

Análise dos eventos adversos pós-vacinação no município de Teresópolis-rj, Brasil, no período de 2013 a 2016

Analysis of post-vaccination adverse events in the city of Teresópolis-RJ, Brazil, from 2013 to 2016

Daurema Docasar¹, Hayza Borges², Margarete Domingues¹

¹Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

²Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

Resumo

Introdução: O controle de doenças imunoevitáveis cresceu trazendo consigo a antiga necessidade de permanecermos atentos também para o aumento da ocorrência de eventos indesejados decorrentes da vacinação (4,6). A análise dos eventos adversos pós-vacinação proporciona um maior conhecimento acerca da natureza destes eventos. A regulamentação da vigilância em torno dos eventos adversos pós-vacinais tornou indispensável a coleta e organização das informações relacionadas aos casos de eventos adversos pós-vacinação (4,6). **Métodos:** Foram utilizados dados extraídos do Departamento de informática do SUS (DATASUS) e das fichas de notificação/investigação de eventos adversos pós-vacinação elaborada pelo Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação (Anexo 1), registradas no município de Teresópolis/RJ nos anos de 2013 a 2016. Estes dados foram tabulados utilizando planilhas e gráficos do Microsoft Excel, em seguida, as informações colhidas foram analisadas e interpretadas. **Resultados:** Foram analisadas 91 fichas, das quais a maior parte foi de crianças do sexo masculino. A principal vacina envolvida foi a Pentavalente. Na maioria dos casos os pacientes não apresentaram patologias prévias ao evento. As manifestações locais foram as mais frequentes. Os casos não-graves tiveram o maior percentual. Dentre os erros programáticos, as técnicas de administração inadequadas foram os mais recorrentes. A conduta foi mantida no maior percentual dos casos. **Conclusões:** Muito embora existam limitações nos sistemas de vigilância passiva, sobretudo no que diz respeito ao preenchimento e ao cumprimento dos fluxos adequados das notificações, ainda assim, a sua utilidade é evidente e inquestionável, justificando sua implementação e os esforços constantes para a capacitação dos profissionais envolvidos. A geração de informações a partir das notificações é uma ferramenta indispensável para a manutenção dos programas de imunização de forma segura e com qualidade. O esforço e comprometimento dos profissionais em reduzir a subnotificação e cumprir os fluxos previstos tornam viável a retroalimentação proposta pela Vigilância em Eventos Adversos Pós-Vacinação, contribuindo para que medidas oportunas e eficientes sejam tomadas a tempo adequado.

Descritores: imunização, eventos adversos pós-vacinação, vigilância epidemiológica, imunobiológicos, vacinação.

Abstract

Introduction: The control of immunoevitable diseases has grown, bringing with it the old need to remain attentive also to increase the occurrence of unwanted events due to vaccination (4,6). The analysis of post-vaccination adverse events provides greater insight into the nature of these events. The regulation of surveillance of post-vaccine adverse events made it indispensable to collect and organize information related to cases of post-vaccination adverse events (4,6). **Methods:** Data extracted from the Department of Informatics

of SUS (DATASUS) and post-vaccination Adverse Event Reporting / Investigation sheets prepared by the National Post-Vaccination Adverse Event Surveillance System (Annex 1), registered in the city of Teresópolis / RJ in the years 2013 to 2016. This data was tabulated using Microsoft Excel spreadsheets and charts, then the information collected was analyzed and interpreted. **Results:** A total of 91 tokens were analyzed, most of which were male children. The main vaccine involved was the Pentavalent. In most cases, the patients did not present any pathologies prior to the event. Local manifestations were the most frequent. Non-severe cases had the highest percentage. Among the programmatic errors, inadequate administration techniques were the most recurrent ones. The conduct was maintained in the highest percentage of cases. **Conclusions:** Although there are limitations in passive surveillance systems, especially with regard to completing and complying with the appropriate flow of notifications, their utility is nevertheless clear and unquestionable, justifying their implementation and the constant efforts to Professionals involved. The generation of information from the notifications is an indispensable tool for the maintenance of immunization programs in a safe and quality way. The effort and commitment of the professionals to reduce the underreporting and to fulfill the anticipated flows make viable the feedback proposed by the Surveillance in Adverse Events after Vaccination, contributing to that timely and efficient measures are taken in a timely manner.

