em pacientes menores de 70 anos de idade e quase 28 milhões em países de baixa e média renda).

Tabela 3 – Descrição dos Históricos Patológicos Familiares

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
Histórico familiar de doenças		
<i>Não relatou ocorrência de doença(s) na família</i>	81	31,2
<i>AIDS/HIV</i>	1	0,4
<i>Alergia alimentar</i>	1	0,4
<i>Câncer</i>	3	1,2
<i>Convulsão</i>	1	0,4
<i>Diabetes</i>	47	18,1
<i>Doença autoimune</i>	1	0,4
<i>Doença cardíaca</i>	33	12,7
<i>Doença hepática</i>	1	0,4
<i>Doença neurológica e/ou psiquiátrica</i>	4	1,5
<i>Doença pulmonar</i>	6	2,3
<i>Outros</i>	15	5,8
<i>Alergia alimentar + alergia a medicamentos + diabetes + doença pulmonar + outras</i>	1	0,4
<i>Alergia alimentar + diabetes + outras</i>	1	0,4
<i>Convulsão + doença cardíaca + diabetes</i>	1	0,4
<i>Convulsão + doença cardíaca + doença hepática + alergia a medicamentos + diabetes + doença pulmonar</i>	1	0,4
<i>Diabete + câncer</i>	1	0,4
<i>Diabetes + alergia alimentar</i>	1	0,4
<i>Diabetes + cálculo renal</i>	1	0,4
<i>Diabetes + doença autoimune</i>	1	0,4
<i>Diabetes + doença pulmonar</i>	2	0,8
<i>Diabetes + outras</i>	2	0,8
<i>Doença cardíaca + alergia a medicamentos</i>	3	1,2
<i>Doença cardíaca + alergia a medic. + diabetes + outras</i>	1	0,4
<i>Doença cardíaca + alergia alimentar</i>	3	1,2
<i>Doença cardíaca + câncer</i>	1	0,4

Tabela 3 – Descrição dos Históricos Patológicos Familiares

	(conclusão)	
	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
<i>Doença cardíaca + diabetes</i>	24	9,2
<i>Doença cardíaca + diabetes + câncer</i>	1	0,4
<i>Doença cardíaca + diabetes + doença pulmonar</i>	1	0,4
<i>Doença cardíaca + diabetes + doença pulmonar + doença auto imune</i>	1	0,4
<i>Doença cardíaca + diabetes + outras</i>	2	0,8
<i>Doença cardíaca + doença hepática + doença pulmonar</i>	1	0,4
<i>Doença cardíaca + doença neurológica + diabetes</i>	2	0,8
<i>Doença cardíaca + doença neurológica + outras</i>	1	0,4
<i>Doença cardíaca + doença neurológica ou psiquiátrica</i>	1	0,4
<i>Doença cardíaca + doença pulmonar</i>	2	0,8
<i>Doença cardíaca + outros</i>	3	1,2
<i>Doença cardíaca+ alergia a medicamentos + doença pulmonar</i>	1	0,4
<i>Doença neurológica ou psiquiátrica + câncer</i>	1	0,4
<i>Doença neurológica ou psiquiátrica + diabetes + outras</i>	1	0,4
<i>Doença neurológica ou psiquiátrica + doença pulmonar</i>	2	0,8
<i>Doença neurológica ou psiquiátrica + outras</i>	2	0,8

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

5.4 DADOS DE EAPV (EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO)

Os dados de EAPV foram divididos de acordo com os tipos de manifestação, mais precisamente: manifestações no local de aplicação da vacina; manifestações sistêmicas, na pele ou mucosas, nos sistemas cardiovascular, respiratório, neurológico e gastrointestinal; e outros tipos de manifestações. Além disso, registramos a partir das entrevistas o tempo com que cada manifestação surgiu a partir do momento da aplicação e a duração do evento.

5.4.1 Manifestações no local de aplicação da vacina

A tabela 4 mostra que as manifestações no local de aplicação da vacina mais prevalentes foram, de forma individualizada, principalmente dor no local (26,9 %), inchaço (4,2 %), dormência (4,2 %), salientando que a combinação das duas reações “inchaço + dor” foi a que apresentou um maior percentual nos relatos (6,2 %), seguida por “enduração + dor no local” (4,2 %). Em relação a esses resultados, na bula da vacina (ANEXO C, item 8), podemos observar a seguinte referência: “*Os eventos mais frequentemente relatados incluem reações no local da injeção (como dor, inchaço [...])*”, sendo as manifestações locais supracitadas as primeiras mencionadas como pode se ver no texto transcrito acima, corroborando com o que foi constatado nesta pesquisa. A prevalência de dor no local como principal evento adverso observado é corroborado ainda por Coelho et al. (2015), em revisão sistemática sobre a segurança da vacina quadrivalente (recombinante) e por Lehtinen et al. (2016), em pesquisa realizada com 80.272 adolescentes finlandeses com uma faixa etária entre 12 a 15 anos, dos quais 14.838 foram imunizados com a vacina HPV.

Tabela 4 – Reação Após a Aplicação da Vacina

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
<i>Não</i>	76	29,2
<i>Inchaço</i>	11	4,2
<i>Edema</i>	1	0,4
<i>Enduração</i>	3	1,2
<i>Eritema</i>	5	1,9
<i>Exantema generalizado</i>	1	0,4
<i>Dor no local</i>	70	26,9
<i>Calor no local</i>	3	1,2
<i>Dormência</i>	11	4,2
<i>Outros</i>	1	0,4
<i>Dor no local + calor no local</i>	2	0,8
<i>Dor no local + dormência</i>	7	2,7
<i>Dor no local + edema</i>	1	0,4
<i>Dor no local + outros</i>	1	0,4

Tabela 4 – Reação Após a Aplicação da Vacina

	(conclusão)	
	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
<i>Enduração + calor no local</i>	1	0,4
<i>Enduração + dor no local</i>	11	4,2
<i>Enduração + dor no local + outros</i>	1	0,4
<i>Eritema + dor no local</i>	9	3,5
<i>Eritema + dor no local + calor no local</i>	2	0,8
<i>Inchaço + abscesso quente + dor no local</i>	1	0,4
<i>Inchaço + dor no local</i>	16	6,2
<i>Inchaço + dor no local + calor no local</i>	7	2,7
<i>Inchaço + dor no local + dormência</i>	2	0,8
<i>Inchaço + dor no local + eritema (vermelhidão)</i>	3	1,2
<i>Inchaço + dor no local + outros</i>	1	0,4
<i>Inchaço + dormência</i>	1	0,4
<i>Inchaço + edema + dor no local + calor no local</i>	1	0,4
<i>Inchaço + enduração</i>	2	0,8
<i>Inchaço + enduração + dor no local</i>	4	1,5
<i>Inchaço + enduração + dor no local + calor no local</i>	1	0,4
<i>Inchaço + enduração + dor no local + dormência</i>	1	0,4
<i>Inchaço + enduração + eritema + dor no local</i>	2	0,8
<i>Inchaço + eritema + calor no local</i>	1	0,4

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Ainda em relação às reações após a aplicação da vacina, a tabela 5 mostra que, para a maioria das entrevistadas, os sintomas apareceram no mesmo dia (60 %), após um tempo inferior a uma hora (41,9 %) e duraram, em sua maioria, um dia (tempo estimado pelas participantes da pesquisa) até cessar (24,2 %).

Tabela 5 – Descrição dos Tempos de Surgimento/Duração das Reações Adversas

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
Quando apareceram os sintomas		
<i>Não apresentou sintomas</i>	78	30,0
<i>No mesmo dia</i>	156	60,0
<i>Entre um e dois dias depois</i>	14	5,4
<i>Entre 3 e 5 dias depois</i>	2	,8
<i>Não soube informar</i>	10	3,8
Quanto tempo demorou entre a aplicação da vacina e o aparecimento das manifestações		
<i>Não apresentou sintomas</i>	77	29,6
<i>Minutos</i>	109	41,9
<i>Algumas horas</i>	24	9,2
<i>Um dia</i>	9	3,5
<i>Alguns dias</i>	10	3,8
<i>Não soube informar</i>	31	11,9
Quanto tempo durou o evento		
<i>Não apresentou</i>	80	30,8
<i>Minutos</i>	32	12,3
<i>Uma hora</i>	12	4,6
<i>Algumas horas</i>	22	8,5
<i>Um dia</i>	63	24,2
<i>Alguns dias</i>	34	13,1
<i>Não soube informar</i>	17	6,5

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

5.4.2 Manifestações sistêmicas

A tabela 6 mostra que a maioria das entrevistadas não relatou manifestações sistêmicas após a administração da vacina (96,9 % para pele e mucosa; 98,8 % para sistema cardiovascular; 96,9 % para sistema respiratório; 99,2 % para manifestações neurológicas; e 98,1 % para manifestações gastrointestinais). Entre os poucos relatos observados de

manifestações sistêmicas os mais comuns foram os relacionados com pele e mucosa (3,1 %) e com o sistema respiratório (3,1 %), que embora constituam uma parcela irrisória de nossa amostra, julgamos importante citar reações adversas relacionadas com pele e mucosa e sistema respiratório relatadas em outros estudos, como o de Callréus et al. (2009), que verificaram uma prevalência de manifestações como asma, rinite alérgica e dermatite atópica em meninas dinamarquesas com faixa etária entre 12 a 15 anos.

Tabela 6 – Frequências das Manifestações Sistêmicas

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
Pele e mucosa		
<i>Não</i>	252	96,9
<i>Vermelhidão + inchaço de membros</i>	1	0,4
<i>Manchas arroxeadas</i>	4	1,5
<i>Urticária no local da aplicação</i>	1	0,4
<i>Outros eventos de pele ou mucosas</i>	1	0,4
<i>Dor muscular + fadiga + dor de cabeça + sonolência + dificuldade de andar</i>	1	0,4
Sistema cardiovascular		
<i>Não</i>	257	98,8
<i>Pressão baixa</i>	2	0,8
<i>Pressão alta</i>	1	0,4
Sistema respiratório		
<i>Não</i>	252	96,9
<i>Dor de garganta</i>	1	0,4
<i>Espirros</i>	3	1,1
<i>Dificuldade de respirar</i>	1	0,4
<i>Rouquidão</i>	1	0,4
<i>Dor de garganta + espirros</i>	1	0,4
<i>Espirros + tosse seca</i>	1	0,4
Neurológicas		
<i>Não</i>	258	99,2
<i>Parestesia</i>	1	0,4

Tabela 6 – Frequências das Manifestações Sistêmicas

	(conclusão)	
	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
<i>Outros eventos</i>	1	0,4
Gastrointestinais		
<i>Não</i>	255	98,1
<i>Diarreia</i>	1	0,4
<i>Dor abdominal</i>	4	1,5

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Assim como foi observado na Seção 5.4.1, a maioria dos sintomas surgiu no mesmo dia da aplicação da vacina, se manifestando após alguns minutos e durando até 24 horas (Tabela 7).

Tabela 7 – Descrição dos Tempos de Surgimento/Duração das Reações Adversas Sistêmicas

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
Quando apareceram os sintomas		
<i>Não apresentou sintomas</i>	242	93,1
<i>No mesmo dia</i>	8	3,1
<i>Entre um e dois dias</i>	4	1,5
<i>Uma semana ou mais</i>	1	0,4
<i>Não soube informar</i>	5	1,9
Quanto tempo demorou entre a aplicação da vacina e o aparecimento das manifestações		
<i>Não apresentou sintomas</i>	243	93,5
<i>Alguns minutos</i>	5	1,9
<i>Algumas horas</i>	1	0,4
<i>Um dia</i>	5	1,9
<i>Não soube informar</i>	5	1,9
<i>Uma semana ou mais</i>	1	0,4

Tabela 7 – Descrição dos Tempos de Surgimento/Duração das Reações Adversas Sistêmicas
(conclusão)

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
Quanto tempo durou o evento		
<i>Não ocorreu evento</i>	242	93,1
<i>Minutos</i>	3	1,2
<i>Algumas horas</i>	1	0,4
<i>Um dia</i>	4	1,5
<i>Alguns dias</i>	2	0,8
<i>Não soube informar</i>	7	2,7
<i>Uma semana ou mais</i>	1	0,4

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

É necessário refletirmos acerca dos resultados obtidos, principalmente no que se refere às manifestações sistêmicas neurológicas. Na bula da vacina contra o HPV, averiguamos relatos de possíveis desfechos de síndrome de *Guillain-Barré* como evento adverso. Este evento pode ser verificado também na bula da vacina tríplice viral (ANEXO E) e observando a bula da vacina meningocócica C (ANEXOS F) podem-se verificar eventos adversos, embora identificados como “muito raros” (a exemplo das manifestações citadas acima para as duas vacinas anteriores) preocupantes, como síndrome nefrótica e síndrome de *Stevens-Johnson*. No entanto, se compararmos a aceitação pela população destas vacinas com a que pudemos constatar *in loco* para o objeto desta pesquisa, é notória a rejeição que a vacina para a prevenção do HPV enfrenta no nosso país, possivelmente em decorrência dos perigos difundidos pela grande mídia relacionados com os casos já citados na introdução deste trabalho.

Para fortalecer nossa ponderação a respeito desta rejeição, já citamos na Seção 4 a recusa de uma das escolas visitadas, mesmo ante os argumentos do coordenador da pesquisa sobre a anuência da Secretaria de Educação (com a exibição do Termo de Anuência) para a aplicação dos questionários. O gestor foi bastante claro ao afirmar que não permitia “nada” relacionado com HPV na sua escola, por indisposições manifestadas pelos pais dos alunos no momento de inserção da campanha vacinal na sua unidade de educação.

5.4.3 Outros tipos de manifestações

A tabela 8 mostra a prevalência de outros tipos de manifestações diferentes das exibidas acima nas seções 5.4.1 e 5.4.2. A maior parcela das entrevistadas informou que não apresentou outro tipo de manifestação (51,5 %). Entre as mencionadas, as mais comuns foram: dor de cabeça (7,3 %), sonolência (6,9 %) e dor muscular (6,5 %). Estes resultados estão em consonância com os relatados na bula da vacina para a prevenção da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (ANEXO C), que relata a dor de cabeça entre as reações adversas que ocorrem com mais frequência.

