

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ –*CAMPUS*
DE FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE,
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

EMANOELI AGNES STEIN

**ANÁLISE DA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS
ASSOCIADOS AS VACINAS EM CRIANÇAS NOS MUNICÍPIOS DA
SÉTIMA REGIONAL DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ**

FRANCISCO BELTRÃO – PR
(06/2022)

EMANOELI AGNES STEIN

**ANÁLISE DA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS AS
VACINAS EM CRIANÇAS NOS MUNICÍPIOS DA SÉTIMA REGIONAL DE SAÚDE
DO ESTADO DO PARANÁ**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde, nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador(a): Dr. Geraldo Emilio Vicentini

FRANCISCO BELTRÃO – PR

(06/2022)

Stein, Emanoeli Agnes Stein

Análise da ocorrência de eventos adversos associados as vacinas em crianças nos municípios da sétima regional de saúde do estado do Paraná / Emanoeli Agnes Stein Stein; orientador Geraldo Emilio Vicentini Vicentini. -- Francisco Beltrão, 2022.

64 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Francisco Beltrão) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2022.

1. Vacinação. 2. Eventos adversos. I. Vicentini, Geraldo Emilio Vicentini, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

EMANOELI AGNES STEIN

**ANÁLISE DA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS AS
VACINAS EM CRIANÇAS NOS MUNICÍPIOS DA SÉTIMA REGIONAL DE SAÚDE
DO ESTADO DO PARANÁ**

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em
Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pelo(a)
Orientador(a) e pela Banca Examinadora.

BANCA EXAMINADORA

Orientador (a): Prof. Dr. Geraldo Emilio Vicentini
UNIOESTE

Membro da banca: Prof (a). Dr (a). Claudicéia Risso Pasquotto
UNIOESTE

Membro da banca: Prof. Dr. Leonardo Garcia Velasquez
UNIPAR

FRANCISCO BELTRÃO, PR
JUNHO DE 2022

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, saúde e oportunidades.

Aos meus pais, Gelci e Hélio Stein, que são exemplos de perseverança, honestidade e coragem. Com vocês aprendi a ser uma pessoa melhor e lutar pelos meus sonhos.

Ao meu esposo Adriano, que está ao meu lado nas decisões e desafios da vida. Com você foi possível construir uma família, a qual me traz orgulho e realização.

As minhas filhas, Mariana e Heloisa, que entenderam minha ausência durante toda esta caminhada. Vocês me fazem superar limites e compreender o significado do amor.

Aos meus irmãos e demais membros da família, que reconhecem a importância do estudo e torcem pela minha evolução.

Ao professor Dr. Geraldo Emilio Vicentini, que aceitou o desafio de me orientar nessa caminhada. Por todo apoio, orientação, paciência, compreensão e profissionalismo. A minha eterna gratidão e admiração.

A banca examinadora deste trabalho, que tornou possível aperfeiçoar e concluir o trabalho desenvolvido.

Aos colegas e professores da UNIOESTE, que compartilharam conhecimentos e saberes, tornando-se parte desta história.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Calendário de vacinação de rotina para crianças menores ou igual a 12 anos.....	13
Tabela 2 – Etapas do desenvolvimento de uma vacina.....	15

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PNI – Programa Nacional de Imunização

MS – Ministério da Saúde

EAPV – Evento Adverso Pós Vacinação

EI – Erro de Imunização

BCG – Bacilo calmette-Guérin

HepB – Hepatite B

VIP – Vacina Inativada Poliomielite

VOP – Vacina Oral Poliomielite

VRH – Vacina oral Rotavírus Humano

PENTA – Pentavalente

VPC10 – Pneumocócica 10 valente

MenC- Meningocócica do Sorogrupo C

FA – Febre Amarela

SCR – Sarampo, Caxumba e Rubéola

SCRV– Tetraviral

HepA– Hepatite A

DTP – Difteria, Tétano e Coqueluxe

dT – Difteria e Tétano

VZ – Varicela

HPV- Papilomavírus Humano

MenACWY – Vacina Meningocócica ACW

dTpa– Difteria, Tétano e pertussis acelular

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância em Saúde

EHH – Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo

SNVEAPV – Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação

SESA – Secretaria de Estado da Saúde

GLM- Modelo Linear Generalizado

UNIOESTE – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Análise da ocorrência de eventos adversos associados as vacinas em crianças nos municípios da sétima regional de saúde do estado do Paraná

Resumo

A investigação de eventos adversos pós-vacinação é uma estratégia utilizada para identificar as causas e adotar intervenções que promovam segurança e qualidade do programa de imunização. O objetivo deste estudo foi identificar e elaborar o perfil dos principais eventos adversos pós-vacinação ocorridos em crianças menores ou igual a 12 anos, notificados entre os anos de 2016 e 2020 pelos 15 municípios pertencentes a sétima regional de saúde do estado do Paraná. Trata-se de um estudo transversal, descritivo, retrospectivo e de abordagem quantitativa. Os dados foram obtidos por meio das fichas de notificação do sistema do ministério da saúde, sendo incluídos apenas os relacionados as vacinas de rotina do calendário nacional conforme idade preconizada e excluídos os duplicados e com ausência de informações mínimas essenciais à análise. Para as análises, foram estimadas frequências, associações e utilizados modelos de regressão logística binária. Identificou-se 196 (64,68%) eventos adversos associados as vacinas e 107 (35,32%) erros de imunização. Em relação aos eventos adversos, os menores de um ano foram os mais acometidos, principalmente após a administração da vacina pentavalente, a qual apresentou 12 vezes mais chance de incorrer em evento adverso. A febre e dor foram os eventos mais notificados e tiveram início principalmente nas 6 primeiras horas. Já os erros de imunização mais frequentes foram utilização de vacina fora do prazo de validade e idade fora da recomendada e ocorreram principalmente em maiores de um ano. Todos os eventos associados a vacinação e erros de imunização evoluíram para cura sem sequelas, demonstrando os benefícios da vacinação. A preocupação da população frente aos eventos adversos exige mudança de postura dos profissionais para promoção de melhorias no setor de imunização.

Palavras-chave: Reações adversas; Farmacovigilância; Imunização; Vacinação.

Analysis of after-vaccination side-effects occurrence related to vaccines in children in cities of the seventh Regional Health of Paraná State

Abstract

The investigation of after-vaccination side-effects is a strategy used to identify its causes and adopt interventions that promote safety and quality in the immunization program. The objective of this study was to identify and elaborate the profile of the main after-vaccination side effects occurred in children aged 12 years or younger reported between the years 2016 and 2020 by the 15 cities that belong to the seventh Regional Health Department of Paraná State. It is a retrospective descriptive cross-sectional study with a quantitative approach. The data were obtained through notification forms from the ministry of health system, being included only the data related to routine vaccines of the national vaccination calendar according to preconized age and excluded the ones that were duplicated or without essential information. For analysis, frequencies and associations were estimated and binary logistic regression models were used. 196 (64,68%) side-effects associated to the vaccines and 107 (35,32%) immunization errors were identified. Regarding the side-effects, the children aged one year or younger were the most affected ones, mostly after the pentavalent vaccine, which presented 12 times more chances of incurring in side-effects. Fever and pain were the most reported side-effects and were mostly present during the first 6 hours after vaccination. Furthermore, the most frequent immunization errors were the use of expired vaccines and incorrect age group, which occurred mostly in children older than one year. All the events related to vaccination and immunization errors evolved to cure without sequels, demonstrating the benefits of vaccination. The concern of the population regarding the side-effects requires a change of attitude of the professionals in order to promote improvements in the field of immunization.

Keywords: Side-effects; Pharmacovigilance; Immunization; Vaccination.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Breve histórico sobre as vacinas.....	12
1.2 Desenvolvimento de uma vacina.....	14
1.3 Uso de adjuvantes e conservantes.....	16
1.4 Evento adverso pós-vacinação.....	16
1.5 Erros de imunização.....	18
1.6 Sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação.....	19
2. OBJETIVOS	21
2.1 Geral.....	21
2.2 Específicos.....	21
3. METODOLOGIA	22
3.1 Área de estudo.....	22
3.2 Delineamento do estudo.....	22
3.3 Fonte de dados.....	22
3.4 Critérios de inclusão.....	22
3.5 Critérios de exclusão.....	23
3.6 Análise dos dados.....	23
3.7 Considerações éticas.....	24
4. REFERÊNCIAS	25
5. ARTIGO CIENTÍFICO	31
6. ANEXOS	47

1. INTRODUÇÃO

A implementação do uso de vacinas trouxe benefícios significativos para a saúde de toda a população, pois contribuiu para a redução de doenças por patógenos infecciosos (RODRIGUES et al., 2020).

Em 1798, em meio a epidemia de varíola, o médico inglês Edward Jenner possibilitou uma mudança do cenário de mortes ocasionadas pela doença ao publicar o desenvolvimento da vacina. A partir disto, houve a produção sequencial de novas vacinas que repercutiram na erradicação de doenças como a varíola em 1980 e poliomielite em 1989, além de controlar outras como coqueluche, sarampo, difteria e tétano (WHO, 2013).

Após a produção da vacina contra a varíola, em 1973 o Programa Nacional de Imunização (PNI) foi criado pelo Ministério da Saúde (MS) e em 1975 ocorreu a sua institucionalização (HOCHMAN, 2011). O PNI contribui efetivamente para o controle e erradicação dos agravos evitáveis por imunizantes, por meio da oferta sistemática das vacinas na rotina das unidades de saúde, vacinação de grupos especiais, ações de bloqueio e realização de campanhas (ARAUJO; CARVALHO; VIEIRA, 2007).

Vacinas são eficazes e seguras, desde que sejam utilizadas pelos profissionais de saúde de acordo com suas indicações, dosagens, intervalos recomendados e condições ideais de armazenamento (BRASIL, 2020). Porém, não estão isentas de causar eventos adversos pós-vacinação (EAPV) e devido ao programa de imunização bem consolidado, com alta cobertura, recomendação universal, e por vezes obrigatória, há uma maior visibilidade destes eventos pela população (OLIVEIRA et al., 2020).

EAPV é qualquer situação indesejada que ocorre após aplicação de um imunobiológico e que não possui necessariamente relação causal (FREITAS et al., 2007). Pode ser categorizado como inerente à vacina, erro de imunização (EI) ou coincidente (ZVANAKA, 2017). Investigá-lo é uma estratégia imprescindível para identificar as causas e adotar medidas para minimizá-las ou preveni-las, permitindo assim, a segurança e credibilidade do programa (BISETTO, 2017).

Um estudo descritivo que analisou a frequência e distribuição dos EAPV mais comuns notificados pelos estados brasileiros em crianças menores de 10 anos, entre 2005 a 2013, demonstrou perfil de segurança na utilização de vacinas (LOPES et al.,

2018). No estado do Paraná, uma pesquisa documental realizada entre 2003 a 2013 demonstrou o mesmo perfil (BISETTO; CIOSAK, 2017). Porém, mesmo estabelecido perfil de segurança, eventos podem ocorrer e o rigoroso monitoramento, com respostas às preocupações da população frente a eles, podem manter a confiança e adesão do público a vacinação (JOSHI et al., 2018).

Neste contexto, monitorar a segurança dos imunobiológicos, detectar eventos não identificados em testes clínicos; monitorar os já conhecidos; determinar os fatores de risco potenciais; identificar lotes reatogênicos e avaliar a segurança das vacinas utilizadas em larga escala torna-se uma estratégia fundamental para a produção de informações de qualidade sobre EAPV e estabelecimento de grupos populacionais mais vulneráveis à vacinação (ZHOU et al., 2003; FREITAS; WALDMAN, 2007).

Diante do exposto, visando contribuir com informações recentes sobre um perfil regional das notificações dos EAPV para dar suporte ao planejamento e aperfeiçoamento dos municípios sobre o trabalho em imunização, este estudo teve por objetivo a identificação e elaboração de um perfil dos principais eventos adversos ocorridos em crianças menores ou igual a 12 anos, notificados entre os anos de 2016 e 2020 pelos 15 municípios pertencentes a sétima regional de saúde do estado do Paraná.

1.1 Breve histórico sobre as vacinas

Na China, em torno do século XI, havia uma orientação de que a prática de variolização pudesse evitar a varíola. Esta técnica consistia em introduzir crostas de vesículas de varíola de pacientes doentes (misturando-as em ervas e introduzindo-as com auxílio de compressas na via nasal) e vestir roupas íntimas, acreditando na possibilidade de reproduzir a doença de maneira benigna. No entanto, observou-se que após esta prática muitos pacientes acabavam desenvolvendo as formas graves da doença, ficavam expostos ao risco de letalidade, além de tornarem-se difusores da doença (FERNANDES, 1999).

Em meados do século XVIII, o médico inglês Edward Jenner, que já havia observado as técnicas de variolização e varíola bovina, percebeu que era possível proteger as pessoas contra a varíola humana. Ele observou que um número

expressivo de ordenhadoras que tinham contato com *cow-pox* (pústula da vaca), uma doença do gado semelhante a varíola, mantinham-se protegidos da doença, mesmo quando inoculados com o vírus (FERNANDES, 1999).

Para confirmar suas hipóteses, Jenner retirou material da pústula das mãos de uma ordenhadora e inoculou no braço de um menino de 8 anos de idade, que contraiu a infecção de forma benigna. Após dois meses, o mesmo menino foi inoculado com pústulas de um paciente doente em estado grave e não desenvolveu a doença. Embora o procedimento tenha sido radical e arriscado, funcionou e a partir deste momento, divulgou-se a descoberta da vacina (SCHATZMAYR, 2001).

A utilização das vacinas trouxe resistência de cunho religioso, filosófico e, sobretudo, pela existência de efeitos colaterais (MARTINS; MAIA, 2003). No Brasil, a sua incorporação foi falha, principalmente pela obrigatoriedade, desencadeando em 1904 a chamada “revolta da vacina” (ARAÚJO; CARVALHO; VIEIRA, 2007). No entanto, o descrédito e receio foram superados e ela propagou-se pela Europa e, posteriormente, pela América do Norte, chegando ainda no século XVIII no Brasil (BENCHIMOL, 1990).

No século XX, havia cinco vacinas desenvolvidas para uso humano: a vacina contra a varíola, raiva e outras três bacterianas e inativadas como a da febre tifoide, cólera e peste bubônica. Após este período é que as ações relacionadas a vacinação foram incorporadas a grandes populações (PLOTKIN et al., 2008).

