

EVENTOS ADVERSOS NA VACINAÇÃO EM CRIANÇAS, ESCOLARES E ADOLESCENTES: REVISÃO DA LITERATURA

ACHKAR, Terezinha do Carmo da Silva¹
ALMEIDA, Maristela Raquel²
SILVA, Ligiane de Lourdes³
MARASCHIN, Maristela Salet⁴
ROSS, Claudia⁵

RESUMO

A busca pela qualidade dos programas de vacinação deve levar em consideração a incidência de eventos adversos pós-vacinais (EAPV) bem como a abordagem adequada dos mesmos. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura nacional referente aos eventos adversos na vacinação em crianças, escolares e adolescentes. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, retrospectiva, de natureza descritiva, com abordagem quantitativa enfatizando a produção científica acerca da temática indexados nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, na íntegra, e localizados via on line no período de 2007 a 2013. Após a seleção os dados foram coletados por meio de instrumento adaptado. Foram selecionados 12 artigos para a análise conforme critérios de inclusão. Os resultados foram apresentados por meio de quadro sinóptico. A partir da busca foi possível verificar a inexistência de estudos que descrevam os eventos de algumas vacinas como poliomielite (VIP; VOP), pentavalente, pneumococo 10, 13 e 23 valente, meningococo C, tetraviral, rotavírus humano (VORH), hepatite B (HB), vacina quadrivalente contra papilomavírus humano (HPV 6,11,16,18). No entanto, esta revisão destaca as principais vacinas que fazem parte do calendário básico que tem seus eventos adversos pós-vacinais bem documentados, colaborando com a prática clínica. Verifica-se que ainda é necessário aperfeiçoar a compreensão da causalidade e da patogenia dos EAPV incluindo, sobretudo a biologia, imunobiologia e imunopatologia das doenças imunopreveníveis com atenção especial à análise do impacto de médio e longo prazo de diferentes estratégias de vacinação, bem como do seu desempenho em termos de risco e benefício.

PALAVRAS-CHAVE: Vacinação. Imunização. Reações Adversas. Eventos Adversos.

ADVERSE EVENTS IN IMMUNISATION IN CHILDREN, SCHOOL CHILDREN AND TEENS: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The search for quality of vaccination programs should take into account the incidence of *Adverse Events Following Immunisation (AEFI)* and the appropriate approach to them. The aim of this study was to review the national literature concerning the *Adverse Events Following Immunisation* on children, adolescents and school children. This is a bibliographic, retrospective research, descriptive in nature, with a quantitative approach emphasizing the scientific literature about the theme indexed in the databases of the Virtual Health Library, in its entirety, and located online in the period from 2007 to 2013. After selecting the data were collected using an adapted instrument. 12 articles were selected for analysis as inclusion criteria. The results were presented via synoptic table. From the search it was possible to verify the absence of studies that describe the events of some vaccines such as polio (IPV, OPV), pentavalent, pneumococcus, 10, 13 and 23-valent, meningococcus C, tetraviral, human rotavirus (VORH), hepatitis B (HB), a quadrivalent vaccine against human papillomavirus (HPV 6,11,16,18). However, this review highlights the major vaccines that are part of the basic calendar that has its adverse events after immunisation well documented, collaborating with clinical practice. It appears that it is still necessary to improve the understanding of causality and pathogenesis of AEFI including, especially biology, immunobiology and immunopathology of vaccine-preventable diseases with special attention to analyzing the impact of medium and long term of different immunization strategies, as well as its performance in terms of risk and benefit.

KEYWORDS: Immunization. Adverse Reactions. Adverse Events.

1 INTRODUÇÃO

A erradicação de algumas doenças tem mostrado o sucesso do Programa Nacional de Imunizações (PNI) por meio de medidas para a redução e controle das infecções. No entanto, tais resultados só foram possíveis graças à utilização de vacinas de qualidade adequada e o alcance de coberturas vacinais abrangentes (BRASIL, 2008a).

O fato de se imunizar mais justifica o aparecimento de eventos adversos graves e raros e, assim como as vacinas não são 100% eficazes, também não são 100% seguras. Dentro deste contexto, a busca pela qualidade dos programas de imunizações deve levar em consideração a incidência de eventos adversos pós-vacinais bem como a abordagem adequada dos mesmos (BRASIL, 2008a).

Nem sempre os eventos adversos atribuídos às vacinações são conseqüências dos eventos pós vacinação. Muitas vezes, os eventos são doenças intercorrentes que ocorrem em associação temporal com a vacinação. Assim, o aumento da frequência ou intensidade habitual dos eventos adversos devem ser investigados (ARAÚJO, 2007).

Segundo o Ministério da Saúde (MS) (BRASIL, 2008a) eventos adversos pós-vacinação (EAPV) podem ser esperados, tendo em vista a natureza e as características do imunobiológico, bem como o conhecimento já disponível pela experiência acumulada, ou inesperados.

¹ Mestre em Psicologia da Saúde e Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz, 85800-000 Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: terezinhaachkar@hotmail.com

² Mestre em Toxicologia e Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz, 85800-000 Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: maristelaraquel@gmail.com

³ Mestre em Patologia Experimental, Docente do Curso de Graduação em Farmácia da Unioeste, Campus Cascavel/PR, 85800-000 Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: ligiane@gmail.com

⁴ Mestre em Enfermagem, Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Unioeste, Campus Cascavel/PR, 85800-000 Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: maraschin@certto.com.br

Cabe salientar que os eventos esperados podem ser divididos em leves (febre, dor e edema local) e graves (convulsões febris, episódio hipertônico-hiporresponsivo, choque anafilático, entre outros). Já os eventos inesperados são aqueles não identificados anteriormente em vacinas de uso corrente (invaginação intestinal) ou em vacinas de uso mais antigo (visceralização e falência de múltiplos órgãos), bem como, problemas relacionados à qualidade do produto (reações febris e sintomatologia semelhante à septicemia) (BRASIL, 2008a).