Keywords: immunization, post-vaccination adverse events, epidemiological surveillance, immunobiological, vaccination.

1. Introdução

Há mais de dois séculos, a história da vacina tem sido escrita de maneira a evidenciar, cada vez mais, a importância deste método de prevenção de doenças⁴. Datados desde a antiguidade, os métodos de imunização foram aperfeiçoados ao longo das décadas, possibilitando o conhecimento mais aprofundado acerca dos mecanismos de defesa do organismo diante de agentes estranhos presentes no ambiente. Muitos povos, ao perceberem que os sobreviventes de um ataque de varíola não voltavam a sofrer da doença, tentavam incitá-la numa forma mais branda. Os primeiros registros desta prática a denominam de variolização.

Em 1773, Edward Jenner, médico inglês, foi responsável por realizar experimentos em torno desta prática antiga, a partir da qual desenvolveu estudos e publicações precursoras da adoção da imunização como prática preventiva. Jenner foi também o responsável por introduzir o termo “vacina”, que deriva do latim “vaccinae” e significa “relativo à vaca”³. Esse termo se originou quando Jenner

percebeu que a inoculação de pus da *variola vaccinae* (*varíola das vacas*), em humanos, provocava uma doença mais branda e capaz de torná-los refratários à infecção pela varíola. Posteriormente, o termo continuou sendo usado para abranger toda a inoculação capaz de estimular a produção de anticorpos protetores contra qualquer outra doença. Embora os resultados da utilização da vacina demonstrassem poder de gerar imunidade, sua prática sofreu forte resistência ao longo tempo, sobretudo pelo fato de haver possibilidade concreta de reações indesejáveis, eventos graves decorrentes da utilização da prática, e até o próprio desenvolvimento da doença da qual se objetivava adquirir imunidade. Diante da possibilidade real de reduzir a incidência de doenças graves, aumentar a expectativa de vida e reduzir a mortalidade das populações, este método de prevenção veio exigindo da ciência bastante dedicação e uma aproximação cada vez mais rigorosa da técnica de produção e de utilização dos imunizantes⁹.

As pesquisas, experimentos e a produção de informações em torno da prática de vacinação contribuíram fortemente para a consolidação desta ferramenta. Utilizada até os dias atuais, tornou-se a mais bem-sucedida medida de saúde pública, no que diz respeito à prevenção de doenças⁴. Desta forma, houve ampliação dos grupos-alvo a serem vacinados, a otimização de vacinas já existentes, bem como o incremento de novas vacinas no mercado. O controle de doenças imunoevitáveis cresceu trazendo consigo a necessidade antiga de permanecermos atentos também para o aumento da ocorrência de eventos indesejados decorrentes da vacinação^{4,6}. O termo “Evento adverso pós-vacinal (EAPV)” passou a ser utilizado para corresponder a qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação e, que não necessariamente possui relação causal

com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico. Podendo ser qualquer evento indesejado e\ou não intencional, podendo ser um sintoma, uma doença ou anormalidades nos achados laboratoriais. Os estudos em torno do processo de imunização e da utilização de vacinas corroborou para o fato de que muitos imunobiológicos provocam eventos esperados, como por exemplo, febre, dor, edema local, presentes após a aplicação de uma grande variedade de vacinas. Dentre os eventos inesperados, há os que não foram identificados ou relatados anteriormente na literatura, observados em geral com vacinas de uso recente, e há também aqueles relacionados com as características e a qualidade do produto e suas condições de armazenamento⁴.

