



INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
DESDE 1902

Universidade Nova de Lisboa

Instituto de Higiene e Medicina Tropical

Relação entre a sequência de administração das vacinas
Pentavalente e do Sarampo e o risco de morte em crianças entre
os 9 e os 18 meses de idade internadas no serviço de pediatria do
Hospital Nacional Simão Mendes em Bissau, Guiné-Bissau, entre
Janeiro de 2016 e Dezembro de 2021

Justiniano Sebastião Dunga Martins

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL DA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE
PÚBLICA E DESENVOLVIMENTO**

(NOVEMBRO, 2023)



INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
DESDE 1902

Universidade Nova de Lisboa

Instituto de Higiene e Medicina Tropical

Relação entre a sequência de administração das vacinas
Pentavalente e do Sarampo e o risco de morte em
crianças entre os 9 e os 18 meses de idade internadas
no serviço de pediatria do Hospital Nacional Simão
Mendes em Bissau, Guiné-Bissau, entre Janeiro de
2016 e Dezembro de 2021

Autor: Justiniano Sebastião Dunga Martins

Orientadora: Professora Doutora Inês Fronteira

Coorientadora: Professora Doutora Ane Baerent Fisker

Dissertação apresentada ao Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa para obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública e Desenvolvimento.

“Não penses separadamente nesta e noutra vida, pois uma dá para outra a partida...O tempo é sempre demasiado curto para os que o necessitam, mas para os amantes, ele dura para sempre”.

Rumi (poeta do século. XIII)

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Emanuel Sebastião Martins e Francisca Maria Dunga, que desde muito cedo têm apostado em mim, fazendo com que me sinto capaz de trilhar qualquer caminho por mais difícil e longo que seja. Já que não tenho outras opções, a única que me mostraram foi o caminho do conhecimento.

Aos meus avôs, Sra. Antónia Colbert Biaguê, Sra. Constantina Soares, Sr. Augusto Dunga, Dona Finá e o Sr. Sebastião Martins que não cheguei a conhecer, sem esquecer dos meus tios, irmãos, primos, sobrinhos, cunhados e amigos, vocês apostaram em mim do jeito que me deixaram sem hipóteses de desistir na vida.

As minhas queridas sobrinhas Julaica A. Mendonça “Bandu” e Erica M. F. O. Dias “Natón”, que sempre estiveram ao meu lado outrora me incomodando e outrora correndo para ir comprar passe de internet para os meus estudos, amo vocês...

Agradecimentos

Do fundo do meu coração, um agradecimento a todos aqueles que de uma ou de outra forma foram determinantes para esse feito.

Ao meu eterno Professor Doutor Paulo Ferrinho pela sua metodologia de trabalho, sempre buscando fazer o trabalho da melhor forma possível, sempre foi um sonho trabalhar contigo, não importando o grau das exigências.

A minha orientadora e Professora Doutora Inês Fronteira, pela sua prontidão em aceitar este desafio, foi um prazer trabalhar contigo e ser seu aluno.

Meu muito obrigado a Professora Doutora Ane Baerent Fisker. Foi a minha primeira professora no mundo da pesquisa, graças a ela hoje me tornei quem sou nessa vasta área da ciência.

Jamais poderei esquecer de agradecer aos meus colegas do Projeto de Saúde de Bandim (PSB) Isaque B. Silva, Massiata Nobá, Elsi J. C. Silva, Didier A. Fernandes, Julie O. Vedel, Sabine M. Damerow, Andreas M. Jensen, Carlos Cabral, Peter Aaby, e em especial a todos os assistentes, investigadores e funcionários do PSB que desde sempre têm trabalhado para manter o nosso SVDS atualizado, a minha equipa de pediatria do HNSM, Paulo Ombassé, Maria Eugênia M. Mané, Justino Lango, Domingos A. Nhacra, Sana Sambú, Augusto D. Costa, Onivaldo A. Gomes, Josemira Correia, Fátima Cassamá e os nossos queridos Armando Biaguê e Suzete Correia que já não se encontram entre nós, sem o vosso esforço não teria como tornar esse sonho uma realidade.

Sem esquecer da minha colega de profissão Sadjá Melaco, e da minha turma do mestrado, ao Alfredo C. Pedro, Nambule E. Guilherme, Cornelia Tomo, Jamila Bathy, Fernanda Barbosa, Marcia Penna, Susana Mendes, Paula P. Paulino, Carina Nhachingulé, Helena Gonçalves, Celmira Magno, Cacildo Magul, Eunice Fonseca, Helga Guambé, Joelsy Pacheco, Infamara Biai, Danilo Cunha, Lavínia Passos, Renato L. Silva, Marta Jardim, Corado Augusto, Suzana Falardo, Zwanna Cossa, Bruno Duarte, Deolinda Manuel, Prissila Duarte, Lebnis Váz, Inaldina, Ana Hutsul, Duarte G. Júnior e a nossa grandíssima chefe do grupo Vanessa Correia e a todos os professores que tive a honra e o prazer de conhecer, foi um prazer partilhar o mestrado convosco.

Resumo

Contexto: Na Guiné-Bissau, oficialmente, as doses da vacina Pentavalente são administradas aos 6, 10 e 14 semanas de idade e a vacina Antissarampo (VAS) aos 9 meses, mas frequentemente este calendário não é cumprido.

Vários fatores são responsáveis pela vacinação fora do calendário vacinal, o que pode ter efeitos pouco conhecidos na mortalidade das crianças.

Estudos anteriores mostraram que as vacinas podem ter efeitos não específicos (ENE) na saúde. Esses efeitos podem depender da ordem de administração, fatores sociais, biológicos, entre outros.

Objetivo: Analisar a relação entre a ordem de administração da vacina Pentavalente e da vacina do Sarampo e o evento morte não accidental intra-hospitalar em crianças entre os 9 e os 18 meses de idade internadas no serviço de pediatria do Hospital Nacional Simão Mendes (HNSM) em Bissau, Guiné-Bissau, entre Janeiro de 2016 e Dezembro de 2021.

Métodos: Realizamos um estudo quantitativo, observacional, de coorte histórica, usando dados do Sistema de Vigilância Demográfica e Sanitária (SVDS) do Projeto de Saúde Bandim (PSB) relativos a um total de 3139 crianças internadas entre Janeiro de 2016 e Dezembro de 2021 no serviço de pediatria do HNSM. Descreveu-se as medidas de tendência central e de dispersão para o peso e dias de internamento. A associação entre morte intra-hospitalar e a sequência vacinal recebida pela criança foram avaliadas através do risco relativo de morte, assim como para o sexo, procedência, faixa etária, estatuto vacinal, vacina Bacilo *Calmette-Guérin* (BCG), vacina oral da poliomielite (VOP), vacina Pentavalente e VAS.

Este estudo foi aprovado pelo Comité Nacional de Ética na Saúde (CNES) da Guiné-Bissau.

Resultados: Foram estudadas 3139 crianças, das quais 43,4% não tinham recebido a vacina Pentavalente ou a VAS e 6,0% (n=107) tinham-na recebido fora do calendário recomendado. Quanto ao desfecho morte, das 3139 crianças, 95,0% (n=2981) sobreviveram ao internamento enquanto 5,0% (n=158) faleceram durante o mesmo.

Verificou-se que a incidência de morte era superior nas crianças vacinadas fora do calendário recomendado (6,5% vs 4,1 %) diferença não significativa estatisticamente (p=0,212; RR=1,649; IC95=[0,738; 3,684]).

Do total de 158 crianças que faleceram, 4,4 % não tinham recebido a vacina BCG, 44,9% não tinham recebido as três doses da VOP, 20,3% não tinham recebido as três doses da vacina Pentavalente e 52,5 % não tinham recebido a VAS.

No entanto, as crianças não vacinadas com as três doses da VOP apresentaram maior risco de morte (RR=2,221; IC95=[1,607; 3,070]), bem como as não vacinadas com as três doses da vacina Pentavalente (RR=1,832; IC95=[1,224; 2,741]) e as não vacinadas com a VAS (RR=1,483; IC95=[1,076; 2,043]).

Conclusão: Resultados mostraram que a sequência de administração das vacinas Pentavalente e VAS têm impacto na sobrevivência das crianças internadas, e que alterações na sequência normal destas, aumenta o risco de morte nas crianças.

Geralmente, os resultados coincidiram com as observações de estudos similares, contribuindo nas evidências sobre os ENE das vacinas.

Palavras-chaves: Sequência vacinal; Vacina Pentavalente; Vacina contra o Sarampo; risco de morte intra-hospitalar; crianças entre 9 e 18 meses de idade na Guiné-Bissau.

Abstract

Context: In Guinea-Bissau, officially, doses of the Pentavalent vaccine are administered at 6, 10 and 14 weeks of age and the Measles vaccine (MV) at 9 months, but this schedule is often not followed.

Several factors are responsible for vaccination outside the vaccination schedule, which may have little-known effects on child mortality.

Previous studies have shown that vaccines can have non-specific effects (NSE) on health. These effects may depend on the order of administration, social or biological factors.

Objective: To analyze the relationship between the order of administration of the Pentavalent vaccine and the MV and the event of non-accidental in-hospital death. The study population was composed of children between 9 and 18 months of age admitted to the pediatrics service of the Hospital Nacional Simão Mendes (HNSM) in Bissau, Guinea-Bissau, between January 2016 and December 2021.

Methods: We conducted a quantitative, observational, historical cohort study, using data from the Demographic and Sanitary Surveillance System (HDSS) of the Bandim Health Project (BHP), consisting of 3139 children hospitalized between January 2016 and December 2021 in the pediatric service of the HNSM. Proportions, means, medians and dispersion for weight and days of hospitalization were described. The association between in-hospital death and the vaccination sequence received by the child was evaluated through the relative risk of death, as well as for sex, origin, age group, vaccination status, Bacillus Calmette-Guérin vaccine (BCG), oral polio vaccine (OPV), Pentavalent vaccine and MV.

This study was approved by the National Committee for Ethics in Health (NCEH) of Guinea-Bissau.

Results: 3139 children were studied, of whom 43.4% had not received the Pentavalent or VAS vaccine and 6.0% (n=107) had received it outside the recommended schedule. Regarding the death outcome, of the 3139 children, 95.0% (n=2981) survived hospitalization while 5.0% (n=158) died during it.

There was a higher incidence of death in children vaccinated outside the recommended schedule (6.5% vs 4.1%), a difference that was not statistically significant ($p=0.212$; $RR=1.649$; 95% confidence interval (CI) = [0.738; 3.684]).

Of the 158 deaths, 4.4% had not received the BCG vaccine, 44.9% had not received the three doses of OPV, 20.3% had not received the three doses of the Pentavalent vaccine and 52.5% they had not received the MV.

However, children not vaccinated with three doses of OPV had a higher risk of death ($RR=2.221$; 95%CI=[1.607; 3.070]) than those vaccinated with three doses, furthermore, those not vaccinated with three doses of Pentavalent vaccine ($RR=1.832$; IC95 =[1.224; 2.741]) had higher mortality than those vaccinated with three doses and those not vaccinated with MV had higher mortality than measles-unvaccinated children ($RR=1.483$; CI95=[1.076; 2.043]).

Conclusion: Results support that the sequence of administration of Pentavalent and MV has an impact on the survival of hospitalized children, and that changes in their normal sequence may increase the risk of death in children.

