

# Prevalência e fatores associados à ocorrência de eventos adversos pós-vacinação em crianças

Prevalence and factors associated with the occurrence of adverse events following immunization in children

Michelle Caroline da Silva Santos<sup>1</sup>

Valderlane Bezerra Pontes Netto<sup>2</sup>

Maria Sandra Andrade<sup>2</sup>

## Descritores

Vacinação/efeitos adversos;  
Prevalência; Esquemas de imunização;  
Criança

## Keywords

Vaccination/adverse effects;  
Prevalence; Immunization schedule;  
Child

## Submetido

5 de Junho de 2016

## Aceito

12 de Dezembro de 2016

## Autor correspondente

Maria Sandra Andrade  
Rua Arnóbio Marques, 310,  
50100-130, Recife, PE, Brasil.  
sandra.andrade@upe.br

## DOI

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600088>

## Resumo

**Objetivo:** Caracterizar os eventos adversos pós-vacinação ocorridos em crianças menores de um ano.

**Métodos:** Estudo transversal, realizado com dados do Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-vacinação, no período de 2009 a 2013.

**Resultados:** Foram analisados 810 casos, com uma taxa de 6,76 eventos adversos por 100.000 doses. Os eventos adversos foram mais relacionados com as vacinas tetravalente (45,1%) e pentavalente (37,4%) e associados com a idade, dose, tempo decorrido da vacinação e a conduta adotada. O episódio hipotônico hiporresponsivo (27,0%) foi o evento mais prevalente ( $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Os eventos adversos foram mais frequentes em crianças menores de três meses, que tomaram a primeira dose das vacinas tetravalente e pentavalente, ocorreram nas primeiras vinte e quatro horas pós-vacinação e a conduta mais prevalente foi a troca do esquema vacinal.

## Abstract

**Objective:** To characterize adverse events following immunization in children under one year old.

**Methods:** Cross-sectional study conducted with data from the Brazilian Notification System on Adverse Events Following Immunization between 2009 and 2013.

**Results:** A total of 810 cases were analyzed, with a rate of 6.76 adverse events per 100,000 doses. Adverse events were related to the tetravalent (45.1%) and pentavalent (37.4%) vaccines, and associated with age, dosage, time elapsed from immunization, and adopted course. Hypotonic-hyporesponsive episode (27.0%) was the most prevalent event ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Adverse events were more frequent in children younger than three months that received the first dose of the tetravalent and pentavalent vaccines; they occurred within the first twenty-four hours following immunization, and the prevalent course consisted in changing the immunization schedule.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

**Conflitos de interesse:** não há conflitos de interesse a declarar.



## Introdução

As vacinas são consideradas produtos seguros, eficazes na prevenção de doenças e de custo-benefício favorável. Em seu contexto histórico, é possível identificar avanços importantes na redução dos índices de morbimortalidade e no controle das doenças transmissíveis, como por exemplo, a erradicação mundial da varíola e da febre amarela urbana, no Brasil.<sup>(1-6)</sup>

Para o alcance e manutenção dessas conquistas é necessário ampliar e manter altas e homogêneas coberturas vacinais. Importante destacar que, com a elevação da cobertura vacinal surge também a probabilidade da ocorrência de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), uma vez que as vacinas são produtos farmacológicos e não estão isentas de ocasionar eventos adversos em determinados indivíduos.<sup>(1-3, 7,8)</sup>

Um EAPV é qualquer ocorrência indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico. A grande maioria dos EAPV são locais e sistêmicos leves, por isso as ações de vigilância são voltadas para os eventos moderados e graves. Esses eventos estão relacionados a diversos fatores, como a tipologia da vacina, as condições de administração, armazenamento e as características dos vacinados. A intensidade dos mesmos, no entanto, pode variar desde efeitos leves e esperados, como as manifestações locais, até os eventos moderados, graves ou casos raros classificados como inesperados.<sup>(1,3,7)</sup>