Com a evolução do PNI, tem-se 18 vacinas (Tabela 1) disponibilizadas no calendário de rotina de crianças até 12 anos, com baixo custo e grande benefício (BRASIL, 2020):

Tabela 1. Calendário de vacinação de rotina para crianças menores ou igual a 12 anos

Vacina	Proteção contra	Composição	Número de doses
Bacilo Calmette-Guérin (BCG)	Formas graves da tuberculose meníngea e miliar	Bactéria viva atenuada	Dose única (ao nascer)
Hepatite B (HepB)	Hepatite B	Antígeno recombinante da superfície do vírus purificado	01 dose para recém-nascidos
Poliomielite inativada (VIP)	Poliomielite	Vírus inativado tipo I, II e III	3 doses (2,4,6 meses)
Poliomielite atenuada (VOP)	Poliomielite	Vírus atenuado tipos I e III	2 reforços (1 ano e 3 meses e 4 anos)
Oral contra o Rotavírus (VRH)	Diarréia por rotavírus	Vírus vivo atenuado	2 doses (2,4 meses)

Pentavalente (Penta)	Difteria, tétano, coqueluche, Haemophilus influenzae B e hepatite B	Bactéria morta e produto de toxinas	3 doses (2,4,6)
Pneumocócica 10 valente (VPC10)	Pneumonias, meningites, otites, sinusites	Polissacarídeo capsular de 10 subtipos de pneumococos	03 doses (2,4 meses; reforço com 1 ano)
Meningocócica C conjugada (MenC)	Meningite do tipo C	Polissacarídeos capsulares purificados da Neisseria meningitidis do sorogrupo C	03 doses (3,5 meses; reforço com 1 ano)
Febre Amarela (FA)	Febre amarela	Vírus vivo atenuado	02 doses (9 meses; reforço com 4 anos)
Sarampo, Caxumba e Rubéola (SCR)	Sarampo, Caxumba e Rubéola	Vírus vivo atenuado	01 dose 12 meses
Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela (SCRV)	Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela	Vírus vivo atenuado	01 dose 1 ano e 3 meses
Hepatite A (HepA)	Hepatite A	Culturas celulares em fibroblastos e inativadas pela formalina	01 dose 1 ano e 3 meses
Adsorvida difteria, tétano e pertússis	Difteria, tétano e coqueluche	Bactéria morta e produto de bactéria (toxina)	02 reforços (1 ano 3 meses e 4 anos)
Adsorvida difteria e tétano adulto (dT)	Difteria e tétano	Produto de bactéria (toxina)	03 doses para crianças >7 anos
Varicela (VZ)	Varicela	Vírus vivo atenuado	01 dose dos 4 aos 6 anos
Papilomavírus Humano (HPV)	Papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)	Partícula da cápsula do vírus antígeno de superfície	02 doses com intervalo de 6 meses Meninas: 9 aos 14 anos Meninos: 11 aos 14 anos
Meningocócica ACWY (MenACWY)	Meningite meningocócica	Polissacarídeos capsulares purificados da Neisseria meningitidis do sorogrupo ACWY	01 dose de reforço de 11 a 12 anos
Adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) adulto (dTpa)	Difteria, tétano e coqueluche	Bactéria morta e produto de bactéria (toxina)	1 dose na gestação entre 20 semanas até 45 dias pós parto

Fonte: adaptado de Brasil (2020)

1.2 Desenvolvimento de uma vacina

Vacinas são produtos imunológicos constituídos por agentes imunizantes sob diversas formas: bactérias vivas atenuadas, bactérias mortas ou avirulentas, componentes de bactérias, toxinas obtidas em cultura de bactérias, RNA mensageiro, vírus vivo atenuado, vírus inativado e fração de vírus (BRASIL, 2020). De acordo com o Manual de EAPV (2020), o desenvolvimento de uma vacina costuma cumprir algumas fases (Tabela 2) para proporcionar imunogenicidade e segurança:

Tabela 2. Etapas do desenvolvimento de uma vacina

Etapa	Ensaio pré-clínicos		Fase I	Fase II		Fase III		
Anos	1	2	3	4	5	6	7	8
População	Testes <i>in vitro</i> (células e tecidos) e <i>In vivo</i> (cobaias)		10 a 100 voluntários adultos	100 a 300 voluntários		1000 ou dezenas de milhares de voluntários		
	Ensaio de segurança e atividade biológica		Determinação da segurança e dosificação	Avaliação da imunogenicidade e segurança		Avaliação de eficácia e monitoramento dos eventos adversos		

Fonte: Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação (2020)

Homma et al. (2003) apresentam uma classificação mais minuciosa para o desenvolvimento das vacinas, compreendendo inicialmente a busca de epítomos de vírus ou componentes de bactérias; estudos de pré-desenvolvimento, com o objetivo de possibilitar a transformação de uma descoberta em produto; estudos pré-clínicos, que são considerados importantes para subsidiar ensaios clínicos, pois avaliam a toxicidade e a segurança clínica; e estudos clínicos em três fases, para avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia. A fase de pós comercialização, que ocorre após obtenção de resultados satisfatórios e registro da vacina, possibilita o acompanhamento da segurança, imunogenicidade e eficácia, devendo ser controlada rigorosamente.

Alguns documentos devem ser encaminhados a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para poder registrar a vacina no Brasil, como por exemplo regularidade da empresa, informações sobre os procedimentos realizados desde a fabricação, qualidade, condições de acondicionamento, segurança e eficácia, além do certificado de boas práticas de fabricação (BRASIL, 2010).

Após avaliação pela ANVISA de todos os documentos fornecidos pelo fabricante, a vacina é registrada e pode ser comercializada, mas o registro pode ser cancelado a qualquer momento caso haja irregularidades (SALOMON; REBELO, 2020). Neste sentido, Plotkin (2008), ressalta que a garantia para a produção de vacinas seguras baseia-se no processo de fabricação adequada e autorização da agência reguladora para a liberação e distribuição do produto.

1.3 Uso de adjuvantes e conservantes

Adjuvantes são substâncias imunopotencializadoras que são utilizadas na formulação de vacinas inativadas com o objetivo de amplificar a resposta imune, tornando-a mais eficaz e duradoura, melhorar a memória imunológica, além de possibilitar a redução da concentração de antígeno e do número de doses, repercutindo na redução de impactos financeiros (TRITTO; MOSCA; GREGORIO, 2009). São ideais quando proporcionam o mínimo de reações tóxicas locais e sistêmicas e garantem a segurança ao usuário (GUPTA; SIBAER, 1995).

Os adjuvantes mais utilizados em vacinas de humanos são: sais de alumínio; sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo; borato de sódio e gel de fosfato de alumínio. O alumínio, um dos mais utilizados, é acrescido as vacinas com o objetivo de aumentar a resposta imune e garantir a eficiência (HEM; WHILE, 1995). Embora ele aumente a probabilidade de eventos locais como inflamação, a ausência pode resultar no favorecimento da tolerância ao antígeno (BRUNNER et al., 2010).

Os conservantes, produtos que são adicionados em pequenas quantidades em frascos de vacina multidoses, tem a finalidade de evitar a contaminação e o crescimento bacteriano. Os mais utilizados são neomicina e timerosal (BALLALAI; BRAVO, 2016). O timerosal contém mercúrio em sua composição, por este motivo houve hipótese de que a administração de vacinas contendo este conservante, poderia provocar neurotoxicidade e autismo em crianças (FONSECA et al., 2007), mas a ausência de evidências permitiu a continuação de seu uso (OFFIT, 2007).

1.4 Evento adverso pós- vacinação

EAPV é qualquer evento desfavorável relacionado a administração da vacina ou seu manuseio (AFOLARANMI et al., 2020). Pode ser oriundo de fatores relacionados a vacina (cepa, adjuvantes, estabilizadores, conservantes e lotes), aos vacinados (idade, sexo, histórico de doenças, alergias e deficiência imunológica) e EI (via de administração, prescrições incorretas, utilização de vacina fora do prazo de validade) (BRASIL, 2020).

Podem ser classificados quanto à causa em induzidos pela vacina e seus componentes; erros pelo profissional de saúde (durante a técnica de preparação, manipulação ou administração); e coincidente, ou seja, o evento já existia no momento da vacinação, mas só se manifestou depois da aplicação do produto (BISETTO; CUBAS, MALUCELLI, 2011).

O Ministério da saúde classifica conforme a extensão em: locais e sistêmicos, e segundo a intensidade em: leves (quando não necessita de exames complementares e/ou tratamento médico); moderados (quando necessita de avaliação e tratamento médico, além de exames complementares); e graves (ocasiona hospitalização por 24 horas ou mais, sequelas e risco de óbito) (BRASIL, 2020).

Entre os eventos esperados leves tem-se a febre baixa e manifestações locais; os moderados podem ocasionar febre alta e perda da função; os graves estão relacionados a convulsões, Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo (EHH) e anafilaxia. Já os eventos inesperados são aqueles sem identificação anterior e podem estar relacionados à vacina ou contaminação de lotes (BRASIL, 2020; WHO 2018).

A ocorrência de EAPV pode desencadear ruídos na comunidade, comprometer a confiança das pessoas, tendo como consequência a baixa cobertura vacinal e o reaparecimento de doenças já erradicadas ou controladas (BATISTA et al., 2021).

De acordo com o manual de normas e procedimentos de vacinação desenvolvido pelo MS todas as ações da sala de vacina são executadas por profissionais de enfermagem capacitados, que tem como atribuições realizar os processos de preparo, administração, descarte de imunobiológicos e vigilância de EAPV (BRASIL, 2014). Neste sentido, é importante enfatizar a importância da atuação da equipe de enfermagem no cuidado à saúde e investigação de eventos

adversos, priorizando ações corretas e conscientes para a sobrevivência de milhões de cidadãos (PEREIRA; BARBOSA, 2007).

1.5 Erros de imunização

Erro é qualquer evento evitável que pode estar relacionado a ausência de cumprimento das práticas de fabricação; rede de frio; ou relacionados ao profissional por erro de administração, reconstituição, indicação, validade, entre outros. Segundo o MS, os fatores que caracterizam os EI são: relacionados a produção (podem propiciar desvio na qualidade como alterações de potência e aumento da reatogenicidade); rede de frio (compreende o transporte, armazenamento, acondicionamento, distribuição, controle de temperatura, alterações de coloração, turvação); manuseio e administração (reconstituição, dosagem, tamanho de agulhas, troca de vacinas, via e sítio de administração; intervalo entre doses, vacinas fora do prazo de validade) (BRASIL, 2020).

De acordo com WHO (2015), a ocorrência de EI é considerada grave, devido as suas consequências, como por exemplo evento adverso grave e a possibilidade de interferir negativamente na decisão das pessoas quanto a vacinação.

Em 1977, um EI ocorrido no Brasil resultou em seis óbitos e condenação da vacinadora, devido a administração inadvertida de insulina, ao invés da vacina tríplice bacteriana infantil (ARAUJO, CARVALHO; VIEIRA, 2007).

De acordo com Lopes et al. (2013), os EI podem estar associados a ampliação do número de vacinas do calendário, quantitativo de profissionais envolvidos nas ações de vacinação (muitos profissionais envolvidos nas ações) e não seguimento de boas práticas de imunização. A grande preocupação envolve o risco de danos que podem ocasionar ao paciente, a redução da confiabilidade à vacinação e redução das taxas de cobertura vacinal.

A vigilância epidemiológica de eventos por EI deve compreender todos os tipos de erro, principalmente em decorrência das suas consequências que podem abranger desde a redução da ação ou ineficácia do imunobiológico, até eventos mais graves e letais (CAMERON, 2012). Embora não haja possibilidade de eliminá-los, a identificação das causas torna-se essencial para a aquisição de conhecimento

e realização de intervenções adequadas para a administração segura das vacinas (SILVA et al., 2007).

Portanto, a identificação de EAPV por EI pode contribuir para a aquisição de novos conhecimentos, gerenciamento dos serviços e melhoria da qualidade do cuidado (BISETTO; CIOSAK, 2017).

1.6 Sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinação

Um dos desafios na imunização é garantir práticas seguras, desde a produção do Imunobiológico até a sua administração, a fim de atingir os objetivos do PNI e manter a credibilidade da população (BISETTO, 2017). Por este motivo a vigilância destes produtos torna-se tão importante, demonstrando que os benefícios da utilização de imunobiológicos superam os riscos. (BRASIL, 2014).

Em 1992 o PNI iniciou a estruturação do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SNVEAPV), sendo operacionalizado a partir de 1998 após a publicação do primeiro manual de vigilância epidemiológica de EAPV. Diante de uma suspeita de um EAPV, as unidades realizam a classificação de gravidade, a investigação e aguardam a devolutiva do estado e MS (BRASIL, 2020).

O sistema criado pelo PNI é passivo, cuja finalidade é conhecer e fundamentar condutas (BRASIL, 2020). Ele é simples, utiliza a ficha de notificação como instrumento, porém necessita da responsabilidade e capacidade do profissional para o preenchimento das informações de maneira correta, obtendo dados coerentes (DUCLOS, 2003).

A vigilância de EAPV necessita ser contínua e em tempo real, permitindo o monitoramento online, desde a notificação, investigação, até o encerramento do caso, além de obter subsídios para a distinção de preditores e grupos de risco (BRASIL, 2020). A análise das informações obtidas por esse sistema também contribui para o aperfeiçoamento das estratégias de vacinação e do próprio sistema de vigilância (FREITAS, WALDMAN, 2007).

No entanto, existem algumas limitações relacionadas ao sistema de informação como por exemplo a dificuldade para definição de caso (que decorre da aplicação simultânea de vacinas); falta de dados (ausência de informações nas

fichas de notificação) e retorno tardio das avaliações (SANTOS; NETTO; ANDRADE, 2016).

Porém, a ocorrência de eventos adversos sem investigação minuciosa não deve servir como critério para contraindicar uma vacina. Deve-se lembrar que um indivíduo não vacinado corre o risco de adoecer e que não vacinar mesmo apenas um indivíduo pode ter consequências importantes para a saúde pública (KIMMEL, 2002).

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Identificar e elaborar o perfil dos eventos adversos ocorridos em crianças menores ou igual a 12 anos, notificados entre os anos de 2016 a 2020 pelos 15 municípios pertencentes a sétima regional de saúde do estado do Paraná.