Generally, the results are aligned with observations from similar studies about NSE of vaccines.

Keywords: Vaccination sequence; Pentavalent Vaccine; Measles vaccine; risk of in-hospital death; children between 9 and 18 months of age in Guinea-Bissau.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Contexto.....	1
1.2. Organização do sistema de saúde na Guiné-Bissau	3
1.3. Situação da mortalidade infantil e das vacinas no mundo e em África.....	5
1.4. Situação da mortalidade infantil e das vacinas na Guiné-Bissau.....	6
2. Questão de investigação e Objetivos.....	17
2.1. Questão de investigação.....	17
2.2. Objetivo geral.....	17
2.3. Objetivos específicos.....	17
3. Materiais e métodos.....	18
3.1. Desenho de estudo.....	18
3.2. População do estudo.....	18
3.3. Definição da exposição.....	19
3.4. Local do estudo.....	19
3.5. Procedimentos de recolha dos dados do SVDS do PSB na pediatria do HNSM.....	19
3.6. Método utilizado para definição da amostra analisada.....	20
3.7. Definição das Variáveis.....	21
3.8. Tratamento e análise dos dados.....	24
4. Considerações éticas.....	25
5. Resultados.....	26
5.1 Apresentação dos resultados.....	26

5.2 Análise descritiva e comparativa dos dados sociodemográficos e epidemiológicos em relação a sequência vacinal recebida	26
5.3 Relação entre a sequência de administração de vacina e o desfecho morte durante o internamento.....	29
5.4 Análise do risco de morte em relação as características sociodemográficas e epidemiológicas das crianças estudadas.....	29
5.5 Análise do risco de morte em relação à administração das vacinas BCG, VOP, Pentavalente e VAS	31
6. Discussão.....	35
7. Conclusão.....	39
8. Referências.....	40
Anexos.....	46
Anexo 1. Parecer do Comité Nacional de Ética na saúde.....	46
Anexo 2. Autorização do Hospital Nacional Simão Mendes.....	47

Lista de acrónimos

APS	Atenção Primária à Saúde
AS	Área Sanitária
ASV	Atividades Suplementares de Vacinação
BCG	Bacilo <i>Calmette-Guérin</i>
CMI	Centros Materno-infantis
CRN	Centros de Reabilitação Nutricional
CS	Centro de Saúde
DTP	Vacina Tripla (Difteria+Tétano+Papeira)
ENE	Efeitos Não Específicos
GAVI	Aliança Mundial para Vacinas e Imunização
HepB	Hepatite B
Hib	<i>Haemophilus influenza</i> do tipo B
HNSM	Hospital Nacional Simão Mendes
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INASA	Instituto Nacional de Saúde
MINSAP	Ministério da Saúde Pública
OMS	Organização Mundial da Saúde
OUA	Organização da União Africana
PAV	Programa Alargado de Vacinação
PMA	Pacote Mínimo de atividade
PENTAVALENTE	Associação das vacinas (DTP+HepB+Hib)

PCV13	Vacina pneumocócica conjugada 13
PNLS	Programa Nacional de Luta Contra o SIDA
PSB	Projeto de Saúde do Bandim
ROTA	Vacina oral contra o Rotavírus
RS	Região Sanitária
SAB	Setor Autónomo de Bissau
SVDS	Sistema de Vigilância Demográfica e Sanitária
SS	Sistema de Saúde
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para Infância
VAA	Vacina Antiamarílica
VAS	Vacina antissarampo
VOP	Vacina Oral contra Poliomielite (atenuada)
VIP	Vacina Inativada contra Poliomielite (injetável)

1. Introdução

1.1. Contexto

A Guiné-Bissau é um pequeno país localizado na costa ocidental do continente africano. O país conta com uma superfície total de 36.125km² (Figura 1) e uma população estimada de 2.005.566 habitantes. O país divide as fronteiras com duas colônias francesa, ao norte pela república do Senegal, a Sul e Leste com a república da Guiné-Conacri e Oeste com o Oceano Atlântico. O território nacional está dividido em uma zona continental e uma zona insular. (Mané, 2021). O território continental é complementado por 88 ilhas e ilhéus, que correspondem a 22% do território do país (Guerreiro et al., 2019).

O território da Guiné-Bissau é formado por oito regiões, somando o Setor Autónomo de Bissau (SAB) que é então a capital do país, e que desempenha função de região, como pode ver (Figura 1). As oito regiões que compõem o território do país, são as regiões de Bafatá, Gabú, Oio, Cacheu, Biombo, Quinara, Tombali e a região insular de Bolama Bijagós. Assim, cada uma dessas regiões está dividida em sectores administrativos, que no total contabilizam 36 setores, excluindo o SAB, e da mesma forma que cada um dos setores de cada região por sua vez se subdividem em secções e tabancas (aldeias) (Mané, 2021).

A Guiné-Bissau é um país em via de desenvolvimento, sem uma estabilidade ou autonomia económica, não conseguindo suportar o seu orçamento geral do estado com os recursos internos, dependendo sempre dos parceiros para suportar o seu orçamento (Caetano et al., 2020).

A maior parte da população (54%) tem menos de 15 anos de idade (Guerreiro et al., 2019). A esperança de vida ao nascer é muito baixa - 58,6 anos (Atlas, 2021).

Com a pobreza atingindo níveis elevados, com cerca de 67% da população a viver abaixo do limiar da pobreza, com 1,90 USD por dia. O país encontra-se no 175.º lugar entre 189 países no Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 2020 das Nações Unidas (IMF, n.d.).

A estabilidade política desempenha um papel de muita importância com vista a atrair investimentos e também servir de estímulo para a participação do setor privado, mas as tensões políticas constituem ainda fatores de incerteza, e desta forma, ameaçando as reformas públicas no país (Bank, 2019).

É um país com uma grande diversidade étnica e com um grande mosaico linguístico, social e cultural (UNICEF DATA, n.d.). A população da Guiné-Bissau é constituída por mais de três dezenas de etnias diferentes, que estão localizadas em zonas específicas bem delimitadas durante a sua história e de acordo com os condicionalismos geográficos e determinados pelas guerras que motivaram a fuga do interior para as áreas mais protegidas. Estas áreas próprias de fixação têm línguas e religiões diferentes (Islamismo com cerca de 40%; cultos animistas com cerca de 55% e católicos e outras religiões cristãs, cerca de 5%). No interior dominam os Fulas (cerca de 23%) e Mandingas (cerca de 12%); no Norte prevalecem os Balantas (cerca de 27%), tendo na sua vizinhança os Manjacos de Cacheu (perto de 11%), os Papeis de Bissau (cerca de 10%) e, com menos representatividade, os Felupes, os Baiotes e os Mancanhas ou Brames da zona setentrional; na parte continental do Sul repartem-se os Biafares e os Nalus; nas ilhas, os Bijagós (Google.pt, 2018).

O português é a língua oficial, mas o crioulo local é a língua mais falada entre os nacionais, assim como pela população estrangeira residente no país.

Figura 1. Mapa político e administrativo das regiões.

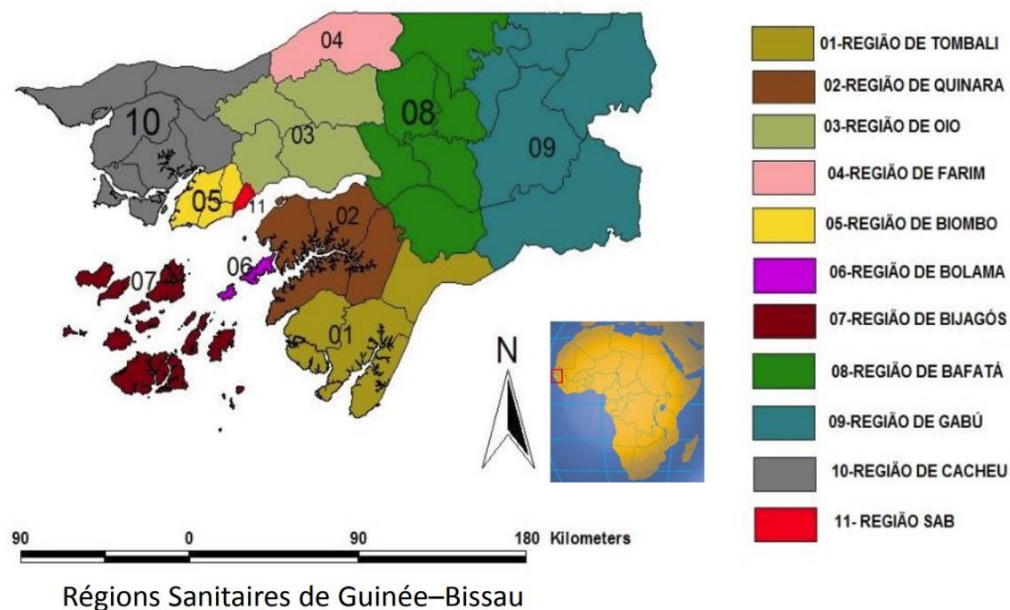


Fonte: Google.pt, 2023

1.2. Organização do sistema de saúde na Guiné-Bissau

Em termos administrativo-sanitários, a Guiné-Bissau conta com 11 regiões sanitárias (RS) (Figura 2) onde cada região conta com uma direção regional para assegurar a implementação das políticas de saúde, assim como a coordenação das atividades. Estas 11 RS estão subdivididas num total de 114 Áreas Sanitárias (AS), que representa o nível mais próximo das autoridades de saúde em relação às comunidades, definidas com base em critérios geográficos, abrangendo uma população que varia entre os 5.000 e os 12.000 habitantes (Guerreiro et al., 2019).

Figura 2. Mapa das regiões sanitárias da Guiné-Bissau.



Fonte: INE da Guiné-Bissau, 2017

O sistema de saúde (SS) da Guiné-Bissau está organizado num modelo de estrutura piramidal, com três níveis de Atenção Primária à Saúde (APS): local, regional e central, que correspondem a prestações de serviços de nível primário, secundário e terciário. O nível local inclui 3 tipos de centros de saúde (CS) generalistas - A, B e C que se distinguem em relação ao pacote de intervenção que lhes foi atribuído, com cuidados mais ou menos complexos classificados ainda em rurais e urbanos. Os CS são responsáveis pela implementação do Pacote Mínimo das Atividades (PMA) e incluem também 4 tipos de centros especializados - Centros de Tratamento Ambulatório (CTA) do Programa Nacional de Luta Contra o SIDA (PNLS), Centros de reabilitação nutricional (CRN), Centros Materno-infantis (CMI) e o CS mental (Guerreiro et al., 2019).

Os CS assumem um raio de acessibilidade de até 5 km. Partindo deste critério, 66% da população não tem ainda acesso geográfico aos serviços. Para contornar esta situação, foram adotados mecanismos para aumentar o acesso aos cuidados, tais como a estratégia avançada para prestar o PMA a populações que vivem num raio entre 5 km a 20 km do CS das Áreas sanitárias (AS) a que pertencem; e as equipas móveis que oferecem o PMA às populações que vivem num raio de mais de 20 km dos CS das suas AS.

No nível secundário, a prestação dos cuidados de saúde é realizada através dos hospitais regionais de Bafatá, Catió, Canchungo, Gabú e Mansoa, que oferecem cuidados de referência do primeiro nível. O nível terciário ou central é formado pelo Ministério da Saúde Pública (MINSAP), três Direções Gerais, Direções Nacionais/ Programas Nacionais, Hospital Nacional Simão Mendes e dois centros especializados de referência nacional, (o Centro Mental e o Centro de Reabilitação Motora).