Considerando as características dos vacinados, os grupos mais acometidos por EAPV são as crianças, principalmente no primeiro ano de vida. Destaca-se que é nessa faixa etária onde há maior concentração de vacinas ofertadas e doses aplicadas. Estudos realizados em São Paulo e Teresina demonstraram que a distribuição de EAPV, nessa faixa etária, foi de aproximadamente 80% em relação aos demais segmentos populacionais.<sup>(7-9)</sup> Neste sentido, é importante realizar a triagem e o monitoramento pós-vacinação para que os EAPV sejam identificados e as medidas de intervenção adotadas em tempo oportuno, permitindo manter a qualidade, a segurança dos vacinados e a preservação da confiabilidade na vacinação.<sup>(1,9)</sup>

Os EAPV devem ser criteriosamente investigados na tentativa de evitar uma relação equivocada

de causa e efeito com a vacinação, em especial, nos casos em que ocorre a associação temporal do agravo com a aplicação de vacinas. Em contrapartida, os casos confirmados de EAPV devem ser divulgados para que os profissionais de saúde possam tomar conhecimento e adotar medidas específicas de prevenção dos mesmos, assim como realizar as indicações de vacinação com maior segurança.<sup>(1,3,6)</sup>

Considerando a relevância das informações sobre EAPV para a saúde pública, para a segurança na vacinação e a manutenção dos avanços no controle das doenças imunopreveníveis, este estudo teve como objetivo caracterizar os EAPV ocorridos em crianças menores de um ano.

## Métodos

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, de abordagem quantitativa. A base de informações foi composta por dados secundários provenientes do Sistema de Imunização de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) do Programa Estadual de Imunização (PEI) do estado de Pernambuco, localizado na região Nordeste do Brasil, com população estimada de 9.208.550 habitantes, tendo 137.885 (1,5%) entre zero a um ano de idade.<sup>(10)</sup>

A amostra do estudo constituiu-se pela totalidade de casos de EAPV ocorridos em crianças menores de um ano (11 meses e 29 dias), no período de 2009 a 2013. A escolha do período se justifica pelo fato de, em 2009, ter sido organizado o fluxo de notificação de EAPV, além de ter ocorrido um treinamento com os profissionais da rede e 2013 por ser o último ano no qual o banco de dados se encontrava consolidado, no período da coleta dos dados. Foram excluídos três casos por falta de informações consideradas necessárias para análise do estudo, uma referente ao tipo do evento adverso e duas relacionadas ao tipo de vacina. A coleta de dados ocorreu entre setembro de 2014 e fevereiro de 2015.

Esleveu-se como variável dependente o evento adverso pós-vacinação, classificado de acordo com as opções contidas na ficha de notificação. Nesse contexto, foram considerados os dez eventos mais frequentes. Os demais foram categorizados como outros e representaram 27(3,3%) do total dos EAPV.

As variáveis independentes foram as relacionadas ao vacinado (sexo, idade - com base nos intervalos e número de vacinas do calendário nacional de vacinação); ao tempo (intervalo entre a aplicação da vacina e a ocorrência do evento adverso - tempo decorrido); ao imunobiológico (vacina associada ao evento adverso, dose vacinal); e desfecho do caso relacionado à intensidade do evento, à conduta adotada e à evolução do caso. A variável intensidade do EAPV foi categorizada em eventos graves (consistem nos casos que necessitaram de internação por pelo menos 24 horas, de acordo com o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação) e não graves.<sup>(1)</sup> As categorizações das variáveis independentes estão descritas no quadro 1.

Foi realizada a análise descritiva dos dados a partir das distribuições de frequências relativa e absoluta para todas variáveis. O coeficiente de incidência do EAPV foi calculado considerando o número de eventos notificados pelo quantitativo das doses de vacinas aplicadas no período do estudo, multiplicado por 100.000 doses. A associação entre a variável dependente e as independentes foi realizada utilizando o teste qui-quadrado de *Pearson*. Para as associações foram consideradas as diferenças entre todas as vacinas e uma comparação entre as vacinas com maior frequência de EAPV na população em estudo. A significância estatística adotada foi de 5% ( $p < 0,05$ ) e o *software* utilizado para análise foi o STATA versão 12.0.

O estudo está de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz/Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco, sob o protocolo nº 741.975/2014.