2.2 Específicos

- Identificar e classificar por ocorrência os tipos de eventos adversos pós vacinação notificados;
- Identificar as vacinas que mais implicam em notificações de eventos adversos;
- Averiguar o intervalo de tempo decorrido entre a aplicação e o evento;
- Identificar as condutas finais vinculadas aos eventos adversos.
- Conhecer os erros de imunização e avaliar a associação aos eventos ocorridos;
- Caracterizar por ano, município e faixa etária os eventos adversos e erros de imunização;
- Identificar as vacinas relacionadas aos erros;

3. METODOLOGIA

3.1 Área de estudo

A Secretaria de saúde do estado do Paraná (SESA) atende 399 municípios e é dividida em 6 macrorregionais, que por sua vez são subdivididas em 22 regionais. A sétima regional de saúde, cenário de estudo, está localizada no município de Pato Branco e realiza apoio institucional a 15 municípios: Pato Branco, Sulina, Mangueirinha, Palmas, Chopinzinho, Saudade do Iguaçu, São João, Coronel Vivida, Itapejara d'Oeste, Bom Sucesso do Sul, Vitorino, Mariópolis, Coronel Domingos Soares, Clevelândia e Honório Serpa (SESA, 2020).

3.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, retrospectivo e de abordagem quantitativa.

3.3 Fonte de dados

Os dados foram coletados utilizando como base de informação as fichas de notificação constantes no sistema SI-PNI Web do ministério da saúde.

3.4 Critérios de Inclusão

Foram incluídos todos os eventos adversos ocorridos em crianças na faixa etária de 0 até 12 anos 11 meses e 29 dias, sendo estes atribuídos as 18 vacinas do calendário de vacinação de rotina do PNI: Bacilo de Calmette e Guérin (BCG); poliomielite inativada (VIP); pentavalente (Penta); rotavírus humano (VRH); pneumocócica 10 valente (VPC10); meningocócica C conjugada (MenC); hepatite B (HepB); sarampo, caxumba e rubéola atenuada (SCR); febre amarela (FA); sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV); varicela (VZ); poliomielite atenuada (VOP); adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP); hepatite A (HepA), adsorvida

difteria e tétano adulto (dT); papilomavírus humano (HPV); meningocócica ACWY (Men ACWY) e adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) adulto (dTpa).

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídas todas as notificações com duplicidade (notificadas duas vezes), relacionadas as vacinas de campanha e especiais, e com ausência de informações mínimas essenciais a análise, como nome da vacina, data de administração e tipo de EAPV.

3.6 Análise dos dados

A taxa incidência de EAPV foi calculada dividindo o número de eventos pelas doses aplicadas e após multiplicando por 10 mil. Em decorrência da aplicação simultânea de vacinas e da dificuldade em estabelecer qual delas foi responsável pelo evento, foi considerado a ocorrência do evento para ambas. Para a análise estatística, foram levadas em consideração as seguintes variáveis preditoras: sexo; faixa etária (<1ano/1-4 anos/5-12 anos); tipologia da vacina (inativada/ atenuada) e tempo do início dos sintomas (< 1h/1-2h/3-4h/5-6h/7-11h/12-24h/>24h). No intuito de identificar quais variáveis moderadoras influenciaram na presença de “*menos de três eventos adversos*” ou “*de três ou mais eventos adversos*”, foi aplicado um Modelo Linear Generalizado (GLM), assumindo uma distribuição Gaussiana. O primeiro passo, foi a realização do Teste Qui-Quadrado de independência (χ^2) juntamente com o Teste de Resíduos Ajustados, tendo como objetivo comparar a associação de frequências entre as diferentes variáveis e os eventos adversos. Em seguida, para se analisar a associação entre os eventos adversos (menos que três/três ou mais eventos apresentados) e as diferentes variáveis significativas do Teste Qui-Quadrado de independência (Vacina Penta e idade), o modelo de regressão logística binária foi utilizado. Para a realização da regressão logística binária, algumas etapas foram cumpridas: a) seleção das variáveis preditoras do modelo; b) obtenção de um modelo com o número reduzido de variáveis, selecionadas a partir da aplicação do critério de $p < 0,10$ da razão de chance ajustada ser estatisticamente equivalente a

1; c) obtenção de um modelo final após o teste para todas as interações múltiplas possíveis, usando a maximização da função de Wald. Para verificar o ajuste dos modelos, utilizou-se a estatística de Hosmer & Lemeshow. Uma vez decidido o modelo final de regressão logística para cada um dos objetivos citados, as probabilidades foram calculadas a partir da fórmula $Pr = 1 / [1 + e^{-(\alpha + \sum (\beta_i x_i))}]$, representando “ α ” a constante do modelo. Ademais, foi realizada a construção de uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*¹) para o modelo, com a finalidade de avaliar a habilidade de o modelo criado representar a realidade. Nesta curva, foram representados os valores de sensibilidade e especificidade do modelo ajustado. As análises de estatística descritiva, bem como os Testes Qui-Quadrado para independência e regressão logística citadas acima, foram realizadas no programa “XLStat Versão 19.4” (ADDINSOFT, 2017). Já o GLM foi realizado no programa “RStudio” (R Core Team, 2019). Todas as análises foram realizadas assumindo um nível de significância de 5%.

3.7 Considerações éticas

Este estudo respeitou os preceitos éticos de acordo com a Resolução nº. 466/12 do conselho nacional de saúde do MS (BRASIL, 2012), e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná-UNIOESTE (parecer nº 4.515.229).

Os benefícios do estudo são de forma direta, visto a necessidade da divulgação do tema. A pesquisa visa a construção de conhecimento acerca dos principais tipos de eventos adversos ocorridos e sua relação de causalidade, podendo contribuir para adoção de ações mais seguras em relação a imunização.

O compromisso ético deste estudo implica também no retorno dos resultados a todos os municípios da sétima regional de saúde, proporcionando assim, um momento de reflexão e discussão sobre a temática em estudo.

¹ Curva Característica de Operação do Receptor (tradução nossa).

4. REFERÊNCIAS

ADDINSOFT. Software XLSTAT Versão Anual 2017.19.02. Licença ID 43894 (Node-lock). R Development Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

AFOLARANMI, T.O.; HASSAN, Z.I.; SODIPO, O.Y.; GWOMSON, D.; UGWU, O.J.; OFAKUNRIN, A.O.D.; IGE, O.O.; TAGURUM, Y.O.; BUPWATDA, P.W. Knowledge of adverse events following immunization, its prevalence and actions of mothers of children aged 0–23 months in a tertiary health institution in Jos, North Central Nigeria. **Journal of Medicine in the Tropics**, v. 22, n. 1, p. 57, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jomt.jomt_45_19. Acesso em: 9 jun. 2022. Acesso em: 15 out.2021.

ARAUJO, T.M.E; CARVALHO, P.M.G.; VIEIRA, R.D.F. Análise dos eventos adversos pós vacinais ocorridos em Teresina. **Rev. Bras. Enferm**, v.60, n.4, p.444-448, 2007. Disponível em <<http://www.scielo.br/j/reben/a/L4YQFj8pFMRP97YfB9sdPwz/>>. Acesso em: 20 mar.2021.

BALLALAI, I.; BRAVO, F. **Imunização: tudo o que você sempre quis saber**. 3.ed. Rio de Janeiro: RMCOM, 2016. 294p.

BATISTA, E.C.C.; FERREIRA, A.P.; OLIVEIRA, V.C.; AMARAL, G.G.; JESUS, R.F.; QUINTINO, N.D.; VIEGAS, S.M.F.; GUIMARÃES, E.A.A. Vigilância ativa de eventos adversos pós vacinação na atenção primária à saúde. **Acta Paul Enferm**, v.34, 2021. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ape/a/z6ccs4gXpPL3Nqf6VkpNzMh/>. Acesso em: 23 mar.2021.

BENCHIMOL, J.L. **Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1990. 470 p.

BISSETTO, L.H.L.; CUBAS, M.R.; MALUCELLI, A. A prática de enfermagem frente aos eventos adversos pós- vacinação. **Rev esc enferm**, Universidade de São Paulo, v.45, n.5, p:1128-34, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/reeusp/a/vfWxYrSNTJVbS8z4K386x4B/>. Acesso em: 23 mar.2021.

BISSETTO, L.H.L. **Evento adverso pós-vacinação e erro de imunização: da perspectiva epidemiológica à percepção dos profissionais de saúde**. 2017. Tese (doutorado em enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

BISSETTO, L.H.L.; CIOSAK, S.I. Análise da ocorrência de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização. **Rev Bras Enferm**, v.70, n.1, p.81-9,

2017. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/reben/a/kHFpwFJr6CpTxLZHHsn9BXd/?format=pdf>. Acesso em: 27 mar.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC no 55, de 16 de dezembro de 2010 **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 21 dez. 2010. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html. Acesso em: 13 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução Nº466, de 12 de dezembro de 2012. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 12 dez. 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. 1ed. Brasília, DF, 2014. 178p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf. Acesso em: 13 abr.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de imunizações e doenças transmissíveis. **Manual de Vigilância epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**.4ed. Brasília, DF, 2020. 342p. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/manual-vigilancia-epidemiologica-eventos-vacinacao-4ed.pdf>. Acesso em: 13 abr.2021.

BRUNNER, R.; JENSEN-JAROLIM, E.; PALI-SCHOLL,I. The ABC of clinical and experimental adjuvants-a brief overview. **Immunology letters**, v.128, n.1, p.29-35, 2010. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165247809002491>. Acesso em: 23 abr.2021.

CAMERON, C. Vaccine incidence Guidance: Action to take in response to vaccine erros London: **Health Protection Agency**. 2012. Disponível em: Vaccine Incident Guidance. Acesso em 28 abr.2021.

DUCLOS, P.; DELO, A.; AGUADO, T.; BILOUS, J.; BIRMINGHAN, M.; KIENY, M.P. Immunization safety priority project at the World Health Organization. **Seminar Pediat Infect Dis**, v.14, n.3, p.233-9, 2003. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Imunnization-safety-priority-projecti-at-the-world-Duclos-Delo/18c80064ba8a3464d700d92e757a2de50be36ff6>. Acesso em 04 mai.2021.

FERNANDES, T.M.D. **Vacina antivariólica**: ciência, técnica e o poder dos homens, 1808-1920. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1999. 144p.

FONSECA, M.F.; TORRES, J.P.M.; MALM, O. Interferentes ecológicos na avaliação cognitiva de crianças ribeirinhas expostas a metilmercúrio: o peso do subdesenvolvimento. **Oecologia Brasiliensis**, v.11, n.2, p.277-296, 2007.

Disponível em: /users/55469/Downloads/5671-12393-1-PB.pdf. Acesso em 03 mai. 2021.

FREITAS, F.R.M.; WALDMAN, E.A. Vigilância de eventos adversos pós-vacina DPT e preditores de gravidade. **Epidemiol Serv Saude**, v.16, n.2, p. 136-8, 2007.

Disponível em: <http://www.scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v16n2/v16n2a13.pdf>. Acesso em: 01 mar.2021.

FREITAS, F.R.M.; SATO, H.K.; ARANDA, C.M.S.S.; ARANTES, B.A.F.; PACHECO, M.A.; WALDMAN, E.A. Eventos adversos pós vacina contra difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. **Rev. Saúde Pública**, v.41, n.6, p.1032-41, 2007. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rsp/a/mCmq77Wr3Sw8wPgFbgX7nwN/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 mar.2022.

GUPTA, R. K.; SIBAER, G. R. Adjuvants for human vaccines-current status, problems and future prospects. **Vaccine**, v. 13, n. 14, p. 1263-1276, 1995. Disponível em:

<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8585280/>. Acesso em: 03 jun.2021.

HEM, S.L.; WHITE, J.L. Structure and properties of aluminium-containing adjuvants.

Pharm Biotechnol, v.6, p. 249–76, 1995. Disponível em:

<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7551220/>. Acesso em: 03 jun.2021.

HOCHMAN, G. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. **Ciência e Saude Coletiva**, v.16, n.2, p. 375- 386, 2011. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/csc/a/YWJ7XPqXpmNXNFtBtMbr8Sm/?format=pdf>. Acesso em: 06 jun.2021.

HOMMA, A.; TANURI, A.; DUARTE, A.J.S.; MARQUES, E.; ALMEIDA, A.; MARTINS, R.; SILVA-JUNIOR, J.B.; POSSAS, C. Vaccine research, development, and innovation in Brazil: A translational science perspective. **Vaccine, Kidlington**, v. 31S, p. B54-B60, 2003. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12017355>. Acesso em: 06 jun.2021.

JOSHI, J.; DAS, M.K.; POLPAKARA, D.; ANEJA, S.; AGARWAL, M.; ARORA, N.K. Vaccine Safety and Surveillance for Adverse Events Following Immunization (AEFI) in India. **Indian J Pediatr**, v.85, n.2, p. 139–148, 2018. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-017-2532-9>. Acesso em 08 nov.2021.

KIMMEL, S.R. Vaccine adverse events: separating myth from reality. **Am Fam Physician**. v.66, n.11, pg 2113-20, 2002. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12484693/>. Acesso em: 15 nov.2021.

LOPES, E.G., MARTINS C.B.G.; LIMA, F.C.A, GAÍVA, M.A.M. Situação vacinal de recém-nascidos de risco e dificuldades vivenciadas pelas mães. **Rev Bras Enferm**, v. 70, n.1, p.87-95, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/reben/a/387YtQGCgJ8sYLdP5xX3b8x/>. Acesso em: 06 jun.2021.

LOPES, S.R.C.; PERIN. J.L.R.; PRASS, T.S.; CARVALHO, S.M.D.; LESSA, S.C.; DÓREA, J.G. Adverse Events Following Immunization in Brazil: Age of Child and Vaccine-Associated Risk Analysis Using Logistic Regression. **Res. Public Health**, v. 15, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29865181/> Acesso em 10 out.2021.

MARTINS, R.M.; MAIA, M.L.S. Eventos adversos pós-vacinação e resposta social. **História, ciências e Saúde-Manguinhos**, v. 10, n.2, p.807-25, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/hcsm/a/C4CyNSmbKD3dDM5ZsXSHtFz/>. Acesso em 11 nov.2021.

OFFIT, P.A. Thimerosal and vaccines: A cautionary Tale. **New England journal of medicine**, 2007.

OLIVEIRA, P.M.N.; LIGNANI, L.K.; CONCEIÇÃO, D.A.; FARIAS, P.M.C.M.; TAKEV, P.R.G.; MARIA, M.L.S.; CAMACHO, L.A.B. O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios. **Cad. Saúde Pública**, v.36, Sup 2, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/csp/a/GRPcsdJ458vjLf6sxKJq4ZP/>. Acesso em 5 out.2021.

PEREIRA, M.A.D.; BARBOSA, S.R.S. O cuidar de enfermagem na imunização: os mitos e a verdade. **Rev Meio Amb Saúde**, v. 2, n.1, p.76-88, 2007. Disponível em: [faculdedofuturo.edu.br/revista/2007/pdfs/RMAS%202\(1\)%2077-88..pdf](http://faculdedofuturo.edu.br/revista/2007/pdfs/RMAS%202(1)%2077-88..pdf). Acesso em 06 out.2021.