Em 1991 a OMS recomendou o estabelecimento da vigilância de eventos adversos pós-vacinação, justamente com o objetivo de propiciar um maior conhecimento acerca da natureza destes eventos e possibilitar a uniformização do reconhecimento e conduta diante de casos suspeitos. Além disso, a iniciativa também propunha a identificação de casos novos e\ou raros e também a realização de pesquisas pertinentes⁴. Em 1998, apenas, o Brasil publicou o primeiro manual para regulamentar a vigilância em torno dos eventos adversos pós-vacinais. Por conseguinte, a coleta e organização das informações relacionadas aos casos de eventos adversos pós-vacinação tornou-se mandatória^{4,6}. O objetivo deste trabalho foi analisar os eventos adversos pós-vacinais notificados pela Secretaria Municipal de Saúde no município de Teresópolis-RJ no período de 2013 a 2016, a fim de expandir os conhecimentos em torno da natureza destes eventos.

2. Métodos

Foram utilizados dados extraídos do Departamento de informática do SUS (DATASUS) e das fichas de notificação/investigação de eventos adversos pós-vacinação elaborada pelo Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação, registradas no município de Teresópolis/RJ nos anos de 2013 a 2016. Estes dados foram tabulados utilizando planilhas e gráficos do Microsoft Excel, em seguida, as informações colhidas foram analisadas e interpretadas.

3. Resultados

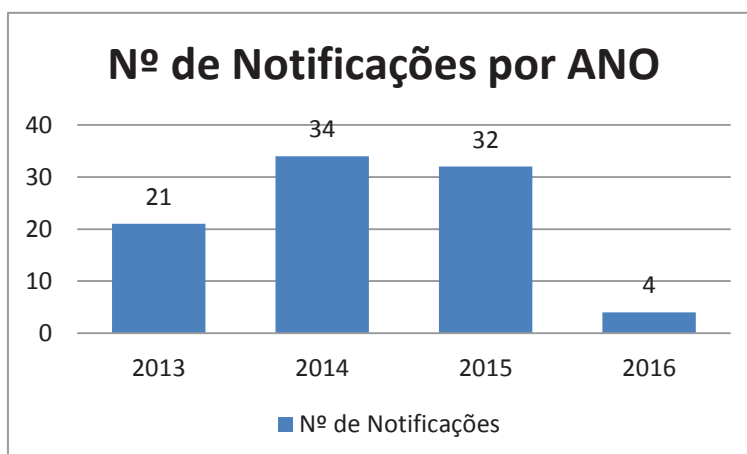


Figura 1: Número de notificações por ano.

Foram 91 fichas analisadas no período de 2013 a 2016, totalizando as notificações destes quatro anos estudados. A média anual de notificações foi de aproximadamente 23 casos. Observa-se uma queda drástica no número de notificações no ano de 2016.

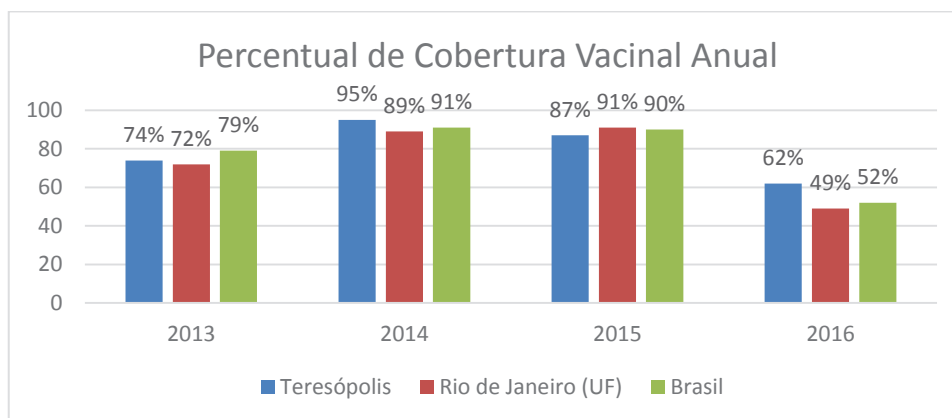


Figura 2: Percentual de cobertura vacinal anual.