Para prestação dos cuidados de saúde, o país conta com quatro setores responsáveis pela prestação dos serviços, e com profundas assimetrias na distribuição das infraestruturas de prestação dos cuidados: público, convencionado, privado e tradicional (Guerreiro et al., 2019).

1.3. Situação da mortalidade infantil e das vacinas no mundo e em África

As iniciativas globais de saúde fizeram grandes progressos na sobrevivência infantil nos últimos 30 anos, e milhões de crianças viram as suas chances de sobrevivência serem melhoradas, quando comparadas tempos atrás, como nos anos de 1990. Os dados mostram que uma em cada 26 crianças morreu antes de atingir a idade de cinco anos em 2021, em comparação com uma em cada 11 em 1990 (UNICEF DATA, n.d.).

Em 2021, cerca de 5 milhões de crianças menores de 5 anos morreram em todo o mundo (UNICEF DATA, n.d.). No entanto, a taxa global de mortalidade de menores de cinco anos diminuiu 59%, de 93 mortes por 1.000 nascidos vivos em 1990 para 38 mortes por 1.000 nascidos vivos em 2021. Apesar dos avanços consideráveis, a melhoria da sobrevivência infantil, ainda continua sendo um problema de saúde pública de solução urgente (UNICEF DATA, n.d.).

A nível mundial, as doenças infecciosas, incluindo pneumonia, diarreia e malária, continuam a ser uma das principais causas de morte nas crianças menores de cinco anos, juntamente com o parto prematuro e complicações relacionadas ao intraparto (UNICEF DATA, n.d.). Durante o ano 2021, cerca de 13.800 mortes das crianças com idades inferiores a cinco anos ocorreram todos os dias, uma situação de saúde pública que não pode ser tolerada, principalmente aquelas por causas que podiam ser evitadas (UNICEF DATA, n.d.). As crianças continuam a enfrentar disparidades regionais e de renda generalizadas em suas chances de sobrevivência.

A África Subsaariana continua a ser a região com a maior taxa de mortalidade nas crianças menores de cinco anos do mundo, – 73 mortes por 1.000 nascidos vivos. Em 2021, 1 em cada 14 crianças na África Subsaariana morreu antes de completar cinco anos – 15 vezes maior do que o risco para crianças nascidas em países de alta renda e 20 anos atrás da média mundial, que alcançou a taxa de 1 em 14 em 2001 (UNICEF DATA, n.d.).

Vacinas

As vacinas são meios de prevenção das doenças que têm como função produzir anticorpos e promover imunidade para defesa do organismo. De uma forma muito simples, são administradas sob a forma de fragmentos ou mesmo do agente causador da doença morto ou atenuado, para gerar uma resposta imunitária, produzindo anticorpos de defesa, e, desta forma, garantindo uma memória imunológica para uma resposta rápida ao agente exposto. (Bonani and De Souza, 2021).

A vacinação é uma das principais estratégias para o combate às doenças infecciosas e à mortalidade na infância (Sousa, Vigo and Palmeira, 2012), protegendo as pessoas imunizadas, mas também a comunidade, e gerando um importante impacto na redução da mortalidade infantil e na melhora da qualidade de vida da população (Yanick, Leal and Silva, 2019).

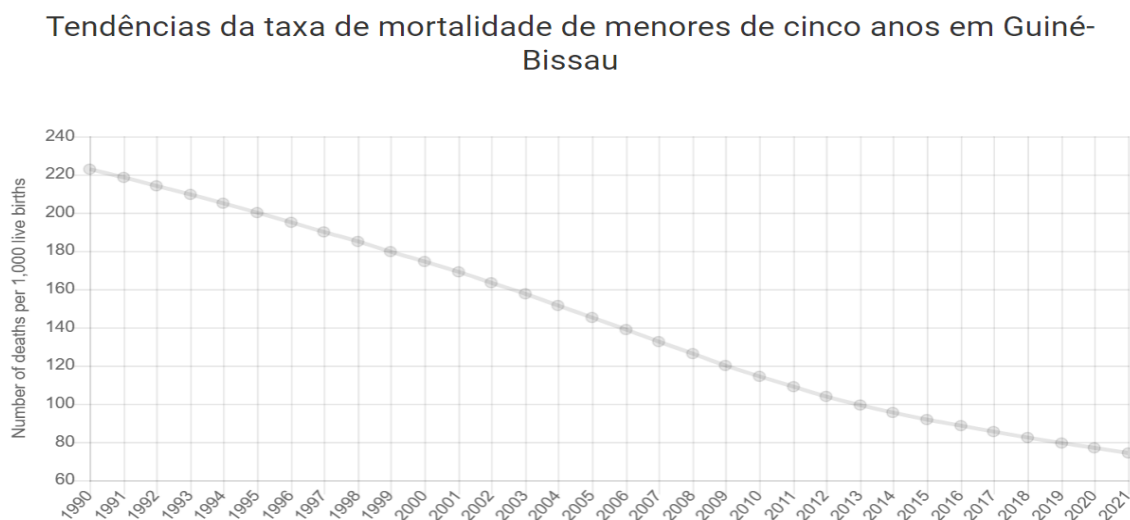
A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a imunização de mais de 90 % dos bebés a nível mundial, realçando a importância da vacinação ao nascer e até os 15 meses com as principais vacinas (Bonani and De Souza, 2021). Com base nas recomendações da OMS, muitos países decidiram introduzir o Programa Alargado de Vacinação (PAV).

1.4. Situação da mortalidade infantil e das vacinas na Guiné-Bissau

O perfil de saúde da Guiné-Bissau é caracterizado por acentuadas assimetrias regionais nos indicadores de saúde da população (Yanick, Leal and Silva, 2019).

De acordo com os dados de 2020 do Fundo das Nações Unidas para Infância (UNICEF), a taxa de mortalidade infantil na Guiné-Bissau foi de 51 mortes por 1.000 nascimentos vivos durante este período, e para crianças com idades inferiores a cinco anos foi de 76,8 por 1.000 nascimentos vivos (UNICEF DATA, n.d.). Atualmente houve diminuição significativa da taxa de mortalidade para as crianças menores de cinco anos quando comparadas com os dados dos anos 90, como se pode constatar na Figura 3.

Figura 3. Evolução da taxa de mortalidade de menores de cinco anos na Guiné-Bissau entre 1990 e 2021



Fonte: UNICEF DATA, 2023

Vacinas na Guiné-Bissau

Na Guiné-Bissau o programa nacional de vacinação é uma responsabilidade do governo, através do MINSAP, que coordena as ações do PAV que é apoiado pelos parceiros internacionais como a UNICEF e a Aliança Mundial para Vacinas e Imunização (GAVI). De acordo com o calendário nacional de vacinação, antes de completar um ano de idade, todas as crianças devem receber um total de 16 vacinas (Unicef.org, 2018) distribuídas de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1. Calendário vacinal das crianças na Guiné-Bissau

Vacinas				
Ao nascer	6 semanas	10 semanas	14 semanas	9 meses
BCG	DTP(HepB+Hib)1	DTP(HepB+Hib)2	DTP(HepB+Hib)3	VAS
	VOP 1	VOP 2	VOP 3	
VOP 0	PCV13-1	PCV13-2	PCV13-3	VAA
	ROTA-1	ROTA-1	VIP	

Fonte: Minsap. Guiné-Bissau 2022

BCG- Bacilo Calmette-Guérin); **VOP 0-** dose número zero da Vacina Oral contra Poliomielite; **DTP** (HepB+Hib) 1- primeira dose da vacina Pentavalente; **VOP1-** primeira dose da Vacina Oral contra Poliomielite; **PCV13-1-** primeira dose da Vacina pneumocócica13; **ROTA-1-** primeira dose da Vacina oral contra o Rotavírus; **DTP** (HepB+Hib)2- segunda dose da vacina Pentavalente; **VOP 2-** segunda dose da Vacina Oral contra Poliomielite; **PCV13-2-** segunda dose da Vacina pneumocócica13; **ROTA-2-** segunda dose da Vacina oral contra o Rotavírus; **DTP** (HepB+Hib) 3- terceira dose da vacina Pentavalente; **VOP 3-** terceira dose da Vacina Oral contra Poliomielite; **VIP-** Vacina Inativada contra Poliomielite; **VAS-** Vacina antissarampo; **VAA-** Vacina Antiamarilica

Segundo os dados da UNICEF, estima-se que 68.968 crianças guineenses não foram vacinadas nos últimos três anos. No geral, a cobertura da terceira dose da vacina Pentavalente caiu de 74% para 71% entre 2020 e 2021 sendo de 85% na região de Gabu, 64% na região de Bafatá e 60% em Bissau, expondo assim um número maior de crianças a doenças imunopreveníveis, principalmente nas áreas urbanas (Google.pt, 2021).

A vacinação de rotina contra doenças infantis foi severamente impactada pelo não pagamento das contribuições do governo da Guiné-Bissau para a aquisição das vacinas, o que levou à falta de estoque das vacinas, somando as sucessivas greves dos trabalhadores do setor da saúde e também a instabilidade política marcada pelas constantes mudanças dos dirigentes políticos (Google.pt, 2021).

A cobertura da VAS permaneceu estável entre 2019 e 2020 em cerca de 70%, e pouco tempo depois, este progresso foi interrompido, em parte devido a situação de Covid-19 (UNICEF DATA, n.d.).

A Guiné-Bissau carece de dados recentes sobre a cobertura da VAS. No entanto, os dados das Pesquisas por Agrupamento de Indicadores Múltiplos 6 entre 2018 e 2019 mostraram uma cobertura da VAS para as crianças de 12 a 23 meses de idade em torno de 75,5 % (Guiné-Bissau Ministério da Economia e Finanças Direcção-Geral do Plano Instituto

Nacional de Estatística Monitorização da Situação da Criança e da Mulher Inquérito aos Indicadores Múltiplos, 2018).

Efeitos não específicos das vacinas

Os efeitos não específicos das vacinas são efeitos desconhecidos que as vacinas podem ter, além do efeito esperado na prevenção de uma doença específica (Fronteira, 2022).

Existem vários estudos que demonstram que as vacinas podem ter ENE para a saúde das pessoas que as recebem, principalmente para as crianças, que influenciam a eficácia da vacinação, a morbidade e a sobrevivência das crianças (Shann, 2004).

Entre as vacinas que têm sido descritas como tendo efeitos não específicos estão as vacinas BCG, a VOP e a VAS (Roth et al., 2006). De uma forma geral os ENE das vacinas dependem de outros fatores, e alguns desses fatores podem levar a sua modificação, tais como o sexo da criança, a idade, a fase da vida da criança em que ela é vacinada, a ordem sequencial em que as vacinas são administradas, presença de processos infecciosos, questões ligadas a genética, estado vacinal da criança, assim como a presença de imunomoduladores de resposta (Fronteira, 2022).

Um dos primeiros grandes estudos que demonstraram que as vacinas têm efeitos inespecíficos importantes foi publicado na Guiné-Bissau e concluiu que a vacina Tripla contra a Difteria, Tétano e Papeira (DTP) pode aumentar a mortalidade, uma descoberta que causou considerável controvérsia. Na década seguinte, muitos outros estudos observacionais foram publicados, com resultados conflitantes (Shann, 2013).