## Resultados

Entre 2009 e 2013 foram notificados ao Programa Estadual de Imunização de Pernambuco 1.167 casos de EAPV, dos quais 810 (69,4%) foram em menores de um ano de idade. As maiores frequências de notificação de casos ocorreu em 2012 (33,9%) e 2013 (30,2%) e a menor frequência em 2009 (3,2%). Em 2010, ocorreram 10,9% casos e em 2011 (21,7%). A incidência média de EAPV por doses aplicadas no período estudado foi de 6,76 por 100.000 doses.

Observou-se que 711 (87,9%) dos casos de eventos adversos foram relacionados às duas primeiras doses de vacina. A ocorrência dos eventos predominou nas primeiras 24 horas (Tabela 1), sendo 515 (82,7%) ocorrido nas primeiras seis horas a partir do momento da vacinação.

**Tabela 1.** Distribuição dos casos de eventos adversos pós-vacinação em menores de um ano (n=810)

Variáveis	n(%)
Idade	
Menos de 3 meses	166(20,5)
De 3 a menos de 6 meses	399(49,2)
De 6 a menos de 9 meses	187(23,1)
De 9 a menos de 1 ano	58(7,2)
Sexo	
Feminino	392(48,4)
Masculino	418(51,6)
Dose	
1ª dose	476(58,9)
2ª dose	235(29,0)
3ª dose	80(9,8)
Outros	19(2,3)
Tempo decorrido*	
Menos de 24 horas	623(80,2)
De 1 a 7 dias	124(16,0)
Mais de 7 dias	30(3,8)

\*33 casos sem informação do tempo do evento

**Quadro 1.** Categorização das variáveis independentes relacionadas ao vacinado, tempo, imunobiológico e desfecho do caso

Itens avaliados	Variável	Categorização
Relacionados ao vacinado	Sexo	Masculino; Feminino
	Idade em meses	Menos de 3; de 3 a menos de 6; de 6 a menos de 9; de 9 a menos de 1 ano
Relativos ao tempo	Tempo decorrido	Menos de 24 horas; de 1 a 7 dias; maior do que 7 dias
Relativos ao imunobiológico	Vacina associada ao evento	Tetravalente; Pentavalente; Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH); BCG; Pneumocócica 10 valente (Pn10); Meningocócica C (MnC); Hepatite B (HB); Influenza (INF); Outros (DTP, Tríplice viral, VIP/VOP) *
	Dose vacinal	1ª, 2ª, 3ª; Outros (1ª Reforço e campanha)
Desfecho do caso	Intensidade	Grave e não grave
	Conduta	Mantido esquema vacinal; contra-indicação com e sem troca do esquema vacinal; sem conduta
	Evolução	Com sequelas e sem sequelas

\*A nomenclatura das vacinas está de acordo com o Calendário Nacional de Vacinação do Ministério da Saúde

Do total de eventos adversos 668 (82,5%) foram relacionados às vacinas tetravalente e pentavalente e 142 (17,5%) as seguintes vacinas: VORH 27 (3,3%), BCG 26 (3,1%), Pn10 17 (2,1%), MnC 17 (2,1%), HB 14 (1,8%), INF 14 (1,8%) e outras vacinas (VIP/VOP, raiva humana e febre amarela) 27 (3,3%). Os casos de eventos adversos relacionados à vacina tetravalente (difteria, tétano e *pertussis* combinada com a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b) corresponderam a 365 (45,1%) e os relacionados com a vacina pentavalente (difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b) 303 (37,4%). As associações dos casos de EAPV segundo as vacinas aplicadas estão demonstradas na tabela 2.

Ao associar as vacinas com os tipos de EAPV o episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH) foi o mais frequente entre os casos de EAPV. Observa-se

diferença estatisticamente significativa do EHH relacionada a vacina tetravalente quando comparada com a pentavalente e as outras vacinas (Tabela 3).

