

Análise da ocorrência de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização

Analysis of adverse events following immunization caused by immunization errors
Análisis de la ocurrencia de eventos adversos posvacunales debido a errores de inmunización

Lúcia Helena Linheira Bisetto¹, Suely Itsuko Ciosak¹

¹ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem,
Programa Interunidades de Doutorado em Enfermagem. São Paulo-SP, Brasil.

Como citar este artigo:

Linheira-Bisetto LH, Ciosak SI. Analysis of adverse events following immunization caused by immunization errors. Rev Bras Enferm [Internet]. 2017;70(1):81-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0034>

Submissão: 12-01-2016

Aprovação: 29-01-2016

RESUMO

Objetivo: analisar a ocorrência de Evento Adverso Pós-Vacinação (EAPV) decorrente de erro de imunização, no Paraná, de 2003 a 2013. **Método:** pesquisa descritiva documental, retrospectiva, quantitativa, utilizando dados secundários do Sistema de Informação de Evento Adverso Pós-Vacinação e do Sistema de Avaliação do Programa de Imunizações. Foram incluídos casos confirmados e/ou associados a outras vacinas. Para análise foram estimadas frequências, taxas de incidência e utilizados Modelos de Regressão Linear Simples com teste *t-Student*. **Resultados:** observou-se aumento da notificação de EAPV decorrente de erro de imunização, principalmente abscesso subcutâneo quente. BCG foi a vacina com maior incidência de eventos adversos, sendo que os menores de um ano, os mais atingidos. **Conclusão:** o cenário atual é preocupante, pois são EAPV evitáveis — que causam danos, ligados a prática da enfermagem, decorrentes de desvios da qualidade em vacinação — que podem interferir na confiança da população (reduzindo coberturas vacinais) e no controle de doenças imunopreveníveis.

Descritores: Vacinação; Erros de Medicação; Enfermagem; Enfermagem em Saúde Pública; Imunização.

ABSTRACT

Objective: to analyze adverse events following immunization (AEFI) caused by immunization error in the state of Paraná, Brazil, from 2003 to 2013. **Method:** this is a descriptive, documental, retrospective, and quantitative research using secondary data from the Adverse Event Following Immunization Information System and the Immunization Program Evaluation System. We included cases confirmed and/or associated with different types of vaccines. For the analysis, we collected frequencies and incidence rates, and used simple linear regression models with Student's *t*-test. **Results:** it was observed an AEFI increase due to immunization errors, especially hot subcutaneous abscesses. BCG vaccine had the highest incidence of adverse events and children under one year old were the most affected individuals. **Conclusion:** the current scenario is worrisome because these are preventable AEFI – injuring patients due to bad vaccination practices – that may undermine the population's confidence, reducing immunization coverage, and the progress in the control of vaccine-preventable diseases.

Descriptors: Vaccination; Medication errors; Nursing; Public health nursing; Immunization.

RESUMEN

Objetivo: analizar la ocurrencia de Eventos Adversos Posvacunales (EAPV) debido a errores de inmunización, en Paraná, de 2003 a 2013. **Método:** investigación descriptiva documental, retrospectiva, cuantitativa, utilizando datos secundarios del Sistema de Información de Eventos Adversos Posvacunales y del Sistema de Evaluación del Programa de Inmunizaciones. Se incluyeron casos confirmados y/o asociados con otras vacunas. Para el análisis, se estimaron frecuencias, tasas de incidencia y se utilizaron Modelos de Regresión Lineal Simple con prueba *t-Student*. **Resultados:** se observó un aumento de la notificación de EAPV debido a errores de inmunización, principalmente abscesos subcutáneos calientes. BCG fue la vacuna con mayor incidencia de eventos adversos, siendo los menores de un año el grupo más afectado. **Conclusión:** la situación actual es preocupante, ya que son EAPV prevenibles — que causan daños, vinculados a la práctica de enfermería, resultantes de las

desviaciones de la calidad en la vacunación — que pueden afectar la confianza de la población (reduciendo las coberturas de vacunación) y el control de enfermedades inmunoprevenibles.

Descritores: Vacunación; Errores de Medicación; Enfermería; Enfermería en Salud Pública; Inmunización.

AUTOR CORRESPONDENTE

Lúcia Helena Linheira Bisetto

E-mail: lubisetto@gmail.com

INTRODUÇÃO

A vacinação é uma das ações de saúde pública mais exitosas, tendo contribuído para a redução da incidência das doenças imunopreveníveis no Brasil, através da obtenção de altas coberturas vacinais⁽¹⁾.

Entretanto, o aumento dos tipos de imunobiológicos disponíveis na rede pública de saúde e do número de doses administradas levou à elevação da ocorrência de evento adverso pós-vacinação (EAPV). EAPV é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, que não possui, necessariamente, uma relação causal com o uso de vacina (imunobiológicos em geral). Pode ser qualquer evento indesejável, ou não intencional, um achado laboratorial anormal, sintoma ou doença. Esse uso de vacina inclui todos os processos após a sua produção: armazenamento, manipulação, prescrição e administração⁽²⁾.

Ao longo dos anos, a fim de reduzir os riscos ao cliente e manter a adesão à vacinação, vários países intensificaram a vigilância epidemiológica de EAPV (VEAPV), com monitoramento rigoroso da segurança dos imunobiológicos⁽³⁾.

Em 1992, atendendo às recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Programa Nacional de Imunizações/Ministério da Saúde (PNI/MS) iniciou a estruturação do Sistema Nacional de Vigilância de EAPV (SNVEAPV). Dentre os seus objetivos, destacam-se normatizar o reconhecimento e a conduta em casos suspeitos de EAPV, permitir maior conhecimento sobre a natureza dos EAPVs e identificar possíveis falhas no transporte, armazenamento, manuseio ou administração (erros de imunização) que resultem em eventos adversos⁽⁴⁾.

Reconhecendo a importância da vigilância desse tipo de evento adverso, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do MS o incluiu como agravo de notificação compulsória na Portaria nº 33/SVS/MS de 2005, revogada pela Portaria nº 1.271/SVS/MS de 2014⁽⁴⁾.