No entanto, a análise de dados dos estudos observacionais sobre essa questão é particularmente difícil devido ao potencial de viés de sobrevivência (o que favorece a imunização) e porque crianças não vacinadas em estudos observacionais de regiões de alta mortalidade tendem a ser desfavorecidas, com um risco aumentado de morte (o que causa viés de seleção em favor da imunização).

Consequentemente, a OMS concluiu, em 2008, que é improvável que evidências conclusivas sobre os efeitos inespecíficos das vacinas sejam obtidas a partir de estudos observacionais (Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18-19 June 2008, n.d.).

Entretanto, foram realizados vários ensaios clínicos randomizados (ECRs) que apoiam a hipótese de que, até que a próxima vacina seja administrada, as vacinas BCG e a VAS têm potentes efeitos benéficos inespecíficos (Shann, 2013).

A vacina mais recentemente administrada é conhecido com um determinante muito importante na mortalidade das crianças, e que as vacinas BCG e a VAS podem reduzir a mortalidade nas crianças que as recebem (Aaby et al., 2007), enquanto a Vacina DTP pode aumentar o risco de morte, principalmente nas crianças do sexo feminino (Aaby et al., 2004).

Um estudo do PSB publicado em 2007 sobre as crianças hospitalizadas medindo a mortalidade para as crianças de 6 a 17 meses durante dois períodos, entre 1990 e 1996 e entre 2001 e 2002 que haviam recebido as respectivas vacinas antes da hospitalização demonstrou que a imunização com DTP juntamente ou após a VAS em comparação com as crianças que receberam a VAS como a vacina mais recente, nos dois períodos respetivamente estava associada com maior risco de morte intra-hospitalar (Aaby et al., 2007).

Outro estudo também realizado pelo PSB na Guiné-Bissau, e publicado em 2011, que estudou a relação entre as diferentes sequências vacinais e o risco de hospitalização, mostrou que a mudança de sequência da vacina DTP em relação a VAS estava associada ao aumento do risco de hospitalização, embora de forma mais acentuada nas meninas do que nos meninos (Biai et al., 2011).

Na Guiné-Bissau, o calendário vacinal oficial estabelecido pelo MINSAP através das recomendações da OMS, muitas vezes não é cumprido devido, em parte, à fragilidade do sistema de saúde do país que leva a ruturas frequentes no fornecimento das vacinas e à qual se somam as dificuldades de acesso geográfico aos serviços de vacinação ou a falta de informação sobre a importância de vacinação e do cumprimento do esquema vacinal. Aliás, o não cumprimento do esquema vacinal como definido ou recomendado pela OMS, pode impactar negativamente os desfechos de saúde das crianças (Unicef.org, 2018). Com o presente estudos, procuramos compreender se a morte intra-hospitalar de crianças entre os 9 e os 18 meses de idade internadas no serviço de pediatria do HNSM na Guiné-Bissau está relacionada com a ordem de administração das vacinas do Sarampo e da vacina

Pentavalente. Com os resultados obtidos, esperamos contribuir para a melhoria da política vacinal no país.

2. Questão de investigação e Objetivos

2.1. Questão de investigação

As diversas causas que levam na alteração da sequência vacinal colocam questões quanto às consequências dessa alteração. Neste sentido, e com o presente estudo, pretendemos responder à questão “Será que o evento morte em crianças entre 9 e 18 meses de idade internadas no serviço de pediatria do HNSM está relacionado com a ordem de administração da vacina do Sarampo e da vacina Pentavalente?”

2.2. Objetivo geral

Analisar a relação entre a ordem de administração da vacina Pentavalente e da vacina do Sarampo com o evento morte não acidental intra-hospitalar em crianças entre 9 e 18 meses de idade internadas no serviço de pediatria do Hospital Nacional Simão Mendes em Bissau, Guiné-Bissau entre os meses de Janeiro de 2016 e Dezembro de 2021.

2.3. Objetivos específicos

- Caracterizar sociodemográfica e epidemiologicamente as crianças internadas no serviço de pediatria do Hospital Nacional Simão Mendes em Bissau, Guiné-Bissau entre os meses de Janeiro de 2016 e Dezembro de 2021.
- Calcular a incidência de morte intra-hospitalar, nas crianças cuja última dose de vacina Pentavalente foi administrada antes da vacina contra o Sarampo
- Calcular a incidência de morte intra-hospitalar em crianças cuja última dose de vacina Pentavalente foi administrada juntamente com a vacina contra o Sarampo ou depois desta.
- Comparar o risco de morte em crianças cuja última dose de vacina Pentavalente foi administrada antes da vacina contra o Sarampo e aquelas em que a última dose de vacina Pentavalente foi administrada juntamente com a vacina contra o Sarampo ou depois desta.

3. Materiais e métodos

3.1. Desenho de estudo

Foi realizado um estudo de quantitativo (Aragão, 2013), observacional, de coorte histórica ou retrospectivo, onde as pessoas são identificadas a partir de registros de exposição no passado e todos os dados sobre exposição e efeito, neste caso as mortes das crianças, foram coletados antes do início do atual estudo (Beaglehole, Bonita and Kjellström, 2004).

3.2. População do estudo

Foi definido como sendo população do estudo, todas as crianças internadas no Hospital Nacional Simão Mendes no período entre Janeiro de 2016 e Dezembro de 2021. No âmbito deste estudo, crianças internadas ou hospitalizadas são definidas as que estiveram mais de 24 horas sob supervisão médica, as que tenham história clínica, ou que o médico de serviço tenha definido como um caso de hospitalização e cujos dados constem no banco de dados de pediatria do HNSM.

Foram incluídas no estudo, todas as crianças que cumpriam os seguintes critérios de inclusão:

- Ter estado internado entre janeiro de 2016 e dezembro de 2021 no serviço de pediatria do HNSM;
- Possuir cartão de registo do estado vacinal;
- Ter, à altura do internamento, entre 9 e 18 meses de idade;
- Estar vacinada com as vacinas Pentavalente e Vacina contra o Sarampo, confirmada através das informações observadas no cartão de vacina no momento da coleta dos dados;
- Existir registo do desfecho do internamento.

Todas as crianças que não cumpriram com os critérios de inclusão foram excluídas.

A amostra deste estudo foi, assim, composta por 3139 crianças que cumpriam os critérios de inclusão. A dimensão da amostra em análise revelou ter poder estatístico suficiente para demonstrar as diferenças nas análises das diferentes variáveis envolvidas, já que de acordo com Aaby et al (2007) esperava-se uma incidência de morte neste grupo de 5%,

com 15% (471) das crianças como sendo expostas e 85% (2668) no grupo das não expostas (para uma razão de risco de 2,1).

3.3. Definição da exposição

Neste estudo foram consideradas como crianças expostas todas aquelas com sequência vacinal alterada, ou seja, aquelas que receberam a vacina Pentavalente juntamente ou depois da VAS e que posteriormente foram hospitalizadas no serviço de pediatria do HNSM entre o período de janeiro de 2016 e dezembro de 2021.

Foram consideradas como crianças não expostas, as crianças com sequência vacinal oficial, ou seja, todas aquelas que receberam a vacina Pentavalente antes da VAS e que posteriormente foram hospitalizadas no serviço de pediatria do HNSM entre o período de janeiro de 2016 e dezembro de 2021.

3.4. Local do estudo

O presente estudo foi realizado no serviço de pediatria do HNSM em Bissau, Guiné-Bissau, tendo sido utilizado o banco de dados do SVDS do PSB.

3.5. Procedimentos de recolha dos dados do SVDS do PSB na pediatria do HNSM

Desde 1978, o projeto de saúde Bandim conta um SVDS em seis distritos suburbanos (bairros de Bandim 1 e 2, Cuntum 1 e 2, Belém e Mindará) em Bissau, a capital da Guiné-Bissau. O SVDS abrange uma população de aproximadamente 100.000 indivíduos e segue as crianças com idades inferiores a 3 anos, através de visitas domiciliares de rotina com registo de hospitalização e mortes. No HNSM, os dados de todas as crianças atendidas são registados e mais tarde utilizados para vigilância da saúde.

Através da parceria do PSB com o MINSAP, o PSB regista as consultas e internações hospitalares das crianças no HNSM. O serviço de pediatria conta com aproximadamente 100 camas e cerca de 6 000 hospitalizações por ano de crianças com menos de 15 anos.

No serviço de pediatria do HNSM, o SVDS do PSB conta com oito assistentes e um médico supervisor. No serviço de triagem, entre as 08 e as 18:00 horas, os assistentes registam os dados de todas as crianças e mães/tutores (as) que procuram o serviço para o atendimento médico, tanto no serviço de emergência/urgência, assim como da consulta externa. Estes dados incluem o nome da criança e do(a) acompanhante, sexo, etnia, peso,

sinais e sintomas, estado vacinal, presença de cicatriz da vacina (criança e também da mãe), procedência entre outras informações. A cada criança é atribuído um ID de identificação. No final do dia, os dados coletados são revistos para corrigir as inconsistências e depois lançados no banco de dados. Nas primeiras horas do dia seguinte, são lançados os dados das crianças atendidas durante a última noite, quanto já não estava presente o assistente do PSB na triagem do serviço de pediatria. Depois ser lançados são produzidas uma lista das crianças internadas com os respectivos números de cama e quarto. Estas crianças são visitadas diariamente para atualizar as suas informações clínicas.

Os livros das consultas e as histórias clínicas são consultadas diariamente para recolher informações das crianças internadas, assim como das crianças que foram atendidas durante a noite. E todos estes dados são atualizados diariamente no banco de dados.

E todas as crianças da área do estudo do PSB são identificadas logo na admissão no serviço de pediatria através do seu ID, caso já tinha participado de algum estudo anteriormente neste serviço ou já tinha sido atendida por um assistente do PSB num outro centro de saúde ou tinha sido visitada na sua área de residência.

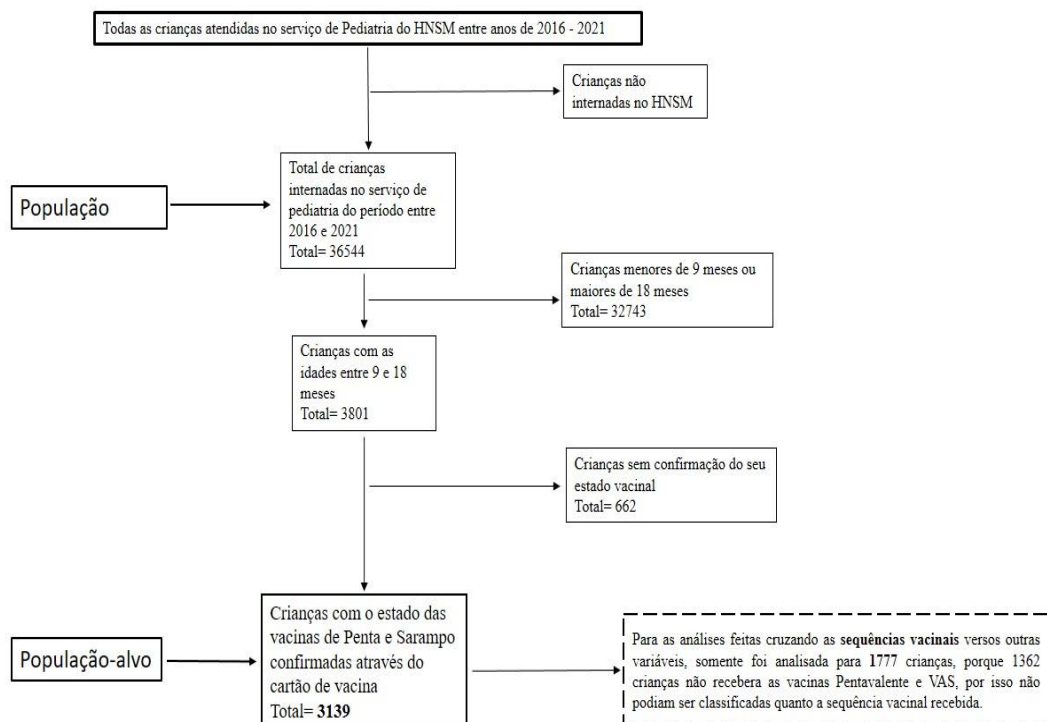
Depois da alta médica, as informações da história clínica são atualizadas, e em caso de falta de alguma informação, a mãe/tutor é contatada(o) através do telefone ou visita domiciliar para confirmar os dados.