Tabela 8 – Frequências de Outros Tipos de Manifestações

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
<i>Não apresentou</i>	134	51,5
<i>Dor nas articulações</i>	3	1,2
<i>Dor muscular</i>	17	6,5
<i>Inflamação nas articulações</i>	1	0,4
<i>Fadiga</i>	3	1,2
<i>Inflamação no pâncreas</i>	1	0,4
<i>Dor de cabeça</i>	19	7,3
<i>Febre igual ou maior que 39.5°C</i>	1	0,4
<i>Dor de cabeça e vômito</i>	1	0,4
<i>Febre menor que 39.5</i>	7	2,7
<i>Sonolência</i>	18	6,9
<i>Inchaço nas articulações</i>	1	0,4
<i>Outras</i>	1	0,4
<i>Dor de cabeça + febre menor que 39°C</i>	2	0,8
<i>Dor de cabeça + outros</i>	1	0,4
<i>Dor de cabeça + sonolência</i>	6	2,3
<i>Dor de cabeça e vômito + sonolência</i>	1	0,4
<i>Dor muscular + dor de cabeça</i>	5	1,9
<i>Dor muscular + dor de cabeça + febre menor que 39,5°C</i>	1	0,4
<i>Dor muscular + fadiga + dor de cabeça</i>	4	1,5

Tabela 8. Frequências de Outros Tipos de Manifestações

	(conclusão)	
	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
<i>Dor muscular + fadiga + dor de cabeça + febre menor que 39,5 °C</i>	1	0,4
<i>Dor muscular + fadiga + dor de cabeça + febre menor que 39,5 °C+ sonolência</i>	1	0,4
<i>Dor muscular + fadiga + dor de cabeça + sonolência</i>	2	0,8
<i>Dor muscular + fadiga + febre menor que 39,5°C + sonolência</i>	1	0,4
<i>Dor muscular + fadiga + sonolência</i>	1	0,4
<i>Dor muscular + febre igual ou maior que 39,5°C</i>	1	0,4
<i>Dor muscular + febre menor que 39,5 °C</i>	2	0,8
<i>Dor muscular + sonolência + febre menor que 39 °C</i>	1	0,4
<i>Dor muscular +sonolência</i>	2	0,8
<i>Dor nas articulações + dor de cabeça + sonolência</i>	1	0,4
<i>Dor nas articulações + dor muscular</i>	1	0,4
<i>Dor nas articulações + dor muscular + fadiga + dor de cabeça + febre menor que 39,5 °C</i>	1	0,4
<i>Dor nas articulações + dor muscular + sonolência</i>	2	0,8
<i>Dor nas articulações + fadiga + sonolência</i>	1	0,4
<i>Dor nas articulações + febre menor que 39,5 °C</i>	1	0,4
<i>Dor nas articulações + febre menor que 39,5°C + sonolência + choro persistente</i>	1	0,4
<i>Dor nas articulações + sonolência</i>	2	0,8
<i>Fadiga + dor de cabeça</i>	3	1,2
<i>Fadiga + dor de cabeça</i>	1	0,4
<i>Fadiga + dor de cabeça + febre</i>	1	0,4
<i>Fadiga + dor de cabeça + sonolência</i>	2	0,8
<i>Fadiga + febre menor que 39,5 °C + sonolência</i>	1	0,4
<i>Fadiga + sonolência</i>	3	1,2

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

A tabela 9 mostra que, a exemplo do que foi observado nas manifestações anteriores, entre os que tiveram outros tipos de sintomas, verificou-se seu aparecimento no mesmo dia, após alguns minutos e a duração dos mesmos durante um tempo máximo de vinte e quatro horas.

Tabela 9 – Tempos Relativos ao Surgimento/Duração das Demais Manifestações

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
Quando apareceram os sintomas		
<i>Não apresentou</i>	135	51,9
<i>No mesmo dia</i>	96	36,9
<i>Um dia depois</i>	12	4,6
<i>Na mesma semana</i>	3	1,2
<i>Não soube informar</i>	14	5,4
Quanto tempo demorou entre a aplicação da vacina e o aparecimento das manifestações		
<i>Não apresentou</i>	135	51,9
<i>Minutos</i>	58	22,3
<i>Algumas horas</i>	25	9,6
<i>Um dia depois</i>	9	3,5
<i>Alguns dias depois</i>	6	2,3
<i>Não soube informar</i>	27	10,4
Quanto tempo durou o evento		
<i>Não apresentou</i>	137	52,7
<i>Minutos</i>	17	6,5
<i>Algumas horas</i>	18	6,9
<i>Um dia</i>	44	16,9
<i>Alguns dias</i>	23	8,8
<i>Não soube informar</i>	21	8,1

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Para finalizar a discussão acerca dos resultados relacionados com dados de EAPV, vale salientar que o Manual de Vigilância Epidemiológica (BRASIL, 2014) traz um estudo realizado no Reino Unido, dois anos após a incorporação da vacina contra o HPV no calendário vacinal. Neste momento foram realizadas as aplicações de 4,5 milhões de doses. Destas, houve notificações de 4.703 eventos adversos, sendo 17 % relacionados com manifestações locais, 11 % manifestações alérgicas, 37 % com manifestações sistêmicas inespecíficas, como náuseas, vômitos e cefaleia e 21 % com reações psicogênicas descritas como pânico e desmaios, ressaltando que estas últimas manifestações não foram relatadas em nossa pesquisa.

5.5 INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES RELATADAS

A tabela 10 resume as descrições de informações complementares, na qual observamos que a maioria das entrevistadas não acrescentou nenhuma informação a mais do que foi investigado nos questionários (94,2 %).

Tabela 10 – Descrição de Informações Complementares

	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
Gostaria de informar mais alguma coisa		
<i>Não</i>	245	94,2
<i>Que ela dói</i>	2	0,8
<i>Fiquei tonta</i>	1	0,4
<i>Muito sangramento no período menstrual</i>	1	0,4
<i>Fiquei nervosa quando vi minha irmã tomando a vacina</i>	1	0,4
<i>Nervosa e medo</i>	1	0,4
<i>Quando retirou a vacina ficou gelada a vacina</i>	1	0,4
<i>Devido ao nervosismo aplicou a vacina 2x. Em virtude disso ficou dormente</i>	1	0,4
<i>Só tomei a primeira dose por medo de reações</i>	1	0,4
<i>Após a segunda dose que apresentou dor por trás da cabeça e vômito. Na primeira dose foi tranquilo</i>	1	0,4
<i>É bom para que nós meninas se prevenirmos</i>	1	0,4

Tabela 10 – Descrição de Informações Complementares

	(conclusão)	
	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (%)
<i>Dor de cabeça só na primeira dose</i>	1	0,4
<i>Febre só na primeira dose</i>	1	0,4
<i>Não consegui mexer o braço por pouco tempo</i>	1	0,4
<i>Eu gostei bastante, pois ajuda a prevenir</i>	1	0,4

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Muitos dos eventos discutidos neste trabalho podem estar relacionados não apenas à inoculação do agente imunológico, mas também ao manuseio e forma de administração da vacina. A inaptidão ou negligência do profissional pode muitas vezes fazer com que os eventos adversos da vacinação sejam potencializados. Uma das falas que mais chamou nossa atenção foi: “*Devido ao nervosismo aplicou a vacina 2x. Em virtude disso ficou dormente*”, que nos sugeriu duas formas incorretas de lidar com o público alvo, primeiramente não dando suporte emocional pré-vacinação adequado e utilizando a mesma técnica duas vezes na adolescente a ser imunizada.

O já citado manual de vigilância epidemiológica (BRASIL, 2014) traz os seguintes fatores relacionando a apresentação de eventos adversos à utilização ou administração da vacinação: erros de administração (erros de via de administração, doses, diluentes incorretos); esquemas vacinais incompletos; não cumprimento de esquemas, incluindo reforços (falha na administração e não falha da vacina); e fatores relacionados ao armazenamento e conservação na rede de frio.

5.6 TESTES DE SIGNIFICÂNCIA DOS COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO

A tabela 11 mostra que não houve correlações estatisticamente significativas entre reações adversas relatadas e a idade dos participantes da pesquisa.

Tabela 11 – Correlação entre Reações Adversas e Idade

	Idade	p-valor
Manifestação após a aplicação	0,01	0,99
Dor no local após a aplicação	0,01	0,87
Manifestação: pele e mucosa	0,09	0,70
Manifestação: Sistema Cardiovascular	0,03	0,90
Manifestação: Sistema respiratório	0,04	0,87
Manifestação: Neurológicas	0,04	0,90
Manifestação: Gastrointestinais	-0,05	0,70
Apresentou outra manifestação	0,03	0,99
Outra manifestação: Dor muscular	0,05	0,70
Outra manifestação: Dor cabeça	0,06	0,99
Outra manifestação: Sonolência	0,02	0,87

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Nota: Variáveis categorizadas em 0 - Não, 1 - Sim.

Na Tabela 12 podemos observar que houve correlações mais fortes, positivas e estatisticamente significativas, relacionadas com as manifestações de dor muscular e dor de cabeça, indicando que estas, quando aparecerem, duraram mais tempo. Não encontramos na literatura consultada dados que corroborem com estes resultados.

Tabela 12 – Correlação entre Reações Adversas e o Tempo/Duração do Evento

	Quando apareceram os sintomas	Tempo de duração do evento	Apareceram os sintomas	Tempo entre vacina e manifestações	Quanto tempo durou o evento
Manifestação após a aplicação	0,15	0,17	0,29	0,25	0,26
Dor no local após a aplicação	0,02	0,01	0,01	-0,01	0,01
Manifestação: pele e mucosa	<u>0,55**</u>	<u>0,66**</u>	0,14	0,14	0,11
Manifestação: Sistema Cardiovascular	0,39*	0,38*	0,08	0,07	0,05

Tabela 12 – Correlação entre Reações Adversas e o Tempo/Duração do Evento

(conclusão)

	Quando apareceram os sintomas	Tempo de duração do evento	Apareceram os sintomas	Tempo entre vacina e manifestações	Quanto tempo durou o evento
Manifestação: Sistema respiratório	0,43**	0,47*	0,05	0,06	0,05
Manifestação: Neurológicas	0,01	0,33**	-0,05	-0,05	-0,05
Manifestação: Gastrointestinais	0,54**	0,52**	0,12	0,15	0,15
Outra manifestação: Dor muscular	0,24*	0,22*	0,95**	0,93**	0,89**
Outra manifestação: Dor cabeça	0,29*	0,27*	0,81**	0,80**	0,75**
Outra manifestação: Sonolência	0,28*	0,22*	0,44*	0,50**	0,52**

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Nota: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$. Variáveis categorizadas em 0 - Não, 1 - Sim.

A Tabela 13 mostra que, proporcionalmente, mais pessoas negras tiveram manifestações neurológicas. No entanto, menos pessoas negras tiveram outras manifestações como dor muscular e dor de cabeça. Estes resultados foram estatisticamente significativos.

Tabela 13 – Associação entre Raça e Reações Adversas

MANIFESTAÇÕES	Raça			p-valor
	Branca	Negra	Parda ou amarela	
Manifestação após a aplicação				
Sem	20 (28,2 %)	14 (31,8 %)	42 (29,2 %)	0,91

Tabela 13 – Associação entre Raça e Reações Adversas

(continuação)

MANIFESTAÇÕES	Raça			p-valor
	Branca	Negra	Parda ou amarela	
Dor no local				
Sem	47 (66,2 %)	30 (68,2 %)	112 (77,8 %)	0,15
Com	24 (33,8 %)	14 (31,8 %)	32 (22,2 %)	
Pele e mucosa				
Sem	71 (100,0 %)	43 (97,7 %)	137 (95,1 %)	0,14*
Com	0 (0,0 %)	1 (2,3 %)	7 (4,9 %)	
Sistema Cardiovascular				
Sem	70 (98,6 %)	43 (97,7 %)	143 (99,3 %)	0,67
Com	1 (1,4 %)	1 (2,3 %)	1 (0,7 %)	
Sistema respiratório				
Sem	67 (94,4 %)	42 (95,5 %)	142 (98,6 %)	0,20*
Com	4 (5,6 %)	2 (4,5 %)	2 (1,4 %)	
Neurológicas				
Sem	71 (100,0 %)	42 (95,5 %)	144 (100,0 %)	<0,01
Com	0 (0,0 %)	<u>2 (4,5 %)</u>	0 (0,0 %)	
Gastrointestinais				
Sem	70 (98,6 %)	44 (100,0 %)	140 (97,2 %)	0,47
Com	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	4 (2,8 %)	
Outras manifestações				
Sem	36 (50,7 %)	31 (70,5 %)	67 (46,5 %)	0,02
Com	35 (49,3 %)	<u>13 (29,5 %)</u>	77 (53,5 %)	
Outras: Dor muscular				
Sem	37 (52,1 %)	31 (70,5 %)	69 (47,9 %)	0,03
Com	34 (47,9 %)	<u>13 (29,5 %)</u>	75 (52,1 %)	
Outras: Dor cabeça				
Sem	45 (63,4 %)	34 (77,3 %)	80 (55,6 %)	0,03

Tabela 13 – Associação entre Raça e Reações Adversas

(conclusão)

MANIFESTAÇÕES	Raça			p-valor
	Branca	Negra	Parda ou amarela	
<i>Com</i>	26 (36,6 %)	<u>10 (22,7 %)</u>	64 (44,4 %)	0,14
Outras: Sonolência				
<i>Sem</i>	51 (71,8 %)	37 (84,1 %)	99 (68,8 %)	
<i>Com</i>	20 (28,2 %)	7 (15,9 %)	45 (31,3 %)	

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Nota: * teste exato de Fisher

A tabela 14 mostra que, proporcionalmente, mais pessoas com outra doença tiveram dor muscular, dor de cabeça e sonolência. Estes resultados foram estatisticamente significativos.

Tabela 14 – Associação entre História Patológica Progressiva e Reações Adversas

	Possui outra doença		p-valor
	Não	Sim	
Manifestação após a 1ª aplicação			
<i>Sem</i>	26 (32,1 %)	50 (27,9 %)	0,49
<i>Com</i>	55 (67,9 %)	129 (72,1 %)	
Dor no local, após 1ª aplicação			
<i>Sem</i>	55 (67,9 %)	135 (75,4 %)	0,21
<i>Com</i>	26 (32,1 %)	44 (24,6 %)	
Manifestação: pele e mucosa			
<i>Sem</i>	78 (96,3 %)	174 (97,2 %)	0,70*
<i>Com</i>	3 (3,7 %)	5 (2,8 %)	
Manifestação: Sistema Cardiovascular			
<i>Sem</i>	80 (98,8 %)	177 (98,9 %)	0,99*
<i>Com</i>	1 (1,2 %)	2 (1,1 %)	
Manifestação: Sistema respiratório			

Tabela 14 – Associação entre História Patológica Progressiva e Reações Adversas

(conclusão)

	Possui outra doença		<i>p-valor</i>
	Não	Sim	
<i>Sem</i>	80 (98,8 %)	172 (96,1 %)	0,44*
<i>Com</i>	1 (1,2 %)	7 (3,9 %)	
Manifestação: Neurológicas			
<i>Sem</i>	81 (100,0 %)	177 (98,9 %)	0,34
<i>Com</i>	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)	
Manifestação: Gastrointestinais			
<i>Sem</i>	80 (98,8 %)	175 (97,8 %)	0,99*
<i>Com</i>	1 (1,2%)	4 (2,2 %)	
Apresentou outra manifestação			
<i>Sem</i>	49 (60,5 %)	85 (47,5 %)	0,05
<i>Com</i>	32 (39,5 %)	<u>94 (52,5 %)</u>	
Outra manifestação: Dor muscular			
<i>Sem</i>	50 (61,7 %)	87 (48,6 %)	0,05
<i>Com</i>	31 (38,3 %)	<u>92 (51,4 %)</u>	
Outra manifestação: Dor cabeça			
<i>Sem</i>	58 (71,6 %)	101 (56,4 %)	0,02
<i>Com</i>	23 (28,4 %)	<u>78 (43,6 %)</u>	
Outra manifestação: Sonolência			
<i>Sem</i>	66 (81,5 %)	121 (67,6 %)	0,02
<i>Com</i>	15 (18,5 %)	<u>58 (32,4 %)</u>	

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Nota: * teste exato de Fisher

A tabela 15 e a Tabela 16 mostram que não foram verificados resultados estatisticamente significativos entre reações adversas após a aplicação da vacina e o histórico familiar de doenças cardíacas e diabetes, respectivamente, o que está em consonância com o verificado na literatura consultada, onde verificamos ausência de dados relacionando esses parâmetros.