A evolução dos casos de EAPV para 807 (99,6%) foi de cura sem sequelas. Um caso, classificado como um evento grave e/ou inusitado, evoluiu para cura com seqüela e dois casos, classificados como febre maior de 39,5°C e abscesso local frio, não registraram a evolução. Quanto à conduta adotada pela equipe de saúde, 457 (56,4%) consideraram como contraindicação a vacinação e conseqüente troca de esquema, 267 (32,9%) mantiveram o esquema, 54 (6,7%) não adotaram nenhuma conduta e 32 (3,9%) consideraram como contraindicado, porém sem troca de esquema. Em relação à intensidade do evento, 776 (95,8%) dos eventos notificados foram classificados como não graves e 34 (4,2%) como graves.

**Tabela 2.** Associação de eventos adversos pós-vacinação em menores de um ano segundo o imunobiológico administrado e as variáveis analisadas

Variáveis	Tetravalente (n=365)	Imunobiológicos Pentavalente (n=303)	Outras (n = 142)	p-value	p-value Tetra versus Penta
Idade					
Menos de 3 meses	51(14,0)	71(23,5)	44(31,0)	< 0,001 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>†</sup>
De 3 a menos de 6 meses	188(51,5)	167(55,1)	44(31,0)		
De 6 a menos de 9 meses	105(28,8)	51(16,8)	31(21,8)		
De 9 a menos de 1 ano	21(5,7)	14(4,6)	23(16,2)		
Sexo					
Feminino	169(46,3)	148(48,8)	75(52,8)	0,411	0,512
Masculino	196(53,7)	155(51,2)	67(47,2)		
Dose					
1ª dose	183(50,1)	207(68,3)	86(60,6)	< 0,001 <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>†</sup>
2ª dose	129(35,3)	73(24,1)	33(23,2)		
3ª dose	53(14,6)	23(7,6)	4(2,8)		
Outros	0(-)	0(-)	19(2,3)		
Tempo decorrido					
Menos de 24 horas	306(86,9)	246(84,8)	71(52,6)	< 0,001 <sup>†</sup>	0,145
De 1 a 7 dias	46(13,1)	41(14,2)	37(27,4)		
Mais de 7 dias	0(-)	3(1,0)	27(20,0)		
Conduta					
Contra indicação com troca de esquema	246(67,4)	191(63,1)	20(14,2)	< 0,001 <sup>†</sup>	0,003 <sup>†</sup>
Contra indicação sem troca de esquema	3(0,8)	1(0,3)	28(19,8)		
Mantido o esquema	102(28,0)	110(36,3)	54(38,3)		
Sem conduta	14(3,8)	1(0,3)	39(27,7)		

<sup>†</sup>Associação estatisticamente significativa (p < 0,05)

**Tabela 3.** Associação dos casos de eventos adversos pós-vacinação em menores de um ano segundo o imunobiológico administrado e a reação adversa

Evento adverso	Imunobiológicos			p-value	p-value Tetra versus Penta
	Tetravalente (n = 365)	Pentavalente (n = 303)	Outras (n = 142)		
Episódio Hipotônico Hiporresponsivo	142(38,9)	69(22,8)	8(5,6)	< 0,001†	0,001†
Febre > 39,5°C	14(3,8)	20(6,6)	1(0,7)		
Dor, rubor e calor	6(1,7)	5(1,6)	12(8,5)		
Febre < 39,5°C	31(8,5)	26(8,6)	5(3,5)		
Choro persistente	34(9,3)	30(9,9)	18(12,7)		
Outros eventos graves e/ou inusitados	56(15,3)	41(13,5)	10(7,0)		
Convulsão febril	7(1,9)	6(1,9)	7(4,9)		
Abscesso local quente	9(2,5)	16(5,3)	19(13,4)		
Exantema generalizado	30(8,2)	39(12,9)	10(7,0)		
Urticária generalizada	6(1,7)	12(4,0)	6(4,3)		
Outros eventos	30(8,2)	39(12,9)	46(32,4)		

† Associação estatisticamente significativa (p &lt; 0,05)

## Discussão

O presente estudo possui limitações comuns àquelas que utilizam dados secundários, podendo existir subnotificação da ocorrência de EAPV e preenchimento inadequado da ficha de investigação, interferindo na qualidade das informações coletadas. Apesar disso, considerando o tamanho da amostra, os resultados do estudo fornecem informações importantes para as ações de monitoramento de EAPV, além de contribuir para atualização dos profissionais de saúde e gestores de serviços que atuam na área de vacinação. Destaca-se ainda que são escassos os artigos publicados que analisam a ocorrência de EAPV no primeiro ano de vida.