3.6 Método utilizado para definição da amostra analisada

Foram usados todos os casos válidos não se previsto a utilização de uma amostra.

A partir de 2016, foi implementada uma nova dinâmica na recolha e atualização dos dados no serviço de pediatria. De acordo com este novo método, o número de crianças que cumprem os critérios de elegibilidade para este estudo é de 3139 (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão para a análise dos dados.



3.7 Definição das Variáveis

As variáveis foram definidas em variável dependente relacionada ao desfecho final (Tabela 2), variáveis independentes relacionadas com as características sociodemográficas e epidemiológicas (Tabela 3) e variáveis independentes relacionadas as vacinas (Tabela 4).

Variável dependente

Tabela 2. Definição da variável dependente

Variável	Definição	Tipo	Domínio
<i>Morte</i>	Por morte não acidental durante o internamento no serviço de pediatria do HNSM	Qualitativa	.. Não
		Nominal	!. Sim

Variáveis independentes

Tabela 3. Definição das variáveis independentes relacionadas as características sociodemográficas e epidemiológicas

Variável	Definição	Tipo	Domínio
<i>Sequencia vacinal recebida</i>	Dada pelas sequências vacinal oficialmente estabelecida, donde Pentavalente é recebida antes da VAS, e a sequência alterada, em que a Pentavalente é recebida juntamente ou após a VAS	Qualitativa Nominal	0. Pentavalente antes da VAS 1. Pentavalente juntamente com VAS ou depois
<i>Sexo</i>	O gênero sexual a que pertence a criança	Qualitativa Nominal	0. Feminino 1. Masculino
<i>Peso</i>	O peso da criança no momento da sua hospitalização	Quantitativa Contínua	Kg
<i>Faixa etária</i>	Faixa etária a que a criança pertence, faixa classificada com base na idade da criança	Qualitativa Nominal (variável classificada)	0. 9 à 13 meses 1. 14 à 18 meses
<i>Procedência</i>	O local da residência da criança, que pode ser da área urbana ou rural	Qualitativa Nominal	0. Residência dentro da área de estudo do PSB 1. Residência fora da área de estudo do PSB
<i>Estatuto Vacinal</i>	O estado da imunização da criança de acordo com o total das vacinas estabelecidas pelo MINSAP no cartão de vacina no momento da sua hospitalização	Qualitativa Nominal	0. Pelo menos uma das vacinas em falta 1. Todas as vacinas recebidas

Tempo de internamento O total dos dias em dias que a criança passou internada no serviço de pediatria do HNSM Quantitativa discreta Dias

Variáveis independentes relacionadas as vacinas

Tabela 4. Definição das variáveis independentes relacionadas as vacinas

Variável	Definição	Tipo	Domínio
Efeito da vacina BCG	Estado da vacinação da criança em relação a vacina BCG	Qualitativa Nominal	0. Crianças vacinadas com BCG 1. Crianças não vacinadas com BCG
Efeito da vacina VOP	Estado da vacinação da criança em relação a VOP	Qualitativa Nominal	0. Crianças vacinadas com VOP 1. Crianças não vacinadas com VOP
Efeito da vacina Pentavalente	Estado da vacinação da criança em relação a vacina Pentavalente	Qualitativa Nominal	0. Crianças vacinadas com a vacina Pentavalente 1. Crianças não vacinadas com a vacina Pentavalente
Efeito da vacina VAS	Estado da vacinação da criança em relação a vacina VAS	Qualitativa Nominal	0. Crianças vacinadas com a VAS 1. Crianças não vacinadas com a VAS

3.8. Tratamento e análise dos dados

Os dados foram extraídos a partir do servidor principal do PSB. Depois foram limpos e completados sempre que necessário através da consulta do arquivo dos processos clínicos. Posteriormente, os dados foram recodificados e exportados para o programa *IBM Statistical Package for the Social Sciences* versão 27, onde se procedeu à sua análise.

Foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão.

Em primeiro lugar, foi feita uma análise bivariável das características socioeconômicas e epidemiológicas, cruzando a variável da sequência vacinal recebida ou exposição com as variáveis *sexo; faixa etária; procedência; peso; tempo de internamento; estatuto vacinal; efeito da vacina BCG e o efeito da VOP*, mediante o teste do Qui-quadrado de Pearson (Martín Andrés, 2008), buscando as diferenças estatisticamente significativas, e em caso de não verificarem os pressupostos (ou seja de existirem mais de 20,0 % das células com frequências esperadas inferiores a 5, ou uma única célula com frequência esperada inferior a 1, e a tabela for de dimensão de 2x2, foi considerado o teste Exato de Fisher como alternativa (Martín Andrés, 2008).

Para as variáveis quantitativas como o *peso* e o *tempo de internamento*, foi realizado o teste de normalidade, e por não existirem os pressupostos para cálculo das médias, foi realizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney U para as medianas (Hart, 2001).

Posteriormente foi realizado o teste do Qui-quadrado de Pearson (em caso de não se verificar os pressupostos foi realizado o Exato de Fisher), cruzando a variável *desfecho final* com a *sequência vacinal recebida ou exposição*, determinando as taxas de morte tanto para o grupo das crianças *expostas*, assim como para o grupo das *não expostas*, também foi determinado as associações estatísticas e estimado o risco relativo de morte das crianças expostas em relação as não expostas.

Também da mesma forma através do teste de Qui-quadrado de Pearson foi cruzado a variável do *desfecho final* com das outras variáveis como o *sexo; faixa etária; procedência; estatuto vacinal*. Também foi feito uma análise complementar para as vacinas recebidas, como a *BCG, VOP, Pentavalente e VAS*, determinado as incidências de morte, as associações estatísticas e o risco relativo de morte (Wagner and Callegari-Jacques, 1998).

4. Considerações éticas

O protocolo de estudo foi aprovado pela CNES da Guiné-Bissau (Ref.^a 027/CNES/INASA/2023), e o estudo foi autorizado pela direção do HNSM/Pediatria e do PSB.

Este estudo não envolveu intervenções na saúde das crianças. Todas as informações que obtidas a partir dos dados do SVDS foram destinados à realização desta dissertação. Os dados não foram utilizados para outros fins fora do estabelecido no presente protocolo.

5. Resultados

5.1 Apresentação dos resultados

Das 3139 crianças que formam a amostra inicial, 1362 (43,4%) não receberam a vacina Pentavalente ou a VAS. E das 1777 crianças restantes, cujas sequências vacinais foram definidas, 94,0% (n=1670) receberam a vacina Pentavalente antes da VAS (consideradas crianças não expostas), enquanto 6,0% (n=107) receberam a vacina Pentavalente juntamente com a VAS ou depois desta (consideradas crianças expostas) (Tabela 5).

Quanto ao desfecho final, do total das 3139 crianças, 95,0% (n=2981) sobreviveram ao internamento enquanto 5,0% (n=158) faleceram durante o mesmo.

Tabela 5. Frequências absolutas e relativas das crianças não expostas e expostas.

Variável	Frequência	Percentagem
PENTAVALENTE antes da VAS	1670	94,0
PENTAVALENTE juntamente com a VAS ou depois	107	6,0
Total	1777	100,0
Omisso	1362	
Total	3139	

5.2 Análise descritiva e comparativa dos dados sociodemográficos e epidemiológicos em relação a sequência vacinal recebida

Num total de 3139 crianças, 0,5 % (16/3139) das crianças não foi possível encontrar informações correspondentes ao peso. A partir dos dados analisados sobre o peso para as crianças expostas e não expostas, foi realizado o teste de normalidade que demonstrou que o peso para as crianças não expostas e expostas não tem uma distribuição normal ($p=0,001$). E por não se verificar os pressupostos para cálculo do peso médio, foi realizado o teste de Mann-Whitney U, que mostrou um valor de $P<0,05$ ($p=0,001$), concluindo desta forma que não existe evidência que a mediana do peso seja igual para o grupo das crianças expostas e não expostas, ver (Tabela 6).

Para o tempo de internamento das crianças no serviço de pediatria, não foi possível definir o tempo de internamento de três 0,1 % (3/3136) crianças. E das 3136 com dados completos. O teste de normalidade mostrou que o tempo de internamento não tem uma distribuição normal para as crianças expostas e não expostas, $P < 0,05$ ($p = 0,000$), por isso, partindo dos pressupostos foi realizado o teste de Mann Whitney U que demonstrou $P < 0,05$ ($p = 0,013$). Concluindo que não existe evidências estatísticas que o tempo mediano de internamento é igual para as crianças expostas e não expostas, ver (Tabela 6).

Para o cruzamento das variáveis sequência vacinal recebida e as outras variáveis como, o sexo; procedência; faixa etária; estatuto vacinal; efeito da vacina BCG; efeito da VOP; efeito da vacina Pentavalente; efeito da VAS, somente restaram 1777 crianças para as análises, devido falta de alguns dados, porque muitas crianças não receberam as vacinas Pentavalente ou VAS, e isso impossibilitou a classificação da sequência vacinal recebida para estas crianças.

Analizando o sexo, para o total de 1777 casos válidos, 57,1 % (1015/1777) das crianças eram do sexo masculino.

Já numa análise feita dentro do grupo das crianças do sexo masculino 5,2 % (53/1015) eram expostas, enquanto para o grupo das crianças do sexo feminino 7,1 % (54/762) estavam no grupo das crianças expostas. Não se verificou uma associação estatística entre o sexo das crianças e os grupos de exposição ($p = 0,102$), ver (Tabela 6).

Para a procedência das crianças em relação a exposição ou não, num total de 1777 casos válidos, as crianças provenientes de fora da área do estudo de PSB representam 81,5 % (1449/1777).

No total das crianças provenientes de fora da área do estudo de PSB, 6,0 % (87/1449) eram expostas, enquanto as crianças provenientes de dentro da área do estudo do PSB também 6,1 % (20/328) eram expostas. Não se verificou uma associação estatística entre a procedência da criança e os grupos de exposição ($p = 0,949$), ver (Tabela 6).

A partir do total de 1777 dados válidos para a análise da distribuição das faixas etárias para os grupos das crianças expostas e não expostas. Destes, a maioria das crianças tinham idades entre 9 e 13 meses e correspondem a 52,7 % (936/1777). Dentro do grupo das crianças com idades entre 9 e 13 meses, apenas 5,2 % (49/936) eram expostas, enquanto

para o grupo das crianças com as idades entre 14 e 18 meses, 6,9 % (58/841) delas pertenciam ao grupo das expostas. E não se verificou uma associação estatística entre as diferentes faixas etárias e os grupos de exposição ($p= 0,142$), ver (Tabela 6).