Um EAPV pode ser causado por vários fatores, relacionados aos componentes do imunobiológico, ao vacinado e ao processo de vacinação, este considerado erro de imunização⁽⁴⁾.

O erro de imunização é um erro de medicação, conceituado como qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos (entre estes, todos os imunobiológicos) ou causar dano a um paciente enquanto o produto está sob o controle de profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Pode estar relacionado à prática profissional, ao uso de produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, com possibilidade de acontecer se as normas e técnicas não forem cumpridas⁽⁴⁾, resultando, ou não, em um evento adverso.

Neste estudo, o EAPV causado por possível erro de imunização foi definido como EAPV decorrente de erro de imunização.

A preocupação com os erros de imunização envolve não somente os danos que poderão causar ao cliente, mas também

o impacto negativo na confiança da população à vacinação, que influencia no seguimento do esquema vacinal e, conseqüentemente, na redução das coberturas vacinais, colocando em risco o controle das doenças imunopreveníveis⁽⁵⁾.

Em geral, as vacinas são administradas em pessoas saudáveis, portanto, um evento adverso, em especial o decorrente de erro de imunização, pode resultar em pouca aceitabilidade pela população, pois envolve a sua segurança e é evitável⁽⁶⁾.

Pesquisa no Irã investigou um surto de abscesso frio em 153 crianças recém-nascidas vacinadas em hospital e apontou como causa o erro de imunização, devido ao vacinador ter utilizado uma única seringa e agulha para administrar a vacina BCG e, em seguida, a vacina hepatite B (HB) numa mesma criança⁽⁷⁾.

As ações de imunização são executadas, principalmente, pela equipe de enfermagem; porém, observa-se que o conhecimento da equipe de enfermagem sobre EAPV ainda é limitado, o que dificulta a tomada de decisão frente a tais eventos⁽⁸⁻⁹⁾. Alves e Domingos (2013)⁽⁹⁾, em estudo realizado em Unidade Básica de Saúde (UBS), mostraram que, para alguns membros da equipe de enfermagem, as ações que deveriam ser realizadas diante de um caso de evento adverso se restringem a observá-lo e encaminhar o paciente para avaliação por outro profissional ou serviço de saúde.

A ampliação do número de imunobiológicos oferecidos à população e do quantitativo de profissionais envolvidos na vacinação, assim como o não seguimento de boas práticas em imunização, contribuem para que os erros aconteçam⁽¹⁰⁾. Portanto, o monitoramento da sua frequência fornecerá informações que subsidiarão os serviços de saúde para a investigação das suas causas e a adoção de medidas que visem preveni-los e minimizá-los, sobretudo nas ações de enfermagem, fundamentais para a vacinação segura.

A identificação de EAPV decorrente de erro de imunização é de interesse da saúde pública e pode contribuir para mudanças relacionadas à sua vigilância, ao gerenciamento dos serviços, à atuação da enfermagem em imunização e à qualificação profissional, influenciando na melhoria da qualidade do cuidado e na redução do risco de danos ao usuário.

OBJETIVO

Analisar a ocorrência de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização no Paraná, de 2003 a 2013.

MÉTODO

Aspectos éticos

Esta pesquisa utilizou somente dados secundários de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização, não sendo necessária a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Desenho, local do estudo e período

Pesquisa descritiva, documental, retrospectiva, de abordagem quantitativa, realizada no Paraná, no período de 2003 a 2013.

Amostra; critério de inclusão e exclusão

Os dados empíricos foram obtidos do Sistema de Informação de EAPV (SIEAPV) através dos registros de EAPV decorrente de erro de imunização notificados no Paraná, de 2003 a 2013, sendo que a amostra foi composta por todas as notificações desse evento adverso. O critério de inclusão adotado foi caso de EAPV decorrente de erro de imunização, confirmado ou associado à outra vacina, causado por imunobiológico administrado no Paraná; e o critério de exclusão, caso com informação ignorada em uma das variáveis elencadas para o estudo e ou com inconsistência entre o imunobiológico e o EAPV causado.

Protocolo do estudo

Para a coleta de dados, inicialmente buscou-se no manual de VEAPV⁽⁴⁾ a descrição dos tipos de eventos adversos, identificados os que apresentavam, dentre as suas causas, o erro de imunização, sendo elencados: abscesso subcutâneo frio, abscesso subcutâneo quente, granuloma, linfadenopatia não supurada maior que 3 cm, linfadenopatia supurada e úlcera maior que 1 cm. A coleta de dados foi realizada de abril a junho de 2014, com a seleção das variáveis: tipo de evento, imunobiológico, data da aplicação, idade, sexo e fechamento (confirmado, associado a outras vacinas, indefinido, em investigação e descartado). As idades foram estratificadas em faixas etárias, conforme adotadas pelo PNI.

Tendo em vista a possibilidade de duplicidade de registros, inclusão de dados incorretos e alteração de caracteres durante a transferência da base de dados de BDF para Excel®, foi necessário conferir todos os registros selecionados no SIEAPV, individualmente, para identificar e corrigir possíveis erros. Foram encontradas e excluídas as notificações com duplicidade e inconsistência, tais como evento local relacionado à vacina administrada por via oral.

Para estimar a taxa de incidência (TI) de EAPV decorrente de erro de imunização, por 100.000 doses aplicadas (d.a.), por ano e evento, foi utilizado no denominador o total de doses de imunobiológicos administrado na rede pública do Paraná, de 2003 a 2013, disponível na base de dados do Sistema de Avaliação do Programa de Imunizações (SIAPI). Já para a TI por

tipo de imunobiológico, o denominador foi o número de doses aplicadas de cada produto no Paraná, registradas no SIAPI.

Análise dos resultados e estatística

Os dados foram organizados em tabelas e gráficos, distribuídos em frequência absoluta e relativa e TI, com o auxílio dos programas computacionais Microsoft Excel® 2010 e Epi Info (versão 7.1.4) e discutidos segundo a literatura disponível sobre esse domínio.