Tabela 15 – Associação entre Histórico Familiar de Doença Cardíaca e Reações Adversas

	Histórico doenças cardíacas		<i>p-valor</i>
	Não	Sim	
Manifestação após a 1ª aplicação			
<i>Sem</i>	63 (27,8 %)	13 (39,4 %)	0,17
<i>Com</i>	164 (72,2 %)	20 (60,6 %)	
Dor no local, após 1ª aplicação			
<i>Sem</i>	163 (71,8 %)	27 (81,8 %)	0,22
<i>Com</i>	64 (28,2 %)	6 (18,2 %)	
Manifestação: pele e mucosa			
<i>Sem</i>	219 (96,5 %)	33 (100,0 %)	0,27
<i>Com</i>	8 (3,5 %)	0 (0,0 %)	
Manifestação: Sistema Cardiovascular			
<i>Sem</i>	225 (99,1 %)	32 (97,0 %)	0,33*
<i>Com</i>	2 (0,9 %)	1 (3,0 %)	
Manifestação: Sistema respiratório			
<i>Sem</i>	219 (96,5 %)	33 (100,0 %)	0,27
<i>Com</i>	8 (3,5 %)	0 (0,0 %)	
Manifestação: Neurológicas			
<i>Sem</i>	225 (99,1 %)	33 (100,0 %)	0,59
<i>Com</i>	2 (0,9 %)	0 (0,0 %)	
Manifestação: Gastrointestinais			
<i>Sem</i>	222 (97,8 %)	33 (100,0 %)	0,39
<i>Com</i>	5 (2,2 %)	0 (0,0 %)	
Apresentou outra manifestação			
<i>Sem</i>	119 (52,4 %)	15 (45,5 %)	0,45
<i>Com</i>	108 (47,6 %)	18 (54,5 %)	
Outra manifestação: Dor muscular			
<i>Sem</i>	122 (53,7 %)	15 (45,5 %)	0,37
<i>Com</i>	105 (46,3 %)	18 (54,5 %)	
Outra manifestação: Dor cabeça			
<i>Sem</i>	141 (62,1 %)	18 (54,5 %)	0,40

Tabela 15 – Associação entre Histórico Familiar de Doença Cardíaca e Reações Adversas
(conclusão)

	Histórico de doenças cardíacas		<i>p-valor</i>
	Não	Não	
<i>Com</i>	86 (37,9 %)	15 (45,5 %)	
Outra manifestação: Sonolência			
<i>Sem</i>	161 (70,9 %)	26 (78,8 %)	0,34
<i>Com</i>	66 (29,1 %)	7 (21,2 %)	

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Nota: * teste exato de Fisher

Tabela 16 – Associação entre Histórico Familiar de Diabetes e Reações Adversas

	Histórico familiar de diabetes		<i>p-valor</i>
	Não	Não	
Manifestação após a 1ª aplicação			
<i>Sem</i>	60 (28,2 %)	16 (34,0 %)	0,42
<i>Com</i>	153 (71,8 %)	31 (66,0 %)	
Dor no local, após 1ª aplicação			
<i>Sem</i>	151 (70,9 %)	39 (83,0 %)	0,91
<i>Com</i>	62 (29,1 %)	8 (17,0 %)	
Manifestação: pele e mucosa			
<i>Sem</i>	206 (96,7 %)	46 (97,9 %)	0,99*
<i>Com</i>	7 (3,3 %)	1 (2,1 %)	
Manifestação: Sistema Cardiovascular			
<i>Sem</i>	210 (98,6%)	47 (100,0%)	0,42
<i>Com</i>	3 (1,4%)	0 (0,0%)	
Manifestação: Sistema respiratório			
<i>Sem</i>	207 (97,2 %)	45 (95,7 %)	0,64
<i>Com</i>	6 (2,8 %)	2 (4,3 %)	
Manifestação: Neurológicas			

Tabela 16 – Associação entre histórico familiar de diabetes e manifestações após a vacina

(conclusão)

	Histórico familiar de diabetes		<i>p</i> -valor
	Não	Não	
<i>Sem</i>	211 (99,1 %)	47 (100,0 %)	0,51
<i>Com</i>	2 (0,9 %)	0 (0,0 %)	
Manifestação: Gastrointestinais			
<i>Sem</i>	208 (97,7 %)	47 (100,0 %)	0,29
<i>Com</i>	5 (2,3 %)	0 (0,0 %)	
Apresentou outra manifestação			
<i>Sem</i>	107 (50,2 %)	27 (57,4 %)	0,37
<i>Com</i>	106 (49,8 %)	20 (42,6 %)	
Outra manifestação: Dor muscular			
<i>Sem</i>	110 (51,6 %)	27 (57,4 %)	0,47
<i>Com</i>	103 (48,4 %)	20 (42,6 %)	
Outra manifestação: Dor cabeça			
<i>Sem</i>	130 (61,0 %)	29 (61,7 %)	0,93
<i>Com</i>	83 (39,0 %)	18 (38,3 %)	
Outra manifestação: Sonolência			
<i>Sem</i>	156 (73,2 %)	31 (66,0 %)	0,31
<i>Com</i>	57 (26,8 %)	16 (34,0 %)	

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Nota: * teste exato de Fisher

Na tabela 17, verificou-se que, proporcionalmente, mais pessoas com histórico de diabetes e doença cardíaca na família apresentaram sonolência. Este resultado foi estatisticamente significativo. No entanto, não encontramos na literatura dados que corroborem com o que foi verificado nesta análise. Vale salientar também que embora consideremos importante expor estas associações, a sonolência está entre as reações adversas menos frequentes, como já discutido na Seção 5.4.2.

Tabela 17 – Associação entre Histórico Diabetes e Doença Cardíaca com Reações Adversas

	Histórico familiar de doença		<i>p</i> -valor
	cardíaca e diabetes		
	Não	Sim	
Manifestação após a 1ª aplicação			
<i>Sem</i>	71 (30,1 %)	5 (20,8 %)	0,34
<i>Com</i>	165 (69,9 %)	19 (79,2 %)	
Dor no local, após 1ª aplicação			
<i>Sem</i>	169 (71,6 %)	21 (87,5 %)	0,14*
<i>Com</i>	67 (28,4 %)	3 (12,5 %)	
Manifestação: pele e mucosa			
<i>Sem</i>	228 (96,6 %)	24 (100,0 %)	0,36
<i>Com</i>	8 (3,4 %)	0 (0,0 %)	
Manifestação: Sistema Cardiovascular			
<i>Sem</i>	233 (98,7 %)	24 (100,0 %)	0,58
<i>Com</i>	3 (1,3 %)	0 (0,0 %)	
Manifestação: Sistema respiratório			
<i>Sem</i>	228 (96,6 %)	24 (100,0 %)	0,36
<i>Com</i>	8 (3,4 %)	0 (0,0 %)	
Manifestação: Neurológicas			
<i>Sem</i>	234 (99,2 %)	24 (100,0 %)	0,65
<i>Com</i>	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)	
Manifestação: Gastrointestinais			
<i>Sem</i>	231 (97,9 %)	24 (100,0 %)	0,47
<i>Com</i>	5 (2,1 %)	0 (0,0 %)	
Apresentou outra manifestação			
<i>Sem</i>	123 (52,1 %)	11 (45,8 %)	0,56
<i>Com</i>	113 (47,9%)	13 (54,2%)	
Outra manifestação: Dor muscular			
<i>Sem</i>	126 (53,4 %)	11 (45,8 %)	0,48
<i>Com</i>	110 (46,6 %)	13 (54,2 %)	
Outra manifestação: Dor cabeça			

Tabela 17 – Associação entre Histórico Diabetes e Doença Cardíaca com Reações Adversas
(conclusão)

	Histórico familiar de doença cardíaca e diabetes		<i>p-valor</i>
	Não	Sim	
<i>Sem</i>	147 (62,3 %)	12 (50,0 %)	0,24
<i>Com</i>	89 (37,7 %)	12 (50,0 %)	
Outra manifestação: Sonolência			
<i>Sem</i>	174 (73,7 %)	13 (54,2 %)	0,04
<i>Com</i>	62 (26,3 %)	<u>11 (45,8 %)</u>	

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Nota: * teste exato de Fisher

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como exposto no decorrer deste trabalho, buscamos investigar a ocorrência de reações adversas que justificassem a rejeição e o temor que pairam sobre a população brasileira no tocante à vacinação para a prevenção de infecção pelo Vírus Papiloma Humano. Diante disso, no que se refere às questões norteadoras apresentadas na introdução verificamos a “dor no local da aplicação” com uma duração máxima de um dia como manifestação mais prevalente nesta pesquisa (Tabela 4), contabilizando 154 participantes relatando esta manifestação (somando os casos em que a mesma apareceu isoladamente ou associada com outras reações adversas), seguida de inchaço (contabilizando 54 ocorrências), o que julgamos muito positivo pelo fato de não considerarmos essas manifestações graves e das mesmas serem recorrentes em procedimentos injetáveis.

Além disso, vale salientar que 76 adolescentes não descreveram nenhuma reação adversa, o que se aproxima da quantidade daquelas que relataram a manifestação mais frequente - dor no local (70 casos, isoladamente), o que é um bom indicativo de segurança para esta vacina, como argumentaremos adiante com base nos resultados. É importante destacar que essas manifestações mais prevalentes (dor, inchaço ou ambos) já foram relatadas na bula da vacina com reações adversas relacionadas com sua aplicação investigadas nesta pesquisa, o que sugere uma relação da vacina com a reação adversa verificada e não apenas uma consequência da perfuração pela agulha utilizada ou por inaptidão do profissional responsável pela aplicação.

Como apontado no parágrafo acima, julgamos muito satisfatório o fato de termos encontrado esta manifestação como a mais prevalente pelo fato de se tratar de uma reação adversa comum em pesquisas anteriores citadas ou não neste trabalho, mas observadas durante a revisão bibliográfica conduzida para a realização desta obra, além de constar na bula da vacina quadrivalente contra o HPV, como já citado, e que indica desta forma que esta vacina é segura e que todo o preconceito gerado pelos motivos apontados nas seções anteriores provavelmente não tem respaldo científico para sustentá-lo.

No tocante aos demais tipos de manifestações, vale salientar que a maioria absoluta das entrevistadas não apresentou manifestações sistêmicas (somando todas as observadas, tivemos um total de 26 relatos destes tipos de reações adversas). Todas as manifestações sistêmicas observadas foram relatadas na bula da vacina quadrivalente contra o HPV. Além destas, outros tipos de manifestações foram observados com uma frequência um pouco maior

como dor de cabeça, dor muscular e sonolência, todos já relatados na bula da vacina, o que para nós reforça o argumento anterior de segurança desta profilaxia e de possível insustentabilidade da rejeição à imunização em foco nesta pesquisa.

No que se refere às informações adicionais dos participantes é válido chamar a atenção para o que já foi discutido na Seção 5 em relação ao medo de procedimentos injetáveis comuns em crianças, adolescentes e até em adultos e aos depoimentos de algumas adolescentes que julgaram a prevenção importante. Nesta perspectiva, é válido destacar o papel do enfermeiro, principalmente quando pensamos em educação em saúde e no empoderamento do indivíduo para a prevenção de doenças. As ações buscando esta conscientização devem ser conduzidas na atenção primária de saúde, utilizando metodologias ativas, por exemplo, que instiguem a população para a busca de conhecimentos sobre o tema em questão e podem ocorrer tanto nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) como fora das mesmas, em iniciativas realizadas além dos muros das UBSs.

Um dos objetivos de nossa pesquisa buscou investigar o tempo em que as reações adversas se manifestaram após a vacina e a duração dos eventos. Os dados estatisticamente significativos indicaram que as reações mais duradouras foram dor muscular e dor de cabeça. Outro resultado a ser considerado, com significância estatística, está relacionado com a raça negra, cujos indivíduos que assim se descreveram predominaram nas poucas manifestações neurológicas relatadas e se fizeram menos presentes nos relatos de dor muscular e dor de cabeça. Além disso, verificamos uma relação estatisticamente significativa entre a manifestação de sonolência e a ocorrência de diabetes e doenças cardíacas nas famílias dos participantes. Esses dados podem ser alvo de investigações posteriores para a elucidação das relações entre as reações adversas citadas e os parâmetros relacionados cujas correlações foram significativas à luz da estatística.

Finalmente, constatamos a necessidade de estudos posteriores que estendam a pesquisa para reações adversas em indivíduos do sexo masculino, visto que atualmente a vacina está sendo administrada para os mesmos e considerando a escassez de informações e divergências de dados epidemiológicos e de fisiopatologia na literatura sobre o HPV julgamos necessário o aprofundamento de investigações relacionadas com esses temas, bem como dados mais atualizados sobre o objeto de pesquisa investigado neste trabalho.

7 REFERÊNCIAS

ARANGO, H. G. Bioestatística teórica e computacional. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional Participações S/A (GEN); 2009.

BARBIERI, C.L.A; COUTO, M. T; AITH, F.M. A. A (não) vacinação infantil entre a cultura e a lei: os significados atribuídos por casais de camadas médias de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública** 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. SI-PNI - Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. **Ficha de Notificação/Investigação de eventos adversos pós-vacinação**. Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2014-08/ficha-eapv-web-versao-06-ago-2014.pdf>. Acesso em: 30.set 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde. **Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações**. Brasília, DATASUS, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portal ministério da saúde** 2017. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hpv>. Acesso em: 10/06/2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Revista da vacina- ministério da saúde**. Disponível em: <http://www.ccms.saude.gov.br/revolta/creditos.html>. Acesso em: 22/01/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013.