Quanto ao estatuto vacinal, as crianças que faltaram pelo menos uma das vacinas constantes no calendário vacinal constituem 67,0 % (1191/1777), e dentro do grupo das crianças com vacinas incompletas 6,2 % (74/1191) eram expostas, enquanto para o grupo das crianças com vacinas completas apenas 5,6 % (33/586) eram expostas.

Estatisticamente não se constata uma associação entre o estatuto vacinal e os grupos de exposição ($p= 0,628$), ver (Tabela 6).

Tabela 6. Tabela de análise bivariável entre a sequência de administração das vacinas e as características sociodemográficas e epidemiológicas.

Variável		PENTAVALENTE antes da VAS % (n/N)	PENTAVALENTE juntamente com a VAS ou depois % (n/N)	p
Sexo	Feminino	92,9 % (708/762)	7,1 % (54/762)	0,102
	Masculino	94,8 % (962/1015)	5,2 % (53/1015)	
Procedência	Dentro da área de estudo de PSB	93,9 % (308/328)	6,1 % (20/328)	0,949
	Fora da área do estudo de PSB	94,0 % (1362/1449)	6,0 % (87/1449)	
Faixa etária	9 à 13 meses	94,8 % (887/936)	5,2 % (49/936)	0,142
	14 à 18 meses	93,1 % (783/841)	6,9 % (58/841)	

<i>Peso (em Kg)</i>	Mediana:	8,6	7,5	0,001*
	1º Quartil:	7,3	6,7	
	3º Quartil:	9,8	8,7	
	Mín-Máx:	2,8 – 17,0	4,5 – 13,0	
<i>Dias de internamento</i>	Mediana:	5,0	6,0	0,013*
	1º Quartil:	3,0	4,0	
	3º Quartil:	8,0	12,0	
	Mín-Máx:	0,0 – 399,0	0,0 – 67,0	
<i>Estatuto vacinal</i>	Todas as vacinas recebidas	94,4 % (553/586)	5,6 % (33/586)	0,628
	Pelo menos uma das vacinas em falta	93,8 % (1117/1191)	6,2 % (74/1191)	

Qui-quadrado

*Teste de Mann-Whitney U

5.3 Relação entre a sequência de administração de vacina e o desfecho morte durante o internamento

Para esta análise, o total dos casos válidos foram 1777 crianças. Verificou-se no grupo das crianças expostas uma proporção de mortes de 6,5% (7/107), em comparação com o grupo das crianças não expostas (4,1 %; 68/1670), diferença não significativa estatisticamente ($p=0,212$). A razão de risco para a amostra estudada foi de 1,649; IC95=[0,738; 3,684].

5.4 Análise do risco de morte de acordo com as características sociodemográficas e epidemiológicas das crianças estudadas

Das 158 mortes registadas 53,2% (84) eram do sexo feminino, e 46,8% (74) do sexo masculino. Para as crianças do sexo feminino a mortalidade foi de 6,4% (84/1320), enquanto 93,6% (1236/1320) das crianças sobreviveram. Já 4,1 % (74/1819) crianças do

sexo masculino morreram e 95,9% (1745/1819) sobreviveram. Estatisticamente se verificou uma associação significativa entre a mortalidade e sexo das crianças ($p= 0,004$). A razão de risco de morte nas crianças do sexo masculino foi de 0,624; IC95=[0,453; 0,860] quando comparadas com as crianças do sexo feminino (Tabela 7).

Das 158 mortes registradas 91,8% (145) eram residentes de fora da área de estudo do PSB, e 8,2 % (13) de dentro da área de estudo do PSB. Para as crianças residentes dentro da área de estudo do PSB, a mortalidade foi de 2,4% (13/531), enquanto 97,6 % (518/531) das crianças sobreviveram. Já nas crianças de fora da área de estudo do PSB 5,6% (145/2608) acabaram por falecer e 94,4% (2463/2608) sobreviveram. Estatisticamente se verificou uma associação significativa entre a mortalidade e a procedência das crianças ($p= 0,003$).

Verificou-se que as crianças residentes fora da área de estudo do PSB apresentavam um risco de morte 2,346; IC95=[1,320; 4,170] quando comparadas com as crianças residentes dentro da área de estudo do PSB (Tabela 7).

Do total de 158 mortes registradas, 60,1% (95) das crianças tinham entre 9 e 13 meses de idade, enquanto 39,9 % (63) tinham entre 14 e 18 meses de idade. No total das crianças com idades entre 9 e 13 meses, a mortalidade foi de 5,0 % (95), enquanto 95,0 % (1822) sobreviveram (Tabela 7). Quanto as crianças de 14 a 18 meses de idade, 5,2 % (63) acabaram por falecer e 94,8 % (1159) sobreviveram. Estatisticamente não se verificou uma associação significativa entre a mortalidade e a faixa etária das crianças ($p= 0,803$).

No que diz respeito a estatuto vacinal das crianças, 16,5 % (26) das crianças falecidas tinham recebido todas as vacinas constantes no calendário vacinal, enquanto 83,5 % (132) não tinha recebido pelo menos uma das vacinas do calendário vacinal. No total das crianças que receberam todas as vacinas, faleceram 4,4 % (26/586), enquanto 95,6 % (560/586) destas crianças sobreviveram. Quanto as crianças que faltaram pelo menos uma das vacinas do calendário vacinal 5,2 % (132/2553) acabaram por falecer e 94,8 % (2421/2553) sobreviveram (Tabela 7). Estatisticamente não se verificou uma associação entre a mortalidade e o estatuto vacinal das crianças ($p= 0,464$).

Tabela 7. Risco de morte de acordo com as características sociodemográficas e epidemiológicas das crianças estudadas

Variável	Sobreviveram (alta hospitalar) % (n)	Morte % (n)	RR	IC 95%	p
<i>Sexo</i>					
Masculino	95,9 % (1745/1819)	4,1 % (74/1819)	0,624	0,453 – 0,860	0,004
Feminino	93,6 % (1236/1320)	6,4 % (84/1320)	Ref.		
<i>Procedência</i>					
Fora da área de estudo do PSB	94,4 % (2463/2608)	5,6 % (145/2608)	2,346	1,320 – 4,170	0,003
Dentro da área do estudo do PSB	97,6 % (518/531)	2,4 % (13/531)	Ref.		
<i>Faixa etária</i>					
14 a 18 meses	94,8 % (1159/1222)	5,2 % (63/1222)	1,043	0,752 – 1,446	0,803
9 a 13 meses	95,0 % (1822/1917)	5,0 % (95/1917)	Ref.		
<i>Estatuto vacinal</i>					
Pelo menos uma das vacinas do calendário em falta	94,8 % (2421/2553)	5,2 % (132/2553)	1,174	0,764 – 1,806	0,464
Recebeu todas as vacinas do calendário vacinal	95,6 % (560/586)	4,4 % (26/586)	Ref.		

Qui-quadrado

5.5 Análise do risco de morte em relação à administração das vacinas BCG, VOP, Pentavalente e VAS

Do total de 158 crianças que faleceram, 95,6 % (151) tinham sido vacinadas com a vacina BCG, enquanto 4,4 % (7) não tinham recebido a vacina BCG. No total das crianças vacinadas com a vacina BCG, faleceram 4,9 % (151/3070), enquanto 95,1 % (2919/3070)

sobreviveram. No caso das crianças que não receberam a vacina BCG, 10,1 % (7/69) faleceram e 89,9 % (62/69) sobreviveram. Estatisticamente não se verificou uma associação estatística significativa entre crianças vacinadas ou não com BCG e o desfecho morte ($p= 0,083$) (Tabela 8).

Relativamente à VOP, 55,1 % (87) das crianças tinham sido vacinadas com as três doses da VOP, enquanto 44,9 % (71) dessas crianças não tinham recebido as três doses da vacina VOP. No total das crianças vacinadas com a VOP, faleceram 3,8 % (87/2267), enquanto 96,2 % (2180/2267) dessas crianças sobreviveram. No caso das crianças que não receberam a VOP, 8,1 % (71/872) acabaram por falecer e 91,9 % (801/872) sobreviveram. Estatisticamente existe uma associação estatística significativa entre crianças vacinadas ou não com as três doses da VOP e o desfecho morte ($p= 0,001$). Verificou-se que as crianças não vacinadas com as três doses da VOP apresentaram risco de morte de 2,221; IC95=[1,607; 3,070] em comparação com as crianças que tinham recebido todas as doses da vacina VOP (Tabela 8).

Do total de 158 crianças que faleceram, 79,7 % (126) das crianças tinham sido vacinadas com as três doses da vacina Pentavalente, enquanto 20,3 % (32) dessas crianças não tinham recebido as três doses da vacina Pentavalente. No total das crianças vacinadas com as três doses da vacina Pentavalente, faleceram 4,6 % (126/2744), enquanto 95,4 % (2618/2744) dessas crianças sobreviveram. No caso das crianças que não receberam as três doses da vacina Pentavalente, 8,1 % (32/395) acabaram por falecer e 91,9 % (363/395) sobreviveram. Estatisticamente existe uma associação estatística significativa entre crianças vacinadas ou não com as três doses da VOP e o evento morte ($p= 0,003$). As crianças não vacinadas com as três doses da vacina Pentavalente apresentaram o risco de morte de 1,832; IC95=[1,224; 2,741] em comparação com as crianças que tinham recebido as três doses da vacina Pentavalente, ver (Tabela 8).

Analisando as crianças vacinadas ou não com a VAS, 47,5 % (75) das crianças tinham sido vacinadas com a VAS, enquanto 52,5 % (83) dessas crianças não tinham recebido a VAS. No total das crianças vacinadas com a VAS, faleceram 4,2 % (75/1782), enquanto 95,8 % (1707/1782) dessas crianças sobreviveram. Quanto às crianças não vacinadas com a VAS, 6,1 % (83/1357) acabaram por falecer e 93,9 % (1274/1357) sobreviveram. Estatisticamente existe uma associação significativa entre as crianças vacinadas ou não

com a VAS e o risco de morte, ($p= 0,015$). As crianças não vacinadas com a VAS apresentaram um risco de morte de 1,483; IC95=[1,076; 2,043] em comparação com as crianças que tinham recebido a VAS (Tabela 8).

Tabela 8. Risco de morte de acordo as vacinas BCG; VOP; Pentavalente e VAS.