Destaca-se que o aumento do percentual de EAPV durante o período estudado, deve, provavelmente, ao treinamento realizado com os profissionais da rede e a organização do fluxo de notificação no estado, em 2009, que pode ter contribuído para uma melhoria no registro e detecção de novos casos. É importante, no entanto, salientar que desde 2005 a notificação de qualquer caso suspeito ou confirmado de EAPV já era considerada obrigatória em todo território nacional.

Discussões sobre os riscos da vacinação devem ser equilibrados pelo reconhecimento dos benefícios já bem estabelecidos na prevenção de doenças e nas incapacidades e mortes causadas pelas doenças infecciosas. Nesse sentido, a identificação dos EAPV possibilita o aprimoramento das rotinas de atenção

à saúde da criança e contribui para intervenções visando à segurança dos vacinados, uma vez que a vigilância passiva de EAPV pode ser considerada útil no monitoramento da segurança vacinal.<sup>(2,6,7)</sup>

A equipe de Enfermagem desempenha uma destacada atuação como vacinadores e supervisores de sala de vacina, monitorando os aspectos técnicos e operacionais, além de exercer um papel importante na triagem e no acompanhamento da situação vacinal dos usuários, em especial na atenção primária à saúde. Dessa forma, os estudos sobre EAPV podem contribuir na identificação de oportunidades de melhorias das ações desenvolvidas em salas de vacinação. Pode, ainda, contribuir para reduzir as perdas de oportunidades de vacinação, visto que as decisões por ocasião da triagem vacinal e acompanhamento pós-vacinação serão tomadas com maior segurança.<sup>(3,11,12)</sup>

Medidas específicas para prevenir EAPV, incluindo a triagem adequada para verificar possíveis contra indicação ou necessidades de adiamento da vacinação, capacitação continuada dos vacinadores e a educação em saúde podem contribuir para a qualidade e segurança da vacinação. E assim assegurar os avanços verificados na erradicação e no controle das doenças prevenidas pela imunização. Uma vez que, as evidências sobre a segurança e eficácia das vacinas aplicadas na rotina de vacinação em crianças e adultos são bastante favoráveis.<sup>(1,2,12,13)</sup>

Os índices de coberturas vacinais no Brasil são considerados elevados, principalmente tratando-se da população infantil, conferindo ao país um reconhecimento mundial quanto às ações de vacinação, considerada uma medida de destacada abrangência social.<sup>(1,14)</sup> A alta frequência de EAPV em crianças menores de um ano, encontrada nesta pesquisa, foi também evidenciado em outros estudos.<sup>(7,8,15)</sup> Destaca-se que nesta faixa etária há uma maior concentração de vacinas aplicadas e o sistema imunológico ainda está imaturo, aumentando a probabilidade de processo infeccioso, alergias e alterações clínicas que podem ser associadas à vacinação.<sup>(13,14,16,17)</sup>

Constatou-se neste estudo que os EAPV foram predominantes nas crianças com idade entre 3 a 6 meses de vida. Nessa idade é recomendado seis das 15 doses de vacinas para menores de um ano. Observou-se, também, registro de EAPV em crianças entre nove meses a um ano de idade, período em que não há doses de vacinas recomendadas, especificamente. O que sugere a vacinação de crianças com o esquema vacinal atrasado ou de início tardio.