As coberturas vacinais do município, do estado e do país foram comparadas, levando-se em consideração, para isso, a proporção entre doses recomendadas pelo Ministério da Saúde e as doses aplicadas na população. Os dados para a confecção deste gráfico foram extraídos do “DATASUS”, que é o sistema informatizado de informações sobre saúde do Ministério da Saúde.

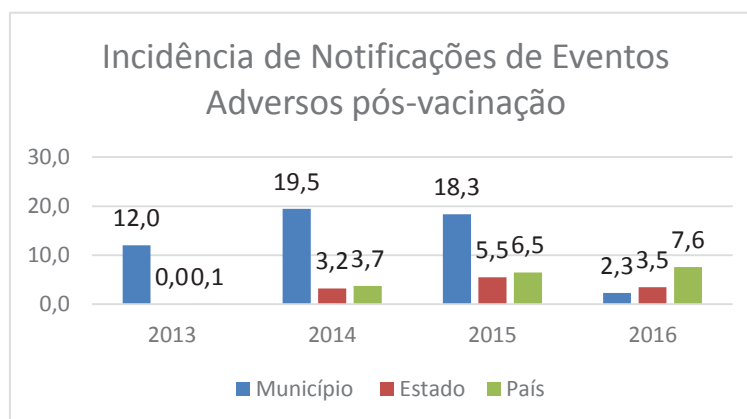


Figura 3: Incidência de notificações de eventos adversos pós-vacinação.

O gráfico acima aponta a incidência de notificações de EAVP nos anos de 2013 a 2016, com algumas restrições: A base de dados informatizada do Ministério da Saúde foi implementada em 2014, não sendo possível a localização de dados do

estado e país através do “DATASUS” sobre o ano de 2013. A incidência de notificações do município pôde ser calculados através dos dados obtidos nesta pesquisa. O cálculo foi a razão entre o número de notificações registradas na localidade (município, estado ou país) dividido pela população da mesma. Sendo assim, torna-se viável a comparação do anos 2013, 2014, 2015 e 2016 apenas para o município e as demais comparações apenas a partir do anos de 2014.

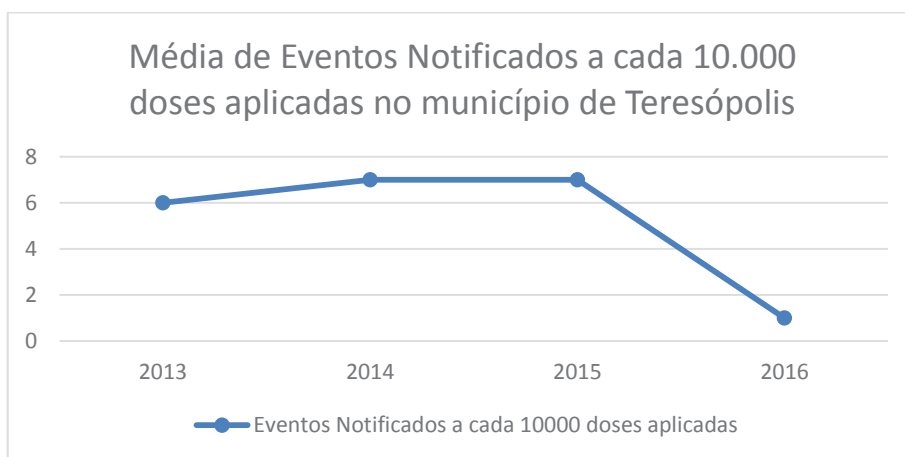


Figura 4: Média de eventos notificados a cada 10.000 doses aplicadas no município de Teresópolis.

O gráfico acima traz uma média municipal da quantidade de eventos que ocorreram a cada 10.000 doses aplicadas. Este gráfico foi calculado com base no número de eventos que ocorreram a cada ano, levantados através do presente estudo, dividido pelo número de doses aplicadas a cada ano, extraídas dos dados registrados na base de dados do Ministério da Saúde “DATASUS”.