Categorias da variável	Alta médica	Morte % (n)	RR	IC 95%	p
<i>Efeito da vacina BCG</i>					
Crianças não vacinadas com BCG	89,9 % (62/69)	10,1 % (7/69)	2,183	0,982 – 4,850	0,083*
Crianças vacinadas com BCG	95,1 % (2919/3070)	4,9 % (151/3070)	Referência		
<i>Efeito da vacina VOP</i>					
Crianças não vacinadas com VOP	91,9 % (801/872)	8,1 % (71/872)	2,221	1,607 – 3,070	0,001
Crianças vacinadas com VOP	96,2 % (2180/2267)	3,8 % (87/2267)	Referência		
<i>Efeito da vacina Pentavalente</i>					
Criança faltando pelo menos uma dose da Pentavalente	91,9 % (363/395)	8,1 % (32/395)	1,832	1,224 – 2,741	0,003

Crianças vacinadas com as três doses da vacina Pentavalente	95,4% (2618/2744)	4,6 % (126/2744)	Referência
---	----------------------	---------------------	------------

Efeito da VAS

Crianças não vacinadas com a VAS	93,9 % (1274/1357)	6,1 % (83/1357)	1,483	1,076 – 2,043	0,015
-------------------------------------	-----------------------	--------------------	-------	---------------	-------

Crianças vacinada com a VAS	95,8 % (1707/1782)	4,2 % (75/1782)	Referência
--------------------------------	-----------------------	--------------------	------------

Qui-quadrado

*Teste Exato de Fisher

6. Discussão

Muitos estudos já foram realizados analisando os ENE das vacinas principalmente nas crianças, o que permitiu demonstrar que as vacinas têm ENE. O primeiro grande estudo do gênero foi realizado na Guiné-Bissau e posteriormente tais evidências foram obtidas noutros países (Kristensen, Aaby and Jensen, 2000).

As análises de dados dos estudos observacionais sobre essa questão são particularmente difíceis, mas atualmente existem evidências fortes de ensaios clínicos randomizados e isso apoia a hipótese de que as vacinas têm potentes ENE benéficos (Shann, 2013).

Na Guiné-Bissau, são frequentes as faltas das vacinas no PAV, seja pela fragilidade do sistema de saúde, seja por dificuldades de acesso geográfico ou baixos níveis de literacia sobre os efeitos das vacinas na prevenção de doença grave e/ou morte.

Neste estudo pretendemos responder à questão se o evento morte em crianças entre 9 e 18 meses de idade internadas no serviço de pediatria do HNSM estaria relacionado com a ordem de administração das vacinas de Sarampo e da vacina Pentavalente. De acordo com o PAV da Guiné Bissau, a vacina pentavalente deve ser administrada antes da VAS, às 6, 10 e 14 semanas (primeira, segunda e terceira dose, respetivamente) e a VAS aos 9 meses. Os dados do presente estudo, que incluiu um total de 3139 crianças, mostraram que a maioria das crianças ainda são vacinadas respeitando o calendário vacinal estabelecido, embora um número significativo não o seja de acordo com a sequência das vacinas estabelecidas oficialmente na Guiné-Bissau.

Analisando as características sociodemográficas como o sexo, procedência, faixa etária ou estatuto vacinal não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre estas variáveis e as diferentes sequencias vacinas recebidas pelas crianças, o que nos fez assumir a homogeneidade estatística dos grupos em comparação.

Apesar que na amostra estudada, as crianças que não cumpriam com a sequência de administração da vacina pentavalente e VAS recomendada apresentarem um risco superior de morte durante o internamento hospitalar no HNSM, o resultado não obteve significado estatístico. O mesmo resultado foi observado no estudo (Fisker and Thysen, 2018) e um outro realizado também na Guiné Bissau chegou as mesmas conclusões (Aaby et al., 2007).

Um outro estudo também realizado em Bangladesh, chegou à conclusão que as crianças vacinadas com a vacina Pentavalente juntamente com VAS ou depois desta, tinham 2 vezes mais o risco de morrer do que receber somente VAS como a vacina mais recente (Clipet-Jensen et al., 2020). Os resultados parecem indicar que a alteração na sequência do calendário vacinal infantil pode ser um risco para a saúde e contribuir para a morte em crianças (Google.pt, 2021).

Os resultados deste estudo demonstraram ainda que as crianças que tinham recebido a VAS depois da vacina Pentavalente tinham uma mediana de peso maior em relação às crianças que receberam a VAS antes ou juntamente com a vacina Pentavalente, e isso pode ter influenciado na sobrevivência das crianças, já que o peso da criança é um importante indicador de saúde da criança. O peso pode ter também influenciado no tempo mediano de internamento, já que as crianças que não receberam a sequência vacinal oficialmente estabelecida tinham uma mediana de tempo de internamento maior, o que significa que permaneceram mais tempo internadas em relação às crianças que receberam a VAS depois da Pentavalente.

O sexo mostrou estar associado ao desfecho morte durante o internamento, favorecendo as crianças do sexo masculino onde a probabilidade do evento era menor que nas do sexo feminino. Estes resultados parecem estar de acordo com os reportados por um estudo que demonstrou que a mortalidade podia ser maior no sexo feminino em relação ao masculino depois de receber a vacina Pentavalente (Hanifi et al., 2020).

Uma outra característica que mostrou estar associada ao risco de morte, foi a procedência das crianças. As crianças que residiam nos bairros que não faziam parte da área de estudo do PSB tinham o dobro do risco de morrer em relação às crianças que pertenciam à área de estudo do PSB. Uma possível explicação é o facto de as crianças que vivem dentro da área de estudo do PSB serem beneficiadas continuamente pelo seguimento contínuo dos assistentes do PSB, já que as de fora, são crianças muitas vezes em situações críticas de saúde provenientes do interior do país, que são referenciadas para o HNSM. De qualquer forma, esta hipótese precisa de confirmação através de estudos desenhados especificamente para a estudar, o que permitiria tirar melhores conclusões.

Nas análises complementares feitas para as vacinas recebidas pelas crianças, verificou-se que na amostra em estudo, as crianças que não tinham sido vacinadas com a vacina BCG

tinham duas vezes maior risco de morrer aquando do internamento quando comparadas com as crianças vacinadas com a BCG. Apesar de este risco aumentado não ser estatisticamente significativo, o que se poderá dever à dimensão da amostra, está de acordo com os achados de estudos realizados no Malawi (Aaby et al., 2006) e Guiné-Bissau (Kristensen, Aaby and Jensen, 2000).

Os resultados mostraram que a não vacinação com as três doses da VOP está associada com o maior risco de morte. Alguns estudos mostram que a vacinação completa com a VOP pode ter ENE benéfico para as crianças (Lund et al., 2015).

Na análise das três doses da vacina Pentavalente, os resultados mostraram uma associação entre a vacinação incompleta com Pentavalente e o desfecho morte ($p=0,003$), uma vez que as crianças que faltaram pelo menos uma dose desta vacina tinham maior risco de morrer em comparação com as crianças que completaram as três doses. Embora neste estudo não tenhamos estudado a relação entre morte, sexo e vacina Pentavalente, um estudo de Hanifi e colegas demonstrou que a vacina Pentavalente podia aumentar a mortalidade, e esse efeito poderia ser maior no sexo feminino em relação ao masculino depois de receber a vacina Pentavalente (Hanifi et al., 2020).

Quanto as crianças vacinadas ou não com a VAS, os dados do presente estudo demonstraram uma possível associação entre a ausência da VAS e um maior risco de morte, uma vez que as crianças que não chegaram a receber esta vacina tiveram maior risco de morte em relação as crianças que foram vacinadas com esta vacina. Esta observação pode ser interpretada como um efeito benéfico para as crianças além da infeção pelo sarampo. Estes achados tendem a ser encontrados noutros estudos, como num estudo realizado em países em desenvolvimento sugerem que a VAS pode conferir um efeito benéfico que não está relacionado com a proteção específica contra a doença do sarampo (Aaby et al., 1995).

O presente estudo teve algumas limitações, principalmente ligadas a ausência de alguns dados, já que se trata de um estudo retrospectivo, e por isso não foi possível encontrar alguns dados, e isso fez diminuir o tamanho da nossa amostra. Por outro lado, o desenho do estudo (observacional) pode ter condicionado o próprio valor da evidência que dele resulta o que poderá explicar a não concordância com os resultados reportados em alguns estudos similares.

Uma das vantagens deste estudo é de poder trabalhar com dados bem conhecidos, dados do SVDS do PSB na pediatria do HNSM coletadas rotineiramente e sob supervisão.

7. Conclusão

Tendo em vista os aspetos observados no presente estudo, que analisou a relação das sequências vacinais e o risco de morte durante o internamento das crianças com idades entre os 9 e os 18 meses, parecem existir ENE benéficos para a saúde que resultam da sequência de administração das vacinas Pentavalente e VAS.

O sexo e o local de procedência das crianças estava associado ao desfecho morte durante o internamento, já que as crianças do sexo masculino assim como aquelas provenientes a partir da área de estudo do PSB apresentaram menor risco de morte.

A alteração na sequência vacinal entre Pentavalente e VAS estabelecida no calendário vacinal pode influenciar o risco de morte nas crianças vacinadas. Por outro lado, a não imunização das crianças com as vacinas BCG, VOP, Pentavalente e/ou VAS parece indiciar influências negativas na saúde das crianças.

Embora o incumprimento do calendário vacinal nas crianças seja multifatorial, e muitas vezes não dependa unicamente da falta de iniciativa por parte dos responsáveis das crianças, mas em parte pela própria falha das ações das autoridades de saúde, estes achados podem ser usados para rever a política nacional de vacinação na Guiné-Bissau.

De uma forma geral, os resultados deste estudo coincidiram com as observações de estudos similares mostram que ao não receber a VAS como a última vacina, parece aumentar o risco de morte no internamento hospitalar. Por isso é de realçar a importância de estudos similares com maiores tamanhos da amostra, o que poderia permitir chegar a conclusões mais sólidas.

8. Referências

Aaby, P., Samb, B., Simondon, F., Seck, A.M.C., Knudsen, K. and Whittle, H. (1995). Non-specific beneficial effect of measles immunisation: analysis of mortality studies from developing countries. *BMJ*, 311(7003), pp.481–485. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.311.7003.481>.

Aaby, P., Jensen, H., Gomes, J., Fernandes, M. and Lisse, I.M. (2004). The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: an observational study. *Int J Epidemiol*, [online] pp.374–80. Available at: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15082643> [Accessed 20 Jul. 2023].

Aaby, P., Vessari, H., Nielsen, J., Maleta, K., Benn, C.S., Jensen, H. and Ashorn, P. (2006). Sex Differential Effects of Routine Immunizations and Childhood Survival in Rural Malawi. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 25(8), pp.721–727. doi:<https://doi.org/10.1097/01.inf.0000227829.64686.ae>.

Aaby, P., Biai, S., Veirum, J.E., Sodemann, M., Lisse, I., Garly, M.-L., Ravn, H., Benn, C.S. and Rodrigues, A. (2007). DTP with or after measles vaccination is associated with increased in-hospital mortality in Guinea-Bissau. *Vaccine*, 25(7), pp.1265–1269. doi:10.1016/j.vaccine.2006.10.007.

Aragão, J. (2013). Introdução aos estudos quantitativos utilizados em pesquisas científicas. *Revista Práxis*, [online] 3(6). doi:10.25119/praxis-3-6-566.

Atlas (2021). *Guiné-Bissau Expectativa de vida à nascença, 1960-2021* - *knoema.com*. [online] Knoema. Available at: <https://pt.knoema.com/atlas/Guin%c3%a9-Bissau/topics/Demografia/Faixa-et%c3%a1ria/Expectativa-de-vida-%c3%a0-nascen%c3%a7a> [Accessed 16 Nov. 2022].

Bank, A.D. (2019). *Perspetiva Económica da Guiné-Bissau*. [online] Banco Africano de Desenvolvimento - A construir hoje uma África melhor amanhã. Available at:

<https://www.afdb.org/pt/paises-africa-ocidental-guine-bissau/perspetiva-economica-da-guine-bissau> [Accessed 16 Nov. 2022].