PLOTKIN, S.L.; PLOTKIN, S.A. A short history of vaccination. **Vaccines**. Philadelphia, v.5, p.3-7, 1988. Disponível em: <http://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4151719/> . Acesso em: 15 nov.2021.

RODRIGUES, C.M.C.; PLOTKIN, S.A. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. **Front Microbiol**, v.11, , n. 1526, 2020. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760367/> . Acesso em: 15 nov.2021.

SALOMON, F.C.R.; REBELO, R.C.F. Boletim de Farmacovigilância nº 11, 2020. Disponível em: www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-

e-monitoramento/farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-11.pdf/. Acesso em 13 abr. 2021.

SANTOS, M.C.S.; NETTO, V.B.P.; ANDRADE, M.S. Prevalência e fatores associados a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação em crianças. **Acta Paul Enferm.** Pernambuco, v. 29, n.6, p.626-32, 2016. Disponível em <http://www.scielo.br/j/ape/a/Tjb49wDjrR7Yj9K5tckh7vR/?format=pdf>. Acesso em 5 out.2021.

SCHATZMAYR, H.G. A varíola, uma antiga inimiga. **Cad saúde publica.** Rio de Janeiro, v.17, n.6, p. 1525-1530 ,2001. Disponível em <http://www.scielo.br/j/csp/a/PwxKsdtc78RHZVqDYkV9XZd/>. Acesso em 10 dez.2021.

SESA. Secretaria da Saúde do estado do Paraná. **Mapa Estratégico.** 2020. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Mapa-estrategico>. Acesso em 29 set. 2020.

SILVA, B.K.; SILVA, J.S.; GOBBO, A.F.F.; MIASSO, A.I. Erros de medicação: condutas e propostas de prevenção na perspectiva da equipe de enfermagem. **Rev Eletr Enf**, v.9, n.3, p. 712-23, 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-668465>. Acesso em 03 dez.2021.

TRITTO, E.; MOSCA, F.; GREGORIO, E. Mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. Sixth World Congress of Vaccines, immunization and immunotherapy, v. 27, n. 25, p. 3331-3334, 2009. Disponível em

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Vaccine Safety Basics.** Learning course. 2013 Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340576>. Acesso em: 03 jul.2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Vaccine hesitancy: A growing challenge for immunization programmes.** 2015. Disponível em: <http://who.int/mediacentre/news/releases/2015/vaccine-hesitancy/en/>. Acesso em 15 mai.2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised. classification (Second edition). Geneva: World Health Organization; 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516990>. Acesso em 15 maio.2021.

ZVANAKA, S.; TSITSIL, J.; CHONZI, P.; SWIMMING, G.; GOMBE, N.T.; TSHIMANGA, M. Evaluation of the adverse events following immunizations surveillance system in Harare City, Zimbabwe, 2016: a descriptive cross sectional study. **Pan Afr Med J.**, v. 28, p: 308. 2017. Disponível em

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5927576/pdf/PAMJ-28-308.pdf>. Acesso em: 15 abr.2022.

ZHOU, W.; PISCINA, V.; ISKANDER, J.K.; INGLÊS-BULLARD, R.; BOLA, R. SÁBIO, R.P. HABER, P.; PLESS, R.P.; MOOTREY, G.; ELLENBERG, S.S.; BRAUM, M.M.; CHEN, R.T. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United States, 1991-2001. **MMWR Surveill Summ**, v. 52, n.1, p.1-24, 2003 . Disponível em:
https://news.unboundmedicine.com/medline/citation/12825543/Surveillance_for_safety_after_immunization:_Vaccine_Adverse_Event_Reporting_System__VAERS__United_States_1991_2001_. Acesso em: 15 dez.2021

5.ARTIGO CIENTÍFICO

ANÁLISE RETROSPECTIVA DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO DA SÉTIMA REGIONAL DE SAÚDE DO PARANÁ

Resumo

Objetivo: Identificar e elaborar o perfil dos eventos adversos pós-vacinação, notificados entre os anos de 2016 e 2020, pelos municípios pertencentes a sétima regional de saúde do estado do Paraná. **Metodologia:** Este estudo transversal e retrospectivo incluiu apenas notificações relacionadas as vacinas de rotina de crianças até 12 anos. Os dados foram extraídos do sistema do ministério da saúde, tabulados e analisados estatisticamente. **Resultados:** Crianças menores de um ano foram as mais acometidas, principalmente após a administração da vacina pentavalente, a qual apresentou 12 vezes mais chance de incorrer em evento adverso. A febre e dor foram os eventos mais notificados e tiveram início principalmente nas 6 primeiras horas. Todos evoluíram para cura sem sequelas. **Conclusão:** a alta prevalência de eventos adversos após vacinação mostrou relação com a idade e tipo de vacina, sendo a dor e febre os eventos mais frequentes notificados.

Descritores: Reações adversas; Farmacovigilância; Imunização; Vacinação.

Introdução

A implementação do uso de vacinas trouxe benefícios significativos para a saúde de toda a população, pois contribuiu para a redução de doenças por patógenos infecciosos ⁽¹⁾.

Vacinas são seguras e eficazes, desde que sejam utilizadas pelos profissionais de saúde de acordo com suas indicações, dosagens, intervalos recomendados e condições ideais de armazenamento ⁽²⁾. Porém, não estão isentas de causas eventos adversos pós-vacinação (EAPV) e devido ao programa de imunização bem consolidado, com alta cobertura, recomendação universal, e por vezes obrigatória, há uma maior visibilidade destes eventos pela população ⁽³⁾.

EAPV é qualquer evento desfavorável ocorrido após a administração do imunobiológico e/ou seu manuseio, e pode levar à morte ou a uma condição com risco de vida que requer hospitalização ⁽⁴⁾. Pode ser categorizado como inerente à vacina, erro de imunização (EI) ou coincidente ⁽⁵⁾. Investigá-lo é uma estratégia imprescindível para

identificar as causas e adotar medidas para minimizá-las ou preveni-las, permitindo assim, a segurança e credibilidade do programa⁽⁶⁾.

Um estudo descritivo que analisou a frequência e distribuição dos EAPV mais comuns notificados pelos estados brasileiros em crianças menores de 10 anos, entre 2005 e 2013, demonstrou perfil de segurança na utilização de vacinas⁽⁷⁾. No Paraná, uma pesquisa documental realizada entre 2003 e 2013 demonstrou o mesmo perfil⁽⁸⁾. Mesmo estabelecido o perfil de segurança, eventos podem ocorrer e o rigoroso monitoramento, com respostas às preocupações da população frente a eles, podem manter a confiança e adesão do público⁽⁹⁾.

As preocupações com a segurança das vacinas levaram vários países, incluindo o Brasil, a implementar sistemas de vigilância para monitorar os EAPV. Esses sistemas de vigilância passiva caracterizam-se pela captura de notificações espontâneas, uma forma mais simples de análise de eventos adversos. O monitoramento essencial das associações temporais entre a vacinação e a ocorrência de reações adversas graves, leves ou inesperadas pós vacinação depende desses sistemas⁽⁷⁾.

Para superar a insegurança e medo das vacinas, principalmente da ocorrência de EAPV, se faz necessário um esforço de toda equipe que atua em imunização. Desta forma, a vigilância de EAPV é um componente essencial na geração de evidências que demonstrem a eficácia e segurança do uso de imunobiológicos no país⁽³⁾.

Diante do exposto, visando contribuir com informações recentes sobre um perfil regional das notificações dos EAPV para dar suporte ao planejamento e aperfeiçoamento dos municípios sobre o trabalho em imunização, este estudo teve por objetivo a identificação e elaboração de um perfil dos principais eventos adversos ocorridos em crianças menores ou igual a 12 anos, notificados entre os anos de 2016 e 2020 pelos municípios pertencentes a sétima regional de saúde do estado do Paraná.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, retrospectivo e de abordagem quantitativa, realizado entre os anos de 2016 e 2020, nos 15 municípios pertencentes a sétima regional de saúde do estado do Paraná: Pato Branco, Sulina, Mangueirinha, Palmas, Chopinzinho, Saudade do Iguaçu, São João, Coronel Vivida, Itapejara d'Oeste, Bom

Sucesso do Sul, Vitorino, Mariópolis, Coronel Domingos Soares, Clevelândia e Honório Serpa.

Os dados foram coletados, utilizando como base de informação as fichas de notificação constantes no sistema Sipni-Web do ministério da saúde. Foram incluídos todos os eventos adversos ocorridos em crianças na faixa etária de 0 até 12 anos 11 meses e 29 dias, sendo estes atribuídos as 18 vacinas do calendário de vacinação de rotina do Programa Nacional de Imunização (PNI): Bacilo de Calmette e Guérin (BCG); Poliomielite inativada (VIP); Pentavalente (Penta); Rotavírus humano (VRH); Pneumocócica 10 valente (VPC10); Meningocócica C conjugada (MenC); Hepatite B (HepB); Sarampo, caxumba e rubéola atenuada (SCR); Febre amarela (FA); Sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV); Varicela (VZ); Poliomielite atenuada (VOP); Adsorvida difteria, tétano e pertússis (DTP); Hepatite A (HepA), Adsorvida difteria e tétano adulto (dT); Papilomavírus humano (HPV); Meningocócica ACWY (Men ACWY) e Adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) adulto (dTpa).

Foram excluídas todas as notificações com duplicidade, relacionadas as vacinas de campanha e especiais, e com ausência de informações mínimas essenciais a análise, como nome da vacina, data de administração e tipo de evento. A taxa incidência foi calculada dividindo o número de eventos pelas doses aplicadas e após multiplicado por 10.000. Em decorrência da aplicação simultânea de vacinas e da dificuldade em estabelecer qual delas foi responsável pelo evento, foi considerado a ocorrência do evento para ambas.

Análise Estatística

Os resultados estão apresentados em formato descritivo e em forma de tabelas. Para a análise estatística, foram levadas em consideração as seguintes variáveis preditoras: sexo (feminino/masculino); faixa etária (<1ano/1-4 anos/5-12 anos); tipologia da vacina (inativada/ atenuada) e tempo do início dos sintomas (< 1h/1-2h/3-4h/5-6h/7-11h/12-24h/>24h).

No intuito de identificar quais variáveis moderadoras influenciaram na presença de “*menos de três eventos adversos*” ou “*de três ou mais eventos adversos*”, foi aplicado um modelo linear generalizado, assumindo uma distribuição Gaussiana. Com o objetivo de comparar a associação de frequências entre as diferentes variáveis e os eventos adversos foi realizado o teste Qui-quadrado de independência (X^2) juntamente com o teste de resíduos ajustados.

A associação entre os eventos e as diferentes variáveis significativas do teste Qui-quadrado de independência foi averiguada pelo modelo de regressão logística binária. Neste modelo matemático foram consideradas as etapas: 1) Seleção das variáveis preditoras usando o critério da razão de chance/probabilidade (*odds ratio*); 2) Obtenção de um modelo com o número reduzido de variáveis, usando o critério de $p < 0,10$ da razão de chance ajustada ser estatisticamente equivalente a 1; 3) Obtenção de um modelo final após o teste para todas as interações múltiplas possíveis, usando a maximização da função de Wald. A verificação do ajuste dos modelos levou em conta a estatística de Hosmer & Lemeshow. Foi realizada a construção de uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para o modelo, com a finalidade de avaliar a habilidade de o modelo criado representar a realidade.

As análises de estatística descritiva, bem como os testes Qui-quadrado e regressão logística foram realizadas no programa XLStat, versão 19.4. Já o modelo linear generalizado foi realizado no programa RStudio. Todas as análises foram realizadas assumindo um nível de significância de 5%.

Este estudo respeitou os preceitos éticos de acordo com a Resolução nº. 466/12 do conselho nacional de saúde do ministério da saúde, e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná-UNIOESTE, pelo parecer nº 4.515.229.

Resultados

Durante o período de 2016 e 2020 foram realizadas 537 notificações. Destas, 303 (56,42%) atenderam aos critérios de inclusão e 234 (43,58%) foram excluídas por não se enquadrar na faixa etária (0 a 12 anos 11 meses e 29 dias), estarem duplicadas ou não pertencer ao calendário de rotina do PNI. Das 303 notificações incluídas, 196 (64,68%) foram identificadas como EAPV e 107 (35,32%) como EI.

A tabela 1 reuni dados sobre as taxas de EAPV (eventos a cada 10.000 doses) considerando o ano de ocorrência, município, faixa etária e sexo. A maior incidência de notificação ocorreu nos anos de 2018 e 2017, respectivamente. Os municípios com maior taxa foram o de Sulina, Vitorino e Mariópolis. As crianças menores de um ano de idade foram as mais acometidas (66,32%) e houve uma discreta predominância dos EAPV no sexo feminino.

Tabela 1. Doses aplicadas, eventos adversos e taxa incidência de eventos a cada 10 mil doses aplicadas por ano, município, faixa etária e sexo

Variável	Categoria	Doses aplicadas	EAPV identificados	Taxa de EAPV* (a cada 10 mil doses)
Ano	2016	88566	34	3,84
	2017	87236	42	4,81
	2018	105974	52	4,91
	2019	102546	32	3,12
	2020	107345	36	3,35
Município	Pato Branco	153239	67	4,37
	Palmas	87574	28	3,20
	Bom Sucesso do Sul	5060	0	0,00
	Chopinzinho	35188	5	1,42
	Clevelândia	30441	6	1,97
	Coronel Domingos Soares	13578	8	5,89
	Coronel Vivida	41582	19	4,57
	Honório Serpa	9717	6	6,18
	Itapejara	21222	7	3,30
	Mangueirinha	30877	18	5,83
	Mariópolis	10834	7	6,46
	São João	19045	2	1,05
	Saudade	13307	6	4,51
	Sulina	4924	6	12,19
Vitorino	15079	11	7,29	
Faixa etária (em anos)	< 1	262169	130	4,96
	1-4	181683	52	2,86
	5-12	47815	14	2,93
Sexo	Feminino		108	55,1
	Masculino		88	44,9

*Taxa de EAPV = (EAPV/doses)*10000

Em relação a frequência dos eventos adversos notificados em relação a cada tipo de vacina (Tabela 2), destaca-se a vacina Penta, seguida pela VIP, DTP e VPC10. Das 1103 ocorrências de eventos (em decorrência da aplicação simultânea de imunobiológicos, onde o evento pode ser contabilizado mais de uma vez), as mais frequentes foram a febre, dor e o eritema. É importante destacar que 40,7% dos episódios hipotônico-hiporresponsivos (EHH) ocorreram após administração da vacina Penta.