Apesar da leve predominância percentual do sexo masculino, não houve diferença estatística significativa de EAPV entre os sexos. Em estudo do CDC,<sup>(12)</sup> com crianças, as notificações foram na mesma proporção entre os sexos. Estudo realizado no Uruguai,<sup>(16)</sup> observou uma maior frequência para o sexo masculino entre dois meses e 17 anos e em estudo realizado no Brasil evidenciou o predomínio do sexo feminino.<sup>(15)</sup>

As vacinas, tetravalente e a pentavalente foram as que apresentaram maior frequência de EAPV. Outros estudos associaram EAPV com a DTP<sup>(15)</sup> e BCG.<sup>(8)</sup> A vacina tetravalente foi implantada na rotina de vacinação do Sistema Único de Saúde em 2002 e a vacina pentavalente em 2012. A combinação de vacinas possibilita a redução de custos operacionais e logísticos e fornece maior conforto aos usuários (deslocamentos a unidade de saúde, número de injeções aplicadas e redução da ocorrência de manifestações locais, associadas a menor exposição).<sup>(1,18)</sup> Esses aspectos podem contribuir para o aumento da adesão a vacinação.

O componente vacinal relacionado a toxina *pertussis*, utilizado na prevenção da coqueluche, é considerada altamente imunogênico. No entanto, pode ocasionar diversas alterações da resposta imu-

ne, como a hipersensibilidade e desenvolvimento de doenças autoimunes. A associação de EAPV com as vacinas DPT, tetravalente e pentavalente que contém esta toxina não pode ser confirmada, a menos que testes específicos sejam realizados para comprovar a relação causal considerando todos os componentes presentes nesses imunobiológicos.<sup>(7,17,19)</sup>

Entretanto, após a implantação da vacina tetravalente, alguns estados registraram aumento de EAPV, principalmente o EHH.<sup>(19)</sup> Neste estudo, o EHH foi o evento mais prevalente, além de se registrar outros eventos graves e inusitados, associados à vacina tetravalente e pentavalente. Em estudos realizados em Teresina e Campo Grande o EHH ficou no segundo e quarto<sup>(8,15)</sup> evento mais predominante, a febre > 39,5°C e a dor, rubor e calor como mais prevalente.

Existem poucos estudos específicos de frequência de EHH associado a vacina pentavalente. O EHH é caracterizado pela tríade: diminuição do tônus muscular, ausência de respostas aos estímulos e alteração na cor da pele. A patogenia do EHH ainda é desconhecida, sendo uma condição rara e que resulta em sinais transitórios. A maioria dos casos é relatada em crianças com menos de dois anos de idade.<sup>(1,20)</sup>

Quanto ao desfecho dos EAPV a conduta na maioria dos casos foi a contra-indicação com troca do esquema vacinal, especialmente relacionadas as vacinas tetravalente e pentavalente. Na maioria dos casos a intensidade do EAPV foram consideradas não grave e a evolução cura sem sequelas. Outros autores também relataram um desfecho semelhante.<sup>(8,12,13)</sup>

As informações sobre a segurança das vacinas, as contra-indicações e a possível ocorrência de EAPV são necessárias para o controle de doenças imunopreveníveis. O desconhecimento da população pode comprometer a confiabilidade no produto e a cobertura vacinal, como já observado com a vacina contra a influenza em 2012.<sup>(20,21)</sup>

Diante do exposto, sugere-se o aprimoramento das ações de vigilância quanto ao EAPV, o rigor no preenchimento da ficha de notificação, a educação continuada nos serviços de saúde, com o intuito de atualizar os profissionais que atuam em sala de vacinas e orientar a população sobre a temática, para aumentar a confiabilidade, a qualidade e a segurança da vacinação.<sup>(1,2,22)</sup>

## Conclusão

Os EAPV foram mais frequentes nas vacinas pentavalentes e tetravalentes e nestes casos foram associados com a idade (crianças menores) e a dose (primeira dose). O EHH foi o evento mais prevalente. A identificação dos EAPV pode contribuir para o aprimoramento da vigilância, das rotinas de atenção à saúde da criança e contribuir para intervenções visando a segurança dos vacinados. Sugere-se a realização de estudos que possibilitem o aprofundamento das relações causais dos EAPV com os componentes vacinais dos imunobiológicos mais reatogênicos.

## Agradecimentos

À Coordenação Estadual de Imunização de Pernambuco por ter disponibilizado os dados para realização do estudo.