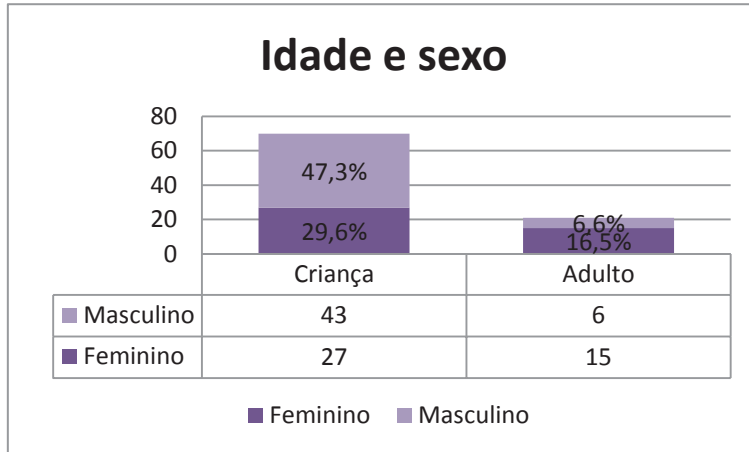


Figura 5: Idade e sexo.

Aproximadamente 77% dos casos foram em crianças. O sexo mais acometido foi o masculino, com aproximadamente 54% indivíduos, sendo 47,3% em crianças e 6,6% em adultos. Já o sexo feminino teve 46,1% das notificações com 29,6% em crianças e 16,5% em adultas.

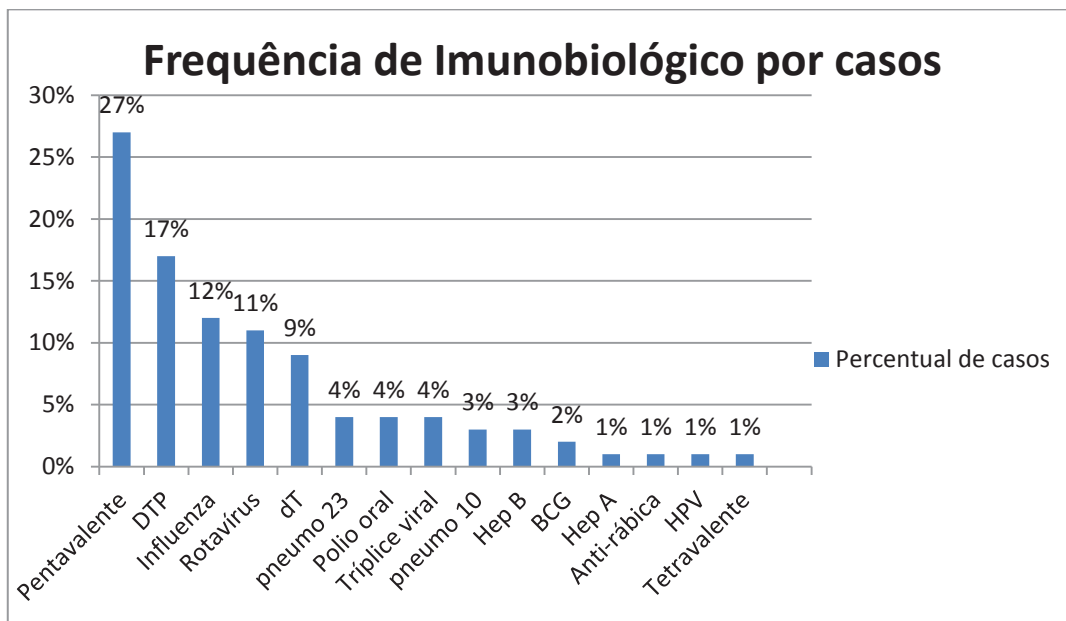


Figura 6: Frequência de imunobiológico por casos.