Tabela 2. Frequência de eventos adversos notificados em relação a cada tipo de vacina

		Calor	Cianose	Choro	Convulsão	Diarreia	Dor	Edema	Enduração	EHH	Eritema	Exantema	Febre	Vômito	Outros	Total (n)	%
Inativada	DTP	15		7		4	32	21	8		25	2	27	4	16	161	14,6
	DTpa				1								1			2	0,2
	HepA	1		2	1	2	3	1	1		1	2	9	4	5	32	2,9
	HepB	1					2	2			2					7	0,6
	HPV											1	1	1		3	0,3
	Men						1	1			1			1		6	0,5
	ACWY	1												1	1		
	MenC	3	2	3	3	3	2	3	1	1	4	5	9	3	11	53	4,8
	Penta	16	6	24	7	9	17	22	7	11	20	5	48	12	34	238	21,6
	VPC10	10	4	16	4	8	8	9	4	5	9	4	28	7	25	141	12,8
	VIP	11	4	18	6	9	14	11	3	5	11	3	33	9	26	163	14,8
Total	58	16	70	22	35	79	70	24	22	73	22	157	41	117	806	73,1	
%	7,2	2,0	8,7	2,7	4,3	9,8	8,7	3,0	2,7	9,1	2,7	19,5	5,1	14,5			
Atenuada	BCG							1	4		1				21	27	2,4
	FA	1					3	1			3	2	4	1		15	1,4
	SCR	2		1	2		1	3	1		2	3	8	2	8	33	3,0
	SCRV	1		2		2	4		1		1	2	7	4	3	27	2,4
	VOP	3		2	1	2	8	5	2		4	2	15	4	9	57	5,2
	VRH	7	4	15	4	8	6	7	3	5	7	2	23	8	21	120	10,9
	VZ				1		1	2			3		3	1	7	18	1,6
	Total	14	4	20	8	12	23	19	11	5	21	11	60	20	69	297	26,9
%	4,7	1,3	6,7	2,7	4,0	7,7	6,4	3,7	1,7	7,1	3,7	20,2	6,7	23,2			
Total Geral	72	20	90	30	47	102	89	35	27	94	33	217	61	186	1103		
%	6,5	1,8	8,2	2,7	4,3	9,2	8,1	3,2	2,4	8,5	3,0	19,7	5,5	16,9		100	

Testes de associação entre as variáveis tipologia de vacina e eventos adversos demonstraram que no grupo de vacinas inativadas, apenas a Penta apresentou associação significativa com a quantidade de eventos adversos ($X^2=3,8415$; $p=0,0105$). Já no grupo das atenuadas, nenhuma vacina apresentou associação significativa com algum evento (Tabela 3).

Tabela 3. Frequências absolutas e relativas de indivíduos que tomaram ou não vacinas inativadas e atenuadas e que tiveram menos de 3 eventos/3 eventos ou mais

		INATIVADAS				
Variáveis	Categorias	Menos de 3 eventos		3 eventos ou mais		p-valor
		FA*	FR%**	FA	FR%	
DTP	Não	210	78,65	33	91,67	0,0658
	Sim	57	21,35	3	8,33	
DTpa	Não	266	99,63	36	100,00	0,713

	Sim	1	0,37	0	0,00	
HepA	Não	254	95,13	35	97,22	0,5748
	Sim	13	4,87	1	2,78	
HepB	Não	266	99,63	35	97,22	0,0946
	Sim	1	0,37	1	2,78	
HPV	Não	261	97,75	36	100,00	0,3636
	Sim	6	2,25	0	0,00	
MenACWY	Não	265	99,25	35	97,22	0,2485
	Sim	2	0,75	1	2,78	
MenC	Não	245	91,76	34	94,44	0,5756
	Sim	22	8,24	2	5,56	
Penta	Não	196	73,41	19	52,78	0,0105
	Sim	71	26,59	17	47,22	
VPC10	Não	238	89,14	30	83,33	0,3063
	Sim	29	10,86	6	16,67	
VIP	Não	214	80,15	26	72,22	0,2712
	Sim	53	19,85	10	27,78	
ATENUADAS						
BCG	Não	232	86,89	30	83,33	0,558
	Sim	35	13,11	6	16,67	
VRH	Não	257	96,25	34	94,44	0,6011
	Sim	10	3,75	2	5,56	
FA	Não	244	91,39	35	97,22	0,2235
	Sim	23	8,61	1	2,78	
SCR	Não	262	98,13	36	100,00	0,4077
	Sim	5	1,87	0	0,00	
SCRV	Não	251	94,01	34	94,44	0,9171
	Sim	16	5,99	2	5,56	
VOP	Não	211	79,03	32	88,89	0,1633
	Sim	56	20,97	4	11,11	
VZ	Não	260	97,38	34	94,44	0,3304
	Sim	7	2,62	2	5,56	

*Frequência Absoluta.

** Frequência Relativa.

Não houve significância estatística dos EAPV em relação ao sexo (dados não apresentados em tabela). Nas associações eventos adversos e faixa etária, apenas a variável “dor” apresentou associação significativa ($X^2=5,9553$; $p=0,0019$). Crianças entre 1 e 4 anos são mais suscetíveis a sensações dolorosas, quando comparados a menores de 1 ano (Tabela 4).

Tabela 4. Frequências absolutas e relativas de indivíduos com diferentes faixas etárias, que tiveram ou não os efeitos adversos listados (febre, eritema, dor, edema ou calor) e o p-valor dos Testes Qui-Quadrado.

Variáveis	Categorias	Menos de 1 ano	De 1 a 4 anos	De 5 a 12 anos	p-valor
-----------	------------	----------------	---------------	----------------	---------

		FA*	FR%**	FA	FR%	FA	FR%	
Febre	Não	110	67,48	86	75,44	20	76,92	0,2844
	Sim	53	32,52	28	24,56	6	23,08	
Eritema	Não	155	95,09	108	94,74	22	84,62	0,1026
	Sim	8	4,91	6	5,26	4	15,38	
Dor	Não	145	88,96	84	73,68	18	69,23	0,0019
	Sim	18	11,04	30	26,32	8	30,77	
Edema	Não	140	85,89	95	83,33	19	73,08	0,253
	Sim	23	14,11	19	16,67	7	26,92	
Calor	Não	146	89,57	97	85,09	23	88,46	0,5301
	Sim	17	10,43	17	14,91	3	11,54	

*FA-Frequência Absoluta.

**FR-Frequência Relativa.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Após realizados os testes Qui-quadrado, aplicou-se a regressão logística, unindo-se todas as vacinas com significância estatística para a presença de menos/ 3 ou mais EAPV. O modelo apresentou um ajuste adequado segundo a estatística de Hosmer & Lemeshow ($X^2 = 10,756$; GL = 8; $p = 0,216$). Segundo o modelo gerado, as únicas variáveis que se aplicaram ao modelo e foram significativas foram: “Vacina Penta” e “indivíduos da faixa etária com menos de um ano”. Para a primeira, pode-se observar que a chance de os indivíduos apresentarem três ou mais eventos adversos após a administração da “Vacina Penta” é de 12,716 vezes maior do que os indivíduos que não receberam a vacina. Para a variável “idade”, vê-se que a chance de crianças com menos de um ano apresentarem três ou mais eventos adversos é 0,082 maior do que as crianças que estão acima de um ano de idade (Tabela 5).

A curva de ROC evidenciou que o modelo de probabilidades estimadas conseguiu prever aproximadamente 72,9% dos fatores associados ao desfecho e a sensibilidade refletiu sua eficiência em identificar as possibilidades para o desenvolvimento de EAPV em 100% (curva ROC não apresentada).

Tabela 5. Parâmetros obtidos para o modelo criado por meio da aplicação de regressão logística binária para encontrar os fatores associados entre as diferentes variáveis e a presença de três ou mais eventos adversos ou não.

Fonte		Valor	P	OR [IC95%]*
	Intercepto	-1,856	< 0,0001	-
PENTA	Não	0	-	-
	Sim	2,542	0,001	12,716 [2,611 - 61,926]
Idade	Menores de 1 ano	-2,49206	0,001976	0,082 [0,017 - 0,401]
	De 1 a 4 anos	0	-	-
	De 5 a 12 anos	0,652004	0,227211	1,919 [0,666 - 5,530]

*OR-odds ratio; IC95% intervalo de confiança de 95%.

Quando observadas as variáveis relacionadas aos EAPV e ao tempo para início destes eventos (em horas), houve associação estatística ($p < 0,0001$) entre as categorias. A maioria das crianças apresentaram eventos adversos nas primeiras 6 horas. Sendo assim, de acordo com o teste de resíduos ajustados, permite-se inferir que há maiores chances de as crianças apresentarem três ou mais eventos adversos nos tempos: de 3h a 4h; de 1h a 2h; e de 5h a 6h, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6. Frequências absolutas e relativas da variável tempo em associação com a presença ou não de três ou mais eventos adversos

Variáveis	Categorias	Não		Sim		p-valor
		FA*	FR%**	FA	FR%	
Tempo	Até 1h	7	2,66	0	0,00	< 0,0001
	De 1h a 2h	15	5,70	9	22,50	
	De 3h a 4h	19	7,22	12	30,00	
	De 5h a 6h	18	6,84	7	17,50	
	De 7h a 11h	7	2,66	2	5,00	
	De 12h a 24h	6	2,28	3	7,50	
	Mais que 24h	11	4,18	0	0,00	
	SI***	180	68,44	7	17,50	

*Frequência Absoluta

**Frequência Relativa

***Sem Informação

Frente a ocorrência de eventos adversos notificados, foram adotadas as seguintes condutas: em 96,7 % dos casos ($n=293$) houve a indicação para continuidade do esquema vacinal e apenas em 3,3% ($n=10$) houve indicação para troca de esquema vacinal, com substituição da aplicação de DTP pela vacina acelular ($p < 0,0001$; dados não apresentados em tabela). Todos os casos evoluíram para cura sem sequelas conforme registro das fichas de notificação.

Discussão

A ocorrência do EAPV não apresenta necessariamente uma relação causal com o uso da vacina. O evento adverso pode ser qualquer sinal desfavorável ou não intencional, um achado anormal de laboratório, um sintoma ou uma doença. Essas reações podem ser causadas por uma ou mais das propriedades inerentes dos componentes da vacina ou até mesmo pela falta de qualidade desta. Podem ser causadas por manuseio inadequado,

prescrição ou administração das vacinas. Existem reações relacionada à ansiedade pré imunização e por um evento coincidente, ou seja, que não tem relação com as causas citadas acima⁽¹⁰⁾.

Em nosso estudo, os anos de 2018 e 2017 tiveram as maiores taxa de notificação de EAPV respectivamente. A triagem pré vacinação adequada e capacitação são medidas específicas para aumentar a notificação dos EAPV e garantir a qualidade e a segurança da vacinação⁽¹¹⁾. A educação permanente da equipe de enfermagem que atua na vacinação estimula o diálogo, sensibiliza sobre o tema e promove qualificação dos recursos humanos do Sistema Único de Saúde-SUS⁽¹²⁾.

Em nosso estudo, a maioria dos EAPV ocorreram em menores de um ano, e com leve predominância do sexo feminino (este sem significância estatística), corroborando com outros achados^(8,13). A análise dos principais EAPV ocorridos no estado de Minas Gerais em 2011, demonstrou que dos 1449 eventos, mais da metade acometeram menores de 1 ano (56,1%) e 53,5% eram do sexo feminino⁽¹⁴⁾. No estado de Pernambuco, 69,4% dos EAPV foram mais frequentes em crianças menores de 1 ano e o sexo feminino teve menor representatividade⁽¹⁵⁾.

Pressupõe-se que menores de um ano são mais suscetíveis a desenvolver eventos adversos por receber maior quantitativo de doses e apresentar imaturidade imunológica^(13,16). Além disso, crianças são mais inquietas, exigindo maior habilidade do profissional que administra a vacina⁽⁸⁾.

As vacinas Penta seguidas da VIP e DTP foram identificadas com o maior número de notificações de EAPV neste estudo, sendo que a Penta mostrou associação com o desenvolvimento de maior quantidade de eventos. Estas três vacinas têm em comum o fato de serem constituídas por microorganismos inativados, ou seja, incapacitados de provocar sintomas de doenças⁽²⁾. A vacina Penta, que confere proteção contra 5 doenças (difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo B) foi introduzida no calendário de vacinação de rotina no ano de 2012^(2,17). Contém em sua composição toxóides diftérico e tetânico, fosfato de alumínio como adjuvante e timerosal como conservante, que podem ser responsáveis por provocar eventos adversos (como manifestações locais – dor, edema, rubor e sistêmicas- febre), principalmente nas primeiras 48h a 72h após a administração. A maioria dos eventos são leves e tem resolução espontânea, não constituindo contraindicações para a aplicação de doses subsequentes⁽²⁾.

Usando o modelo matemático gerado por regressão logística binária identificamos que a chance de apresentar três ou mais EAPV na vacinação com a “Penta” é maior que 12 vezes comparado aos não vacinados. Um estudo realizado na Índia com finalidade de avaliar a reatogenicidade da Penta em comparação com os imunizantes aplicados separadamente mostrou que a Penta é mais reatogênica, tendo como principais EAPV a dor, vermelhidão, inchaço e o choro. Além disto, mostrou que as primeiras 6 horas são cruciais para o aparecimento dos EAPV e que os indivíduos do sexo masculino tem 1,08 mais chances de desenvolver EAPV⁽¹⁸⁾.

Três estudos (2 indianos e um nigeriano) mostraram grande frequência de notificações de EAPV devido à vacina Penta^(4,19-20). No Ceará, em 2018, estudo documental e retrospectivo relatou que a vacina penta foi o imunobiológico com maior número de notificação⁽¹³⁾. Já em Goiânia-GO, na análise de 353 fichas de notificação entre os anos de 2012 a 2013, o estudo não foi capaz de identificar a associação do evento adverso a vacina específica⁽²¹⁾.

Também é importante destacar a relação da vacina Penta com a maioria das notificações de EHH como evento adverso. O EHH apresenta patogenia pouco conhecida e ocorre principalmente em crianças menores de 2 anos⁽²²⁾. O diagnóstico baseia-se na clínica, principalmente por apresentar hipotonia, hiporresponsividade, cianose ou palidez⁽⁷⁾. Apresenta durabilidade curta, é geralmente transitório e autolimitado, tendo bom prognóstico⁽²⁾.