Para analisar a tendência da TI de EAPV decorrente de erro de imunização de 2003 a 2013, utilizou-se o *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 23.0. Foi construído o diagrama de dispersão, ajustado ao Modelo de Regressão Linear Simples e aplicado o teste da bondade do ajustamento com base na estatística F de Snedecor, utilizando um nível de significância $p < 0,05$. Para testar a significância dos coeficientes do modelo de regressão linear, foi usado o teste *t-Student* ao nível de significância $p < 0,05$. Em seguida, com base na taxa de crescimento, foram estimados os valores pontuais para as duas variáveis para o período 2014–2018, bem como o intervalo de confiança 95% para o valor médio no referido período.

RESULTADOS

De 2003 a 2013, foram identificados no SIEAPV 7.689 registros de EAPV decorrente de erro de imunização, confirmado e/ou associado a outra vacina, os quais, após a exclusão de 321 notificações com dados incorretos ou com duplicidade, totalizaram 7.368 eventos. Destes, 604 (8,2%) eram registros do Paraná, que compuseram a base de dados utilizada no presente estudo.

A distribuição dos casos por sexo apresentou-se semelhante, na proporção de 51,8% do sexo feminino e 48,2% do masculino.

Dentre os seis tipos de EAPV decorrente de erro de imunização encontrados no período do estudo, o abscesso subcutâneo quente registrou o maior percentual (40,7%) e incidência (0,32/100.000 d.a.). Ao analisar os eventos adversos por ano, verificou-se que, até 2010, as maiores TIs foram de abscesso subcutâneo frio e linfadenopatia regional supurada, sendo que úlcera maior que 1 cm manteve as suas taxas semelhantes, exceto em 2007 (ano sem notificação) e 2011 (que registrou acentuada elevação [0,11/100.000 d.a.] (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição do percentual e taxa de incidência de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização (100.000 doses aplicadas), por ano e tipo, Paraná, Brasil, 2003–2013

Ano	Abscesso subcutâneo frio		Abscesso subcutâneo quente		Linfadenopatia regional não supurada > 3cm		Linfadenopatia regional supurada		Úlcera > 1cm		Total	
	n = 177		n = 246		n = 51		n = 95		n = 35		N = 604	
	%	TI	%	TI	%	TI	%	TI	%	TI	%	TI
2003	34,5	0,15	20,7	0,09	20,7	0,09	13,8	0,06	10,3	0,05	100	0,44
2004	42,1	0,20	18,4	0,09	5,2	0,02	26,3	0,12	7,9	0,04	100	0,46
2005	27,8	0,14	33,3	0,17	13,9	0,07	19,4	0,10	5,6	0,03	100	0,51
2006	39,3	0,17	21,4	0,09	3,6	0,02	28,6	0,13	7,1	0,03	100	0,44
2007	37,5	0,18	15,6	0,07	9,4	0,04	37,5	0,18	0	0	100	0,48

Ano	Abscesso subcutâneo frio		Abscesso subcutâneo quente		Linfadenopatia regional não supurada > 3cm		Linfadenopatia regional supurada		Úlcera > 1cm		Total	
	n = 177		n = 246		n = 51		n = 95		n = 35		N = 604	
	%	TI	%	TI	%	TI	%	TI	%	TI	%	TI
2008	31,4	0,10	17,1	0,05	11,4	0,04	34,3	0,11	5,7	0,02	100	0,31
2009	39,4	0,19	15,2	0,07	15,2	0,07	21,2	0,10	9,1	0,04	100	0,48
2010	19,4	0,08	22,6	0,09	12,9	0,05	29,0	0,12	16,1	0,06	100	0,40
2011	29,8	0,35	45,2	0,53	9,5	0,11	6,0	0,07	9,5	0,11	100	1,18
2012	30,4	0,42	53,2	0,76	5,1	0,07	6,3	0,09	5,1	0,07	100	1,38
2013	21,8	0,73	62,6	2,10	5,0	0,17	8,9	0,30	1,7	0,06	100	3,36
Total	29,3	0,23	40,7	0,32	8,4	0,07	15,7	0,12	5,8	0,05	100	0,78

Fonte: SIEAPV/PNI/MS-API/DVVPI/SESA/PR

Nota: TI = Taxa de Incidência

Em relação às vacinas envolvidas com EAPV decorrente de erro de imunização, a BCG foi a que registrou maior percentual desse evento adverso (57%), seguida da difteria, tétano, pertussis e, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTP/Hib) (7,3%) e DTP/hepatite B (HB)/*Haemophilus influenzae* tipo b (DTP/HB/Hib) (6,6%).

Verificou-se que as TI dos EAPVs causados pela administração da vacina BCG registraram pouca variação até 2010, elevando-se em 2011 e 2013, apresentando a maior incidência de 2003 a 2013 (19,14/100.000 d.a.). Esse mesmo fenômeno ocorreu com as vacinas DTP/Hib e DTP/HB/Hib (grifadas

nas tabelas e discutidas em conjunto, considerando que, em 2012, a primeira foi substituída pela segunda). Chama atenção a alta TI da imunoglobulina humana antitetânica (IGHAT) em 2012 (72,8/100.000d.a.) (Tabela 2).

Ao relacionar o tipo de EAPV decorrente de erro de imunização com a vacina aplicada, constatou-se que a maior incidência foi de abscesso subcutâneo quente (TI = 0,46/100.000), causado, principalmente, pelos imunobiológicos IGHAT (TI = 7,12/100.000), vacina poliomielite inativada (VIP, TI = 6,86/100.000 d.a.), DTP/HB/Hib e DTP/Hib (TI = 6,27/100.000 d.a.) e pneumocócica 23 valente (Pn23, TI = 5,43/100.000 d.a.).

