

Perfil de Segurança de Vacinas Acelulares Contra a Coqueluche: Uma Análise Estatística e Epidemiológica

Safety Profile of Acellular Pertussis Vaccines: A Statistical and Epidemiological Analysis

Perfil de Seguridad de las Vacunas Acelulares Contra la Tos Ferina: Un Análisis Estadístico y Epidemiológico

RESUMO:

Objetivo: Foi efetuado uma análise sobre trabalhos de cunho observacional os quais mensuraram as taxas de eventos adversos de vacinas celulares e acelulares contra essa doença. **Método:** A busca foi realizada em bases como PubMed, Scopus, Cochrane, Embase e LILACS, utilizando descritores controlados e palavras-chave relacionadas a coqueluche, e eventos adversos a vacina. **Resultados:** Vacinas acelulares tiveram menores taxas de incidência. **Conclusão:** Viu-se que a segurança desse modelo de vacina é um bom preditivo quanto ao uso desses imunobiológico.

DESCRIPTORIOS: Coqueluche; Vacinação; Reações Adversas.

ABSTRACT

Objective: An analysis was conducted on observational studies that measured the rates of adverse events of cellular and acellular vaccines against this disease. **Method:** The search was performed in databases such as PubMed, Scopus, Cochrane, Embase and LILACS, using controlled descriptors and keywords related to pertussis and adverse events to the vaccine. **Results:** Acellular vaccines had lower incidence rates. **Conclusion:** It was seen that the safety of this vaccine model is a good predictor of the use of these immunobiologicals.

DESCRIPTORS: Whooping cough; Vaccination; Adverse reactions.

RESUMEN

Objetivo: Se realizó un análisis de estudios observacionales que midieron las tasas de eventos adversos de vacunas celulares y acelulares contra esta enfermedad. **Método:** La búsqueda se realizó en bases de datos como PubMed, Scopus, Cochrane, Embase y LILACS, utilizando descriptores controlados y palabras clave relacionadas con la tos ferina y eventos adversos a la vacuna. **Resultados:** Las vacunas acelulares presentaron tasas de incidencia más bajas. **Conclusión:** Se observó que la seguridad de este modelo de vacuna es un buen predictor del uso de estos inmunobiológicos.

DESCRIPTORIOS: Tos ferina; Vacunación; Reacciones adversas.

RECEBIDO EM: 25/06/2025 APROVADO EM: 17/07/2025

Como citar este artigo: Pereira ALC, Silva IM, Marin SM, Trevizani MES, Lima LPG, Barnabe AS . Perfil de Segurança de Vacinas Acelulares Contra a Coqueluche: Uma Análise Estatística e Epidemiológica. Saúde Coletiva (Edição Brasileira) [Internet]. 2025 [acesso ano mês dia];15(98):16608-16615. Disponível em: DOI: 10.36489/saudecoletiva.2025v15i98p16608-16615

ID Ana Luísa Coraçari Pereira
Farmacêutica. Faculdades Oswaldo Cruz - São Paulo/SP.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3683-9649>

ID Isabela Martins da Silva
Farmacêutica. Faculdades Oswaldo Cruz - São Paulo/SP.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1307-8452>

ID Sophia Mouta Marin
Farmacêutica. Faculdades Oswaldo Cruz - São Paulo/SP.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5816-6548>

ID Maria Eduarda Salles Trevizani
Farmacêutica. Faculdades Oswaldo Cruz - São Paulo/SP.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1951-0942>

ID Luana Paula Gomes de Lima
Bióloga. Mestre em Biosistemas. Professora do Depto de Saúde das Faculdades Oswaldo Cruz.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7505-5283>

ID Anderson Sena Barnabe
Biólogo. Doutor em Epidemiologia. Professor do Depto de Saúde das Faculdades Oswaldo Cruz; Universidade Cruzeiro do Sul e Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo (IPESP).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7463-6971>

INTRODUÇÃO

A coqueluche é uma infecção respiratória transmissível causada pela bactéria *Bordetella pertussis*, cuja ocorrência e gravidade são tipicamente maiores em neonatos e lactentes. Apesar dos programas de vacinação serem classicamente as principais medidas de prevenção primária, a coqueluche continua a ser um importante problema de saúde pública, visto que se mantém endêmica em muitas localidades, e os aumentos das taxas de incidência causam epidemias que surgem ciclicamente a intervalos de três a cinco anos, assim, é importante manter a população protegida com base em medidas de prevenção primária tais como as campanhas vacinais¹.