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

CALLRÉUS, T.; SVANSTROM, H.; NIELSEN, N.M.; POULSEN, S.; VALENTINER-BRANTH, P.; HVIID, A. Human papillomavirus immunisation of adolescent girls and anticipated reporting of immune-mediated adverse events. **Vaccine** 27(22): pp 2954-2958. 2009.

FERNANDES, J.V.; RODRIGUES, S.H.L.; COSTA, Y.G.A.S. da; SILVA, L.C.M. da; BRITO, A.M.L.; AZEVEDO, J.W.V. de; NASCIMENTO, E.D. do; AZEVEDO, P.R.M. de; FERNANDES, T.A.A.M. Conhecimentos, atitudes e prática do exame de Papanicolaou por mulheres, Nordeste do Brasil. **Rev Saúde Pública**, 2009; 43(5): 851-8.

HAMMES. C .S; NAUD. P. V; MATOS. J. C. **Reconhecimento pela descoberta do papilomavírus humano (hpv)**. *Rev HCPA* 2008;28(3):202-4

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Dados Populacionais do Ano 2013**. Brasília: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2014 [cited 2014 Jul 16]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INCA. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterо/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes

MCINTYRE, P. Finding the viral link: the story of Harald zur Hausen. In: *Cancer World*; 2005. p. 32-37.

RAMBOUT, L.; HOPKINS, L.; HUTTON, B.; FERGUSON, D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *Cmaj* 2007;177(5):469-79.

ROCHA, G. Programa nacional de imunização (PNI). **Blog da saúde**. 2015 Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/entenda-o-sus/50027-programa-nacional-de-imunizacoes-pni> . Acesso em: 22/01/2018

TEIXEIRA, L.O.; AMARAL, S.C.; FINGER-JARDIM, F.; DA HORA, V.P.; GONÇALVES, C.V.; SOARES, M.A.; MARTINEZ, A.M.B. Frequência do Papilomavírus Humano na placenta, no colostro e no sangue do cordão umbilical. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, 2015; 37(5): 203-7.

TREVIZAN, S.; COUTINHO, S.E.D. Perfil Epidemiológico da Coqueluche no Rio Grande do Sul, Brasil: estudo da correlação entre incidência e cobertura vacinal. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v.24, n.1, jan., 2008.

VALENTE, C.A; ANDRADE, V; SOARES, M.B.O; SILVA,S.R; Conhecimento de mulheres sobre o exame de papanicolaou. **Rev Esc Enferm USP** 2009; 43(Esp 2):1193-8. Disponível em: www.ee.usp.br/reeusp. Acesso em: 10-07-2018

ZARDO, G. P; FARAH, F. P; MENDES, F. G; FRANCO, C. A. G.S; MOLINA, G. V. M; MELO, G. N; KUSM S. Z. **Vacina como agente de imunização contra o HPV**. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(9):3799-3808, 2014

APÊNDICES

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO APLICADO

QUESTIONÁRIO			
Dados pessoais			
1. Qual a sua idade? 1. () 11 anos 2. () 12 anos 3. () 13 ou mais	2. Onde você mora? 1. () Zona urbana 2. () Zona rural	3. Qual a sua raça? 1. () Branca Indígena 2. () Negra Amarela 3. () Parda 4. () 5. ()	
Dados sócio-econômicos			
Qual sua renda familiar? () Menos de 1 salário mínimo () Entre 1 e 3 salários mínimos () Superior a 3 salários mínimos			
História patológica progressa			
1. Você possui algum tipo de doença?	1. () Sim 2. () Não 3. () Convulsão 4. () AIDS/HIV 5. () Doença cardíaca. Especificar: _____ 6. () Alergia alimentar. Especificar: _____ 7. () Doença hepática. Especificar: _____ 8. () Alergia a medicamentos. Especificar: _____ 9. () Doença neurológica e/ou psiquiátrica. Especificar: _____ 10. () Diabetes 11. () Doença pulmonar. Especificar: _____ 12. () Doença auto-imune. Especificar: _____ 13. () Outras. Especificar: _____		
2. Você fez uso de medicação anteriormente a vacinação?	1. () Sim 2. () Não 3. () Anticonvulsivante 4. () Medicamentos homeopáticos 5. () Antitérmico 6. () Quimioterapia, radioterapia 7. () Corticóides. Via: _____ Tempo de uso: _____ 8. () Imunoglobulinas 9. () Outros: _____		
3. Você já apresentou alguma reação a outra vacina? 1. () Sim 2. () Não	4. Caso seja sim, qual você apresentou? _____	5. Caso afirmativo, qual foi a vacina administrada? _____	6. Qual foi a data de ocorrência da reação anterior? _____

<p>7. Caso tenha respondido sim as quatro questões anteriores: Você recebeu algum tipo de tratamento na ocasião desta reação?</p> <p>_____</p>	<p>8. Você lembra ter feito uso de medicação na reação anterior?</p> <p>1. () Sim 2. () Não</p> <p>Especifique: _____</p>															
História Familiar																
<p>9. Em sua família existem pessoas com alguma doença?</p>	<p>1. () Sim 2. () Não 3. () Convulsão 4. () AIDS/HIV 5. () Doença cardíaca. Especificar doença e parentesco: _____ 6. () Alergia alimentar. Especificar doença e parentesco: _____ 7. () Doença hepática. Especificar doença e parentesco: _____ 8. () Alergia a medicamentos. Especificar doença e parentesco: _____ 9. () Doença neurológica e/ou psiquiátrica. Especificar doença e parentesco: _____ 10. () Diabetes. Especificar doença e parentesco: _____ 11. () Doença pulmonar. Especificar doença e parentesco: _____ 12. () Doença auto-imune. Especificar doença e parentesco: _____ 13. () Outras. Especificar doença e parentesco: _____</p>															
Dados de EAPV																
<p>14. Após tomar a primeira dose da vacina contra o HPV você apresentou alguma manifestação no local aplicado?</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">1. () Inchaço</td> <td style="width: 33%;">2. () Edema</td> <td style="width: 33%;">3. () Inchaço + Pus</td> </tr> <tr> <td>4. () Enduração</td> <td>5. () Abscesso quente</td> <td>6. () Eritema (Vermelhidão)</td> </tr> <tr> <td>7. () Celulite</td> <td>8. () Atrofia no local da aplicação</td> <td>9. () Exantema (erupção cutânea avermelhada) em local diferente da aplicação</td> </tr> <tr> <td>10. () Exantema (erupção cutânea avermelhada) generalizado</td> <td>11. () Dor no local</td> <td>12. () Úlcera local</td> </tr> <tr> <td>13. () Calor no local</td> <td colspan="2">14. () Outras eventos locais: _____</td> </tr> </table>	1. () Inchaço	2. () Edema	3. () Inchaço + Pus	4. () Enduração	5. () Abscesso quente	6. () Eritema (Vermelhidão)	7. () Celulite	8. () Atrofia no local da aplicação	9. () Exantema (erupção cutânea avermelhada) em local diferente da aplicação	10. () Exantema (erupção cutânea avermelhada) generalizado	11. () Dor no local	12. () Úlcera local	13. () Calor no local	14. () Outras eventos locais: _____	
1. () Inchaço	2. () Edema	3. () Inchaço + Pus														
4. () Enduração	5. () Abscesso quente	6. () Eritema (Vermelhidão)														
7. () Celulite	8. () Atrofia no local da aplicação	9. () Exantema (erupção cutânea avermelhada) em local diferente da aplicação														
10. () Exantema (erupção cutânea avermelhada) generalizado	11. () Dor no local	12. () Úlcera local														
13. () Calor no local	14. () Outras eventos locais: _____															
<p>15. Quando</p>	<p>16. Quanto tempo demorou entre a</p>	<p>17. Quanto tempo durou o evento?</p>														

apareceram esses sintomas? _____ _____	aplicação da vacina e o aparecimento das manifestações? _____	_____
18. Se você apresentou algum tipo de manifestações sistêmicas em pele, mucosa, sistema cardiovascular, respiratório, nervoso e/ou digestório, marque-as ABAIXO:		
Pele e Mucosas		
1. () Vermelhidão + inchaço de lábios	2. () Manchas arroxeadas	
3. () Vermelhidão + inchaço de laringe	4. () Urticária generalizada (placas vermelhas com coceira e/ou sensação de queimação)	
5. () Vermelhidão + inchaço de língua	6. () Urticária no local de aplicação	
7. () Vermelhidão + inchaço de membros	8. Coceira	
9. () Vermelhidão + inchaço de olhos	10. () Vermelhidão + inchaço generalizado	
11. () Outro evento da pele ou mucosas:		
Cardiovasculares		
1. () Pressão baixa	2. () Pressão alta	3. () Outro: _____
Respiratórias		
1. () Parada respiratória	2. () Dor de garganta	3. () Sensação de fechamento de garganta
4. () Estreitamento dos brônquios/laringe	5. () Espirros	6. () Aumenta na frequência respiratória
7. () Dificuldade de respirar	8. () Corrimento nasal	9. () Afundamento de tórax
10. () Rouquidão	11. () Tosse seca	12. Outro: _____
Neurológicas		
1. () Pouco ou nenhum controle dos movimentos voluntários	2. () Convulsão + febre	3. () Convulsão sem febre
4. () Alteração do nível de consciência	5. () Desmaio	6. () Parestesia (dormência, formigamento)
7. () Resposte pouco à estímulos	8. () Não responde à estímulos	9. () Letargia (estado de inatividade, pouco movimento)
10. Paralisia Facial	11. () Outras paralisias: _____ _____	12. () Outros eventos neurológicos: _____ _____
Gastrointestinais		
1. () Diarreia	2. () Fezes com raias de sangue	
3. () Dor abdominal	4. () Fezes escuras devido a presença de sangue	

5. <input type="checkbox"/> Hemorragia intestinal	6. Outros eventos gastrointestinais: _____		
19. Quando apareceram os sintomas? _____ _____ _____	20. Quanto tempo demorou entre a aplicação da vacina e o aparecimento das manifestações? _____ _____	21. Quanto tempo durou o evento? _____ _____ _____	
22. Você apresentou algum outro tipo de manifestações, como as citadas abaixo?			
1. <input type="checkbox"/> Dor nas articulações	2. <input type="checkbox"/> Evidências clínicas de sangramentos	3. <input type="checkbox"/> Dor muscular	
4. <input type="checkbox"/> Inflamação nas articulações	5. <input type="checkbox"/> Fadiga	6. <input type="checkbox"/> Inflamação no pâncreas	
7. <input type="checkbox"/> Dor de cabeça	8. <input type="checkbox"/> Febre igual ou maior que 39,5°C	9. <input type="checkbox"/> Inflamação da glândula parótida	
10. <input type="checkbox"/> Dor de cabeça e vômito	11. <input type="checkbox"/> Febre menor que 39,5°C	12. <input type="checkbox"/> Sonolência	
13. <input type="checkbox"/> Choro persistente	14. <input type="checkbox"/> Vermelhidão em ambos os olhos	15. <input type="checkbox"/> Dificuldade de andar	
16. <input type="checkbox"/> Inchaço nas articulações	17. <input type="checkbox"/> Vermelhidão na região das articulações	18. Outras: _____	
23. Quando apareceram esses sintomas? _____ _____ _____	24. Quanto tempo demorou entre a aplicação da vacina e o aparecimento das manifestações? _____ _____ _____	25. Quanto tempo durou o evento? _____ _____ _____	
Atendimento médico			
26. Você recebeu atendimento médico? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	27. Quando ocorreu o atendimento? _____ _____	28. Qual o tipo do atendimento? 1. <input type="checkbox"/> Público 2. <input type="checkbox"/> Privado 3. Outro: _____	29. Ficou em observação? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não
30. Ficou em enfermaria? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	31. Ficou em UTI? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	32. Quando recebeu alta? _____	33. Gostaria de informar mais alguma coisa? _____ _____ _____

OBRIGADA PELA PARTICIPAÇÃO!

APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa “Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no município de Cajazeiras-PB”. Neste estudo pretendemos descrever os possíveis eventos adversos relatados por vocês que receberam a primeira dose da vacina papiloma vírus humano (HPV) no município de Cajazeiras-PB. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é a inclusão desta vacina recentemente no calendário vacinal das adolescentes brasileiras, tendo em vista que ainda não são conhecidos os principais eventos adversos que possivelmente surgiram após a administração da sua primeira dose.

A pesquisa será feita nas unidades básicas de saúde e escolas do município de Cajazeiras-PB, onde vocês poderão responder a um questionário com perguntas fechadas sobre os prováveis eventos adversos que manifestaram após receberem a primeira dose da vacina contra o HPV em março de 2014.

Para participar deste estudo, o seu responsável deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você está livre para participar ou recusar-se em participar deste estudo, sendo importante saber, que você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira, será esclarecido qualquer aspecto que deseja saber e não será identificada em nenhuma publicação do estudo.

O consentimento de sua participação pode ser retirado e interrompido, pelo seu responsável legal, a qualquer momento. Também destacamos que sua participação é voluntária e a recusa em participar não ocasionará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendida pelo pesquisador, que tratará da sua identidade com ética e sigilo.

Este estudo apresenta risco mínimo, isto é, o mesmo risco existente em atividades rotineiras como conversar, tomar banho, ler etc.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, pois não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Além disso, os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem qualquer informação que identifique sua participação na pesquisa. Quando terminarmos a pesquisa, caso haja interesse, os resultados estarão à sua disposição e do seu responsável legal.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, aceito participar da pesquisa, fui informada dos seus objetivos de maneira clara, detalhada e também entendi as coisas boas e os riscos que podem acontecer. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, tirar minhas dúvidas, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar a qualquer momento que desejar. Com o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi proporcionada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Cajazeiras, ____ de _____, 2015.

Assinatura da menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(menores de 18 anos)

ESTUDO: *Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no município de Cajazeiras-PB.*

Sua filha está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo, então leia atentamente e caso tenha dúvidas, vou esclarecê-las (se não souber ler, fique tranquilo(a) que leio para você). Se concordar, o documento será assinado e só então daremos início a pesquisa. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você, nem a sua filha.

Eu, _____, RG _____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade que _____ minha _____ nascida em _____ / _____ / _____ seja voluntária do estudo “*Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no município de Cajazeiras-PB*”, esclareço que obtive todas as informações necessárias e fui esclarecido(a) de todas as dúvidas apresentadas.

Estou ciente que:

- I) Tenho a liberdade de desistir ou interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- II) A desistência não causará nenhum prejuízo a mim, nem a minha filha;
- III) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que nem o meu nome nem o da minha filha sejam mencionados;
- IV) Caso eu desejar, poderei tomar conhecimento dos resultados ao final desta pesquisa
 - () Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
 - () Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
- V) Observações Complementares.
- VI) Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Centro de Formação de Professores, da Universidade Federal de Campina Grande, ao Conselho Regional de Enfermagem da Paraíba e a Delegacia Regional de Cajazeiras-PB.