Ainda de acordo com o MS (BRASIL, 2008a) vacinas do tipo viva viral tem imunogenicidade ótima, proporcionando imunidade duradoura, com única dose, porém possuem potencial de levar a eventos adversos graves em pacientes imunossuprimidos. As vacinas não-vivas podem ser imunógenas também potentes, mas a repetição excessiva do número de doses pode causar eventos relacionados à hiperimunidade.

Os EAPV são divididos em dois grupos: aqueles oriundos de depressão imunológica que podem acontecer em pacientes com imunodeficiência primária, ou seja, congênita, que é rara, e secundária, decorrente de doenças ou tratamentos que comprometem a imunidade, como leucemia, linfoma, entre outras. O uso de vacinas vivas ou vivas atenuadas nestas situações aumenta o risco de complicações (sarampo, caxumba, poliomielite, tuberculose, rubéola, entre outras). Para as vacinas não-vivas, o aumento do risco de complicações ocorre pela resposta imunológica inadequada, podendo o receptor da vacina continuar suscetível as doenças contra as quais se vacinou (difteria, tétano, coqueluche, entre outras). Assim, as deficiências imunológicas podem causar riscos insignificantes ou importantes após a aplicação de vacinas vivas ou vivas atenuadas (ARAÚJO, 2007; BRASIL, 2008a).

O segundo grupo de EAPV refere-se aos eventos por reações de hipersensibilidade classificadas em: reações de tipo I: anafiláticas, mediadas por IgE (imunoglobulina da classe E), mais frequentes em indivíduos alérgicos. Podem ocorrer após qualquer vacina ou soro, especialmente as de origem não-humana (equina); reações de tipo II: ligadas à formação de anticorpos que se fixam a células do organismo, levando à sua destruição por ação do complemento e por linfócitos que se fixam aos anticorpos provocando destruição celular. Podem ocorrer após certas vacinas virais vivas ou após vacina antirábica preparada em tecido nervoso; reações de tipo III: provocadas pela formação de complexos imunes, que levam à reação local como vasculite e necrose tecidual no sítio da aplicação ou generalizada. Podem ocorrer após número excessivo de doses de vacinas contra difteria e tétano; e reações de tipo IV: refere-se a hipersensibilidade tardia, que envolve a imunidade celular, com linfócitos T citotóxicos direcionados contra células do próprio corpo. Podem desencadear reações cutâneas ocasionadas pela neomicina e timerosal, componentes de várias vacinas (BRASIL, 2008a).

Vale a pena, ressaltar que algumas peculiaridades das vacinas vivas, viva atenuadas e não-vivas. A primeira e a segunda, apresentam imunogenicidade ótima, porque geralmente provocam imunidade duradoura, às vezes por toda vida, somente com uma única dose. No entanto, possuem potencial de causar eventos adversos graves quando são administradas às pessoas com deficiência imunológica severa. As vacinas não-vivas podem ter imunogenicidade potentes, porém, exigem a necessidade de repetição de doses, no entanto, a repetição exacerbada do número de doses pode provocar eventos adversos ligados à hiperimunidade (BRASIL, 2008a).

Já para a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2012) as reações adversas podem ser classificadas em reação adversa relacionada à vacina, à qualidade da vacina, a com um erro de imunização, com a ansiedade pela imunização, e evento coincidente.

EAPV é considerado qualquer ocorrência clínica indesejável em paciente que tenha recebido algum imunobiológico. No entanto, um evento que está temporalmente associado ao uso da vacina, nem sempre tem relação causal com ela. A grande maioria dos eventos são locais e sistêmicos leves, por isso as ações de vigilância são voltadas para os eventos moderados e graves. Em raríssimas situações, o óbito pode ser em decorrência da vacinação. O objetivo da vigilância epidemiológica de óbitos é primordialmente afastar causas coincidentes indevidamente atribuídas às vacinas (BRASIL, 2008a).

Neste contexto, a busca pela qualidade dos programas de imunizações deve levar em consideração a incidência de eventos adversos pós-vacinais e que estes sejam apreciados numa perspectiva adequada. Portanto, este estudo tem por objetivo realizar uma revisão da literatura nacional referente a artigos que tratam da temática eventos adversos na vacinação em crianças, escolares e adolescentes.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, retrospectiva, de natureza descritiva, com abordagem quantitativa enfatizando a produção científica acerca da temática em questão (GIL, 2002).

A população deste estudo constou de artigos científicos indexados nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), na íntegra, e localizados via *on line*, no período de 2007 a 2013.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: 1- Artigos científicos que aborde a temática de eventos adversos em vacinação de crianças, escolares e adolescentes; 2 - Artigo científico indexado na BVS por meio dos bancos de dados LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), SCIELO (*Scientific Eletronic Library online*), MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on Line*); 3 –Artigo científico publicado em periódicos nacionais e bibliotecas online que tratem da temática em estudo nos últimos sete anos; 4 - Artigo científico publicado

em português no formato texto completo; 5- Artigo científico localizado por via online. Foram excluídos os artigos que não cumpriram os requisitos de inclusão.

Para a pesquisa utilizou-se o cruzamento das palavras-chave: vacinação e eventos adversos; vacinação e reações adversas; imunização e eventos adversos; imunização e reações adversas, bem como as vacinas: vacina tríplice viral; vacina contra rubéola; vacina contra sarampo; vacina contra caxumba; tetra viral, vacina contra varicela; vacina contra BCG; febre amarela (FA); vacina oral contra poliomielite; vacina inativada contra poliomielite; vacina oral contra rotavírus humano; vacina tetravalente; vacina contra a difteria; vacina contra o tétano, vacina contra pertussis; vacina contra hepatite B; vacina pentavalente; vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b; vacina contra pneumococo 7 valente; vacina contra meningococo; dupla adulta.

A coleta de dados dos artigos científicos foi realizada por meio de instrumento adaptado e validado por outros pesquisadores contemplando os seguintes itens: identificação do artigo original e dos autores; fonte de localização; objetivos, materiais e métodos; resultados e discussão; conclusões e recomendações (URSI; GALVÃO, 2006).