Atualmente existem dois tipos de vacinas para coqueluche, normalmente combinadas com antígenos de difteria e tétano (dTpa), sendo elas as vacinas de células inteiras (wP) e vacinas acelulares (aP). As vacinas de células inteiras são compostas por suspensão do organismo inteiro de *B. pertussis* inativado, já as acelulares contêm componentes purificados da bactéria, como a toxina pertussis inativada, sozinha ou em combinação com outros componentes, como hemaglutinina filamentososa, antígenos fimbriais e pertactina. Ambas as vacinas apresentam a eficácia protetora relativa, porém as vacinas de células inteiras têm sido associadas a uma série de reações adversas².

Sobre a situação epidemiológica, infere-se que o aumento da incidência da infecção pela *B. pertussis*, a partir de 2011, e a recente implementação da dTpa no Calendário Nacional de Vacinação da Gestante destacam a relevância da coqueluche atualmente, fatores mais recentes como a baixa cobertura vacinal, especialmente entre as crianças, tem se mostrado um fator crítico no controle dessa doença. Estudos que realizaram um perfil longitudinal da cobertura vacinal no Brasil, confirmaram a tendência de queda da cobertura vacinal, alertando para a necessidade de estratégias para melhorar esse cenário e reduzir a hesitação vacinal¹⁻³.

As conclusões sobre esse fato vão desde o desconhecimento populacional quanto a ameaça da reemergência de doenças imunopreveníveis, atenção mais implícita aos efeitos colaterais menores e influências da propaganda antivacina nas redes sociais.

Diante do cenário preocupante da coqueluche no Brasil, este trabalho tem como objetivo avaliar as frequências entre eventos adversos as vacinas acelulares e de células inteiras, e avaliá-los sobre a ótica estatística com base em estudos epidemiológicos que implicaram em ensaios amostrais que usaram ambas as vertentes vacinais.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão analítica com o objetivo de avaliar os fatores de risco as-

sociados a prevalência e ou incidência de eventos adversos das vacinas em uso pelo Sistema de Saúde Único (SUS) e uma implicação sobre segurança desses imunobiológicos. Para tal, medidas de associação aplicadas em estudos observacionais do tipo de coorte e caso-controle tais como a *Odds Ratio* (OR) e Risco Relativo (RR), foram consideradas nos trabalhos observados, e as análises de qualidade dos trabalhos foram calculadas utilizando-se o modelo fixo de Mantel-Haenszel (MH), considerando os seguintes componentes para cálculo: Y_j (efeito desejado) = $\theta M + \epsilon_j$ (onde, ϵ_j é o erro aleatório do estudo, e θM é o efeito comum a todos os estudos). Ainda, empregou-se os modelos de Higgins e Thompson, o $I^2 = (Q-gI)/Q \times 100$, onde Q se baseia no teste Q de Cochran ($Q = \sum w_i(\theta_i - \theta)^2$ que apresenta como hipótese nula a afirmação de que os estudos que compõem a revisão são homogêneos.

Uma análise complementar inferiu as taxas de morbidade e seus respectivos intervalos de confiança, quanto as reações adversas vistas na literatura com base em ensaios epidemiológicos que comparou usuários de vacinas wP e aP.

Os testes usados, tiveram o ponto de corte de 0,05% e todas as análises estatísticas foram realizadas no *software* JASP, versão 0192 (2024).