Cajazeiras, de _____ de 2015.

Responsável

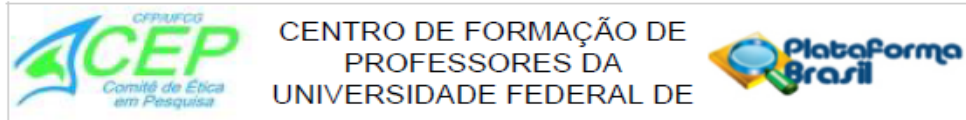
Testemunha 1: _____
Nome / RG / Telefone

Testemunha 2: _____
Nome / RG / Telefone

Responsável pelo Projeto: _____

ANEXOS

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no município de Cajazeiras-PB

Pesquisador: Maria Rosilene Cândido Moreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 38578114.4.0000.5575

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 926.107

Data da Relatoria: 02/12/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa intitulado Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no município de Cajazeiras-PB, 38578114.4.0000.5575 e sob responsabilidade de Maria Rosilene Cândido Moreira trata de de um estudo epidemiológico, analítico, com abordagem quantitativa, que será desenvolvido no município de Cajazeiras, interior da Paraíba, que possui população estimada em 60.612 habitantes. É apontada com um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal – 2010 (IDHM 2010) de 0,679, e apresenta 33 Estabelecimentos de Saúde SUS. (IBGE, 2013). Farão parte do estudo pessoas que tenham recebido imunobiológicos no município estudado, conforme as especificidades de cada calendário preconizado pelo PNI.

Objetivo da Pesquisa:

O projeto Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no município de Cajazeiras-PB tem por objetivo principal avaliar as coberturas vacinais e a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação conforme os parâmetros estabelecidos pelo PNI.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios do projeto de pesquisa foram especificados adequadamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no tem por objetivo principal avaliar as coberturas vacinais e a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação conforme os parâmetros estabelecidos pelo PNI.

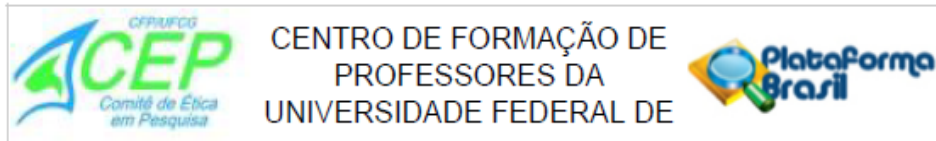
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios do projeto de pesquisa foram especificados adequadamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no

Endereço: Rua Sérgio Moreira de Figueiredo, s/n
 Bairro: Casas Populares CEP: 58.900-000
 UF: PB Município: CAJAZEIRAS
 Telefone: (83)3532-2075 E-mail: cep@cfp.ufcg.edu.br



Continuação do Parecer: 926.107

município de Cajazeiras-PB é importante por contribuir para a atualização dos dados vacinais e eventos adversos e os métodos especificados estão adequados à proposta do trabalho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos estão apresentados de forma adequada. O autor da pesquisa Maria Rosilene Cândido Moreira redigiu e apresentou de forma correta os seguintes itens: Termo de Consentimento Livre e Espontâneo, folha de rosto, carta de anuência, cronograma, orçamento e demais documentos necessários à aprovação do projeto de pesquisa.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando o que foi exposto, sugerimos a APROVAÇÃO do projeto Estudo das coberturas vacinais e eventos adversos pós-vacinação no município de Cajazeiras-PB, número 38578114.4.0000.5575 e sob responsabilidade de Maria Rosilene Cândido Moreira.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAJAZEIRAS, 23 de Dezembro de 2014

Assinado por:
Paulo Roberto de Medeiros
(Coordenador)

ANEXO B – TERMO DE ANUÊNCIA



PREFEITURA MUNICIPAL DE CAJAZEIRAS
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
PROGRAMA REDE ESCOLA


TERMO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que a pesquisa intitulada “ESTUDO DAS COBERTURAS VACINAIS E EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO NO MUNICÍPIO DE CAJAZEIRAS-PB”, a ser desenvolvida pela pesquisadora, Paloma Cardozo Gurgel, Ananeide Fernandes Vieira e Joyce Wadna Rodrigues de Souza, sob orientação da Profa. Dra. Maria Rosilene Cândido Moreira está autorizado para ser realizado junto a este serviço.

Outrossim, informamos que para ter acesso a qualquer serviço da Rede Municipal de Saúde de Cajazeiras, fica condicionada a apresentação da Certidão de Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, devidamente credenciado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, ao serviço que receberá a pesquisa.

Sem mais,

Atenciosamente,


Secretaria Municipal de Saúde
Departamento de Educação em Saúde
Rede Escola/Programa Saúde na Escola

Renata Emanuela de Queiroz Rêgo
Departamento de Educação em Saúde

ANEXO C – BULA DA VACINA QUADRIVALENTE CONTRA O HPV

TEXTO DE BULA – PACIENTE

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

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável.

- Cartucho contendo 10 frascos-ampola de dose única.

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ENTRE 9 E 26 ANOS) COMPOSIÇÃO:

Ingrediente ativo: cada dose de 0,5 mL da vacina quadrivalente contém aproximadamente 20 µg de proteína L1 do HPV 6, 40 µg de proteína L1 do HPV 11, 40 µg de proteína L1 do HPV 16 e 20 µg de proteína L1 do HPV 18.

Ingredientes inativos: cada dose de 0,5 mL da vacina quadrivalente contém aproximadamente 225 µg de alumínio (como o adjuvante sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo), 9,56 mg de cloreto de sódio, 0,78 mg de L-histidina, 50 µg de polissorbato 80, 35 µg de borato de sódio e água para injetáveis. O produto não contém conservantes ou antibióticos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é uma vacina (injeção) que ajuda a proteger contra as seguintes doenças causadas pelo papilomavírus humano (HPV) em meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade:

- câncer de colo do útero (parte inferior do útero), vulvar (parte externa dos genitais femininos), vaginal e anal causado pelos tipos 16 e 18 de HPV;
- verrugas genitais causadas pelos tipos 6 e 11 de HPV;

- infecções e lesões anormais e pré-cancerosas (alterações nas células com risco de se transformar em câncer) do colo do útero, da vagina, da vulva e de ânus causadas pelos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ajuda a proteger contra as seguintes doenças causadas pelo HPV em meninos e homens de 9 a 26 anos de idade:

- câncer anal causado pelos tipos 16 e 18 de HPV;
- verrugas genitais causadas pelos tipos 6 e 11 de HPV;
- lesões genitais externas anormais e pré-cancerosas, lesões anais e infecções causadas pelos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV.

Você (ou seu filho[a]) não irá contrair HPV ou qualquer uma dessas doenças ao tomar a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ajuda a prevenir essas doenças, mas não as trata.

1.COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) contém VLPs L1, que são proteínas semelhantes aos vírions do tipo selvagem. Como as partículas semelhantes a vírus não contêm DNA viral, não podem infectar as células ou se reproduzirem.

Nos estudos pré-clínicos, a indução de anticorpos antipapilomavírus com vacinas com VLPs L1 resultou na proteção contra a infecção.

Quem deve receber a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)?

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é recomendada para meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade e meninos e homens de 9 a 26 anos de idade. A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) funciona melhor quando administrada antes de a pessoa ter qualquer contato com alguns tipos de papilomavírus humano, portanto você deve conversar com o seu médico ou profissional de saúde para saber se a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é indicada para você (ou seu filho[a]).

O que são câncer de colo do útero, lesões pré-cancerosas e verrugas genitais?

O câncer de colo do útero é uma doença grave e, às vezes, pode ser uma ameaça à vida. Ele começa quando mulher contrai alguns tipos de papilomavírus humano, que podem fazer com que as células normais do revestimento do colo do útero se tornem anormais ou lesões pré-cancerosas. Essas lesões são geralmente detectadas no exame de Papanicolau. Se essas lesões não forem tratadas, podem se tornar cancerosas. Você (ou sua filha) não terá câncer de colo do útero sem primeiro ter uma infecção pelo papilomavírus humano. No mundo todo, o câncer de colo do útero é o segundo câncer mais comum entre as mulheres e causa 288.000 mortes por ano. Mais de 490.000 novos casos de câncer de colo do útero são diagnosticados a cada ano.

As verrugas genitais são causadas por certos tipos de papilomavírus humano. Costumam aparecer como verrugas irregulares da cor da pele e são encontradas dentro ou fora dos genitais de homens e mulheres. Podem doer, coçar, sangrar e causar desconforto. Às vezes, podem voltar depois do tratamento.

Quais são os casos de câncer vulvar e vaginal e lesões pré-cancerosas?

Aproximadamente 40-50% dos casos de câncer vulvar e 65-80% dos casos de câncer vaginal estão associados ao HPV. Os tipos 16 e 18 de HPV foram associados a 60-95% de todos os casos de câncer vulvar e vaginal relacionado ao HPV. As taxas destes casos de câncer estão crescendo. Não existem exames de triagem de rotina para esses casos de câncer.

Quais são os casos de câncer e lesões pré-cancerosas anais?

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) está fortemente associada ao câncer anal e às lesões pré-cancerosas anais que precedem o câncer. A grande maioria dos casos de câncer anal é de carcinoma de célula escamosa (CCE) e 80 a 90% desses casos de câncer são HPV-positivos. Os tipos 16 e 18 de HPV são os tipos mais comumente associados. Estima-se que aproximadamente 100.000 novos casos de câncer anal ocorram anualmente em todo o mundo, e a taxa de casos de câncer anal está crescendo. Não existem exames de triagem de rotina para esses casos de câncer em pessoas saudáveis.

O que é o papilomavírus humano?

O papilomavírus humano é um vírus comum. Entre os diferentes tipos de papilomavírus humano, alguns são inofensivos e outros podem causar doenças nas áreas genitais. Embora a maioria das pessoas consiga ficar livre do vírus, quando isso não acontece, há desenvolvimento de câncer do colo do útero, lesões pré-cancerosas ou verrugas genitais.

Por que a vacinação com a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) é importante?

Sem vacinação, estima-se que a maioria das pessoas sexualmente ativas irá contrair o papilomavírus humano em algum momento da vida. Pessoas de qualquer idade que praticam qualquer tipo de atividade sexual que envolva o contato genital correm risco. A única forma de se proteger completamente contra o papilomavírus humano é evitar esse tipo de atividade sexual.

Muitas pessoas que têm o papilomavírus humano podem não apresentar nenhum sinal ou sintoma. Isso significa que elas podem, sem saber, transmitir o vírus a outras pessoas.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) trará algum benefício se eu já estiver infectado(a) pelo papilomavírus humano?

É possível beneficiar-se com a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) se você já estiver infectado(a) pelo papilomavírus humano. Nos estudos clínicos, algumas pessoas já tinham alguns tipos do papilomavírus humano contra os quais a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) ajuda a proteger. Converse com seu médico ou um profissional de saúde para mais informações.

2. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você **não** deve tomar a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) se:

- você (ou seu filho[a]) for alérgico(a) a qualquer um dos componentes da vacina (veja **COMPOSIÇÃO**);
- você (ou seu filho[a]) sofrer alguma reação alérgica após receber uma dose da vacina.

3. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico ou profissional de saúde decidirá se você ou seu filho(a) deve receber a vacina. Você deve informar a seu médico ou profissional de saúde se você ou seu filho(a):

- teve reação alérgica à vacina;
- possui algum distúrbio hemorrágico e não pode receber injeções no braço;
- tem alguma doença que cause febre acima de 37,8°C;
- está grávida ou planeja engravidar;
- toma ou planeja tomar algum medicamento, inclusive medicamentos de venda livre;
- está com o sistema imunológico enfraquecido, por exemplo devido a devento genético ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou se toma algum medicamento que afeta o sistema imunológico.

A exemplo de todas as vacinas, a administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) pode não resultar em proteção para todos os que recebem a vacina.

Esta vacina não deve ser usada para tratamento de verrugas genitais ativas; câncer do colo do útero, vulvar ou vaginal; NIC (neoplasia intraepitelial cervical), NIV (neoplasia intraepitelial vulvar) ou NIVa (neoplasia intraepitelial vaginal).

Esta vacina não proporcionará proteção contra doenças não causadas pelo HPV.

A exemplo de todas as vacinas injetáveis, deve haver sempre tratamento médico disponível em caso de reações anafiláticas (alérgicas) raras após a administração da vacina.

Síncope (desmaio) pode acontecer depois da aplicação de qualquer tipo de vacina, principalmente em adolescentes e adultos jovens. Já foi relatada síncope, algumas vezes acompanhada de queda, após a aplicação da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante). Portanto, as pessoas que recebem a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) devem ser cuidadosamente observadas por aproximadamente 15 minutos após a sua administração (veja **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**). A decisão de administrar ou retardar a vacinação em decorrência de doença febril atual ou recente depende bastante da gravidade dos sintomas e de sua etiologia. A febre baixa por si só e a infecção respiratória superior leve geralmente não são contraindicações à vacinação.

Pessoas com resposta imunológica comprometida – seja por uso de terapia imunossupressora, deuto genético, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou outras causas – podem apresentar resposta de anticorpos reduzida à imunização ativa.

Esta vacina deve ser administrada com cuidado a pessoas com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação porque pode ocorrer sangramento após administração intramuscular nessas pessoas.

Gravidez e amamentação: não se sabe se a vacina é perigosa para o feto quando administrada a grávidas. Se você estiver grávida, deve receber a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) apenas se o seu médico ou profissional de saúde decidir que ela é evidentemente necessária.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não é recomendada para mulheres grávidas.

As mulheres que engravidarem antes do término do esquema de três doses devem completar o esquema de vacinação após o parto.

Se você estiver grávida, entre em contato com o profissional de saúde que está monitorando sua gravidez, para o acompanhamento de rotina da sua gestação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião- dentista.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) pode ser administrada a mulheres que estão amamentando ou que pretendem amamentar.

Crianças: a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) pode ser usada em crianças a partir dos 9 anos de idade.

Idosos: a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não foi avaliada em adultos com mais de 26 anos de idade.

Dirigir ou operar máquinas: não há informações sugestivas de que a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Quais são as outras informações importantes sobre a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) que devo saber?

Não foi demonstrado que a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) protege contra as doenças causadas por todos os tipos de HPV. A vacina não tratará doenças existentes causadas pelos tipos de

HPV nela contidos.

Existem mais de 100 tipos de papilomavírus humano: esta vacina não protegerá contra todos eles. Os tipos 6, 11, 16 e 18 do papilomavírus humano foram selecionados para a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) porque causam mais de 70% dos casos de câncer do colo do útero e 90% das verrugas genitais.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) proporciona alguma proteção contra os tipos 31, 33, 52, 56, 58 e 59 de HPV. Esses tipos causam aproximadamente 12% dos casos de câncer do colo do útero.