Beaglehole, R., Bonita, R. and Kjellström, T. (2004). Epidemiología Básica. *Revista Española de Salud Pública*, 78(5). doi:10.1590/s1135-57272004000500010.

Biai, S., Rodrigues, A., Nielsen, J., Sodemann, M. and Aaby, P. (2011). Vaccination status and sequence of vaccinations as risk factors for hospitalisation among outpatients in a high mortality country. *Vaccine*, 29(20), pp.3662–3669. doi:10.1016/j.vaccine.2011.03.016.

Bonani, L. de O. and De Souza, G.S. (2021). A importância da vacinação infantil para a erradicação do Sarampo / the importance of the vaccine infant for the eradication of Sarampo. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), pp.9731–9735. doi:10.34119/bjhrv4n3-011.

Caetano, L.P., Oliveira, R.L., Tamba, T., Gomes, P.M., Vaz, F., Monteiro, I. and Malomalo, B. (2020). A COVID-19 EM GUINÉ-BISSAU: conjuntura econômica, social e política do país e a garantia dos direitos sociais. *Simbio-Logias Revista Eletrônica de Educação Filosofia e Nutrição*, 12(16), pp.142–157. doi:10.32905/19833253.2020.12.16p142.

Clipet-Jensen, C., Andersen, A., Jensen, A.K.G., Aaby, P. and Zaman, K. (2020). Out-of-Sequence Vaccinations With Measles Vaccine and Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine: A Reanalysis of Demographic Surveillance Data From Rural Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases*, 72(8), pp.1429–1436. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa291>.

Fisker, A.B. and Thysen, S.M. (2018). Non-live pentavalent vaccines after live measles vaccine may increase mortality. *Vaccine*, 36(41), pp.6039–6042. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.083>.

Fronteira, I. (2022). Efeitos não específicos das vacinas: revisão rápida dos estudos realizados nos países africanos de língua oficial portuguesa. *Anais do Instituto de Higiene e Medicina Tropical*, [online] 21, pp.48–65. doi:<https://doi.org/10.25761/anaisihmt.429>.

Google.pt. (2018). [online] Available at: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjCntrv4NP8AhXMTaQEHWmzAUUQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.aneme.pt%2Fsite%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F07%2FESTUDO_guineBissau-1.pdf&usg=AOvVaw1b9oFBnZpeKKQDgygUycUJ [Accessed 19 Jan. 2023].

Google.pt. (2021). Available at: <https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwip3cb-rK-BAxWva6QEHbqUBG8QFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.unicef.org%2Freports%2Fcountry-regional-divisional-annual-reports-2021%2FGuinea-Bissau&usg=AOvVaw1ZgWE63bE0Dt13hYsUoWXq&opi=89978449> [Accessed 16 Sep. 2023].

Guerreiro, C.S., Hartz, Z., Ferrinho, P. and Havik, P.J. (2019). 25 Anos de Política Nacional de Saúde na República da Guiné-Bissau: Memórias do seu Planeamento Estratégico em Saúde. *Cadernos de Estudos Africanos*, (38), pp.239–264. doi:10.4000/cea.4619.

Guiné-Bissau Ministério da Economia e Finanças Direcção-Geral do Plano Instituto Nacional de Estatística Monitorização da Situação da Criança e da Mulher Inquérito aos Indicadores Múltiplos. (2018). Available at: <https://washdata.org/sites/default/files/2022-02/Guinea%20Bissau%202018-19%20MICS-po.pdf> [Accessed 7 Mar. 2023].

Hanifi, S.M.A., Biering-Sørensen, S., Jensen, A.K.G., Aaby, P. and Bhuiya, A. (2020). Penta is associated with an increased female-male mortality ratio: cohort study from Bangladesh. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(1), pp.197–204. doi:<https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1763084>.

Hart, A. (2001). Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important. *BMJ*, [online] 323(7309), pp.391–393. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.323.7309.391>.

IMF. (n.d.). *Guinea-Bissau: Request for a Nine-Month Staff Monitored Program-Press Release; and Staff Report*. [online] Available at: <https://www.imf.org/en/Publications/CR/Issues/2021/07/30/Guinea-Bissau-Request-for-a-Nine-Month-Staff-Monitored-Program-Press-Release-and-Staff-463111> [Accessed 29 Nov. 2022].

Kristensen, I., Aaby, P. and Jensen, H. (2000). Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ (Clinical research ed.)*, [online] 321(7274), pp.1435–8. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1435>.

Lund, N., Andersen, A., Hansen, A.S.K., Jepsen, F.S., Barbosa, A., Biering-Sørensen, S., Rodrigues, A., Ravn, H., Aaby, P. and Benn, C.S. (2015). The Effect of Oral Polio Vaccine at Birth on Infant Mortality: A Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, [online] 61(10), pp.1504–1511. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/civ617>.

Mané, N. (2021). Ensino de História em Guiné-Bissau: colisões entre eurocentrismo e realidades históricas do país. *repositorio.unilab.edu.br*. [online] Available at: <https://repositorio.unilab.edu.br/jspui/handle/123456789/2340?mode=full> [Accessed 17 Jan. 2023].

Martín Andrés, A. (2008). Comments on ‘Chi-squared and Fisher–Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations’ by I. Campbell, *Statistics in Medicine* 2007;26:3661–3675. DOI: 10.1002/sim.2832. *Statistics in Medicine*, 27(10), pp.1791–1795. doi:<https://doi.org/10.1002/sim.3169>.

Meeting of Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 18-19 June 2008. (n.d.). Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241188/WER8332_287-292.PDF [Accessed 10 Mar. 2023].

Roth, A., Garly, M.L., Jensen, H., Nielsen, J. and Aaby, P. (2006). Bacillus Calmette-Guérin vaccination and infant mortality. *Expert Review of Vaccines*, 5(2), pp.277–293. doi:<https://doi.org/10.1586/14760584.5.2.277>.

Shann, F. (2004). Heterologous Immunity and the Nonspecific Effects of Vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 23(6), pp.555–558. doi:10.1097/01.inf.0000130155.42392.04.

Shann, F. (2013). Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children. *Clinical therapeutics*, [online] 35(2), pp.109–14. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.01.007>.

UNICEF DATA. (n.d.). *Guinea-Bissau (GNB) - Demographics, Health & Infant Mortality*. [online] Available at: <https://data.unicef.org/country/gnb/>. [Accessed 16 Nov. 2022].

Unicef.org. (2018). *Estudo sobre comportamento no âmbito da vacinação*. [online] Available at: <https://www.unicef.org/guineabissau/pt/relatorios/estudo-sobre-comportamento-no-%C3%A2mbito-da-vacina%C3%A7%C3%A3o> [Accessed 23 Jan. 2023].

Wagner, M.B. and Callegari-Jacques, S.M. (1998). Medidas de associação em estudos epidemiológicos : risco relativo e odds ratio. *www.lume.ufrgs.br*. [online] Available at: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/54354> [Accessed 28 Jun. 2023].

Yanick, A., Leal, C. and Silva (2019). *UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL ESPECIALIZAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA*. [online] Available at: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/202667/001108271.pdf?sequence=1> [Accessed 16 Nov. 2022].

Anexos

Anexo 1. Parecer do Comité Nacional de Ética na saúde



REPÚBLICA DA
GUINÉ-BISSAU
Ministério da Saúde Pública



GUINÉ-BISSAU
CNEPS
Comité Nacional de Ética em Pesquisa na Saúde



INASA
Instituto Nacional de Saúde Pública

Comité Nacional de Ética em Pesquisa na Saúde

Nº Ref.ª 027/CNES/INASA/2023

Bissau, 03 de Julho de 2023

Ao
Sr. Justiniano Sebastião Dunga Martins,
Projeto Saúde Bandim;
Endereço: Hospital Nacional Simão Mendes.
Avenida, Pansau Na Isna, Bissau, Guiné-Bissau;
E-mail: hns1690@gmail.com,
TM: (+245) 956 802 727
BISSAU, GUINÉ-BISSAU

ASSUNTO: Aprovação do Protocolo de Pesquisa

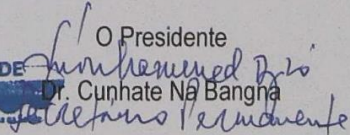
Com os melhores cumprimentos.

O Comité Nacional de Ética em Pesquisa na Saúde (CNEPS) reunido na sua segunda sessão ordinária no dia 30 de junho de 2023 analisou um protocolo do estudo sob o título "**Relação entre a ordem de administração das vacinas Pentavalente e vacina de Sarampo e o risco de mortalidade das crianças entre 9 e 18 meses de idade internadas no serviço de pediatria do Hospital Nacional Simão Mendes em Bissau, Guiné-Bissau, de Janeiro de 2016 a Dezembro de 2021**", que lhe foi submetido para apreciação e deliberação.

Após uma sucinta e minuciosa análise, o coletivo entendeu que o protocolo cumpre na integralidade todos os parâmetros exigidos pelo CNEPS, para o efeito, decidiu-se em consenso por sua aprovação.

Ainda assim, o coletivo adverte ao responsável do estudo que espera receber as informações preliminares (seguimento na base de relatórios) sobre o evoluir da implementação do protocolo de pesquisa ora validado.

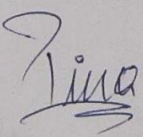
Aceite os protestos da nossa elevada consideração.

O Presidente

Dr. Cunhate Na Bangha



GUINÉ-BISSAU
CNEPS
Comité Nacional de Ética em Pesquisa na Saúde

Instituto Nacional de Saúde Pública • Avenida Combatente da Liberdade de Pátria, Hospital "3 de Agosto" • Apartado: 861 Bissau, 1004 Bissau
Cedex • Administração TM: (+245) 955 515 150 • TM: (+245) 966 938 511/955 904 960.
E-mail: nshanna.kulh2000@gmail.com & nshanna.kulh2000@gmail.com



Anexo 2. Autorização do Hospital Nacional Simão Mendes



República da Guiné-Bissau
Ministério da Saúde Pública

HNSM

Hospital Nacional Simão Mendes
Departamento de Ensino, Estudos
Epidemiológicos e Investigação Científica

Bissau, 15 de maio de 2023

Visto

Diretor Clínico
Dr. Waldif Wadany Jato

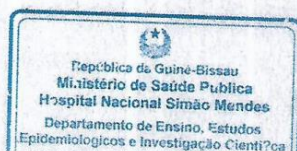
CARTA DE AUTORIZAÇÃO

O Departamento de Ensino, Estudos Epidemiológicos e Investigação Científica (DEEPIC), declara para os devidos efeitos que o HNSM tem condições para o desenvolvimento do projeto e apoia fortemente a sua realização. O DEEPIC está ciente da proposta metodológica do projeto intitulado **“Relação entre a ordem da administração das vacinas pentavalente e vacina de sarampo e o risco da mortalidade das crianças entre 9 a 18 meses de idade internadas no serviço de pediatria do HNSM em Bissau, GB- janeiro 2016 a dezembro de 2021”**. Coordenado pelo Dr. Justiniano Sebastião Dunga Martins e colaboradores, porém autoriza a sua execução somente com a anuência do comité de ética em pesquisa com seres humanos do país.

Sem mais assunto.

Bubacar Embaló, PhD

Departamento de Ensino,
Estudos Epidemiológicos e Investigação Científica



Hospital Nacional Simão Mendes, Morada Av. Pensão Nacional, CP 468 Bissau