Foi realizada a análise de conteúdo dos artigos com o auxílio do instrumento de coleta de dados. Em seguida, foram descritos os resultados por meio de quadro sinóptico com a síntese dos artigos publicados e incluídos na pesquisa, contemplando os seguintes aspectos: título do artigo, autores, tipo de publicação, objetivos, métodos, resultados, conclusões e recomendações (URSI; GALVÃO, 2006). A apresentação dos resultados e a discussão foi realizada de forma descritiva.

3 RESULTADOS

Foram identificados, nas fontes pesquisadas, 670 artigos, sendo selecionados 12 estudos que contemplam a temática de eventos adversos em imunização de crianças, escolares e adolescentes. A distribuição dos artigos de acordo com o ano de publicação mostrou que quatro destes foram publicados no ano de 2007, seguidos por três publicações em 2011, e dois nos anos de 2009 e 2010. O maior número de publicações ocorreu em 2007, podendo ser decorrente do interesse em se compreender as peculiaridades dos eventos adversos para melhoria da assistência em reações pós-vacinais.

De acordo com a distribuição dos artigos por periódicos de publicação observou-se que o maior número de publicações ocorreu no Jornal de Pediatria, na Revista de Saúde Pública e na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical com dois artigos e apenas uma produção nas revistas: Pediatria (São Paulo), Jornal Brasileiro de Pneumologia, HU Revista, Ciência & Saúde Coletiva, Revista Brasileira de Enfermagem, Epidemiologia e Serviços de Saúde. No quadro sinóptico 1 é realizada uma síntese dos artigos que contemplam a temática eventos adversos em imunização de crianças, escolares e adolescentes.

Quadro1 – Descrição dos artigos incluídos na revisão bibliográfica segundo título do artigo, nome dos autores, revista e ano de publicação, objetivos, metodologia, resultados, conclusões e ou considerações dos estudos.

Título do Artigo	Nome dos Autores	Revista e Ano de Publicação	Objetivos do Estudo	Metodologia Utilizada	Resultados	Conclusões e ou considerações
1. Avaliação dos efeitos inerentes à administração intramuscular de vacina nas regiões deltoide e vasto lateral em crianças	FELIPE, A. O. B. et al.	Pediatria (São Paulo) 2011	Detectar os efeitos locais à administração de vacina intramuscular nos músculos deltoide e vasto lateral e descrever a associação entre o aparecimento dos efeitos e a técnica de administração realizada	O estudo descritivo, observacional e quantitativo	Os efeitos locais, após 72 horas na presença de técnica padronizada, são predominantes na região do deltoide, apesar de não serem estaticamente significantes, enquanto que com a técnica não padronizada na região do vasto lateral, hematoma, alteração da mobilidade e nódulo. Edema na região do deltoide	Concluiu-se que em ambas as regiões os eventos pós-vacinação estão presentes, porém são maiores quando a técnica difere da padronizada na literatura
2.Eventos cardiorrespiratórios adversos após vacinação primária de recém-nascidos de muito baixo peso	MEINUS, C. et al.	Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro) 2012	Examinar a relação entre vacinação primária de recém-nascidos pré-termo e razões de prevalência de fatores associados a eventos cardiorrespiratórios indesejados	Estudo retrospectivo	Recém-nascidos com eventos maiores tiveram idade gestacional menor e incidência alta de displasia broncopulmonar. Em recém-nascidos de muito baixo peso com eventos maiores, tiveram dessaturação de O ₂ maior antes da vacinação, necessitando tratamento com metilxantina para síndrome de apneia e bradicardia que os recém-nascidos sem eventos maiores	Eventos cardiorrespiratórios maiores ocorreram em mais de 1/3 de todos os recém-nascidos de muito baixo peso após a vacinação. A vacinação primária de recém-nascidos de muito baixo peso deve ser realizada sob monitoramento contínuo de parâmetros vitais.
3.Osteíte por BCG	YAMADA, A. F. et al.	Jornal Brasileiro de Pneumologia 2009	Relatar o caso de um menino de 1 ano e 9 meses que apresentou lesão	Estudo de caso qualitativo	Após o início do tratamento antituberculose, os sintomas desapareceram e o paciente apresentou	Os autores descrevem esta entidade incomum na prática pediátrica e alertam para possíveis

			osteolítica na região proximal do úmero direito		melhora radiológica	complicações da vacina BCG
4.Eventos adversos pós-vacinais no município de Campo Grande (MS, Brasil)	PIACENTI-NI, S.; CONTRE-RAMORENO, L.	Ciência & Saúde Coletiva 2011	Conhecer as principais ocorrências de reações adversas com vacinas no município de Campo Grande (MS)	Pesquisa epidemiológica, exploratória, descritiva de abordagem quantitativa	A vacina isolada que mostrou reação adversa foi a tetravalente (19,5%). 63,4% das reações ocorreram nas primeiras 24 horas após a administração. Os eventos notificados foram dor, rubor, calor (22,4%), enduração (18,4%); 75,6% dos casos foi adotada a conduta de manter o esquema vacinal.	Sugere-se a necessidade de capacitação dos recursos humanos sobre a importância de se notificarem os eventos adversos pós-vacinais, contribuindo para o aperfeiçoamento constante de nossos imunobiológicos
5.Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina	ARAÚJO, T. M. E.; CARVALHO, P. M. G.; VIEIRA, R. D. F.	Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília 2007	Estudo trata do perfil dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina em 2006	Inquérito epidemiológico	As vacinas que mais produziram eventos adversos foram a tetravalente, BCG e DPT. Os eventos mais frequentes: febre, episódio hipotônico hiporresponsivo, irritabilidade e manifestações locais moderadas. Os menores de ano são os mais acometidos pelos eventos	Conclui-se que a ação de vacinação ainda continua requerendo capacitação constante dos profissionais da área. Sugere-se aprofundar o conhecimento com relação ao manejo, diagnóstico, investigação e tratamento
6.Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos (EHH) associados à vacina combinada DTP/Hib usada no Programa Nacional de Imunizações	MARTINS, R. M. et al.	Jornal de Pediatria-RJ 2007	Avaliar a segurança da vacina combinada de difteria-tétano-coqueluche de células inteiras e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b usada no PNI, e a incidência de EHH	Estudo de coorte	A incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos foi de 1:1.744 doses (casos confirmados) e de 1:1.495 doses (casos confirmados mais casos suspeitos). A taxa de incidência de Convulsões foi de 1:5.231 doses	A vacina contra difteria, tétano, coqueluche de células inteiras e <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b em estudo pode ser usada com segurança no PNI, de acordo com as precauções e contraindicações correntes
7.Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores	FREITAS, F. R. M. et al.	Revista Saúde Pública 2007	Avaliar os eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano (EAPV-	Estudo transversal com componente descritivo e	Identificaram-se 10.059 EAPV-DPT relativos a 6.266 crianças, 29,5% foram internadas, 68,2% houve contraindicação das doses	A vigilância passiva de EAPV mostrou-se útil no monitoramento da segurança da vacina DPT, mostrou as características e