Continue a seguir as orientações de seu médico ou profissional de saúde quanto à realização regular do exame de Papanicolau.

Interações medicamentosas*

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) pode ser administrada ao mesmo tempo que a vacina contra hepatite B (recombinante), a vacina meningocócica ACYW conjugada, vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e a vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada); no entanto, a vacina não deve ser misturada na mesma seringa com nenhuma outra vacina ou solução.

Informe ao seu médico ou profissional de saúde se você ou seu filho(a) está tomando ou tomou recentemente outro medicamento, mesmo aqueles não prescritos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

*Os estudos clínicos de uso concomitante foram realizados com Repevax, Adacel e Menactra.

4.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar o produto refrigerado entre 2 e 8°C. **Não congelar.** Manter ao abrigo da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) deve ser administrada logo que possível após ser tirada da refrigeração.

Aparência: após agitar bem, a vacina é um líquido branco e turvo. Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e alteração da cor antes da administração. O produto deve ser descartado se for observado material particulado ou se a cor do produto parecer alterada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

5.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dosagem

Você (ou seu filho[a]) receberá três doses da vacina. O ideal é que as doses sejam administradas da seguinte

maneira:

- primeira dose: na data escolhida por você e seu médico;
- segunda dose: 2 meses após a primeira dose;
- terceira dose: 6 meses após a primeira dose.

A segunda dose deve ser administrada pelo menos um mês após a primeira dose, e a terceira dose deve ser administrada pelo menos 3 meses após a segunda dose. Todas as três doses devem ser administradas dentro do período de 1 ano. Converse com seu médico para mais informações.

Esquema de vacinação alternativo para indivíduos de 9 a 13 anos de idade

Alternativamente, indivíduos de 9 a 13 anos de idade, podem receber 2 doses da vacina. Primeira injeção: em uma data escolhida;

Segunda injeção: ideal que ocorra 6 meses ou 12 meses após a primeira injeção.

Recomenda-se que indivíduos que receberem a primeira dose da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) completem o curso de vacinação com a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Você (ou seu filho[a]) deve tomar todas as três doses para obter todos os benefícios da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Se você (ou seu filho[a]) perder uma dose, seu médico irá decidir quando deverá ser administrada a dose não recebida.

Uso intramuscular

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) deve ser administrada por via intramuscular na região deltoide da parte superior do braço ou na região anterolateral superior da coxa.

A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) não deve ser administrada por via intravenosa. A administração subcutânea e a intradérmica não foram estudadas. Esses métodos de administração não são recomendados.

Para os frascos-ampolas de dose única, uma seringa e uma agulha estéreis diferentes devem ser usadas para cada pessoa.

A vacina deve ser usada conforme fornecida; não é necessário diluir ou reconstituir. Deve-se usar a dose total recomendada da vacina.

Agite bem antes de usar (é necessário agitar bem imediatamente antes do uso para que a suspensão da vacina seja mantida). Injete todo o conteúdo da seringa.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

6. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você (ou seu filho[a]) deixar de tomar uma dose, seu médico decidirá quando essa dose deverá ser administrada.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Qualquer vacina pode ter eventos não intencionais ou indesejáveis, denominados eventos adversos. A vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) demonstrou ser, em geral, bem tolerada. Os eventos mais frequentemente relatados incluem reações no local da injeção (como dor, inchaço, coceira, hematoma e vermelhidão) e reações generalizadas, incluindo dor de cabeça, febre e dor nas extremidades. Também foram relatadas tontura, náuseas e vômitos.

Houve relatos de desmaio, algumas vezes acompanhado de tremor ou rigidez. O desmaio pode ocorrer após a vacinação, mais comumente entre adolescentes e adultos jovens. Embora episódios de desmaio sejam incomuns, os pacientes devem ser observados por 15 minutos após terem recebido a vacina contra HPV.

Foram relatadas reações alérgicas que podem incluir dificuldade para respirar, falta de ar (brôncoespasmo), urticária e erupções cutâneas. Algumas dessas reações foram graves.

Não houve nenhum aumento de reações adversas quando a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi administrada ao mesmo tempo que a vacina contra hepatite B (recombinante).

Houve aumento de cefaleia e de inchaço no local da injeção quando a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi administrada concomitantemente com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada).

Houve aumento no inchaço no local da injeção quando a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) foi administrada concomitantemente com a vacina meningocócica ACYW (conjugada) e com vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular).

A exemplo de outras vacinas, as reações adversas relatadas durante o uso geral incluem: gânglios inchados (pescoço, axilas ou virilha), síndrome de Guillain-Barré, dor nas articulações, músculos doloridos, cansaço incomum, fraqueza, confusão, calafrios, mal-estar geral, maior tendência a sangramento ou contusão e infecção cutânea.

Se você (ou seu filho[a]) apresentar algum sintoma incomum ou grave após a administração da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), entre em contato com o seu médico ou profissional de saúde imediatamente.

O seu médico ou profissional de saúde tem uma lista mais completa dos eventos adversos da vacina.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

8. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Houve relatos de administração de doses maiores que as recomendadas da vacina papilomavírus humano 6, 11, 16

e 18 (recombinante); em geral, o perfil de eventos adversos relatados nesses casos foi equivalente ao observado com as doses únicas recomendadas da vacina.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder

DIZERES LEGAIS:

Registro MS Nº. 1.2234.0044

Farmacêutica Responsável: Dra. Ivone K. Yamaguchi - CRF-SP nº 6057

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc. Sumneytown Pike
West Point, PA 19486, EUA

Registrado, Importado e Embalado por: INSTITUTO BUTANTAN

Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã CEP: 05503-900 São Paulo – SP CNPJ:
61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira**Ou Embalado por:**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holanda

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 701 2850

sac@butantan.gov.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/08/2016.

ANEXO D – NOTAS MIDIÁTICAS



FONTE: <https://oglobo.globo.com/brasil/dois-casos-graves-de-reacao-vacina-contrahpv-sao-investigados-no-rs-11999347>

O susto da vacina

A hospitalização de 11 garotas em Bertioga (SP), com efeitos colaterais após a vacinação contra o HPV, deixa pais preocupados, mas autoridades garantem que o imunizante é seguro



FONTE: https://istoe.com.br/382250_O+SUSTO+DA+VACINA/

ANEXO E – BULA DA VACINA TRÍPLICE VIRAL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vacina sarampo, caxumba e rubéola

pó líófilo

APRESENTAÇÕES

- Cartucho contendo 10 frascos-ampola da vacina com 10 doses cada. Cartucho contendo 10 ampolas de vidro incolor com 5 mL de diluente.
- Cartucho contendo 20 frascos-ampola da vacina com 10 doses cada. Cartucho contendo 20 ampolas de vidro incolor com 5 mL de diluente.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,5mL da vacina reconstituída contém:

- não menos do que 103,0CCID50 do vírus de sarampo de cepa Schwarz;
- não menos do que 103,7CCID50 do vírus da caxumba de cepa RIT 4385;
- não menos do que 103,0CCID50 do vírus da rubéola de cepa Wistar RA 27/3. Excipientes: albumina humana, lactose, sorbitol, manitol e aminoácidos.

Resíduo: sulfato de neomicina. Diluente: água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Esta vacina é indicada para a imunização ativa contra o sarampo, a caxumba e a rubéola.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, a **vacina sarampo, caxumba e rubéola** demonstrou ser altamente imunogênica. As proporções de anticorpos detectados nos indivíduos vacinados, anteriormente soronegativos, foram de 98% contra sarampo, de 96,1% contra caxumba e de 99,3% contra rubéola¹.

Estudos comparativos identificaram anticorpos contra sarampo, caxumba e rubéola em 98,7%; 95,5% e 99,5% dos vacinados anteriormente soronegativos que receberam a **vacina sarampo, caxumba e rubéola**, em comparação a 96,9%; 96,9% e 99,5% dos que receberam outra vacina tomada como referencial.

Indivíduos acompanhados por até 12 meses após a vacinação permaneceram todos soropositivos para rubéola e sarampo e 88,4% persistiram soropositivos para caxumba. Esta porcentagem está de acordo com o que foi observado com a vacina de referência contra sarampo, rubéola e caxumba.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Propriedades farmacodinâmicas

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** é uma preparação mista liofilizada das cepas de vírus atenuados de sarampo (Schwarz), caxumba (RIT 4385 - derivada da cepa Jeryl Lynn) e rubéola.

(Wistar RA 27/3), e, separadamente obtidas por propagação em culturas de tecido de ovos embrionados de galinha (sarampo e caxumba) ou células diplóides humanas MRC-5 (rubéola).

Propriedades farmacocinéticas

Não é necessária avaliação farmacocinética para vacinas.

1. CONTRAINDICAÇÕES

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** é contraindicada para indivíduos com hipersensibilidade sistêmica conhecida à neomicina ou a qualquer outro componente da fórmula (em caso de alergia ao ovo, ver o item Advertências e Precauções). Histórico de dermatite de contato à neomicina não é considerado contraindicação.

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** é contraindicada para indivíduos que tenham mostrado sinais de hipersensibilidade após administração anterior de vacinas contra sarampo, caxumba e/ou rubéola.

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** é contraindicada para indivíduos com grave imunodeficiência humoral ou celular (primária ou adquirida), por exemplo: infecção sintomática pelo HIV (ver também "Advertências e Precauções").

Gestantes não devem ser vacinadas com a **vacina sarampo, caxumba e rubéola**. Em vários estudos de acompanhamento de gestantes vacinadas inadvertidamente contra rubéola não foram demonstrados casos de Síndrome de Rubéola Congênita (SRC) associados à vacinação. Entretanto, como existe um risco teórico estimado de 1,3%, recomenda-se que a gravidez seja evitada por um mês após a vacinação.

Categoria de Risco na Gravidez: C. Os estudos em animais revelaram risco e não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

2. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como ocorre com outras vacinas, deve-se adiar a administração da **vacina sarampo, caxumba e rubéola** em indivíduos que apresentam doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, no entanto, não é contraindicação para a vacinação.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica para a injeção. É importante ter no local procedimentos para evitar danos provocados pelo desmaio.

O álcool e outros agentes desinfetantes devem evaporar da pele antes da administração da vacina, já que podem inativar os vírus atenuados que a compõem.

A proteção contra o sarampo pode ser limitada se a vacinação for realizada até 72 horas após a exposição natural ao sarampo.

Bebês com menos de 12 meses de idade podem não responder suficientemente ao componente de sarampo da vacina, devido à possível persistência de anticorpos maternos a essa doença. Isso não deve impedir o uso da vacina em crianças menores de 12 meses, já que a imunização pode ser indicada em algumas situações, como em áreas de alto risco. Nessas circunstâncias, deve-se considerar a administração de uma nova dose aos 12 meses de idade ou mais.

Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis para o caso de reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina.

Os componentes de sarampo e caxumba da vacina são produzidos em cultura de células de embriões de galinha e, portanto, podem conter resíduos de proteína do ovo. Pessoas com histórico de reações anafiláticas, anafilactoides ou outras (por exemplo, urticária generalizada, edema labial e de orofaringe, dispneia, hipotensão ou choque) subsequentes à ingestão de ovos podem correr maior risco de apresentar reações de hipersensibilidade subsequentes à vacinação, embora essas reações sejam muito raras. Indivíduos que já sofreram anafilaxia após a ingestão de ovos devem ser vacinados com extrema cautela, e o tratamento adequado para esse quadro deve estar prontamente disponível caso tal reação ocorra.

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** deve ser administrada com cautela a indivíduos com histórico pessoal ou familiar de doenças alérgicas ou convulsões.

A transmissão dos vírus do sarampo e da caxumba dos vacinados para contatos suscetíveis nunca foi documentada. Sabe-se que a excreção faríngea do vírus da rubéola ocorre cerca de 7 a 28 dias após a vacinação, com pico de excreção em torno do 11º dia. Entretanto, não existem evidências de transmissão desse vírus excretado da vacina para contatos suscetíveis.

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** não deve ser administrada por via intravascular.

Tal como acontece com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser atingida em todos os indivíduos vacinados.

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** não deve ser usada em pacientes que apresentam problemas raros de intolerância hereditária à frutose.

Há relatos de casos de agravamento e recorrência de trombocitopenia em indivíduos que apresentaram esse problema após a primeira dose de vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola de vírus vivo. Nesses casos, deve-se avaliar cuidadosamente o risco-benefício da imunização.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças e idosos: não existem recomendações especiais para essas populações. É necessário tomar as mesmas precauções indicadas para pacientes adultos.

Grupos de risco: a **vacina sarampo, caxumba e rubéola** é contraindicada para indivíduos com grave imunodeficiência humoral ou celular (primária ou adquirida), por exemplo: infecção sintomática pelo HIV. Há dados limitados sobre o uso da **vacina sarampo, caxumba e rubéola** em indivíduos imunocomprometidos, portanto, a vacinação deve ser considerada com cautela e somente quando, na opinião do médico, os benefícios superarem os riscos (por exemplo, pacientes HIV assintomáticos). Indivíduos imunocomprometidos que não possuem contraindicação para esta vacinação (ver "Contraindicações") podem não responder tão bem quanto os indivíduos imunocompetentes, portanto alguns desses indivíduos podem adquirir sarampo, caxumba ou rubéola apesar da administração apropriada da vacina. Indivíduos imunocomprometidos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de sarampo, caxumba e rubéola.

Gravidez e lactação

Gravidez

Gestantes não devem ser vacinadas com a **vacina sarampo, caxumba e rubéola**.

No entanto, não foi documentado dano fetal quando vacinas contra sarampo, caxumba ou rubéola foram dadas a gestantes.

Mesmo que um risco teórico não possa ser excluído, nenhum caso de síndrome da rubéola congênita foi relatado em mais de 3.500 mulheres suscetíveis que estavam, sem saber, nos estágios iniciais da gravidez quando foram vacinadas com vacinas contendo rubéola. Portanto, a vacinação inadvertida de mulheres grávidas sem saber, com vacinas contendo sarampo, caxumba e rubéola não deve ser um motivo para a interrupção da gravidez.

A gravidez deve ser evitada por um mês após a vacinação. Mulheres que pretendem engravidar devem ser orientadas a adiar a gravidez.

Lactação

Não existem dados referentes ao uso da vacina em mulheres que estejam amamentando. Lactantes podem ser vacinadas quando o benefício superar o risco.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

1. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Caso se tornem necessários, testes tuberculínicos devem ser feitos antes ou simultaneamente à vacinação, já que há relatos de que vacinas contra o sarampo (e possivelmente contra a caxumba) de vírus vivo podem causar depressão temporária da sensibilidade cutânea à tuberculina. A diminuição da sensibilidade pode durar de quatro a seis semanas. Portanto, para evitar resultados falso-negativos, os testes tuberculínicos não devem ser realizados dentro desse período após a vacinação.