Tabela 2 – Distribuição das Taxas de Incidência de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização (100.000 doses aplicadas), por imunobiológico e ano, Paraná, Brasil, 2003–2013

Imunobiológico	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
	n = 29	n = 38	n = 36	n = 28	n = 32	n = 35	n = 33	n = 31	n = 84	n = 79	n = 179	N = 604
	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI	TI
BCG	12,20	18,40	17,90	13,50	18,30	18,60	17,60	15,80	29,40	18,90	30,81	19,14
DTP/HB/Hib*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,69	8,60	7,14
DTP/Hib*	0,82	0,42	0,21	0,87	0,22	0,69	0,67	0	3,23	3,33	-	0,98
IGHAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	72,8	0	7,12
VIP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5,83	6,95	6,86
Pn23	0	0	0	0	0	0	0	15,80	26,00	7,78	7,17	5,43
DTP	1,34	0,38	0,66	0,36	0	0	0	0,40	1,98	2,16	2,92	0,89
PnC10*	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0,87	2,02	0,78
dT	0	0,25	0,11	0,14	0	0,10	0,29	0,27	0,81	0,44	5,73	0,46
INF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,93	7,17	0,41
MnCC	0	0	0	0	0	0	0	0	0,20	0,23	0,23	0,20
HB	0,10	0	0,11	0	0,14	0	0	0,14	0,40	0,42	0,68	0,17
FA	0	0,21	0	0	0,29	0	0	0	0,33	0,24	0,99	0,15
RV	17,60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,13
SCR	0	0	0	0	0	0,03	0	0	0,27	0,31	0,87	0,09

Fonte: SIEAPV/PNI/MS-API/DVVPI/SESA/PR

Notas: * TI: Taxa de incidência; **TI estimada somente com as doses aplicadas da vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG); DTP/HB/Hib: vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis / hepatite B (recombinante) / *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada); DTP/Hib: vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis / *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada); IGHAT: imunoglobulina humana antitetânica; VIP: vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada); Pn23: vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica); DTP: vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis; PnC10: vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); dT: vacina adsorvida difteria e tétano adulto; INF: vacina *influenzae* (fracionada, inativada); MnCC: vacina meningocócica C conjugada; HB: vacina hepatite B (recombinante); FA: vacina febre amarela (atenuada); RV: vacina raiva vero; SCR: vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada).

Em análise complementar, identificou-se que dos casos de abscesso subcutâneo quente após a vacina HB, um era em recém-nascido, vacinado no dia do nascimento, provavelmente em ambiente hospitalar. Das 37 notificações de úlcera maior que 1 cm, três eram revacinação da BCG.

A vacina BCG foi responsável por 41,3% dos casos de abscesso subcutâneo frio, todas as linfadenopatias e úlcera maior que 1cm. Os imunobiológicos IGHAT, VIP, Pn23, meningocócica C conjugada (MnCC), febre amarela (atenuada) (FA) e raiva (RV) não apresentaram notificação de abscesso subcutâneo frio (Tabela 3).

A distribuição dos tipos de EAPV decorrente de erro de imunização, por faixa etária, mostrou que as crianças menores de um ano foram as mais atingidas em todos os tipos de evento estudados (70,5%), sendo que linfadenopatia regional não supurada > 3cm foi notificada somente neste grupo populacional (Tabela 4).

As crianças de 1 a 10 anos compreenderam 18% dos registros, distribuídos, principalmente, em abscesso subcutâneo quente e frio. Nos adultos, observou-se um aumento do percentual de eventos adversos na faixa etária de 30 a 60 anos e mais (8,9%), a maioria por abscesso subcutâneo quente (Tabela 4).

Dados complementares sobre os casos de EAPV decorrente de erro de imunização revelaram que, dos eventos notificados por imunobiológico e faixa etária, os percentuais mais elevados estavam vinculados a vacina BCG em menores de um ano (72,1%), um ano de idade (37,5%) e dois anos (57,1%). A administração dessa vacina também atingiu os adultos de 25 a 29 anos (50%) e de 50 a 59 anos (5,5%). Apontaram, ainda, que dos eventos adversos na faixa de 3 anos, 69,2% corresponderam a vacina Influenza (INF), que também representou 44,4% dos eventos nas crianças de 4 anos e 43,8% no grupo de 5 a 10 anos. Ressalta-se que a DTP foi responsável por 44,4% desses EAPV aos 4 anos, idade de aplicação do segundo reforço dessa vacina.

Na análise da tendência de EAPV decorrente de erro de imunização, o modelo de regressão linear simples mostrou que a taxa de crescimento desse erro, ao longo dos anos estudados, foi de 0,184, indicando o crescimento médio de erro por ano. A Figura 1 apresenta os valores observados de 2003 a 2013, bem como o valor médio estimado no período de 2014 a 2018, com valores variando de 2,54 em 2014 a 3,27 em 2018. Para 2014, o intervalo de confiança foi de 0,76 a 2,57 e para 2018 de 0,99 a 3,81, indicando tendência crescente para a ocorrência de EAPV decorrente de erro de imunização.

Tabela 3 – Distribuição de frequências e Taxa de Incidência por 100.000 doses aplicadas, de tipos de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização, por imunobiológico, Paraná, Brasil, 2003–2013

Imunobiológico	Abscesso subcutâneo frio		Abscesso subcutâneo quente		Linfadenopatia regional não supurada > 3 cm		Linfadenopatia regional supurada		Úlcera > 1cm		Total	
	%	TI	%	TI	%	TI	%	TI	%	TI	%	TI
BCG	41,3	7,90	6,1	1,17	14,8	2,84	27,6	5,29	10,2	1,95	100	19,14
DTP/HB/Hib*	22,5	1,61	77,5	5,53	0	0	0	0	0	0	100	7,14
DTP/Hib*	25,0	0,25	75,0	0,74	0	0	0	0	0	0	100	0,98
IGHAT	0	0	100	7,12	0	0	0	0	0	0	100	7,12
VIP	0	0	100	6,86	0	0	0	0	0	0	100	6,86
Pn23	0	0	100	5,43	0	0	0	0	0	0	100	5,43
DTP	7,7	0,07	92,3	0,83	0	0	0	0	0	0	100	0,89
PnC10*	17,6	0,14	82,4	0,64	0	0	0	0	0	0	100	0,78
dT	10,5	0,05	89,5	0,41	0	0	0	0	0	0	100	0,46
INF	8,1	0,03	91,9	0,38	0	0	0	0	0	0	100	0,41
MnCC	0	0	100	0,20	0	0	0	0	0	0	100	0,20
HB	14,3	0,02	85,7	0,14	0	0	0	0	0	0	100	0,17
FA	0	0	100	0,15	0	0	0	0	0	0	100	0,15
RV	0	0	100	0,13	0	0	0	0	0	0	100	0,13
SCR	14,3	0,01	85,7	0,08	0	0	0	0	0	0	100	0,09
Total	29,3	0,33	40,7	0,46	8,4	2,84**	15,7	5,29**	5,8	1,95**	100	1,12