A febre foi o evento com maior número de notificações. Um estudo transversal e realizado em Goiânia, demonstrou ser a febre (32,93%), seguida por choro persistente (18,62%) os EAPV mais frequentes⁽²¹⁾. Em Jiagsu, na China, a febre correspondeu a 42,73% dos EAPV⁽²³⁾. Os dois estudos indianos que avaliaram EAPV também registraram a febre como sendo o evento adverso mais comum notificado⁽¹⁹⁻²⁰⁾. No entanto, a dor foi o único EAPV que apresentou associação significativa com a faixa etária, especialmente em crianças entre 1 e 4 anos.

A vacinação expõe as crianças a sensações dolorosas, por desencadear a ativação de nociceptores periféricos após dano tecidual, podendo ainda estar relacionada a fenômenos emocionais e comportamentais⁽²⁴⁾. Injeções são dolorosas pois são responsáveis por elevar o nível de estresse, medo e memória negativa quanto a vacinação. Esta memória pode ocasionar a sensibilização da criança com o passar da idade, provocar medo da vacinação e consequentemente afastar dos serviços de saúde⁽²⁵⁾.

Em nosso estudo, a maioria dos eventos ocorreram nas seis primeiras horas, tendo maior chance de ocorrer entre 3 e 4 horas pós vacinação. O aparecimento de EAPV dentro das

6 primeiras horas foi também registrado por outro estudo brasileiro⁽¹⁵⁾.

Em relação as condutas frente aos EAPV, observou-se que a manutenção do esquema vacinal teve maior recomendação, reafirmando dados que demonstram que a grande maioria dos EAPV são benignos e passageiros, sem ocasionar danos aos pacientes⁽¹⁴⁾.

É importante salientar algumas limitações encontradas neste estudo, uma vez que foram utilizadas fontes secundárias de dados onde a ausência de qualidade do preenchimento de algumas fichas de notificação foi notório, o que comprometeu a análise das informações, reduzindo também o quantitativo das fichas analisadas. Estudos concordantes, realizados nos estados do Paraná e São Paulo revelaram situações semelhantes quanto a fonte de dados^(8,16). A qualidade das notificações dos EAPVs é essencial para o preenchimento das lacunas deixadas pelos serviços, com vistas a melhorar a qualidade do trabalho prestado ao usuário⁽²¹⁾.

Apesar das dificuldades encontradas inerentes ao tipo de estudo, ressaltamos a relevância deste ao trazer informações indispensáveis à trabalhadores sobre os eventos adversos ocorridos. Medidas de prevenção de EAPV como triagem efetiva, que permita verificar situações de adiamento e contraindicação; capacitações e comprometimento, podem contribuir para estabelecimento de ações seguras, com ênfase na qualidade e adesão a vacinação⁽¹⁵⁾.

Este estudo tem importância por representar o primeiro estudo sobre EAPV na região Sudoeste do Paraná, trazendo informações compiladas para o sistema público utilizar no enfrentamento deste problema de saúde pública visando promover a saúde e a qualidade de vida de seus usuários.

Conclusão

Este estudo permitiu caracterizar os eventos adversos mais frequentes ocorridos nos municípios da sétima regional de saúde do Paraná, contribuindo para o conhecimento e planejamento do trabalho em imunização. Os resultados deste estudo evidenciaram a maior ocorrência de eventos adversos em crianças menores de um ano, associada principalmente a imaturidade imunológica e quantitativo de doses aplicadas na faixa etária.

A vacina pentavalente apresentou maior reatogenicidade, elevando a possibilidade de eventos adversos após a sua aplicação. As demais vacinas não apresentaram significância estatística para desenvolvimento de reações adversas. Entre os eventos

adversos, apenas a variável dor apresentou associação significativa com a faixa etária, sendo as crianças de 1 a 4 anos as mais vulneráveis. A grande maioria dos eventos ocorreu nas primeiras 6 horas e todos evoluíram para cura sem sequelas, confirmando a segurança da vacinação. Sendo assim sugere-se a realização de mais estudos sobre o perfil dos eventos adversos pós vacinação para contribuir com a melhoria da vigilância vacinal e aprimorar as rotinas e serviços de atenção à saúde da criança.

Declaração de conflito de interesse: não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues CM, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 14 jul 2020 [citado 14 maio 2021];11. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01526>
2. Ministério da Saúde. Brasília dF 2020 [Internet]. Available from: <https://sbim.org.br/images/files/manual-vigilancia-epidemiologica-eventos-vacinacao-4ed.pdf>
3. Oliveira PM, Lignani LK, Conceição DA, Farias PM, Takey PR, Maia MD, Camacho LA. O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2020 [citado 10 abril 2021];36(supl 2). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00182019>
4. Afolaranmi T, Hassan Z, Sodipo O, Gwomson D, Ugwu O, Ofakunrin AD, Ige O, Tagurum Y, Bupwatda P. Knowledge of adverse events following immunization, its prevalence and actions of mothers of children aged 0–23 months in a tertiary health institution in Jos, North Central Nigeria. *Journal of Medicine in the Tropics* [Internet]. 2020 [citado 10 abril 2021];22(1):57. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jomt.jomt_45_19
5. Zvanaka S, Tsitsi J, Chonzi P, Shambira G, Gombe NT, Tshimanga M. Evaluation of the adverse events following immunizations surveillance system in Harare City, Zimbabwe, 2016: a descriptive cross sectional study. *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2017 [citado 06 maio 2022];28. Disponível em: <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.308.12730>
6. Bisetto LH. Evento adverso pós-vacinação e erro de imunização: da perspectiva epidemiológica à percepção dos profissionais da saúde [publishedVersion na Internet]:

Universidade de São Paulo; 2017 [citado 05 junho 2021]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/83/83131/tde-25102017-164703/>.

7. Lopes S, Perin J, Prass T, Carvalho S, Lessa S, Dórea J. Adverse Events Following Immunization in Brazil: Age of Child and Vaccine-Associated Risk Analysis Using Logistic Regression. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 1 jun 2018 [citado 10 junho 2021];15(6):1149. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph15061149>

8. Bisetto LH, Ciosak SI. Análise da ocorrência de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização. *Revista Brasileira de Enfermagem* [Internet]. Fev 2017 [citado 11 novembro 2021];70(1):87-95. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0034>

9. Joshi J, Das MK, Polpakara D, Aneja S, Agarwal M, Arora NK. Vaccine Safety and Surveillance for Adverse Events Following Immunization (AEFI) in India. *The Indian Journal of Pediatrics* [Internet]. 23 nov 2017 [citado 12 julho 2021];85(2):139-48. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2532-9>

10. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition). Geneva: World Health Organization; 2018.

11. Loiola HA do B, Almeida AAG de, Pereira FM, Sardinha AHL. Eventos adversos pós-vacinação ocorridos em crianças no município de São Luís, Maranhão, Brasil. *Revista de Pesquisa em Saúde* [Internet]. 2016 Nov 10 [citado 12 julho 2021];17(1). Available from: <http://periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/5490>

12. Ternopolski CA, Baratieri BT, Lentsck MH. Eventos adversos pós- vacinação: educação permanente para a equipe de enfermagem. *Espaço para a Saúde - Revista de Saúde Pública do Paraná* [Internet]. 22 mar 2016 [citado 11 novembro 2021];16(4):109. Disponível em: <https://doi.org/10.22421/1517-7130.2015v16n4p109>

13. Vasconcelos MMR, Aguiar FAR, Rodrigues DA, Albuquerque RAS, Martins KMC, Gomes FMA, Branco JGO, Ponte HMS, Arruda LP. Análise das ocorrências de eventos adversos pós-vacinação. *Glob Acad Nurs*. 2020; 1(3):e48.

14. Silva SS, Oliveira VC, Ribeiro HCTC, Alves TGS, Cavalcante RB, Guimarães EAA. Análise dos eventos adversos após aplicação de vacinas em Minas Gerais, 2011: um estudo

transversal. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. Jan 2016 [citado 11 novembro 2021];25(1):10-1. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742016000100005>

15. Santos MC da S, Netto VBP, Andrade MS. Prevalência e fatores associados à ocorrência de eventos adversos pós-vacinação em crianças. *Acta Paulista de Enfermagem* [Internet]. 2016 [citado 11 outubro 2021];29:626–32. Available from: <https://www.scielo.br/j/ape/a/Rjb49wDjrR7Yj9k5tckh7vR/?msclid=38dabdf1cffd11ecb7c61ea4f0c98260>

16. Sato AP, Ferreira VL, Tauil MD, Rodrigues LC, Barros MB, Martineli E, Costa ÂA, Inenami M, Waldman EA. Uso de registro informatizado de imunização na vigilância de eventos adversos pós-vacina. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 29 jan 2018 [citado 05 dezembro 2021];52:4. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052000295>

17. Rosenscheg MR, Souza MP. Perfil de imunização infantil na rede de atenção básica de saúde de Guarapuava. *Jornal Paranaense de Pediatria* [Internet]. 3 mai 2021 2018 [citado 05 dezembro 2021]; 22(1):1-8. Disponível em: <http://www.jornaldepediatria.org.br/>

18. Ahmad S, Pal J, Das A, Samanta S. Adverse events following immunization with pentavalent vaccine among infants attending the immunization clinic at a tertiary hospital in Eastern India. *International Journal Of Community Medicine And Public Health* [Internet]. 23 jun 2017 [citado 02 março 2022]; 4(7):2570. Disponível em: <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20172861>

19. Deoja G, Shanmuganathan P, Kumarappan M. Safety surveillance and causality assessment of adverse event following immunization in children - A vaccine vigilance study. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* [Internet]. 2018 [citado 02 maio 2022];8(9):1209. Disponível em: <https://doi.org/10.5455/njppp.2018.8.0413530042018>

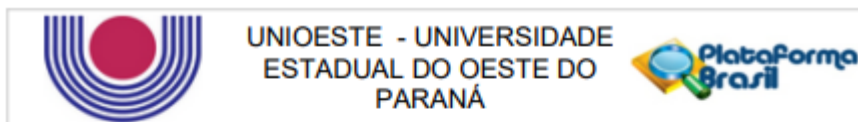
20. Pate H, Shah S, Desai M, V Kalaiselvan K, GN Singh S. Retrospective Qualitative and Quantitative Analysis of Adverse Events Following Vaccination. *Journal of Young Pharmacists* [Internet]. 16 jul 2018 [citado 03 maio 2022];10(3):326-9. Disponível em: <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.10.72>

21. Braga PCV, Silva AEB de C, Mochizuki LB, Lima JC de, Sousa MRG de, Bezerra ALQ. Incidência de eventos adversos pós-vacinação em crianças. *Rev enferm UFPE on line* [Internet]. 2017 [citado 10 dezembro 2021];4126–35. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-33204>

22. Alves C, Romeira AM, Ferreira R, Almeida T, Leiria-Pinto P. Episódio hipotónico-hiporresponsivo pós-vacinação: a propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* [Internet]. 1 mar 2021 [citado 12 janeiro 2022];37(2):159-62. Disponível em: <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v37i2.12071>
23. Hu R, Peng S, Liu Y, Tang F, Wang Z, Zhang L, Gao J, Guo H. The characteristics and trend of adverse events following immunization reported by information system in Jiangsu province, China, 2015–2018. *BMC Public Health* [Internet]. 7 jul 2021 [citado 10 maio 2022];21(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11387-3>
24. Daré MF. Reatividade à dor na vacinação de lactentes entre dois e cinco meses de idade que receberam sacarose [publishedVersion na Internet]: Universidade de São Paulo; 2017 [citado 15 outubro 2021]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22133/tde-26092017-202348/>.
25. McMurtry CM, Pillai Riddell R, Taddio A, Racine N, Asmundson GJ, Noel M, Chambers CT, Shah V. Far From “Just a Poke”. *The Clinical Journal of Pain* [Internet]. Out 2015 [citado 25 outubro 2021];31:S3—S11. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000272>

6. ANEXOS

ANEXO A – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS AS VACINAS NOS MUNICÍPIOS DA SÉTIMA REGIONAL DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ

Pesquisador: EMANOELI AGNES STEIN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41955720.9.0000.0107

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.515.229

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa Mestrado que se propõe a identificar a frequência de eventos adversos e classificá-los pós-vacinação de acordo com as notificações nos municípios pertencentes a Sétima Regional de Saúde do Paraná. Apresenta-se bem estruturado, com revisão de literatura, objetivos bem delimitados e passíveis de serem alcançados conforme o cronograma de atividades. Metodologia de coleta e análise descrita adequadamente e preservação dos princípios éticos que envolvem a pesquisa com seres humanos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar as principais ocorrências de eventos adversos pós-vacinação, ocorridos em crianças menores o igual a 12 anos, notificados nos últimos 5 anos pelos Municípios pertencentes a Sétima Regional de Saúde do estado do Paraná.

Objetivos Secundários:

- Identificar e classificar por ocorrência os tipos de eventos adversos pós-vacinação notificados nos municípios pertencentes a Sétima Regional de Saúde, no período compreendido entre 2016 até 2020;
- Identificar as vacinas que mais implicam em ocorrência de eventos adversos;

- Identificar e caracterizar as faixas etárias, sexo, idades, comorbidades prévias e demais fatores que possam evidenciar maior incidência de eventos adversos;
- Levantar e identificar os eventos adversos relacionados aos erros de imunização;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em conformidade.

Riscos:

Este estudo respeitará os preceitos éticos de acordo com a Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, que regulamenta a pesquisa envolvendo a participação de seres humanos (BRASIL, 2012). Os dados coletados neste estudo serão utilizados somente com a finalidade descrita. As informações serão apresentadas de maneira coletiva, sem qualquer prejuízo aos envolvidos, cujas identidades serão preservadas e não divulgadas.