Estudos demonstram que a **vacina sarampo, caxumba e rubéola** pode ser administrada simultaneamente à vacina contra varicela de vírus vivo atenuado, se aplicadas em locais diferentes.

Embora ainda não estejam disponíveis dados sobre a administração concomitante da **vacina sarampo, caxumba e rubéola** com outras vacinas, geralmente se aceita que a vacina

combinada contra essas 3 doenças seja administrada simultaneamente à vacina oral contra a pólio (OPV), à vacina inativada contra a pólio (IPV), às vacinas injetáveis trivalentes contra difteria, tétano e pertussis (DTPw/DTPa) e à vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), cada uma aplicada em um local de injeção diferente.

Se a **vacina sarampo, caxumba e rubéola** não puder ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas de vírus vivo atenuado, dever haver intervalo de pelo menos 1 mês entre as duas vacinações.

Em indivíduos que receberam gamaglobulinas humanas ou transfusão de sangue, a vacinação deve ser adiada por pelo menos 3 meses, já que existe a probabilidade de falha vacinal devido a anticorpos passivamente adquiridos contra caxumba, sarampo e rubéola.

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** pode ser administrada como dose de reforço a indivíduos previamente vacinados com outra vacina combinada contra essas doenças.

1. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Cuidados de armazenamento

Vacina

Conserve o produto em refrigerador (de 2°C a 8°C). Não congele. Conserve o produto na embalagem original, a fim de protegê-lo da luz. **Diluyente**

Conserve o produto em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C). Não congele.

Observação: Antes da reconstituição da vacina o diluyente deve ser armazenado em refrigerador (de 2°C a 8°C) por 24 horas.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Após a reconstituição, recomenda-se o uso imediato. No entanto, foi demonstrada a estabilidade, quando armazenado entre 2°C a 8°C, por até 8 horas após a reconstituição.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, manter por até 8 horas.

Aspectos físicos/características organolépticas

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** é apresentada como um pó esbranquiçado a ligeiramente rosa. O líquido estéril é límpido e incolor. A coloração da vacina reconstituída pode variar de pêssego-claro a rosa-escuro, devido à pequena variação de seu pH, sem perda da potência da vacina.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

2. POSOLOGIA E MODO DE USAR Modo de usar

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** é administrada por via subcutânea, embora possa ser aplicada também por via intramuscular (ver o item Advertências e Precauções).

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** não deve ser administrada por via intravascular.

O diluente e a vacina reconstituída devem ser visualmente inspecionados antes do uso. Caso se observe alguma partícula estranha e/ou variação de aspecto físico, descarte o diluente ou a vacina reconstituída.

Para reconstituir a vacina, adicione todo o conteúdo da ampola do diluente dentro do frasco-ampola que contém o pó liofilizado. Após a adição do diluente, agite bem a mistura, até que o pó liofilizado esteja completamente dissolvido.

A coloração da vacina reconstituída pode variar de pêssego-claro a rosa-escuro, devido à pequena variação de seu pH, sem perda da potência da vacina.

Após reconstituída, a vacina deve ser injetada o mais breve possível, nunca além de 8 horas depois da reconstituição.

A **vacina sarampo, caxumba e rubéola** não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Posologia

Recomenda-se a administração de dose única de 0,5 mL da vacina reconstituída.

Os esquemas de vacinação variam de um país para outro, por isso deve-se seguir as recomendações de cada país.

1. REAÇÕES ADVERSAS

Quanto à frequência, e de acordo com os relatos, as reações adversas podem ser classificadas como:

- muito comuns ($>1/10$);
- comuns ($>1/100$ e $<1/10$);
- incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$);
- raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$);
- muito raras ($<1/10.000$).

Em estudos clínicos controlados, os sinais e sintomas foram ativamente monitorados no período de acompanhamento de 42 dias. Solicitou-se também aos vacinados que relatassem todos os eventos clínicos ocorridos no período de estudo.

O perfil de segurança apresentado a seguir tem como base um total de aproximadamente 12.000 indivíduos que receberam a **vacina sarampo, caxumba e rubéola** em estudos clínicos.

Reações muito comuns ($>1/10$): vermelhidão no local da injeção, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (retal) ou $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral).

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): infecção do trato respiratório superior, *rash* cutâneo, dor e edema no local da injeção, febre $>39,5^{\circ}\text{C}$ (retal) ou $>39^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral).

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): otite média, linfadenopatia, anorexia, nervosismo, choro anormal, insônia, conjuntivite, bronquite, tosse, aumento da glândula parótida, diarreia, vômito.

Reações raras ($>1/10.000$ e <1.000): reações alérgicas, convulsões febris.

Em geral, a frequência das reações adversas da primeira dose da vacina foi similar à da segunda dose. A exceção foi dor no local da injeção, comum após a primeira dose e muito comum após a segunda.

Vigilância pós-comercialização

Durante a vigilância pós-comercialização, as seguintes reações foram adicionalmente relatadas em associação temporal com a **vacina sarampo, caxumba e rubéola**:

Reações raras (>1/10.000 e <1.000): meningite síndrome similar ao sarampo, síndrome similar à caxumba (incluindo orquite, epididimite e parotidite); trombocitopenia, púrpura trombocitopênica, reações anafiláticas, encefalite, cerebelite, sintomas semelhantes à cerebelite (incluindo distúrbios da marcha transitória e ataxia transitória), síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa, neurite periférica, vasculite (incluindo púrpura de Henoch Schonlein e síndrome de Kawasaki), eritema multiforme, artralgia, artrite.

A administração intravascular acidental pode dar origem a reações graves, ou mesmo a choque. Medidas imediatas dependem da gravidade da reação (ver Advertências e Precauções).

Em estudos comparativos, relatou-se incidência significativamente mais baixa, do ponto de vista estatístico, de casos de dor local, vermelhidão e edema com a **vacina sarampo, caxumba e rubéola**, em contraposição ao comparador. A incidência de outras reações adversas, relacionadas acima, foi similar para as duas vacinas.

Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

– NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

4. SUPERDOSE

Relataram-se casos de superdosagem (até duas vezes a dose recomendada) durante a vigilância pós-comercialização. Nenhum evento adverso foi associado à superdosagem.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS MS: 1.1063.0106

Resp Téc.: Maria da Luz F. Leal CRF-RJ N° 3726

Fabricado por:

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos Av. Brasil, 4365 -
Manguinhos - Rio de Janeiro - Brasil

CEP: 21045-900

Indústria Brasileira

CNPJ: 33.781.055/0001-35 SAC.: (21) 3882-7101

**USO RESTRITO A HOSPITAIS - USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - VENDA
PROIBIDA AO COMERCIO**



ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM:

09/10/2015

ANEXO F – BULA MENINGOCÓCICA

TEXTO DE BULA**vacina adsorvida meningocócica C (conjugada)**

oligossacarídeo meningocócico C conjugado com proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*

I - IDENTIFICAÇÃO DA VACINA NOME COMERCIAL

vacina adsorvida meningocócica C (conjugada)

DENOMINAÇÃO GENÉRICA DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

vacina adsorvida meningocócica C (conjugada)

APRESENTAÇÃO

A vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) é apresentada em embalagens contendo:

Frasco-ampola de pó liofilizado injetável + frasco-ampola solução diluente:

- 05 frascos-ampola contendo cada, uma dose da vacina liofilizada acompanhado de 05 frascos-ampola cada um com 0,8 mL de diluente com hidróxido de alumínio.

FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado injetável + solução diluente

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

A VACINA DEVE SER ADMINISTRADA EXCLUSIVAMENTE PELA VIA INTRAMUSCULAR.

A vacina não deve ser injetada por via subcutânea, intradérmica ou intravenosa.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 MESES DE IDADE COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (0,5 mL da vacina reconstituída) contém:

oligossacarídeo meningocócico C 10 mcg

conjugado com proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 12,5 a 25,0 mcg
adsorvido em hidróxido de alumínio 0,3 a 0,4 mg de Al³⁺

EXCIPIENTES

manitol, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis.

Esta vacina não contém conservante.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) é indicada para imunização ativa de crianças a partir de 2 meses de idade, adolescentes e adultos para a prevenção da doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C.

A utilização dessa vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA IMUNOGENICIDADE

Não foram realizados ensaios prospectivos de eficácia.

O teste bactericida sérico (SBA) abaixo referido foi realizado empregando-se soro humano como fonte de complemento. Os resultados obtidos no teste bactericida sérico (SBA) que utilizou soro humano como fonte de complemento não são diretamente comparáveis com os obtidos naqueles que usam o soro de coelho como fonte do complemento.

Estão disponíveis dados sobre séries de imunização primária que utilizaram 2 doses, a partir de um ensaio clínico em 241 lactentes, que compara um esquema de vacinação aos 2, 3 e 4 meses com outro aos 2 e 4 meses. Um mês após se completarem as séries de imunização primária, quase todos os lactentes atingiram títulos hSBA \geq 1:8 (100% e 98%, respectivamente). No 28º dia após a dose de reforço de vacina meningocócica C não conjugada administrada no 12º mês de idade, todas as 50 crianças imunizadas primariamente com três doses e 54/56 (96%) das imunizadas primariamente com duas doses atingiram títulos hSBA \geq 1:8.

Em comparação com as vacinas meningocócicas polissacarídicas não conjugadas atualmente disponíveis, observou-se, em ensaios clínicos, que a resposta imunológica induzida pela vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) demonstrou ser superior nas crianças pequenas, nas crianças e nos adolescentes e foi comparável nos adultos (ver quadro). Além disto, contrariamente às vacinas a base de polissacarídeos não conjugados, a vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) induz memória imunológica após a vacinação, embora a duração da proteção ainda não tenha sido estabelecida.

Não existem dados em adultos com 65 anos de idade ou mais.

Comparação da porcentagem de indivíduos com Títulos Bactericidas Séricos Antimeningococo C \square 1:8 (Complemento Humano) um mês após								
	1-2 anos de		3-5 anos de		11-17 anos de		18-64 anos de	
	Men	MenPS	Men	MenPS	Men	MenPS	Men	MenPS
% SBA	78%	19%	79%	28%	84%	68%	90%	88%
Complemento Humano								

MenC = vacina adsorvida meningocócica C (conjugada com CRM197) MenPS = vacina meningocócica polissacarídica não conjugada.

(1) - sorogrupo A, C, W-135 e Y, contendo 50 μ g de sorogrupo C por dose.

(2) - sorogrupo A e C, contendo 50 μ g de sorogrupo C por dose.

VIGILÂNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO APÓS CAMPANHA DE IMUNIZAÇÃO NO REINO UNIDO

As estimativas de efetividade da vacina, obtidas a partir do programa de vacinação de rotina do Reino Unido, que utilizou várias quantidades das três vacinas meningocócicas do grupo C (conjugadas), cobrindo o período desde a sua introdução no final de 1999 até março de 2004, demonstraram a necessidade de uma dose de reforço, após se completar a série de imunização primária (três doses administradas aos 2, 3 e 4 meses de idade). Durante um ano após se completar a série primária, a efetividade na coorte de lactentes foi de 93% (intervalo de confiança de 95%: 67,99). Contudo, mais de um ano após se completar a série primária, houve clara evidência de diminuição da proteção.

Até 2007, as estimativas de efetividade nas faixas etárias de 1 a 18 anos que receberam uma única dose de vacina meningocócica C conjugada durante o programa inicial de vacinação no Reino Unido se situam entre 83% e 100%. Os dados não mostram queda significativa de efetividade nestas faixas etárias quando comparados a períodos de menos de um ano a um ano ou mais desde a imunização.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS FARMACOLOGIA

Grupo farmacoterapêutico: vacina adsorvida meningocócica; código ATC: J07AH.

Não foram realizados estudos farmacodinâmicos com a vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), pois trata-se de uma vacina.

FARMACOCINÉTICA

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), pois estes estudos não são exigidos para vacinas.

TOXICOLOGIA

Dados não clínicos não revelam dano especial para humanos com base em estudos convencionais de toxicidade e toxicidade reprodutiva com doses repetidas (estudos embriofetais). Danos à fertilidade não foram avaliados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou qualquer outro excipiente da vacina, incluindo o toxóide diftérico (CRM197). Indivíduos que apresentaram reações de ameaça à vida após a administração anterior de vacina contendo componentes similares.

Esta vacina não é indicada para menores de 02 meses de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes da administração de qualquer vacina, devem ser tomadas as precauções oportunas para prevenir reações alérgicas ou de qualquer outro tipo. A exemplo do que ocorre com todas as vacinas injetáveis, tratamento apropriado e uma adequada supervisão médica devem estar prontamente disponíveis, em caso da presença de um raro evento anafilático, após a administração da vacina.

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide seção **REAÇÕES ADVERSAS**). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido a um desmaio.

Antes da administração de qualquer dose da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), deve-se perguntar aos pais ou responsável a história clínica do indivíduo, da família e as atuais condições de saúde do indivíduo, inclusive as vacinações prévias e eventuais reações adversas observadas.

A vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não protegerá contra doenças meningocócicas causadas por quaisquer outros tipos de bactéria meningocócica. Não se pode garantir completa proteção contra as infecções causadas pelo meningococo do sorogrupo C.

Nenhum dado de aplicabilidade da vacina para controle de surto pós-exposição está disponível.

Em indivíduos com uma produção de anticorpos deficiente, a vacinação poderá não resultar em uma resposta protetora apropriada. A vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi avaliada especificamente em indivíduos imunocomprometidos. Indivíduos com infecção por HIV, deficiências de complemento e com asplenia anatômica ou funcional podem desenvolver uma resposta imunológica à vacina adsorvida meningocócica C (conjugada); entretanto, o grau de proteção atingido é desconhecido.

Embora tenham sido relatados sintomas de meningismo (como dor/rigidez de nuca ou fotofobia), não há evidência que a vacina cause meningite pelo meningococo do sorogrupo C. No entanto, deve ser mantido o estado de alerta clínico pela possibilidade de meningite coincidente.

As vacinas conjugadas contendo a proteína Material de Reação Cruzada 197 (CRM197) não devem ser consideradas agentes imunizantes contra a difteria. Não é aconselhável modificar o calendário de vacinas contendo toxoide diftérico.

No caso de infecções agudas ou doenças febris, adiar a administração da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), a não ser que, a critério médico, este atraso na administração da vacina possa provocar riscos maiores. Infecções menores ou doenças febris menores geralmente não constituem uma causa suficiente para adiar a imunização. Deve ser considerada a necessidade de acompanhamento respiratório por 48-72 horas quando se administra a série de imunização primária em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) e, em especial, para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória, devido ao risco de apneia. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser negada ou postergada.

A vacina não deverá ser injetada por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica.

A vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi avaliada em pessoas com trombocitopenia ou doenças hemorrágicas. Deve ser avaliada a relação risco-benefício em pessoas com risco de hemorragia após uma injeção intramuscular.