associados à sua gravidade			DPT) e os fatores associados à sua gravidade	analítico	subsequentes de DPT. 75% dos eventos ocorreram nas primeiras seis horas após a aplicação da vacina	a magnitude dos eventos
8.Vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT e preditores de gravidade Estado de São Paulo, 1984-2001	FREITAS, F. R. M.; WALD-MAN, E. A.	Epidemiologia e Serviços de Saúde 2007	Descrever as principais características dos eventos adversos associados à vacina tríplice bacteriana (DPT), notificados no Estado de São Paulo entre 1984 e 2001	Estudo descritivo de corte transversal	Identificaram-se 6.266 casos de EAPV-DPT, dos quais 29,5% foram internados, 68,2% contraindicação das doses subsequentes e 97,4% evoluíram para a cura sem sequelas. Não se confirmaram óbitos associados à vacina DPT. EAPV-DPT comum: febre abaixo de 39,5 °C; episódio hipotônico-hiporresponsivo; reação local e convulsão	O SVEAPV-DPT é capaz de detectar e investigar excessos de notificação de EAPV-DPT em relação ao esperado e subsidiar a atualização periódica de normas referentes à segurança do uso de vacinas no Brasil.
9.Anafilaxia associada à vacina contra sarampo, caxumba e rubéola	NOVADZ-KI, I. M.; ROSARIO FILHO, N.	Revista Saúde Pública, 2010	Descrever os casos e as causas de anafilaxia associada à vacina contra sarampo, caxumba e rubéola	Estudo caso controle	A resposta vacinal foi adequada, a dosagem de IgE específica e os testes cutâneos mostraram que os alérgenos potenciais constituintes da vacina e a atopia não foram relacionados às reações anafiláticas	Os testes cutâneos com a vacina e o dextrano foram positivos somente nos casos, sugerindo sensibilização por algum componente residual da vacina e possível reação cruzada com o dextrano
10.Invaginação intestinal pós-vacinação H1N1: relato de caso	SCHLAU-CHER, S. H. et al.	HU Revista 2010	Relatar de um caso de intussuscepção intestinal desenvolvida após o uso da vacina contra o Vírus Influenza A, subtipo H1N1	Estudo de caso qualitativo	Não foi encontrada nenhuma causa específica para a Invaginação (idiopática), com a presença de adenomegalia diagnosticada no exame anátomo-patológico do paciente provavelmente justificada no uso da vacina H1N1	Um possível efeito colateral associado à vacina e importante por acontecer num momento contemporâneo às pesquisas sobre o vírus H1N1 e sobre a própria vacinação

<p>11. Super-dosagem da vacina 17DD contra febre amarela, em uma região do sul do Brasil</p>	<p>CARNEIRO, M. et al.</p>	<p>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2011</p>	<p>Descrever os eventos adversos das pessoas que receberam uma superdosagem equivocada de vacina contra febre amarela</p>	<p>Acompanhamento clínico prospectivo</p>	<p>Durante os 45 dias de acompanhamento clínico, em apenas 1 (2,1%) caso, dos 49, houve a manifestação de um possível viscerotropismo agudo leve, como evento adverso pós-vacinal.</p>	<p>O uso de superdosagem de vacina anti-amarela resultou em quase inexistência de eventos adversos às pessoas vacinadas</p>
<p>12. Vacinação contra febre amarela (FA) em pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossuppressores</p>	<p>MOTA, L. M. H. et al.</p>	<p>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2009</p>	<p>Relatar uma série de casos de pacientes reumatológicos, usuários de imunossuppressores, vacinados contra a doença</p>	<p>Estudo Retrospectivo</p>	<p>Dos 70 pacientes avaliados com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossuppressores, 16 (22,8%) deles relataram manifestações leves de exantema, cefaleia, mialgia, elevação transitória de enzimas hepáticas e dos oito pacientes em uso de terapia biológica, apenas um relatou exantema.</p>	<p>Entre pacientes em uso de imunossuppressores, reações adversas não foram mais frequentes do que em imunocompetentes.</p>

4 DISCUSSÃO

No artigo 1, Felipe et al. (2011) avaliaram os efeitos relacionados a via de administração intramuscular da vacina tríplice bacteriana nas regiões deltoide e vasto lateral da coxa em crianças. Houve predominância estatística de eventos adversos quando utilizada a técnica na região do vasto lateral da coxa, com presença de hematoma, alteração da mobilidade e nódulo. Já na região do deltoide, a reação estatisticamente significativa foi o edema.

Segundo Ballalai (2013) para se ter uma vacina eficaz e segura é necessário realizar a aplicação da mesma de forma cuidadosa para não induzir eventos adversos. Sabe-se que a ocorrência de alguns eventos adversos podem ser eventos esperados, decorrentes da natureza e das características dos imunobiológicos, ou ainda eventos inesperados.