Fonte: SIEAPV/PNI/MS-API/DVVPI/SESA/PR

Notas: * vacinas não disponíveis no calendário de vacinação do PNI/MS, nos anos indicados; ** TI estimada somente com as doses aplicadas de BCG. TI : Taxa de incidência; **8TI estimada somente com as doses aplicadas da vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG); DTP/HB/Hib: vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis / hepatite B (recombinante) / Haemophilus influenzae tipo b (conjugada); DTP/Hib: vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis / Haemophilus influenzae tipo b (conjugada); IGHAT: imunoglobulina humana antitetânica; VIP: vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada); Pn23: vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica); DTP: vacina adsorvida difteria, tétano, pertússis; PnC10: vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); dT: vacina adsorvida difteria e tétano adulto; INF: vacina influenzae (fracionada, inativada); MnCC: vacina meningocócica C conjugada; HB: vacina hepatite B (recombinante); FA: vacina febre amarela (atenuada); RV: vacina raiva vero; SCR: vacina sarampo, caxumba, rubéola (atenuada).

Tabela 4 – Distribuição dos percentuais dos tipos de eventos adversos pós-vacinação decorrente de erro de imunização, por faixa etária, Paraná, Brasil, 2003–2013

Faixa etária (em anos)	Abscesso subcutâneo frio	Abscesso subcutâneo quente	Linfadenopatia regional não supurada > 3cm	Linfadenopatia regional supurada	Úlcera > 1cm	Total
	n = 177 %	n = 246 %	n = 51 %	n = 95 %	n = 35 %	N = 604 %
< 1	78,5	47,6	100	95,0	82,9	70,5
1	6,8	11,0	0	5,0	11,4	7,9
2	4,0	2,0	0	0	5,7	2,3
3	3,4	2,8	0	0	0	2,2
4	1,1	6,5	0	0	0	3,0
5	1,1	5,7	0	0	0	2,6
11	0,6	0,8	0	0	0	0,5
15	0	1,6	0	0	0	0,7
20	0	1,6	0	0	0	0,7
25	1,1	0,8	0	0	0	0,7
30	1,7	5,3	0	0	0	2,6
40	0	5,7	0	0	0	2,3
50	1,1	6,5	0	0	0	3,0
60 e mais	0,6	2,0	0	0	0	1,0
Total	100	100	100	100	100	100

Fonte: SIEAPV/PNI/MS

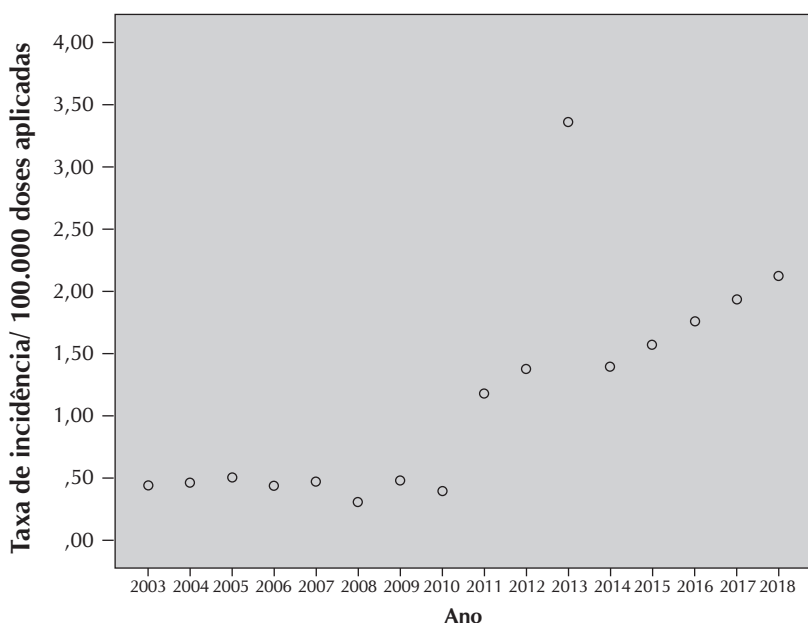


Figura 1 – Gráfico de dispersão dos valores observados e estimados de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização no período de 2003 a 2013 e estimados para o período de 2014 a 2018, Paraná, Brasil, 2015

DISCUSSÃO

A notificação de EAPV decorrente de erro de imunização aumentou a partir de 2011, quando foram introduzidas novas vacinas e realizadas mudanças no Calendário Nacional de Vacinação. Nesse ano, ocorreu a ampliação da faixa etária para administração da HB e do grupo populacional para a INF.

Em 2012, foram incluídas as vacinas DTP/HB/Hib, VIP e, novamente, ampliada a faixa etária da HB. Em 2013, vacina varicela foi incorporada ao Calendário Nacional⁽¹¹⁾.

A elevação dos eventos adversos está relacionada a vários fatores, como aumento da sensibilidade da vigilância de EAPV nos municípios e desvios das boas práticas de vacinação. Antes do início das campanhas de vacinação e da introdução de uma nova vacina, o PNI repassa aos estados, e estes aos seus municípios, informe técnico contendo as diretrizes e metas a serem alcançadas. Esse documento enfatiza a importância e necessidade da vigilância, citando os eventos adversos causados por tipo de vacina, para que os profissionais de saúde fiquem bem informados e mais alertas, diante de situações esperadas ou inusitadas⁽¹²⁾.