Os pais devem ser informados sobre o esquema de imunização desta vacina. Precauções como medidas antipiréticas úteis para esta vacina devem ser transmitidas aos pais ou ao guardião e deve ser enfatizada a necessidade do relato de qualquer evento adverso.

Não existem dados em adultos com 65 anos de idade ou mais.

USO DURANTE GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:

Não há estudos sobre o uso da vacina em mulheres grávidas. Estudos realizados em coelhas, em diferentes períodos de gestação, não demonstraram risco para o feto, após a administração da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada). Contudo, considerando a gravidade da doença causada pelo meningococo C, uma gravidez não deve impedir a vacinação, quando o risco de exposição estiver claramente definido.

Não existe informação sobre a segurança da vacina durante a lactação. A relação risco-benefício deverá ser avaliada antes de decidir se é conveniente efetuar a imunização durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

IMPACTO NA HABILIDADE DE DIRIGIR OU UTILIZAR MAQUINÁRIO:

Nenhum estudo sobre os eventos na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Tontura foi raramente relatada após a vacinação. Isto pode afetar temporariamente a habilidade dirigir ou utilizar/operar máquinas.

Informe ao seu paciente que este medicamento pode causar tontura e, portanto, deve-se evitar dirigir carros e/ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não deverá ser misturada com outras vacinas na mesma seringa. Deve-se administrar em locais diferentes, caso duas ou mais vacinas sejam administradas simultaneamente.

A administração da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) simultânea (em locais diferentes, para vacinas injetáveis) com outras vacinas não reduziu, em estudos clínicos, a resposta imunológica de qualquer um destes antígenos:

-vacina poliomielite 1, 2, 3 (atenuada – OPV e inativada – IPV);

-vacina adsorvida difteria (D) e tétano (T) sozinha ou em combinação com pertussis (acelular – aP/célula inteira – wP);

-vacina *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada (Hib);

-vacina hepatite B (HBV) (recombinante) administrada sozinha ou ao mesmo tempo em que vacinas combinadas de difteria, tétano, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite 1,2,3 (inativada) e pertussis;

-vacina sarampo, caxumba e rubéola (SCR);

-vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). O evento da administração concomitante da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e a vacina hexavalente (DTaP-HBV-IPV-Hib) na resposta imune foi avaliado em lactentes com idades médias aproximadas de 2; 4,5 e 6,5 meses. O potencial para interferência imune não foi avaliado em outros esquemas de imunização primária.

Pequenas alterações na média geométrica dos níveis séricos de anticorpos (GMT) foram observadas entre os estudos; no entanto, o significado clínico destas variações, se existir, não está estabelecido.

Vários estudos com diferentes vacinas administradas concomitantemente com a vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) com combinações contendo componentes de pertussis acelular (com ou sem vírus da poliomielite inativados, antígeno de superfície da hepatite B ou conjugados *Haemophilus influenzae* tipo b) demonstraram uma diminuição da média geométrica dos níveis séricos de anticorpos (GMTs), comparado com as administrações separadas ou com a coadministração com vacinas pertussis de células inteiras. As proporções alcançadas dos níveis séricos de anticorpos (SBA) de, no mínimo, 1:8 ou 1:128 não foram afetadas.

Até o momento, as potenciais implicações destas observações para a duração da proteção imunológica não são conhecidas.

INCOMPATIBILIDADES

Este produto não deve ser misturado com outros produtos medicinais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C). Não congelar. Proteger da luz.

CONDIÇÕES ALTERNATIVAS DE ARMAZENAGEM (ANTES DA RECONSTITUIÇÃO):

Não armazenar acima de 25 °C. Não congelar. Proteger da luz. O produto deve ser usado ou descartado no prazo de 6 (seis) meses a contar da data de retirada da refrigeração (entre 2 °C e 8 °C) ou quando a data de validade na embalagem atingir o prazo de validade (o que ocorrer primeiro).

PRAZO DE VALIDADE:

A vacina tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação, se armazenada sob refrigeração na temperatura adequada (entre 2 °C e 8 °C).

Os dois componentes, frasco-ampola com o pó líofilo e o frasco-ampola contendo o diluente do produto, podem ter diferentes datas de validade. A embalagem exterior apresenta o prazo de validade mais próximo entre estas duas datas e deve ser respeitado. A embalagem e TODO o seu conteúdo devem ser descartados quando a data de validade impressa no exterior da embalagem estiver expirada.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) é composta por um frasco-ampola contendo um pó liofilizado branco a esbranquiçado e um frasco-ampola contendo uma suspensão branca opalescente (diluente).

Após a reconstituição, a vacina é uma suspensão levemente opaca, incolor ou amarelo claro e livre de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não há informações sobre o uso de diferentes vacinas meningocócicas C (conjugadas) na série de imunização primária ou para reforço. Sempre que possível, a mesma vacina deve ser usada em todas as imunizações.

IMUNIZAÇÃO PRIMÁRIA:

Crianças de 02 meses de idade até 12 meses de idade: 2 doses de 0,5 mL cada, sendo que deve haver um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses.

Crianças com mais de 12 meses, adolescentes e adultos: uma dose única de 0,5 mL. Não existem dados para adultos com 65 anos de idade ou mais.

DOSE DE REFORÇO:

Recomenda-se que a dose de reforço seja administrada depois de completada a série de imunização primária em lactentes. O tempo para a administração desta dose de reforço deve estar de acordo com as recomendações oficiais disponíveis. Informações sobre as respostas da dose de reforço e a administração concomitante com outras vacinas estão descritas nos itens **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, respectivamente.

A necessidade de dose de reforço em crianças vacinadas após os 12 meses ou adolescentes e adultos (que tenham recebido uma única dose) ainda não foi determinada.

VIA, LOCAL E CUIDADOS NA APLICAÇÃO:

A vacina (0,5 mL) deve ser aplicada por via intramuscular profunda, preferencialmente na parte anterolateral da coxa de crianças menores de 24 meses e no músculo deltoide de crianças mais velhas, adolescentes e adultos. Deve-se assegurar que a vacina não seja aplicada em um vaso sanguíneo.

Recomenda-se para a administração da vacina a utilização de uma agulha, cujo tamanho deve ser escolhido de acordo com o local de aplicação, idade, espessura da camada subcutânea e a distância entre a pele e as estruturas ósseas subjacentes.

De modo geral, em crianças menores de 2 anos de idade, utilizam-se agulhas que variam entre 16 mm, 20 mm a 25 mm no vasto lateral e, em crianças maiores de 2 anos de idade, adolescentes e adultos, o tamanho da agulha a ser utilizada na região do deltoide pode ser de

16 mm, 20 mm, 25 mm a 30 mm de comprimento. O calibre das agulhas pode variar de 5,5 mm a 7,0 mm.

Não injetar por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica.

A vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não deve ser misturada na mesma seringa com outras vacinas. Locais separados de aplicação devem ser usados, se mais de uma vacina for administrada.

RECONSTITUIÇÃO DA VACINA:

A vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) deve ser reconstituída (preparada) antes da sua administração, da seguinte forma:

- Os componentes da vacina devem ser inspecionados visualmente antes e após a reconstituição.
- Agitar suavemente o frasco-ampola contendo o hidróxido de alumínio como diluente.
- Retirar 0,6 mL da suspensão e reconstituir o pó liófilo (conjugado de meningococo C), presente no outro frasco-ampola de vacina.

Agitar suavemente o frasco-ampola reconstituído até a vacina ser dissolvida (isto irá garantir que o antígeno esteja ligado ao adjuvante). Utilizando uma nova agulha de tamanho adequado, retirar 0,5 mL do produto reconstituído, assegurando que não ocorra a formação de bolhas de ar.

- Após a reconstituição, a vacina é uma suspensão levemente opaca, incolor ou amarelo claro, livre de partículas estranhas visíveis.

Caso observe qualquer material particulado estranho e/ou alteração do aspecto físico, descartar a vacina.

Após a reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente.

Todos os produtos não utilizados ou material residual devem ser descartados, de acordo com a legislação local.

9. REAÇÕES ADVERSAS

REAÇÕES ADVERSAS OBSERVADAS EM ESTUDOS CLÍNICOS

Reações adversas relatadas em todas as faixas etárias estão descritas abaixo. As descrições de frequência foram assim definidas: muito comuns ($\geq 10\%$); comuns ($\geq 1\%$ e

$\geq 10\%$); incomuns ($\geq 0,1\%$ e $\geq 1\%$); raras ($\geq 0,01\%$ e $\geq 0,1\%$); muito raras ($\geq 0,01\%$). As reações adversas foram registradas no dia da vacinação e nos dias posteriores, por 3 dias, no mínimo, até um máximo de 6 dias. A maioria das reações foi autolimitada e desapareceu dentro do período de acompanhamento.

Em todas as faixas etárias, de 2 meses de idade em diante, as reações no local da aplicação da injeção (incluindo rubor, edema, e sensibilidade/dor) foram muito comuns (variando de 1 em cada 3 crianças mais velhas, e de 1 em cada 10 crianças em idade pré-escolar). Contudo, estas reações não foram clinicamente significativas. Rubor ou edema de 3 cm de diâmetro ou mais e sensibilidade interferindo com o movimento, por mais de 48 horas, não foram frequentes, quando estudadas.

Febre de, pelo menos, $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi comum (variando de 1 em cada 20 lactentes e bebês pequenos e de 1 em cada 10 crianças em idade pré-escolar), mas geralmente a febre não excedeu $39,1\text{ }^{\circ}\text{C}$, particularmente nas faixas etárias maiores. Em lactentes (2 a 11 meses de idade) e bebês pequenos (12 a 24 meses de idade), foram comuns os sintomas choro e vômitos (bebês pequenos) após a vacinação. Irritabilidade, sonolência, comprometimento do sono, anorexia, diarreia e vômitos (lactentes), após a vacinação, foram muito comuns. Não há evidências de que estas reações tenham sido relacionadas à vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) em vez de por vacinas administradas concomitantemente, particularmente a DTP (células inteiras).

Mialgias e artralgias foram eventos adversos muito comuns em adultos.

Sonolência foi comumente relatada em crianças mais novas. Cefaleia foi uma queixa muito comum em crianças do curso secundário (11 a 16 anos de idade) e comum em crianças do curso primário (4 a 11 anos de idade).

As reações adversas relatadas em todas as faixas etárias estão descritas a seguir: Distúrbios gerais e reações no local da aplicação da injeção:

Reações muito comuns ($\geq 10\%$) – Reações no local da aplicação da injeção (rubor, edema e sensibilidade/dor).

Reações comuns ($\geq 1\%$ e $<10\%$) - Febre $\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reações adicionais relatadas em crianças no primeiro e segundo ano de vida:

Distúrbios gerais e reações no local da aplicação da injeção:

Reações muito comuns ($\geq 10\%$) - Irritabilidade, sonolência e comprometimento do sono.
Reações comuns ($\geq 1\%$ e $<10\%$) - Choro.

Distúrbios gastrointestinais:

Reações muito comuns (□□10%) - Diarreia e anorexia.

Vômitos (crianças no primeiro e segundo ano de vida). Reações comuns (□□1% e □□10%) - Vômitos (crianças no primeiro e segundo ano de vida).

Outras reações relatadas em crianças mais velhas e em adultos:Distúrbios gerais e reações no local da aplicação da injeção:

Reações muito comuns (□□10%) – Indisposição, cefaleia (crianças do curso secundário).

Reações comuns (□□1% e □□10%) – Cefaleia (crianças do curso primário).

Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos: Reações muito comuns (□□10%) - Mialgia e artralgia.

Distúrbios gastrointestinais:

Reações muito comuns (□□10%) - Náuseas (adultos).

REAÇÕES ADVERSAS RELATADAS NA VIGILÂNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO (PARA TODAS AS FAIXAS ETÁRIAS)

As reações suspeitas mais comumente relatadas na vigilância pós-comercialização incluem tontura, febre, cefaleia, náuseas, vômitos e desmaios.

As frequências indicadas abaixo são baseadas em taxas de relatos espontâneos, para esta e outras vacinas meningocócicas C (conjugadas), e foram calculadas utilizando o número de relatos recebidos como numerador e o número total de doses comercializadas como denominador. Devido ao fato desses eventos terem sido relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível fazer uma estimativa confiável na frequência e estabelecer, para todos os eventos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Distúrbios do sistema imunológico:

Reações muito raras (<0,01%): linfadenopatia, anafilaxia incluindo choque anafilático, reações de hipersensibilidade incluindo broncoespasmo, edema facial e angioedema.

Distúrbios do sistema nervoso:

Reações muito raras (<0,01%): tonturas, convulsões incluindo convulsões febris, desmaios, hipoestesia e parestesia, hipotonia.

Houve relatos muito raros de convulsões após a vacinação com a vacina adsorvida meningocócica C (conjugada); os indivíduos normalmente recuperaram-se rapidamente. É possível que algumas das crises de convulsões relatadas tenham sido desmaios. A frequência de convulsões relatadas foi inferior à frequência de epilepsia habitualmente observada em crianças. Em lactentes, as convulsões estiveram geralmente associadas com a presença de febre e eram provavelmente convulsões febris.

Houve relatos muito raros de distúrbios visuais e fotofobia, seguindo-se à administração de vacinas meningocócicas C (conjugadas), geralmente em conjunto com outros sintomas neurológicos como cefaleia e tontura.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Apneia em lactentes muito prematuros (< 28 semanas de gestação) (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Distúrbios gastrointestinais:

Reações muito raras (□□0,01%): vômitos, náuseas e diarreia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Reações muito raras (□□0,01%): erupções cutâneas, urticária, prurido, púrpura, eritema multiforme e Síndrome de *Stevens-Johnson*.

Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e ossos: Reações muito raras (□□0,01%): mialgia e artralgia.

Distúrbios renais:

Reincidência de síndrome nefrótica foi relatada em associação à administração de vacinas meningocócicas C (conjugadas).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Em casos de eventos adversos, notifique também à FUNED por meio do link: <http://vigilancia.funed.mg.gov.br>.

Informe também a FUNED por meio do seu Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC).

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose foi relatado. Considerando que cada injeção é uma dose de 0,5 mL, uma superdose é improvável.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS:

Nº de Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide embalagem. MS 1.1209.0132

Farm. Resp.: Juliana Souki Diniz – CRF/MG nº 11.713

Fabricado por:

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH Marburg – Alemanha.



Importado e Embalado por: FUNED – Fundação Ezequiel Dias
Rua Conde Pereira Carneiro,
80 Gameleira – Belo Horizonte/MG CNPJ
17.503.475/0001-01
Indústria Brasileira



**USO SOB PRESCRIÇÃO
MÉDICA. PROIBIDA A
VENDA AO COMÉRCIO.**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/ 05 / 2015.