Entre os eventos esperados, destacam-se febre, dor e edema local, ou eventos mais graves, como convulsões febris, episódio-hipotônico-hiporresponsivo, choque anafilático, entre outros. Já os eventos inesperados são aqueles não identificados anteriormente no uso de imunobiológicos recentes ou mais antigos e aqueles decorrentes de problemas ligados à qualidade do produto (BRASIL, 2008a).

Para o MS (BRASIL, 2008a) a ocorrência da maioria das reações de hipersensibilidade está relacionada aos fatores individuais de suscetibilidade, que torna o indivíduo predisposto à sua ocorrência. As vacinas, como quaisquer outros produtos farmacêuticos, não estão isentas de risco.

De acordo com Meinus et al. (2012) no artigo 2 que trata de eventos adversos cardiorrespiratórios após vacinação primária em recém-nascidos de muito baixo peso (RNBP), observou-se como eventos maiores, apneia, bradicardia, dessaturação de SpO₂, e como eventos menores, instabilidade de temperatura, comportamento inapropriado e reações locais.

Para o Comitê Consultivo de Práticas de Imunização (ACIP) dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2011) recomenda-se a imunização de pré-termos aos dois meses de idade cronológica com vacina contra difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae*, poliomielite, hepatite B e a vacina pneumocócica. Recém-nascidos de muito baixo peso (peso ao nascer < 1.500 g) são pacientes particularmente vulneráveis ao desenvolvimento de reações adversas graves. Sendo assim, a vacinação primária de recém-nascidos de muito baixo peso deve ser realizada sob monitoramento contínuo de parâmetros vitais.

Neste contexto, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm, 2013/2014) não determina acerca da idade cronológica de início da vacinação em prematuros, porém preconiza a realização desta de acordo com a particularidade de cada tipo de imunização. Em relação a BCG apesar da eventual diminuição da resposta imune ou ocorrência de eventos adversos em menores de 1.500 g a 2.000 g, sugere-se por precaução aguardar o peso de 2.000 g para vacinar. Para a vacina contra a hepatite B em recém-nascidos com idade gestacional inferior a 33 semanas e/ou com menos de 2.000 g utiliza-se o esquema 0-1-2-6 meses. O uso da vacina contra a poliomielite está contra indicado enquanto o recém-nascido estiver internado. No caso da vacina contra difteria, tétano, coqueluche a utilização de vacinas acelulares reduz o risco de apneias, crises de cianose e episódios convulsivos após a sua aplicação.

Corroborando com essa recomendação, Amato Neto et al. (2011), também afirma que a vacina contra coqueluche acelular está diretamente associada a diminuição de episódios de apneia em recém-nascido pré-termo.

No artigo 3 Yamada et al. (2009), relatam que a osteíte causada por vacinação com BCG é uma complicação rara, subestimada e de difícil diagnóstico. Deve ser considerada em crianças pequenas com vacinação prévia com BCG, sem contato com tuberculose e com achados clínicos compatíveis com osteomielite, porém sem resposta à antibioticoterapia.

Essa patologia é caracterizada por lesões resultantes de disseminação que podem ser localizadas (em pele, osteoarticulares, em linfonodos, em um único órgão), ou por lesões generalizadas, comprometendo mais de um órgão (BRASIL, 2008a).

Para Amato Neto et al. (2011), a doença osteoarticular é rara e geralmente ocorre em imunocompetentes com aparecimento cerca de seis a 36 meses após a vacinação.

No artigo 4 de Piacentini e Contrera-Moreno (2011), verificou-se que as vacinas que mais causaram EAPV conforme notificação foram: dupla adulto (DT) 26,8% (11/41), seguida da tetravalente 19,5% (8/41) e DTP 14,6% (6/41). A maioria das manifestações ocorreu nas primeiras 24 horas com 63,4% (26/41), sendo as reações locais de dor, rubor, calor as mais observadas. Constatou-se que das 41 fichas de Notificação de EAPV, 22 (53,6%) pertenciam a pacientes com idade entre 0 a 10 anos e 26 (63,4%) em pacientes do sexo feminino. Em crianças menores de um ano, observou-se uma frequência de EAPV de 31,7% (13/41).

Resultado semelhante foi observado em estudo realizado (artigo 5) por Araújo, Carvalho e Vieira (2007). Em análise do perfil de EAPV para o grupo em questão, estes verificaram uma alta frequência de eventos adversos para essa faixa etária quando comparada às outras, e que possivelmente tal achado pode estar relacionado ao sistema imunológico ainda imaturo e à maior quantidade de vacinas preconizadas nessa idade. Neste estudo também se observou que as vacinas com maior ocorrência de EAPV foram tetravalente (63,0%), seguida da BCG (19,1%) e DTP (13,7%). As vacinas Hepatite B, VTV e FA tiveram uma frequência de EAPV de 1,4% respectivamente. A vacina tríplice bacteriana (DTP), indicada para menores de sete anos de idade e a quádrupla bacteriana (tetravalente-DTP + Hib) administrada em menores de um ano, está entre as vacinas que mais causam eventos adversos, devido ao componente pertussis. Entre os

EAPV destacam-se febre elevada, choro prolongado, irritabilidade, sonolência, perda do apetite, vômito e reações locais (AMATO NETO et al., 2011).

Os resultados mostrados no artigo 5 reafirmam o fato de não ser raro o evento adverso conhecido como Episódio Hipotônico Hiporresponsivo (EHH), quando do uso da vacina DTP, caracterizado por quadro clínico de palidez, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência de resposta a estímulo, manifestando-se nas 48 horas (geralmente nas primeiras 6 horas) que se seguem à aplicação da vacina. Pode durar desde alguns minutos até um dia ou mais. Os sinais e sintomas são cianose, depressão respiratória, sono prolongado e perda de consciência. A conduta é notificar, investigar, realizar tratamento de suporte, e nas doses subsequentes da vacina, utilizar a DTP acelular, caso se comprove a relação da ocorrência do evento adverso com a aplicação da vacina (ARAÚJO, CARVALHO E VIEIRA, 2007).