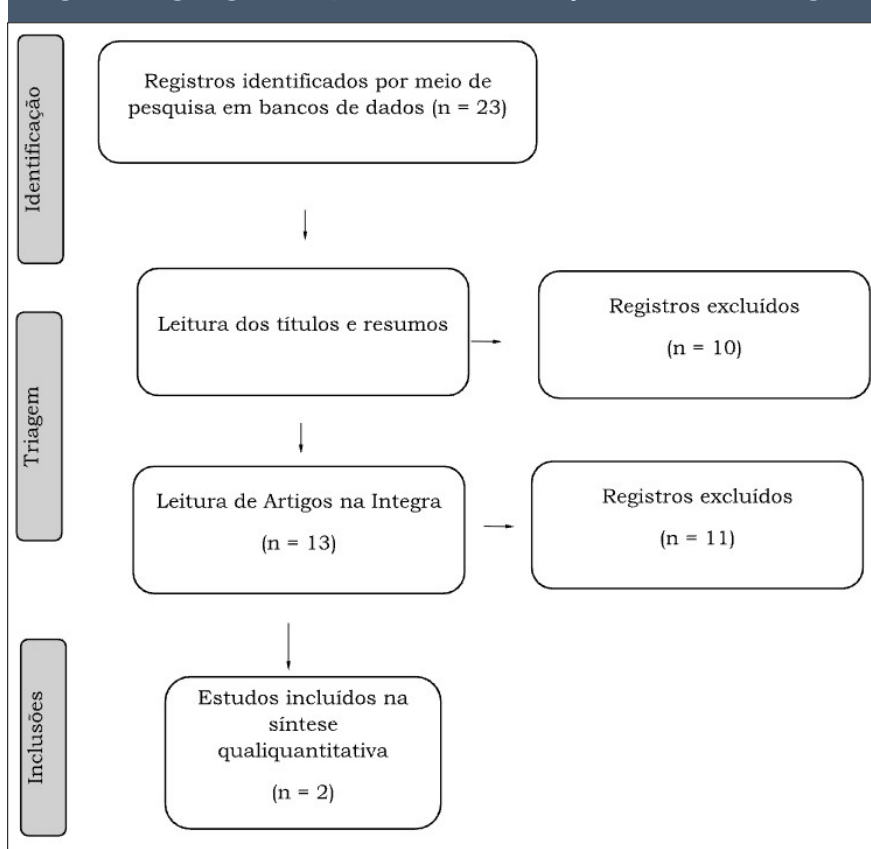
O processo de revisão sistemática tomou por base o Modelo Cochrane (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1, 2020*), se-

guindo ainda as recomendações estabelecidas pelo protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). As bases de dados avaliadas foram a PUBMED, BVS / BIREME, SCOPUS, Web of Science e EMBASE. A estratégia de busca estabelecida para seleção dos trabalhos foi a seguinte: "vaccination" OR whooping cough OR "adverse reactions". Como critérios de seleção foram considerados artigos que incluíram pacientes com descritivo de reações adversas entre as vacinas, classificados como estudos de coorte, caso-controle, ensaios clínicos ou série de casos. A busca foi realizada nos meses de junho a dezembro de 2024 e complementada com a utilização de uma ferramenta computacional denominada *Publish or Perish* (www.harzing.com), que se utiliza do buscador Google Acadêmico para vasculhar as bases de dados de acordo com a estratégia de pesquisa adotada, todavia verificando os coeficientes científicos dos artigos por meio da avaliação de seus fatores de impacto e índice h. Os critérios de inclusão foram os artigos que identificassem a relevância das taxas de incidência de reações adversas sobre ambas as vacinas. Foram excluídos materiais informativos, e-books parciais e artigos que não contemplassem a temática proposta pelo estudo. A categorização dos artigos encontrados foi avaliada de maneira crescente a partir do índice h e fator de impacto de corte acima de 4 citações. Os dados obtidos com esta categorização foram analisados para revisão da literatura e agrupados para revisão literária⁴.

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 23 artigos que atenderam à estratégia de busca previamente estabelecida. Após leitura de resumos e títulos, 10 trabalhos foram eliminados por não discutirem o assunto proposto para esta revisão, restando 13 artigos. Em seguida, com base em uma leitura cuidadosa e na íntegra dos trabalhos restantes, chegou-se à uma amostra de 2 trabalhos que atenderam a todos os critérios previamente estabelecidos (Figura 1).

Figura 1 - Organograma do processo de identificação e exclusão dos artigos.



Fonte: Autoria própria, 2025.

Dois artigos foram resgatados pelos sistemas de busca, onde viu-se que estudos observacionais compararam a prevalência de eventos adversos associados às vacinas wP e aP. O conjunto de estudos heterogêneos ($p < 0,05$) refutou a

hipótese nula e garantiu a variabilidade dos dados e a validação dos resultados. A identificação de moderadores dos efeitos observados e a redução de vieses, inferidos nos testes, pode ser visto na tabela 1.

Tabela 1 Valores de Teste Q e do teste I² na análise dos 2 artigos que avaliam o desfecho de intercorrências entre os diferentes tipos de vacinas.

	Teste Q	Valor de p	I ²
Coefficiente	1,73	<0,05	77%
Teste de resíduos de heterogeneidade	1,15	<0,05	

Fonte: Autoria própria, 2025.

A tabela 2, apresenta a análise em relação entre as taxas de prevalência entre eventos adversos das vacinas de células

inteiras e acelulares seus respectivos intervalos de confiança.

lares favorece o retorno para as doses subsequentes, evidenciando a importância de monitorar e revisar continuamente os programas de imunização para otimizar tanto a segurança quanto a aceitação pública.