## Colaborações

Santos MCS contribuiu com a concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados e redação do artigo. Andrade MS colaborou com a concepção e delineamento do artigo, análise dos dados e revisão crítica do conteúdo. Pontes Netto VB cooperou com a análise dos dados e revisão crítica do conteúdo. Todos os autores participaram da aprovação da versão final do manuscrito.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2014.
2. Center for Disease Control and Prevention. Achievements in public health, 1900-1999 impact of vaccines universally recommended for children - United States, 1990-1998. *MMWR*. 1999; 48(12):243-8.
3. Bisetto LHL, Cubas MR, Malucelli A. A prática da enfermagem frente aos eventos adversos pós-vacinação. *Rev Esc Enferm USP*. 2011; 45(5):1128-34.
4. Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz SL, Ratzan S. Addressing the vaccine confidence gap. *Lancet*. 2011; 378(9790):526-35.
5. World Health Organization. Working Group on vaccine pharmacovigilance: definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Geneva: WHO; 2012.
6. Miller ER, Moro PL, Cano M, Shimabukuro T. Deaths following vaccination: What does the evidence show? *Vaccine*. 2015; 33(29):3288-92.
7. Freitas FR, Sato HK, Aranda CM, Arantes BA, Pacheco MA, Waldman EA. Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. *Rev Saúde Pública*. 2007; 41(6):1032-41.
8. Araújo TME, Carvalho PMG, Vieira RDF. Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina. *Rev Bras Enferm*. 2007; 60(4):444-8.
9. Silva Junior AM. Proposta de gestão on-line das informações de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [dissertação]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2010.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010. Resultados da amostra. 2012 [Internet]. p. 1-30. [citado 2016 Abr 5]. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br>.
11. Melo GK, Oliveira JV, Andrade MS. Aspectos relacionados à conservação de vacinas nas unidades básicas de saúde da cidade do Recife - Pernambuco. *Epidemiol Serv Saúde*. 2010; 19(1):26-33.
12. Barros MG, Santos MC, Bertolini RP, Pontes-Netto VB, Andrade MS. Perda de oportunidade de vacinação: aspectos relacionados à atuação da atenção primária em Recife, Pernambuco, 2012. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015; 24(4):701-10.
13. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, Haber P, Pless RP, Mootrey G, Ellenberg SS, Braun MM, Chen RT. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ*. 2003 Jan 24; 52(1):1-24. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Feb 14; 52(06):113.
14. Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SA, Freitas FR. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Rev Saúde Pública*. 2011; 45(1):173-84.
15. Domingues CM, Teixeira AM. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013; 22(1):9-27.
16. Piacentini S, Contrera-Moreno L. Eventos adversos pós-vacinais no município de Campo Grande (MS, Brasil). *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011; 16(2):532-6.
17. González V, Gutiérrez S, Quian J. Eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización en hijos de madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana. *Arch Pediatr Urug*. 2013; 84(1):4-9.
18. Martins RM, Camacho LA, Marcovitz R, Noronha TG, Maia ML, Santos EM, et al. Immunogenicity, reactogenicity and consistency of production of a Brazilian combined vaccine against diphtheria, tetanus, *pertussis* and *Haemophilus Influenzae* type b. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008; 103(7):711-8.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe técnico da introdução da vacina pentavalente Vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis*, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus Influenzae* tipo b (conjugada). Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012.
20. Martins RM, Camacho LA, Lemos MC, Noronha TG, Carvalho MH, Greffe N, et al. Incidência de episódios hipotônicos-hiporresponsivos associados à vacina combinada DTP/Hib usada no Programa Nacional de Imunizações. *J Pediatr*. 2007; 83(6):523-28.
21. Victor JF, Gomes GD, Sarmento LR, Soares AM, Mota FR, Leite BM, et al. Fatores associados à vacinação contra Influenza A (H1N1) em idosos. *Rev Esc Enferm USP*. 2014; 48(1):57-64.
22. Fonseca PE, Matta NE, Cruz AM. Vacunas: progresos y nuevos retos para el control de enfermedades prevenibles. *Acta Biol Colomb*. 2011; 16(3):197-212.