Os resultados encontrados nestes estudos corroboram com informações do MS mostrando que a vacina tetravalente e DTP podem ocasionar eventos adversos, principalmente nas primeiras 48 horas após aplicação da mesma. Contudo, na maioria dos casos estes EAPV são benignos e fugazes, como febre baixa a moderada e, manifestações locais leves em cerca de 50% das doses aplicadas (BRASIL, 2008a).

O artigo 6 que trata da incidência de EHH associado à vacina combinada DTP/Hib (tetravalente) mostra que os casos confirmados de EHH, apresentaram nas primeiras 48 horas pós vacinação, sintomas de febre alta e a frequência de EAPV de 1:1.744 doses (casos confirmados) e de 1:1.495 doses (casos confirmados mais casos suspeitos). A taxa de incidência de convulsões foi de 1:5.231 doses (MARTINS et al., 2007).

Os artigos 7 e 8 mostram que as manifestações sistêmicas mais frequentes e notificadas no uso da vacina DTP foram o EHH e a convulsão. Foram estudados 6.266 casos de EAPV-DTP, dos quais 29,5% (1.662/5.643) foram internados, 97,4% (3.175/3.261) evoluíram para a cura sem sequelas, e 68,2% (1.159/1.699) tiveram a contraindicação da DTP em doses subsequentes. Não se confirmaram óbitos associados à vacina DTP. Os autores verificaram que a integralidade das informações das fichas de notificação é elevada e a oportunidade das notificações é boa com 74% delas, aproximadamente, ocorrendo até o décimo dia pós-vacinação (FREITAS et al., 2007; FREITAS; WALDMAN, 2007).

Ainda entre as reações sistêmicas desencadeadas pela vacina tetravalente destacam-se as reações de hipersensibilidade que podem ser do tipo anafilática ou não. A hipersensibilidade do tipo I ocorre nas primeiras duas horas após a exposição com indivíduo apresentando urticária, sibilos, laringoespasma, edema dos lábios, hipotensão e choque. O choque anafilático ocorre raramente, logo imediatamente após a vacinação e caracteriza-se por insuficiência circulatória, acompanhada ou não de reações cutâneas e/ou de broncoespasmo e/ou laringoespasma. A relação causal entre a anafilaxia e os componentes da vacina, ainda não foi esclarecida (BRASIL, 2008a).

O tipo e a frequência de eventos adversos da vacina DTP/Hib/HB (pentavalente) não diferem significativamente das reações vacinais da DTP e tetravalente (BRASIL, 2012a).

No artigo 9, Novadzki e Rosário Filho (2010), acerca da associação de anafilaxia a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) mostram que os alérgenos potenciais constituintes da vacina e a atopia não foram relacionados às reações anafiláticas. O intervalo de início das manifestações clínicas foi de zero a duas horas após a aplicação vacinal com duração média de três horas. Na amostra de 22 crianças, 15 destas apresentaram manifestações mucocutâneas (hiperemia conjuntival com eritema generalizado ou urticária e/ou angioedema). Em cinco ocorreram manifestações respiratórias como rouquidão e/ou tosse, ou gastrointestinal como vômitos e/ou diarreia. Em dois casos houve manifestações respiratória e gastrointestinal como rouquidão e vômitos e ainda respiratória e cardiovascular como rouquidão, tosse, cianose e síncope. O atendimento médico foi necessário para todas as crianças, sendo duas delas hospitalizadas. O tratamento instituído foi anti-histamínico oral, e em alguns casos associou-se corticosteroide oral e adrenalina subcutânea.

O MS por meio do PNI ampliou o Calendário Básico de Vacinação da Criança em 2013, introduzindo a vacina tetravalente viral (SCRV - contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela) buscando minimizar complicações, casos graves e óbitos por varicela no grupo alvo de vacinação (BRASIL, 2013a).

Nos ensaios clínicos, quando administrada para crianças entre 12 e 23 meses de idade, a imunogenicidade e a segurança da vacina SCRV foram semelhantes ao da administração das vacinas contra varicela e tríplice viral (SCR) em diferentes sítios durante o mesmo atendimento. A vacina é segura e bem tolerada por crianças saudáveis. Os efeitos adversos mais comuns são reações no local da injeção como dor, endurecimento, eritema e exantema vesicular localizado observados em 7 a 30% dos vacinados. Exantema generalizado leve, tipo variceliforme, pode ocorrer em até 5% dos vacinados. Nestes casos, pode, muito raramente, ocorrer transmissão do vírus vacinal para os comunicantes, desencadeando doença leve nos casos secundários. Efeitos adversos graves se mostram bastante raros e geralmente ocorrem em indivíduos com imunodepressão celular grave inadvertidamente vacinados (BRASIL, 2012b).

Em contrapartida, Amato Neto et al. (2011), destacam que vacinados com a SCRV tendem a ter reações pouco mais intensas do que aqueles vacinados com a SCR, manifestando febre até convulsão febril, exantema transitório e trombocitopenia.

No artigo 10, Schlaucher et al. (2010) discorrem acerca de relato de caso de invaginação intestinal pós-vacinação para H1N1. O relato mostra que não foi encontrada nenhuma causa específica para a invaginação (idiopática), no entanto, a presença de adenomegalia diagnosticada no exame anátomopatológico do paciente provavelmente e justificada

pelo uso da vacina H1N1. Tal situação por si só justifica notificar e investigar casos de invaginação que ocorram até 30 dias após a vacina, em ficha própria para o evento.

Vale ressaltar que a preocupação referente à invaginação é proveniente da situação ocorrida anteriormente com outras vacinas como a rotavírus, de uso oral e a tetravalente, embora a patogênese desta associação ainda permaneça desconhecida, e as evidências epidemiológicas apontem uma relação causal, com um risco atribuído de 1 caso em 10.000 vacinados. De acordo com o MS nestes casos, o risco foi significativamente maior na primeira dose, entre três a sete dias após a administração das vacinas. Além disso, foi evidenciado que a incidência de invaginação aumentou com a idade, sobretudo em crianças que receberam a primeira dose acima de 90 dias (BRASIL, 2008a).