As ações desenvolvidas pelo Programa Estadual de Imunização do Paraná, também, contribuíram para o aumento das notificações desses eventos adversos. No segundo semestre de 2010, foi realizada uma oficina, com discussão sobre os erros de imunização, envolvendo técnicos das Regionais de Saúde (RS) e seus municípios-sede, com o objetivo de capacitar e sensibilizar profissionais que atuavam no programa de imunização.

Nos anos seguintes aconteceram videoconferências sobre EAPV para trabalhadores da imunização das RS e municípios e, em 2013, 426 profissionais participaram de uma capacitação técnica para notificação e investigação de EAPV. Nesse mesmo ano, comparado a 2012, as notificações de eventos adversos no SIEAPV aumentaram 20%, assim como o percentual de municípios notificantes (16%).

É importante salientar que, apesar do acréscimo de notificações, identificou-se subnotificação desses eventos no estado, com ausência de registros em alguns municípios, durante vários anos. Isso indica que, além de capacitar os técnicos, é fundamental discutir com os gestores dos serviços de saúde estratégias para aprimorar a vigilância epidemiológica de EAPV.

A análise da incidência de EAPV decorrente de erro de imunização mostrou que, embora durante as campanhas aumente a demanda nas salas de vacinação, nos anos em que foram realizadas — 2004 (Campanha Nacional de Seguimento do Sarampo), 2008 (Campanha Nacional de Vacinação para eliminação da rubéola) e 2010 (Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza A H1N1)⁽¹¹⁾ —, não se observou aumento das TI.

Os achados neste estudo revelaram que 40,7% das notificações foram de abscesso subcutâneo quente, associado a várias vacinas administradas por diferentes vias, percentual superior aos dados encontrados por Piacentini e Contrera-Moreno (2011)⁽¹³⁾ e por Moura et al. (2015)⁽¹⁴⁾, na DTP/Hib. Contudo, esse tipo de abscesso decorrente da BCG, apresentou TI inferior ao estimado no manual de VEAPV⁽⁴⁾. Com etiologia infecciosa, o tratamento é com antimicrobiano^(2,4), e a sua causa está relacionada ao desvio das boas práticas em imunização, em especial a higienização inadequada das mãos^(4,15-16).

Thuong et al. (2007)⁽¹⁷⁾ investigaram um surto de EAPV grave, com um óbito, após a administração das vacinas sarampo, caxumba, rubéola (SCR) (seis casos HB (dois casos) e varicela (um caso) em um centro de saúde, envolvendo nove crianças com abscesso no local da injeção. Foi isolado *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina, adquirido na comunidade (CA-MRSA) no pus dos abscessos, bem como colonização no nariz e garganta da vacinadora que aplicou a vacina em oito crianças. Durante a investigação, identificaram práticas inadequadas de controle de infecção na sala de vacinação, dentre elas a utilização de um único par de luva para preparar os imunobiológicos e vacinar de três a seis pessoas, sem higienizar as mãos entre os atendimentos. Concluíram que a infecção foi transmitida pela vacinadora, possivelmente pela contaminação ao manusear a vacina ou a agulha durante o preparo da dose, ou ainda, da superfície da pele do local da injeção, com ênfase na contribuição da higiene inadequada das mãos para a ocorrência desses EAPVs.

Outros casos de MRSA após vacinação foram identificados por Tan et al. (2010)⁽¹⁶⁾, em um estudo retrospectivo, em que identificaram sete casos de abscesso infeccioso no local da aplicação da vacina DTPa/Hib/VIP, quatro destes tendo sido vacinados no mesmo centro de saúde. Após investigação, concluíram que os casos foram decorrentes de erro de imunização, por contaminação durante a vacinação.

Para a biossegurança do profissional e do vacinado, o PNI normatiza que o vacinador deve higienizar as suas mãos antes e depois de manusear os materiais e imunobiológicos, administrar cada imunobiológico e fazer qualquer atividade na sala de vacinação⁽¹⁵⁾. Contudo, pesquisas realizadas no Brasil corroboram Thuong et al. (2007)⁽¹⁷⁾ quanto à negligência de muitos profissionais na higienização das suas mãos, pois 68,3% deles em uma UBS não realizaram o procedimento de acordo com as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)⁽¹⁸⁾, fato observado também em vacinadores de outras unidades, que não higienizaram as mãos corretamente, antes e após os procedimentos realizados⁽¹⁹⁾.

Esses achados reforçam a causalidade da contaminação durante a vacinação, provavelmente relacionada a alta incidência de abscesso subcutâneo quente após IGHAT, em 2012, apontando o risco de exposição a um EAPV decorrente de erro de imunização, também com imunobiológicos administrados em situações específicas, em unidades de pronto atendimento e hospitais. Em tais ambientes, podem ocorrer desvios da qualidade durante a vacinação, em razão da falta de funcionário capacitado para essa atividade, sendo que o reduzido número de doses aplicadas influencia na oportunidade da sua capacitação e consequente desenvolvimento de habilidades.

No Brasil, a vacina BCG é administrada por via intradérmica⁽⁴⁾, exigindo conhecimento, técnica e habilidade do vacinador. É uma vacina segura se administrada com a técnica correta⁽¹⁸⁾, mas a aplicação profunda (no tecido subcutâneo), a contaminação durante a vacinação e a injeção de dose excessiva podem causar abscessos, úlcera maior que 1 cm, linfadenopatias, etc., que necessitam de acompanhamento e/ou tratamento medicamentoso^(4,18,20).

Embora dentre os EAPVs a incidência de abscesso subcutâneo quente e linfadenopatia regional supurada ou não (após BCG) chame atenção, os resultados obtidos neste estudo indicaram frequências inferiores às estimadas pelo PNI⁽⁴⁾, ainda que outra pesquisa tenha mostrado dados bem inferiores aos desta pesquisa⁽²⁰⁾. É importante considerar que estes dados podem ser influenciados pela subnotificação de casos, observada em vigilância passiva, adotada pelo SNVEAPV⁽³⁾.