Benefícios:

Os benefícios deste estudo serão de forma direta, visto a necessidade da divulgação do tema. A pesquisa poderá possibilitar a construção de conhecimento acerca dos principais tipos de eventos adversos ocorridos e sua relação de causalidade, podendo contribuir para adoção de ações mais seguras em relação a imunização.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional, de caráter descritivo, retrospectivo e de abordagem quantitativa. Os dados serão obtidos por meio das fichas de notificações constantes no Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós Vacinação (SNVEAPV) do Ministério da Saúde. As variáveis de cada município serão categorizadas por tipo de vacina, características do vacinado (sexo, idade, doença prévia), tempo decorrido entre aplicação da vacina e evento adverso, tipo de EAPV e desfecho. As variáveis independentes serão aquelas relacionadas ao vacinado (sexo, idade - com base nos intervalo 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.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto de Pesquisa - anexado

Folha de Rosto - anexada

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - dispensado e justificado

Instrumento de coleta de dados - não anexado, mas descrito no projeto as variáveis de coleta

Termo de Ciência do Responsável pelo Campo de Estudo - anexado

Termo de Compromisso para Dados em Arquivo - anexado

Declaração do pesquisador responsável de que a coleta não foi iniciada - anexada

Recomendações:

Apresentar relatório ao final da pesquisa

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1671128.pdf	11/01/2021 13:03:05		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anexos.pdf	11/01/2021 13:01:41	EMANOELI AGNES STEIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	17/12/2020 18:53:50	EMANOELI AGNES STEIN	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	17/12/2020 18:50:34	EMANOELI AGNES STEIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 29 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Dartel Ferrari de Lima
(Coordenador(a))

ANEXO B – Resultados do estudo de eventos adversos pós-vacinação e erros de imunização ocorridos nos municípios pertencentes a sétima regional de saúde do estado do Paraná

Resultados eventos adversos pós vacinação

Para os testes de associação entre as variáveis, foram feitos 3 tipos de associação: a) entre os efeitos adversos pós-vacina e as vacinas inativadas e atenuadas; b) entre a faixa etária e os efeitos adversos pós-vacina e; c) entre o sexo e os efeitos adversos pós-vacina.

Nos primeiros testes de associação, relacionou-se cada vacina, as quais foram divididas em grupos de vacinas inativadas e atenuadas, com o número de indivíduos que tiveram menos de 3 efeitos adversos pós-vacina e aqueles que tiveram 3 ou mais.

No grupo de vacinas inativadas, apenas a “Vacina Penta” apresentou associação significativa com a quantidade de efeitos adversos ($\chi^2=3,8415$; $p=0,0105$). É de se observar que há mais chances de o indivíduo que tomou essa vacina apresentar 3 ou mais efeitos adversos, do que aquele que não tomou. No grupo de vacinas atenuadas, nenhuma vacina apresentou associação significativa com algum efeito adverso (Tabela 1).

Tabela 1. Frequências absolutas e relativas de indivíduos que tomaram ou não vacinas inativadas/atenuadas e que tiveram menos de 3 efeitos/3 efeitos ou mais e o p-valor dos Testes Qui-Quadrado.

Variáveis	Categorias	INATIVADAS				p-valor
		Menos de 3 eventos		3 eventos ou mais		
		FA*	FR%**	FA	FR%	
DTP	Não	210	78,65	33	91,67	0,0658
	Sim	57	21,35	3	8,33	
dTpa	Não	266	99,63	36	100,00	0,713
	Sim	1	0,37	0	0,00	
HepA	Não	254	95,13	35	97,22	0,5748
	Sim	13	4,87	1	2,78	
HepB	Não	266	99,63	35	97,22	0,0946
	Sim	1	0,37	1	2,78	
HPV	Não	261	97,75	36	100,00	0,3636
	Sim	6	2,25	0	0,00	

MenACWY	Não	265	99,25	35	97,22	0,2485
	Sim	2	0,75	1	2,78	
MenC	Não	245	91,76	34	94,44	0,5756
	Sim	22	8,24	2	5,56	
Penta	Não	196	73,41	19	52,78	0,0105
	Sim	71	26,59	17	47,22	
VPC10	Não	238	89,14	30	83,33	0,3063
	Sim	29	10,86	6	16,67	
VIP	Não	214	80,15	26	72,22	0,2712
	Sim	53	19,85	10	27,78	
ATENUADAS						
BCG	Não	232	86,89	30	83,33	0,558
	Sim	35	13,11	6	16,67	
VRH	Não	257	96,25	34	94,44	0,6011
	Sim	10	3,75	2	5,56	
FA	Não	244	91,39	35	97,22	0,2235
	Sim	23	8,61	1	2,78	
SCR	Não	262	98,13	36	100,00	0,4077
	Sim	5	1,87	0	0,00	
SCRV	Não	251	94,01	34	94,44	0,9171
	Sim	16	5,99	2	5,56	
VOP	Não	211	79,03	32	88,89	0,1633
	Sim	56	20,97	4	11,11	
VZ	Não	260	97,38	34	94,44	0,3304
	Sim	7	2,62	2	5,56	

*FA-Frequência Absoluta.

**FR-Frequência Relativa.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Em relação a faixa etária e os eventos adversos, apenas a variável “dor” apresentou alguma associação significativa com a faixa etária ($\chi^2=5,9553$; $p=0,0019$), revelando-se possível observar que a presença de dor está mais associada aos indivíduos com idade entre 1 a 4 anos, enquanto que a ausência de dor está mais associada aos indivíduos com menos de um ano (Tabela 2).

Tabela 2. Frequências absolutas e relativas de indivíduos com diferentes faixas etárias, que tiveram ou não os efeitos adversos listados (febre, eritema, dor, edema ou calor) e o p-valor dos Testes Qui-Quadrado.

Variáveis	Categorias	Menos de 1 ano		De 1 a 4 anos		De 5 a 12 anos		p-valor
		FA*	FR%**	FA	FR%	FA	FR%	
Febre	Não	110	67,48	86	75,44	20	76,92	0,2844
	Sim	53	32,52	28	24,56	6	23,08	
Eritema	Não	155	95,09	108	94,74	22	84,62	0,1026

	Sim	8	4,91	6	5,26	4	15,38	
Dor	Não	145	88,96	84	73,68	18	69,23	0,0019
	Sim	18	11,04	30	26,32	8	30,77	
Edema	Não	140	85,89	95	83,33	19	73,08	0,253
	Sim	23	14,11	19	16,67	7	26,92	
Calor	Não	146	89,57	97	85,09	23	88,46	0,5301
	Sim	17	10,43	17	14,91	3	11,54	

*FA-Frequência Absoluta.

**FR-Frequência Relativa.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Não houve nenhuma associação significativa em relação ao sexo e aos eventos adversos (Tabela 3).

Tabela 3. Frequências absolutas e relativas de indivíduos dos sexos feminino e masculino, que tiveram ou não os efeitos adversos listados (febre, eritema, dor, edema ou calor) e o p-valor dos testes de qui-quadrado.

Variáveis	Categorias	Feminino		Masculino		p-valor
		FA*	FR%**	FA	FR%	
Febre	Não	107	68,15	109	74,66	0,2111
	Sim	50	31,85	37	25,34	
Eritema	Não	146	92,99	139	95,21	0,4157
	Sim	11	7,01	7	4,79	
Dor	Não	124	78,98	123	84,25	0,238
	Sim	33	21,02	23	15,75	
Edema	Não	127	80,89	127	86,99	0,1499
	Sim	30	19,11	19	13,01	
Calor	Não	136	86,62	130	89,04	0,5208
	Sim	21	13,38	16	10,96	

*FA-Frequência Absoluta.

**FR-Frequência Relativa.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Quando observadas as variáveis relacionadas aos eventos adversos e ao tempo em horas, pode-se visualizar que há associação estatística ($p < 0,0001$) entre as categorias.

De acordo com o teste de resíduos ajustados, permite-se inferir que há maiores chances de as crianças apresentarem três ou mais eventos adversos nos tempos: de 3h à 4h; de 1h à 2h; e de 5h à 6h, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4. Frequências absolutas e relativas da variável tempo em associação com a presença ou não de três ou mais efeitos adversos e o p-valor dos Testes Qui-Quadrado.

Variáveis	Categorias	Não		Sim		p-valor
		FA*	FR%	FA	FR%	
Tempo	Até 1h	7	2,66	0	0,00	< 0,0001
	De 1h à 2h	15	5,70	9	22,50	
	De 3h à 4h	19	7,22	12	30,00	
	De 5h à 6h	18	6,84	7	17,50	
	De 7h à 11h	7	2,66	2	5,00	
	De 12h a 24h	6	2,28	3	7,50	
	Mais que 24h	11	4,18	0	0,00	
SI	180	68,44	7	17,50		

*FA-Frequência Absoluta.

**FR-Frequência Relativa.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Procederam-se com dois modelos lineares generalizados para possibilitar a visualização de quais eram os fatores que influenciaram na presença dos efeitos adversos (menos de 3/3 ou mais). Analisou-se as variáveis moderadoras “sexo” e todas as vacinas inativadas e atenuadas, sempre em relação à faixa etária.

As vacinas que indicaram diferenças significativas para o aparecimento de menos de três efeitos adversos foram DTPa ($t = - 2,002$; $p = 0,00463$), HPV ($t = 5,997$; $p = - 7,08 e - 09$), MC ($t = - 3,541$; $0,00047$); PENTA ($t = - 8,703$; $p = - 4,59 e - 16$); BCG ($t = - 9,597$; $p < 2 e - 16$); VORH ($t = - 4,394$; $p = 1,65 e - 05$) e VAR ($t = 2,506$; $p = 0,012847$).

O sexo não indicou presença estatística significativa na GLM. Já as vacinas que indicaram diferenças significativas para o aparecimento de três ou mais efeitos adversos foram DTP ($t = 5,153$; $p = 2,51 e - 05$), HB ($t = 4,643$; $p = 9,41 e - 05$), M. ACWY ($t = 4,643$; $p = 9,41 e - 05$), VAR ($t = 2,406$; $p = 0,02385$). O sexo também não indicou presença estatística significativa nesta GLM (Tabela 5 e 6).

Tabela 5. Parâmetros do modelo linear generalizado de variáveis moderadoras que foram influenciadas pela idade, em indivíduos com menos de três eventos adversos.

	Menos de três efeitos			
	Coefficiente	Erro Padrão	T	P-valor
Intercepto	365,231	105,996	3,446	0,000669
Sexo	0,05064	0,05133	0,987	0,324747
DTP	-0,17163	0,09107	-1,885	0,060641
dTpa	-0,84088	0,41996	-2,002	0,046341
HepA	-0,05935	0,15888	-0,374	0,709040
HepB	0,05150	0,40984	0,126	0,900101

HPV	107,682	0,17957	5,997	7,08e-09
MenACWY	0,14942	0,29244	0,511	0,609835
MenC	-37547	0,10603	-3,541	0,000476
PENTA	-0,84048	0,09658	-8,703	4,59e-16
VPC10	-0,01223	0,09156	-0,134	0,893840
VIP	-0,05697	0,09071	-0,628	0,530541
BCG	-0,90896	0,09471	-9,597	< 2e-16
VRH	-0,60820	0,13842	-4,394	1,65e-05
FA	-0,09456	0,10545	-0,897	0,370738
SCR	0,21725	0,20033	1,084	0,279200
SCRV	0,19572	0,12189	1,606	0,109612
VOP	0,08048	0,08681	0,927	0,354761
VZ	0,39244	0,15659	2,506	0,012847

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Tabela 6. Parâmetros do modelo linear generalizado de variáveis moderadoras que foram influenciadas pela idade, indivíduos com três ou mais efeitos adversos.

	Três ou mais efeitos adversos			
	Coefficiente	Erro Padrão	T	P-valor
Intercepto	-3,864	1,135	-3,405	0,00224
Sexo	-4,64E+00	1,51E+02	-0,031	0,97564
DTP	9,25E+02	1,79E+02	5,153	2,51e-05
dTpa	-	-	-	-
HepA	-	-	-	-
HepB	1,80E+03	3,87E+02	4,643	9,41e-05
HPV	-	-	-	-
MenACWY	1,80E+03	3,87E+02	4,643	9,41e-05
MenC	-	-	-	-
PENTA	-	-	-	-
VPC10	-1,16E+00	2,69E+02	-0,004	0,99660
VIP	-2,01E+02	2,35E+02	-0,853	0,40197
BCG	-	-	-	-
VRH	-1,22E-13	3,19E+02	0,000	100,000
FA	-5,00E+02	4,28E+02	-1,169	0,25350
SCR	-	-	-	-
SCRV	-	-	-	-
VOP	3,78E+02	2,82E+02	1,343	0,19141
VZ	8,74E+02	3,63E+02	2,406	0,02385

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Após realizados os Testes Qui-Quadrado, aplicou-se a regressão logística binária (pacientes com menos de três /com três ou mais eventos adversos), unindo-se todas as questões significativas ($p < 0,05$) da tabela 6. O modelo

apresentou um ajuste adequado segundo a estatística de Hosmer & Lemeshow ($\chi^2 = 10,756$; GL = 8; $p = 0,216$).

Segundo o modelo gerado, as únicas variáveis que se aplicaram ao modelo e foram significativas ($p < 0,05$) foram: “Vacina Penta” e indivíduos da faixa etária com menos de um ano. Para a primeira, pode-se observar que a chance de os indivíduos apresentarem três ou mais efeitos adversos quando tomam a “Vacina Penta” é de 12,716 vezes maior do que os que não tomaram a vacina. Para a variável “idade”, vê-se que a chance de crianças com menos de um ano apresentarem três ou mais efeitos adversos é 0,082 maior do que as crianças que estão acima de um ano de idade.

Tabela 7. Parâmetros obtidos para o modelo criado por meio da aplicação de regressão logística binária para encontrar os fatores associados entre as diferentes variáveis e a presença de três ou mais efeitos adversos ou não. OR: “odds ratio”; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte		Valor	P	OR [IC95%]*
Penta	Intercepto	-1,856	< 0,0001	-
	Não	0	-	-
	Sim	2,542	0,001	12,716 [2,611 - 61,926]
Idade	Menores de 1 ano	-2,49206	0,001976	0,082 [0,017 - 0,401]
	De 1 a 4 anos	0	-	-
	De 5 a 12 anos	0,652004	0,227211	1,919 [0,666 - 5,530]

*OR-odds ratio; IC95% intervalo de confiança de 95%.