Ainda para o MS os EAPV relacionados à vacina contra H1N1 podem se caracterizar em manifestações locais como dor e sensibilidade no local da injeção, eritema e enduração, que são benignas e autolimitadas geralmente resolvidas em 48 horas e, por manifestações sistêmicas leves como febre, mal estar e mialgia que podem começar entre 6 e 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias. Reações de hipersensibilidade e reações anafiláticas graves são raras (BRASIL, 2013b).

De acordo com Balalalai (2013) as vacinas inativadas normalmente têm baixa reatogenicidade, e por isso a vacina contra H1N1 apresenta EAPV leves e pouco frequentes. São mais comuns reações locais nos dois primeiros dias após a aplicação, como dor, eritema e enduração. A reação sistêmica mais frequente é a febre e as menos frequentes são náuseas, cefaleia e mialgia.

Os artigos 11 e 12 tratam sobre EAPV na vacinação contra FA. No artigo de Carneiro et al. (2011) estes realizaram acompanhamento clínico prospectivo de 49 pessoas que receberam superdosagem equivocada de vacina contra FA, durante o ano 2009, em uma localidade rural do Vale do Rio Pardo, no interior do Rio Grande do Sul. O estudo contemplou a história clínica e exame físico com atenção direcionada aos sinais de alerta relacionados à doença viscerotrópica aguda (DVA). Somente um paciente apresentou manifestações de viscerotropismo leve, com dor abdominal, vômitos, exames complementares normais, até dois dias após a vacinação havendo na sequência resolução do quadro.

A DVA, uma nova, rara e grave complicação tem sido descrita envolvendo vacinas contra a FA de diferentes fabricantes e cepas. O quadro clínico da DVA é parecido com a FA selvagem tendo início na primeira semana após a vacinação, com febre, astenia, icterícia, oligúria, instabilidade cardiovascular, hemorragia e necrose hepática. Vários países têm descrito tal quadro, já totalizando 19 casos com 11 óbitos, sendo sete casos com cinco óbitos no Brasil, os quais dados clínicos e anátomopatológicos mostraram tratar-se de infecção pelo vírus vacinal, sem alteração do genoma viral concluindo-se que a complicação ocorreu por susceptibilidade individual (BRASIL, 2008a).

O evento adverso mais frequentemente referido após a administração da vacina contra a FA e a dor no local de aplicação, de curta duração, autolimitada e de intensidade leve ou moderada. Outras manifestações locais incluem eritema e enduração. Em gerais, febre, mialgia, cefaleia, reações de hipersensibilidade, encefalite, meningismo, convulsões, torpor e Síndrome Íctero-Hemorrágica (BRASIL, 2008b).

Após a suspensão do uso da vacina contra a FA em crianças menores de seis meses de idade ocorreu à redução de casos de encefalite. A manifestação é semelhante à encefalite viral e acontece entre sete e 21 dias após a aplicação (BALLALAI, 2013).

No artigo 12, Mota et al. (2009) realizaram uma investigação com pacientes portadores de doenças reumáticas em uso de imunossupressores para controle de sua doença de base e que fizeram uso da vacina contra FA. Observou-se que dos 70 pacientes avaliados apenas dezesseis deles relataram algum evento adverso a vacina, predominando manifestações leves como exantema, cefaleia, mialgia, elevação transitória de enzimas hepáticas em duas vezes o valor de referência. Não houve registro de reações vacinais graves, internações hospitalares ou óbito entre os pacientes analisados, concluindo-se que entre estes a reações adversas pós-vacinação não foram mais frequentes do que em imunocompetentes.

Aproximadamente 5% das pessoas vacinadas com a vacina de FA apresentam manifestações de febre, mal estar e mialgia no período de dois a sete dias após a vacinação, com duração de um a três dias. No entanto, manifestações mais graves e fatais podem ocorrer após o uso da vacina, fato constatado com as várias vacinas de todos os produtores em muitos países e atualmente pesquisas têm buscado esclarecer a natureza e as causas de tais reações (BRASIL, 2008b).

Algumas reações podem ser temporalmente relacionadas à vacinação contra FA, mas, diante de febre, mialgia intensa, mal estar, alterações gastrintestinais com duração igual ou maior que três dias, está indicada internação, constituindo-se os três últimos sinais/sintomas em alerta de gravidade do quadro (AMATO NETO et al., 2011).

Na presente revisão de literatura, não foram encontrados artigos que abordassem os EAPV na administração das vacinas: poliomielite (VIP;VOP, oral e injetável), pentavalente, pneumocócica 10, 13 e 23 valente, meningococo C, tetraviral, rotavírus humano (VORH), hepatite B (HB). Na sequência a seguir elenca-se os principais eventos adversos desencadeados por estas vacinas.

A VOP é extremamente segura, sendo raras as reações associadas a sua administração e a ocorrência da paralisia associada à vacina, no entanto, é muito rara. A VIP por ser uma vacina injetável pode ocasionar reações no local de aplicação como eritema, enduração e hiperestesia ou sensibilidade aumentada ao toque. A vacina pentavalente pode ocasionar eventos adversos, principalmente nas primeiras 48 horas após aplicação da mesma, como febre elevada, choro

prolongado, irritabilidade, sonolência, perda do apetite, vômito e reações locais como dor, rubor, calor e endureção. Os EAPV relacionados às vacinas pneumo 10, 13 e 23 são caracterizados por eventos locais, como dor, edema e eritema. Por ser uma vacina polissacarídica as reações são mais comuns após a segunda dose e reações sistêmicas são incomuns, sendo a anafilaxia rara (BRASIL, 2012a; BRASIL, 2012c; BRASIL, 2012d; BALLALAI, 2013).