Vale enfatizar que a linfadenopatia não supurada maior que 3 cm, após BCG, pode ser causada por erro de técnica de aplicação, enquanto a linfadenopatia não supurada até 3 cm de diâmetro é esperada em 10% dos vacinados, com um curso benigno e autolimitado⁽⁴⁾. O diagnóstico correto desse evento adverso no exame clínico requer habilidade do profissional assistente, e a falta de experiência pode dificultar a elucidação do caso, levando a subnotificação do EAPV.

Outro fator relevante para evitar a notificação equivocada de EAPV decorrente de erro de imunização é investigar revacinação com BCG, pois esta pode provocar a evolução mais rápida e exacerbada da úlcera no local da injeção^(4,21-22), não configurando um EAPV decorrente de erro de imunização.

Os abscessos subcutâneos frios (estéreis) após vacinação acontecem, em geral, por técnica de aplicação incorreta e são observados na BCG e em vacinas que contêm o adjuvante hidróxido de alumínio na sua composição^(4,23). Como identificado neste estudo, das nove vacinas que apresentaram este evento adverso, seis continham alumínio, o que pode ser um indicativo de injeção incorreta por via subcutânea, quando deveria ser intramuscular, observado com maior frequência na DTP/Hib e DTP/HB/Hib.

Portanto, considerando que a vacina SCR e alguns tipos da INF não contêm adjuvante e que o abscesso subcutâneo frio não é um EAPV esperado⁽⁴⁾, os dados registrados, provavelmente, foram diagnósticos equivocados. Essas vacinas causam reações inflamatórias locais, leves e com pouca frequência⁽⁴⁾, que podem ter sido confundidas com abscesso subcutâneo frio por profissional com pouco conhecimento e/ou experiência nesse domínio.

As crianças foram as mais atingidas por EAPV decorrente de erro de imunização. Isso se deve a alguns fatores, como inquietação no momento da vacinação; falta de habilidade de alguns vacinadores; e, principalmente, os tipos de imunobiológicos e a quantidade de doses aplicadas em menores de 5 anos na rede pública de saúde. Até esta idade, são administradas 13 vacinas, sendo oito com esquema de duas ou mais doses e/ou reforço, aumentando a chance de um EAPV, como demonstrado no alto percentual nesse grupo etário (85,9%). Tais dados corroboram os encontrados em outra pesquisa, em que 73% dos eventos notificados também foram em menores de 5 anos⁽²⁴⁾.

O percentual elevado de eventos adversos notificados em crianças de 4 anos coincide com o período que deve ser

administrado o segundo reforço desse imunobiológico.

A ocorrência de EAPV decorrente de erro de imunização vem aumentando, em especial, nos últimos anos, com tendência ascendente até 2018, apontado no modelo de regressão linear. Isso pode ser reflexo da melhoria da vigilância, mas também pode indicar deficiências na prática de enfermagem em sala de vacinação.

Alves e Domingos (2013)⁽⁹⁾ identificaram deficiência na vacinação e manejo de EAPV pelos profissionais da enfermagem, indicando a necessidade de capacitação em sala de vacinação, inclusive sobre os imunobiológicos e normas do PNI. É importante, também, abordar os procedimentos básicos para a vacinação segura, como o posicionamento inadequado da criança, que pode facilitar a sua movimentação durante a aplicação da injeção, com risco de resultar em danos ao vacinado.

Há que se considerar, ainda, outros fatores que contribuem para a ocorrência de erro de imunização, ligados a estrutura organizacional, ao ambiente e outros, que devem ser abordados na investigação das suas causas, para garantir a vacinação segura.

Limitações do estudo e contribuições para a área da enfermagem e saúde

Este estudo apresentou algumas limitações, pela utilização da base de dados do SIEAPV e do SIAPI, sujeito a problemas na qualidade dos registros e a subnotificação dos casos, que podem refletir em alguns resultados. No entanto, trouxe contribuições para a área da enfermagem e saúde, pois o conhecimento sobre a ocorrência dos tipos de EAPV decorrente de erro de imunização possibilita investigar suas causas, planejar e desenvolver ações que tenham impacto sobre os determinantes e condicionantes dos erros, contribuindo para a prática de vacinação segura e manutenção da confiança da população no programa de imunização.

CONCLUSÃO

Este estudo possibilitou identificar e caracterizar os tipos de EAPV decorrente de erro de imunização notificados no Paraná e analisar a sua ocorrência, colaborando para o conhecimento mais aprofundado sobre este tema que vem despertando interesse em vários segmentos da sociedade.

Os resultados revelaram dados importantes para a segurança em imunização, mostrando o risco que a população possui de ser acometida por um EAPV causado pelo não cumprimento das boas práticas em vacinação. Destacaram-se o evento abscesso subcutâneo quente, com a mais alta TI (0,32/100.000 d.a.), elevando-se ao longo do período estudado; a vacina BCG, responsável pela maior incidência dos eventos adversos estudados (19,14/100.000 d.a.); e os menores de um ano de idade, o grupo mais atingido por EAPV decorrente de erro de imunização (70,5%).

É preocupante a tendência de aumento da TI desses eventos adversos para os próximos anos, sobretudo porque causam danos, podem ser evitados e estão intimamente ligados a prática da enfermagem em imunização. Este cenário pode interferir na aceitação dos imunobiológicos pela população e reduzir coberturas vacinais, colocando em risco o controle de algumas doenças imunopreveníveis.

Embora a literatura disponível tenha apresentado que úlcera e algumas linfadenopatias, são causados por fatores relacionados a vacinação, há poucas evidências de que esses eventos ocorram, exclusivamente, por erro de imunização. Para elucidar e confirmar essa causalidade, é importante o desenvolvimento de pesquisas prospectivas que investiguem todo o processo de vacinação e identifiquem os fatores implicados na ocorrência de um EAPV decorrente de erro de imunização.