A aceitação vacinal é um desafio que requer atenção dos profissionais de saúde, cuja escuta ativa e orientação são essenciais para esclarecer dúvidas e fortalecer a confiança nas vacinas. A comunicação sobre a eficácia e a segurança das vacinas, junto a informações sobre como lidar com eventuais reações adversas, desempenha um papel fundamental para alcançar e manter uma cobertura vacinal que garanta proteção contra surtos de doenças imunopreveníveis. Assim, o reforço e a ampliação dos esforços de conscientização e educação junto à população devem permanecer como pilares das políticas de imunização.

Nosso estudo teve como limitação o baixo número de artigos baseados em levantamentos epidemiológicos observacionais, o que mostra a necessidade de ampliar as discussões sobre inquéritos sanitários em maior quantidade amostral junto a população brasileira. A cobertura vacinal contra a coqueluche ainda está abaixo da meta nacional de 95%. Esse cenário exige esforços contínuos para elevar esse valor entendendo as variáveis implícitas a esse quadro, garantindo assim a minimização das epidemias cíclicas, o risco de reemergência dessa doença e a garantia constitucional da segurança quanto a vacinação pública.

Tabela 2 Valores de Odds ratio implicado as taxas de eventos adversos graves entre ambas as vacinas observadas em estudos observacionais entre 2014 e 2021.

Autores	OR	IC (95%)*	Valor de p
Zhang et al, 2014 ⁵	1,86	[0,85- 2,07]	0,07
Elas et al, 2021 ⁶	4,23	[1,72- 9,35]	0,03

*O intervalo de confiança foi calculado com o erro padrão (EPa) corrigido por estratificação: $\sqrt{p(1-p)/n}$ e com 95% de confiança = $p' - 1,96 \times EPa$; $p'' + 1,96 \times EPa$.

Fonte: Autoria própria, 2025.

DISCUSSÃO

A heterogeneidade dos trabalhos foi fundamental para a construção dessa análise, pois garantiu a variabilidade dos dados e a validação dos resultados, visto nos estudos identificados.

A análise comparativa feita em 2014 avaliou as diferenças entre as vacinas acelulares e de células inteiras e em termos de eficácia, não foi observada uma diferença significativa entre elas (OR 1,86). No entanto, em relação ao perfil de segurança, as vacinas acelulares demonstraram superioridade (IC de 0,85). Essas vacinas apresentaram uma menor quantidade de reações adversas embora segundo os autores, haja um aumento nas reações, da primeira para a

terceira dose, essas taxas ainda são inferiores às observadas com as vacinas de células inteiras. Já no estudo de 2021 feito em El Salvador, houve uma diferença significativa na ocorrência desses eventos entre os dois tipos de vacinas, os resultados indicaram que a taxa de efeitos subsequentes à vacinação com vacinas celulares (OR de 4,23) excedeu a taxa esperada pela OMS de 6 casos por 100.000 doses a partir de abril de 2019, alcançando um pico de 9,2 casos em setembro do mesmo ano.

CONCLUSÃO

Vacinas acelulares tiveram uma redução significativa nos eventos adversos em comparação com as vacinas de células inteiras, fator que impacta positivamente na confiança e na adesão ao calendário vacinal. Embora ambas as vacinas tenham a eficácia garantida, estudos indicam que a segurança percebida nas vacinas acelu-

REFERÊNCIAS

- Domingues CMAS, et al. 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020 (2): 362-7 <https://doi.org/10.1590/0102-311X00222919>
- Thomsen P, et al. Vaccine safety: description of the adverse events reported to the surveillance system in Chile, 2014 to 2016. *Revista Chilena de Infectología*. 2019 (4): 461-8 <https://doi.org/10.4067/s0716-10182019000400461>
- Césare, N, et al. Longitudinal profiling of the vaccination coverage in Brazil reveals a recent change in the patterns hallmarked by differential reduction across regions. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 (98): 275-80 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.065>
- Soragni L, Barnabe AS, Mello TRC. Doenças transmitidas por alimentos e participação da manipulação inadequada para sua ocorrência: uma revisão Estação Científica (UNIFAP). 2019 (9): 19-31 <https://doi.org/10.18468/estcien.2019v9n2.p19-3>
- Zhang, L et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 (9): 1478- 81 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001478>
- Elas, M et al. Disproportionality analysis of reported drug adverse events to assess a potential safety signal for pentavalent vaccine in 2019 in El Salvador. *Vaccine*, 2021(39): 4849-55 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.010>