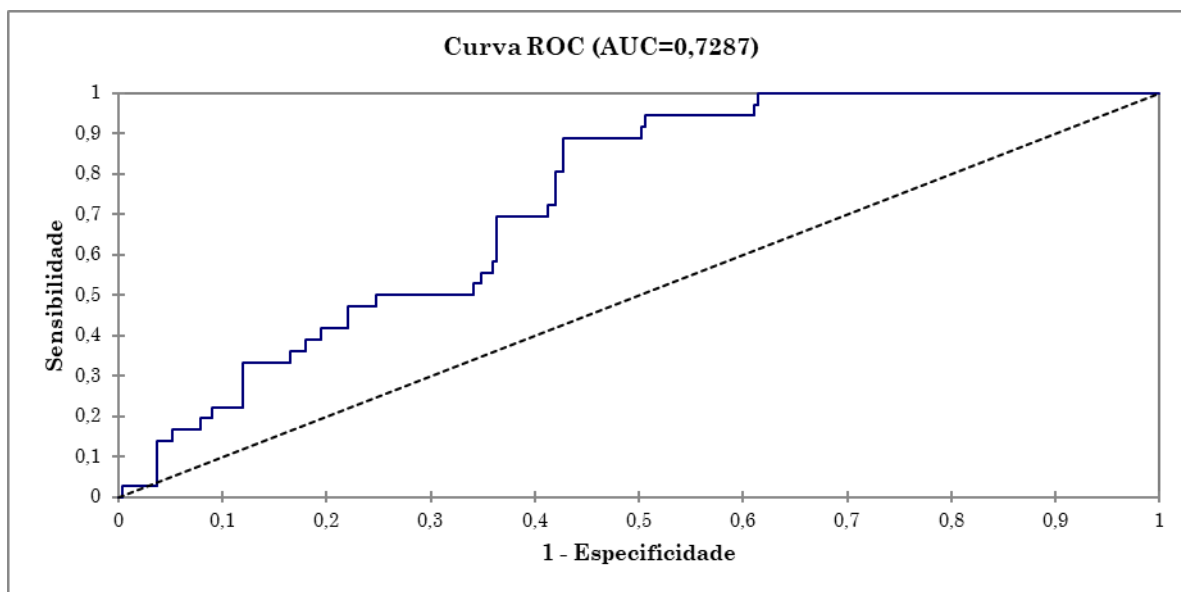
Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

A partir do modelo apresentado, as probabilidades foram estimadas, ordenadas e plotadas em um gráfico, possibilitando fornecer a curva ROC exibida na figura 1.

Observou-se que a área sob a curva ROC evidencia que o modelo de probabilidades estimadas conseguiu prever aproximadamente 72,9% dos fatores associados ao desfecho. A sensibilidade do modelo ajustado refletiu a sua eficiência em identificar quais pacientes podem vir a desenvolver mais de três efeitos adversos, verificando-se nesta proposta um valor equivalente a 100 %.

Já a especificidade do modelo ajustado reflete o quanto este é eficaz para identificar corretamente as crianças que apresentaram menos que três efeitos adversos, evidenciando-se, neste estudo, equivalente a 0 %.

Figura 1. Curva ROC para o modelo de regressão logística binária com fatores preditivos à associação da presença ou não de três ou mais eventos adversos



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

Resultados erros de imunização

A tabela 1 reuni dados sobre as taxas de EI (EI a cada 10 mil doses) considerando o ano, município e faixa etária. A maior incidência de erros identificados ocorreu no ano de 2018, principalmente em crianças entre 1 e 4 anos e maiores de 4 anos. Os municípios com maior taxa foram Pato Branco e Bom Sucesso do Sul.

Tabela 1. Taxa de erro de imunização a cada 10 mil doses aplicadas por ano, município e faixa etária.

Variável	Categoria	Doses aplicadas	EI identificados	Taxa de EI* (a cada 10 mil doses)
Ano	2016	88566	25	2,82
	2017	87236	24	2,75
	2018	105974	34	3,21
	2019	102546	11	1,07
	2020	107345	13	1,21
Município	Pato Branco	153239	78	5,09
	Palmas	87574	0	0,00

Bom Sucesso do Sul	5060	2	3,95	
Chopinzinho	35188	10	2,84	
Clevelândia	30441	0	0,00	
Coronel Domingos Soares	13578	0	0,00	
Coronel Vivida	41582	3	0,72	
Honório Serpa	9717	0	0,00	
Itapejara	21222	0	0,00	
Mangueirinha	30877	9	2,91	
Mariópolis	10834	0	0,00	
São João	19045	2	1,05	
Saudade	13307	0	0,00	
Sulina	4924	0	0,00	
Vitorino	15079	3	1,99	
Faixa etária (em anos)	< 1	262169	46	1,75
	1-4	181683	47	2,59
	5-12	47815	14	2,93

*Taxa de EI = (EI/doses)*10000

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

Os EI mais frequentes foram utilização de vacina vencida (33,64%) e idade fora da recomendada (28,04%) (Tabela 2). Apenas três erros de imunização tiveram outros eventos adversos associados. Um deles teve calor, edema, endureção e dor, e foi ocasionado por utilização de vacina vencida. Em outro a criança apresentou dor, eritema e calor e foi desencadeado por exposição inadvertida à vacina. E no último caso, a foi notificada após erro técnico de administração.

Tabela 2. Frequência (n) e porcentagem (%) dos tipos de erros de imunização notificados

Tipo de erro de imunização	n	%	p-valor
Administração de vacina incorreta ^b	7	6,54	
Contraindicação à vacinação ^b	4	3,74	
Dose inadequada da vacina ^{ab}	12	11,21	
Erro técnico de administração ^b	5	4,67	
Exposição inadvertida à vacina ^b	4	3,74	
Formulação inadequada da vacina administrada ^b	2	1,87	<0,0001
Idade fora da recomendada ^a	30	28,04	
Intervalo entre vacina ^b	5	4,67	
Notificação inadequada ^b	1	0,93	
Utilização de vacina vencida ^a	36	33,64	
SI*	1	0,93	

*SI=Sem Informação (não foi considerado na análise estatística).

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

A taxa de EI (a cada 10 mil doses) considerando a tipologia da vacina, foi 10 vezes maior para vacinas atenuadas (7,87) em relação às inativadas (0,72) (Tabela 3).

Tabela 3. Doses aplicadas, erros de imunização e taxa de EI a cada 10 mil doses aplicadas por tipo de vacina.

Tipo de vacina	Doses aplicadas	EI identificados	Taxa de EI (a cada 10 mil doses)
Inativada	359528	26	0,72
Atenuada	132139	104	7,87

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

Em relação as vacinas inativadas envolvidas com erros de imunização, a DTP apresentou maior percentual (24,32%). Já no grupo das atenuadas, a VOP (38,70%) e a BCG (21,50%). Ao relacionar as vacinas ao tipo de EI, destaca-se o erro “utilização de vacina vencida” durante utilização da VOP, “dosagem inadequada” à BCG e “idade fora da recomendada” à FA.

Tabela 4. Frequência dos tipos de erros de imunização notificados em relação as vacinas aplicadas.

Tipo de EI	Inativada										Atenuada							
	DTP	HepA	HepB	HPV	MenACWY	M.nC	Penta	VPC10	VIP	dT	BCG	FA	SCR	SCRV	VOP	VORH	VTV	VZ
Administração de vacina incorreta						1			2	2	1			1		1		
Contraindicação à vacinação								2		1				1	1			
Dose inadequada da vacina										1	2							
Erro técnico de administração	1					1				2				1	1			
Exposição inadvertida à vacina	2					1	2	1								1		
Formulação inadequada da vacina administrada					2													
Idade fora da recomendada	5	2		1	1	1	2	2	2			1	1	1	8	2	1	1
Intervalo entre			1	2							1	4				2		

vacina																				
Notificação inadequada							1								1					
Utilização de vacina vencida	1									2	1		4	2	4	5				
SI*				1																
Total	9	2	1	4	3	2	5	4	5	2	2	1	6	1	6	3	6	11	2	1

*SI=sem informação

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

ANEXO C- Normas para submissão de artigo científico Revista Norte Mineira de Enfermagem (RENOME)

1. Diretrizes para os autores

A Revista Norte Mineira de Enfermagem (RENOME) adota o sistema de publicação em fluxo contínuo (*rolling pass*), em que os manuscritos são publicados tão logo sejam aprovados, promovendo celeridade no processo da comunicação científica. A RENOME tem toda a sua estrutura no formato digital, disponibilizada em endereço próprio (<http://www.renome.unimontes.br>).

A RENOME adota a normalização estilo Vancouver. Os manuscritos poderão ser enviados em português ou inglês, com resumo no idioma original. Os demais resumos nos outros dois idiomas (inglês e espanhol, no caso do artigo original em português; português e espanhol, no caso do artigo em inglês).

As revisões (português e inglês) da versão final dos artigos deverão ser realizadas por Professores do curso de letras de Universidades públicas brasileiras. No último envio do artigo deverá ser anexada a declaração deste mesmo Professor e a declaração da sua Universidade comprovando vínculo com a instituição.

O manuscrito submetido à análise da RENOME não pode ter sido publicado ou encaminhado simultaneamente a outro periódico. A veracidade das informações e das citações bibliográficas é de responsabilidade exclusiva dos autores. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea a outro periódico, o artigo será desconsiderado.

Os artigos devem ser submetidos pelo sistema eletrônico da própria revista: <http://www.renome.unimontes.br>

2. Forma de preparação

Os manuscritos de todas as categorias aceitos para submissão à RENOME devem ser preparados de acordo com as normas editoriais da Revista, redigidos em português ou inglês. Devem ser digitados usando-se o processador MsWord com configuração obrigatória das páginas em papel A4 (210x297mm) e margens de 2,5 cm em todos os lados, espaçamento de 1,5 pt entre linhas à partir da introdução,

fonte *Times New Roman*, tamanho 12 e parágrafos com recuo de 1,25 cm. As páginas devem ser numeradas à partir da introdução, consecutivamente, até as Referências

3. Estrutura

a) Página de identificação (na submissão deverá ser anexada em documentos suplementares): Deve conter o título do manuscrito (máximo de 15 palavras) em português (ou na língua original do artigo), sem abreviaturas e siglas; nome completo de cada autor, indicando no rodapé da página, título e a instituição a qual pertence(m), endereço eletrônico. Deve ser indicado o autor para correspondência, incluindo os dados de endereço (cidade, estado e país) e o telefone. Se for baseado em tese ou dissertação, indicar o título, o nome da instituição e o ano de defesa. As contribuições de cada autor devem ser explicitadas em nota de rodapé. Apoio financeiro e outras conexões financeiras ou pessoais em relação ao trabalho (quando houver). O número de autores limita-se em 6 (seis) ou conforme o tipo de trabalho.

b) Documento principal: O documento principal, **sem identificação dos autores**, deve conter: título (no máximo de 15 palavras no idioma original do manuscrito); objetivo; Método; Resultados e Conclusões (pesquisas quantitativas).

- **Resumo:** o resumo deve ser apresentado no idioma original do manuscrito, com limite de 150 palavras.

-**Descritores:** devem ser indicados de três a cinco descritores que permitam identificar o assunto do trabalho, acompanhando o idioma dos resumos: extraídos do vocabulário DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) ou (MeSH) Medical Subject Headings.

-**Corpo do texto:** Consiste no corpo do manuscrito composto pelas seguintes seções Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão (pesquisas quantitativas) ou Considerações Finais (pesquisas qualitativas), Agradecimentos (se houver) e Referências. Nas pesquisas qualitativas, as seções Resultados e Discussão podem ser redigidas conjuntamente.

-Os agradecimentos devem ser feitos às pessoas/instituições que contribuíram com a realização do estudo, mas que não se enquadram nos critérios de autoria. Devem ser citadas, se houver, as fontes de fomento da pesquisa.

Deve ser mencionada a existência ou não de conflitos de interesses em local anterior às referências (alinhado à direita, Times 12).

O número de referências é limitado conforme a categoria do manuscrito. As referências, apresentadas no final do trabalho, devem ser numeradas, consecutivamente, de acordo com a ordem em que foram incluídas no texto; e elaboradas de acordo com o estilo *Vancouver*. No mínimo, 70% das referências devem ser produções publicadas nos últimos 5 anos.

4. Processo de submissão e avaliação

Os manuscritos devem ser submetidos a RENOME por meio da URL <<http://www.renome.unimontes.br>>. Antes de submeter o manuscrito os autores devem verificar atentamente as normas da RENOME. O preenchimento completo dos metadados na submissão é obrigatório.

Os artigos submetidos, que atenderem às instruções aos autores e estiverem de acordo com a política editorial da revista serão encaminhados para avaliação. A primeira análise será feita pelos editores com base na originalidade, pertinência, qualidade acadêmica e relevância do manuscrito. Os artigos selecionados nesta etapa serão enviados para avaliação por especialistas na temática abordada, adotando-se a avaliação duplo-cega (*double blindreview*), com que se busca garantir o anonimato dos autores e dos avaliadores.

Os pareceres emitidos pelos avaliadores podem considerar o manuscrito *aceito*, *rejeitado* ou, ainda, que *requer revisões*. Os pareceres emitidos pelos avaliadores serão apreciados pelos editores e um parecer final é enviado para os autores. Ao devolver o texto com correções o autor deverá encaminhar juntamente com a nova versão do manuscrito, uma carta resposta (Anexo 3 - Modelo carta resposta) relativa aos comentários feitos pelos revisores e editor, sendo que os autores deverão seguir o modelo apresentado nesse documento para elaboração da resposta. No decorrer do manuscrito os trechos modificados deverão

ser apresentados **na cor AZUL** e indicados na tabela de resposta aos consultores. As alterações não atendidas devem ser justificadas na carta resposta.

Após aprovado o artigo deverá passar por um revisor de português e tradução para o inglês com custos do autor, posterior, deverá ser encaminhada uma declaração do revisor, validando o processo.

5. Estrutura obrigatória de submissão

a) DOCUMENTO PRINCIPAL


- Documento em formato MsWord, contendo o corpo do artigo (Título, Resumo, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão (pesquisas quantitativas) ou Considerações Finais (pesquisas qualitativas), Agradecimentos (se houver), Conflitos de Interesse (se houver) e Referências. Nas pesquisas qualitativas, as seções Resultados e Discussão podem ser redigidas conjuntamente.

b) DOCUMENTOS SUPLEMENTARES

- Página de Identificação.
- Cópia de aprovação do projeto por Comitê de Ética reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde (Caso aplicável).
- Check list de Submissão (Anexo 4 – Check List RENOME).
- Termo perante as responsabilidades e custos de revisão e tradução (Anexo 1 - Declaração de revisão Português / Inglês).
- Declaração de Direitos autorais preenchido e assinado por todos os autores (Anexo 2 - Declaração de Direitos autorais).

ANEXO D- Comprovante de confirmação de submissão de artigo

Submissão

Autores	EMANOELI AGNES STEIN, Claudicéia Rizzo Pascotto, Leonardo Garcia Velasquez, Geraldo Emilio Vicentini		
Título	ANÁLISE RETROSPECTIVA DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO DA SÉTIMA REGIONAL DE SAÚDE DO PARANÁ		
Documento original	371-1703-1-SM.doc	2022-06-01	
Docs. sup.	371-1704-1-SP.pdf	2022-06-01	Incluir documento suplementar
	371-1705-1-SP.pdf	2022-06-01	
	371-1706-1-SP.pdf	2022-06-01	
	371-1707-1-SP.pdf	2022-06-01	
Submetido por	EMANOELI AGNES STEIN 		
Data de submissão	junho 2, 2022 - 10:31		
Seção	Artigos Originais		
Editor	Nenhum(a) designado(a)		

Situação

Situação	Aguardando designação
-----------------	-----------------------