O cenário atual exige mudanças para a redução da incidência de EAPV decorrente de erro de imunização. Para tal, é fundamental identificar as causas dos erros e a influência de múltiplos fatores, não apenas os ligados ao indivíduo. As ações desenvolvidas devem ser efetivas, especialmente junto à equipe de enfermagem, considerando fatores organizacionais, ambientais, psicológicos e outros, com o intuito de contribuir para a segurança e qualidade na imunização.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa Nacional de Imunização/Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação e ao Programa Estadual de Imunização do Paraná, pela liberação dos bancos de dados, possibilitando a realização da pesquisa de doutorado que originou este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FL, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. *Lancet* [Internet]. 2011[cited 2015 Nov 28];3:47-60. Available from: <http://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-574.pdf>
2. World Health Organization. Council for International Organizations of Medical Sciences. Working group on vaccine pharmacovigilance. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance [Internet]. 2012[cited 2016 Jan 10];39-53. Available from: http://vaccine-safety-training.org/tl_files/vs/pdf/report-of-cioms-who-working-group.pdf
3. Monteiro SAMG, Takano AO, Waldman EA. Avaliação do sistema brasileiro de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2011[cited 2015 Nov 28];14(3):361-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2011000300002>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. 3 ed. Brasília; 2014.
5. Lopes EG, Martins CBG, Lima FCA, Gaíva MAM. Situação vacinal de recém-nascidos de risco e dificuldades vivenciadas pelas mães. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2013

- [cited 2016 Jul 21];66(3):338-44. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v66n3/a06v66n3.pdf>
6. Freitas FRM, Waldman EA. Vigilância de eventos adversos pós-vacina DTP e preditores de gravidade. Estado de São Paulo, 1984-2001. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2007[cited 2015 Nov 28];16(2):136-8. Available from: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v16n2/v16n2a13.pdf>
 7. Arshi S, Majidpour A, Zarifi Z, Nouraei M. A simple mistake responsible for 153 cases of muscular cold abscesses [Internet]. 2003[cited 2015 Aug 29];21:4120-1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00403-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00403-1)
 8. Bisetto LHL, Cubas MR, Malucelli A. Nursing practice in view of adverse events following vaccination. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2011[cited 2015 Nov 27];45(5):1128-34. Available from: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n5/en_v45n5a14.pdf
 9. Alves H, Domingos LMG. Manejo de eventos adversos pós-vacinação pela equipe de enfermagem: desafios para o cuidado. *Rev Enferm UERJ* [Internet]. 2013[cited 2015 Nov 28]; 21(4):502-7. Available from : <http://www.facenf.uerj.br/v21n4/v21n4a14.pdf>
 10. Craig L, Elliman D, Heathcock R, Turbitt D, Walsh B, Crowcroft N. Pragmatic management of programmatic vaccination errors-lessons learnt from incidents in London. *Vaccine* [Internet]. 2010[cited 2015 Nov 30];29(1):65-9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10014830>
 11. Brasil. Ministério da Saúde, Programa Nacional de Imunizações 40 anos. Brasília; 2013.
 12. Brasil. Ministério da Saúde, Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico-Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília; 2015.
 13. Piacentini S, Contrera-Moreno L. Eventos adversos pós-vacinais no município de Campo Grande (MS, Brasil). *Ciênc Saúde Colet* [Internet]. 2011 [cited 2015 Nov 28];16(2): 531-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000200016>
 14. Moura ADA, Costa AS, Braga AVL, Bastos ECSA, Lima GG, Chaves ES. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação no estado do Ceará, em 2011. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 28];24(1):155-60. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n1/2237-9622-ress-24-01-00155.pdf>
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília; 2014.
 16. Tan NWH, Pan W-J, Yunos HHBM, Tan WC, Lim KB-L. Post-vaccination abscesses requiring surgical drainage in a tertiary children's hospital in Singapore. *J Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2010[cited 2015 Oct 25];5:139-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.3233/JPI-2010-0239>
 17. Thuong TC, Tho ND, Hoa NT, Phuong NTM, Tuan LV, Diep TS et al. An Outbreak of Severe Infections with Community-Acquired MRSA Carrying the Pantone-Valentine Leukocidin Following Vaccination. *PLoS ONE* [Internet]. 2007[cited 2015 Jul 12];2(9):e822. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0000822>
 18. Perera PJ, Ranathunga N, Samaranyake GB, Samaranyake R. Events following BCG vaccination during neonatal period and factors that might affect potency and side effects. *J Vaccines Immun* [Internet]. 2013[cited 2015 July 12];1(1):1-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.14312/2053-1273.2013-1>
 19. Locks L, Lacerda JT, Gomes E, Serratine ACP. Qualidade da higienização das mãos de profissionais atuantes em unidades básicas de saúde. *Rev. Gaúcha Enferm* [Internet]. 2011[citado 2015 Dec 1];32(3):569-75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472011000300019>
 20. Barreto ML, Ferreira SM, Ferreira AA. Vacina BCG: eficácia e indicações da vacinação e da revacinação. *J Pediatr*. [Internet]. 2006[citado 2015 Nov 22];82(3):45-54.Supl. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v82n3s0/v82n3sa06.pdf>
 21. Gyldenløve M, Andersen, Halkjær LB. Cutaneous necrotic ulceration due to BCG re-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2012[cited 2016 Jul 15];8(4):423-424. Available from: <http://dx.doi.org/10.4161/hv.19067>
 22. Ward M, Forde D, Redahan B, Gleeson M, Corcoran B. Revaccination of large GP cohort due to inappropriate immunisation: Lessons learnt from an incident in Ireland. *Qual Prim Care* [Internet]. 2015 [cited Jul 20];23(2):59-6. Available from: <http://primarycare.imedpub.com/revaccination-of-large-gp-cohort-due-to-inappropriate-immunisation-lessons-learned-from-an-incident-in-ireland.pdf>
 23. Cook IF. Best vaccination practice and medically attended injection site events following deltoid intramuscular injection. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2015[cited 2016 Jul 16];11(5):1184-91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514326/>.
 24. Costa NMN, Leão AMM. Casos notificados de eventos adversos pós-vacinação: contribuição para o cuidar em enfermagem. *Rev Enferm UERJ* [Internet]. 2015[cited 2015 Nov 28];23(3):297-303. Available from: <http://www.facenf.uerj.br/v23n3/v23n3a02.pdf>