A vacina meningococo C tem como as principais manifestações locais: eritema, endureção, dor, hipersensibilidade local, e sistêmicas: febre baixa, choro, irritabilidade, anorexia, diarreia, vômitos, sonolência, alérgicos: anafilaxia rara, convulsão, hipotonia raros. A vacina tetraviral apresenta efeitos locais de dor, vermelhidão, vesículas no local da aplicação e sistêmicas de febre, exantema, convulsão febril, anafilaxia, meningite, Herpes zoster grave, encefalite, ataxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, pneumonia, trombocitopenia e Síndrome de Guillain-Barré (BRASIL, 2008a; AMATO NETO et al., 2011; BALLALAI, 2013).

Os EAVP da VORH são febre (quase sempre inferior a 39 °C), irritabilidade, indisposição, diminuição do apetite e diarreia. Invaginação intestinal. A vacina contra a hepatite B apresenta manifestação localizada de dor, endureção e rubor; manifestações gerais de febre, irritabilidade, fadiga, tontura, cefaleia, desconforto gastrointestinal leve. Púrpura trombocitopênica. Petéquias e equimoses disseminadas e reação anafilática (BALLALAI, 2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos artigos foi possível constatar que existe limitada publicação acerca da temática em estudo para embasar a prática clínica. Ao considerar a importância dos eventos adversos pós-vacinais, compreende-se que é necessário a capacitação dos profissionais da área da saúde, em vigilância epidemiológica dos eventos, especialmente daqueles que estão atuando na rede de atenção primária em saúde, para que se tornem capazes de prestar um atendimento adequado aos casos. Realizar o contínuo e sistemático monitoramento desses eventos constitui-se no principal instrumento para a identificação de EAPV.

Aperfeiçoar a compreensão da causalidade e da patogenia dos EAPV é um dos desafios para pesquisas futuras, a qual deveria incluir, sobretudo a biologia, imunobiologia e imunopatologia das doenças imunopreveníveis com atenção especial à análise do impacto de médio e longo prazo de diferentes estratégias de vacinação, bem como do seu desempenho em termos de risco e benefício.

Mesmo com a ocorrência de possíveis eventos adversos após aplicação de vacinas, entende-se ser de fundamental importância a continuidade e a ampliação do PNI, pois historicamente muito já se evoluiu no controle e/ou na morbimortalidade das doenças imunopreveníveis. Políticas públicas precisam ser ampliadas, envolvendo profissionais de saúde, quanto a prioridade e o interesse na discussão dos possíveis eventos adversos das vacinas.

REFERÊNCIAS

AMATO NETO, V. A. et al. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011.

ARAÚJO, T. M. E.; CARVALHO, P. M. G.; VIEIRA, R. D. F. Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, n. 4, p. 444-8, jul-ago, 2007.

BALLALAI, I. **Manual prático de imunização**. São Paulo: A. C. Farmacêutica, 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008a.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Eventos adversos associados à vacina contra febre amarela**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Informe Técnico da Introdução da Vacina Pentavalente Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, hepatite B (recombinante) e Haemophilus influenzae tipo b (conjugada)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 21. Vacina Tetraviral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Informe Técnico Campanha Nacional De Vacinação Contra A Poliomielite (VOP)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012c.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Informe Técnico da Introdução da Vacina Inativada Poliomielite (VIP)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012d.

_____. Ministério da Saúde. **Informe técnico de introdução da vacina tetra viral: Vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (atenuada)**. 2013a. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Ago/19/informe_tecnico_introducao_vacina_tetraviral.pdf>. Acesso em: 12 out. 2013. 17:29.

_____. Ministério da Saúde. **Informe Técnico Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza**. 2013b. Disponível em: http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/04/informe-tecnico-campanha-influenza_marco-2013.pdf. Acesso em: 27 fev. 2013. 17:13.

CARNEIRO, M. et al. Superdosagem da vacina 17DD contra febre amarela, em uma região do sul do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 252-253, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged < 12 months. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR. Morb Mortal Wkly Rep**, v.60, p. 1424-6, 2011.

FELIPE, A. O. B. et al. Avaliação dos efeitos inerentes à administração intramuscular de vacina nas regiões deltóide e vasto lateral em crianças. **Pediatria (São Paulo)**, v. 33, n.2, p.73-80, 2011.

FREITAS, F.R.M. et al. Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 1032-41, 2007.

FREITAS, F.R.M.; WALDMAN, E. A. Vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT e preditores de gravidade. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 2, 2007.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

MARTINS, R. M. et al. Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos (EHH) associados à vacina combinada DTP/Hib usada no Programa Nacional de Imunizações. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n.6, p.523-528, 2007.

MEINUS, C. et al. Eventos cardiorrespiratórios adversos após vacinação primária de recém-nascidos de muito baixo peso. **J. Pediatria (Rio J.)**, v. 88, n.2, p. 137-142, 2012.

MOTA, L. M. H. Vacinação contra febre amarela em pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossupressores. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 23-27, 2009.

NOVADZKI, I.M. e ROSARIO FILHO, N. R. Anafilaxia associada à vacina contra sarampo, caxumba e rubéola. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 372-6, 2010.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). **Immunization, Vaccines and Biologicals Department**. Guía para las hojas de información de la OMS sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o la inmunización (ESAVI). Ginebra. 2012.

PIACENTINI, S.; CONTRERA-MORENO, L. Eventos adversos pós-vacinais no município de Campo Grande (MS, Brasil). **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 16, n. 2, p. 531-536, 2011.

SBIm - SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. **Calendário de vacinação do prematuro: Recomendações – 2013/2014**. Disponível em: http://www.sbim.org.br/wp-content/uploads/2013/06/prematuro_calendarios-sbim_2013-2014_130610.pdf. Acesso em 06 nov de 2013.

SCHLAUCHER, S. H. et al. Invaginação intestinal pós-vacinação H1N1: relato de caso. **HU Revista**, v. 36, n. 4, p. 340-343, 2010.

URSI, E.S.; GALVÃO, C.M. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 14, n. 1, p. 124-131, 2006.

YAMADA, A. F. et al. Osteíte por BCG. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 3, p. 285-289, 2009.