Neste gráfico, as vacinas estão organizadas de acordo com a quantidade de fichas em que elas estiveram presentes, de forma isolada ou não.

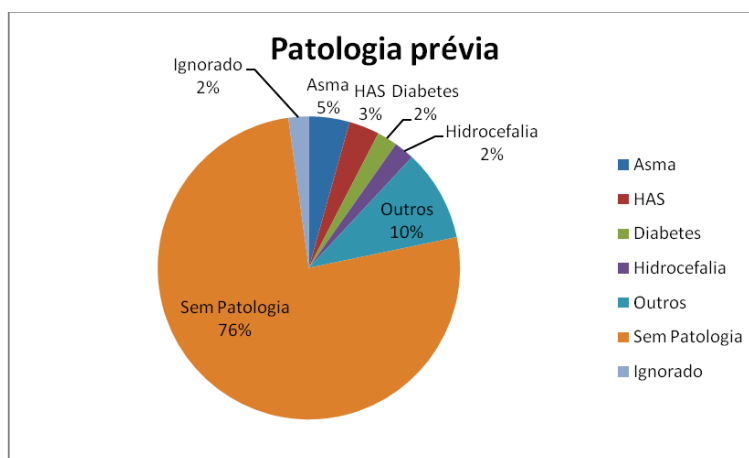


Figura 7: Patologia prévia.

Na maioria dos casos, os pacientes não apresentavam patologia prévia. Em 2% dos casos não foi possível saber se os pacientes acometidos tinham ou não patologia prévia, tendo sido preenchido o item “ignorado” neste quesito. Dentre as doenças previamente existentes, as mais recorrentes foram asma, em seguida Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes de tipo não especificado, e Hidrocefalia, anteriores ao evento adverso. As demais doenças apresentadas no gráfico a seguir como a categoria “outros” se dividem entre paralisia cerebral, bronquite, convulsões, glaucoma, hipotireoidismo, Síndrome de Down, Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, psoríase, intolerância a lactose, e apenas uma ficha positiva para doença prévia não especificou qual era a doença. Este conjunto, definido como “outros” no gráfico abaixo não apresentou quantidades relevantes, sendo a maior parte deles casos únicos registrados durante o período analisado.

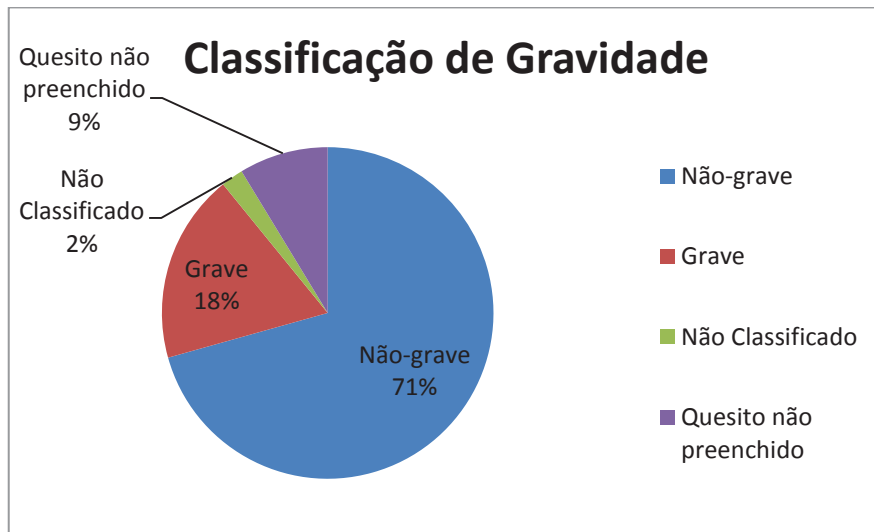


Figura 8: Classificação de gravidade.

A maior parte casos notificados foi classificada como não-graves, apenas 18% das ocorrências foram graves, apenas 2% fichas foram preenchidas como “não classificadas” neste item. Os 9% restantes não tiveram o item em questão preenchido.

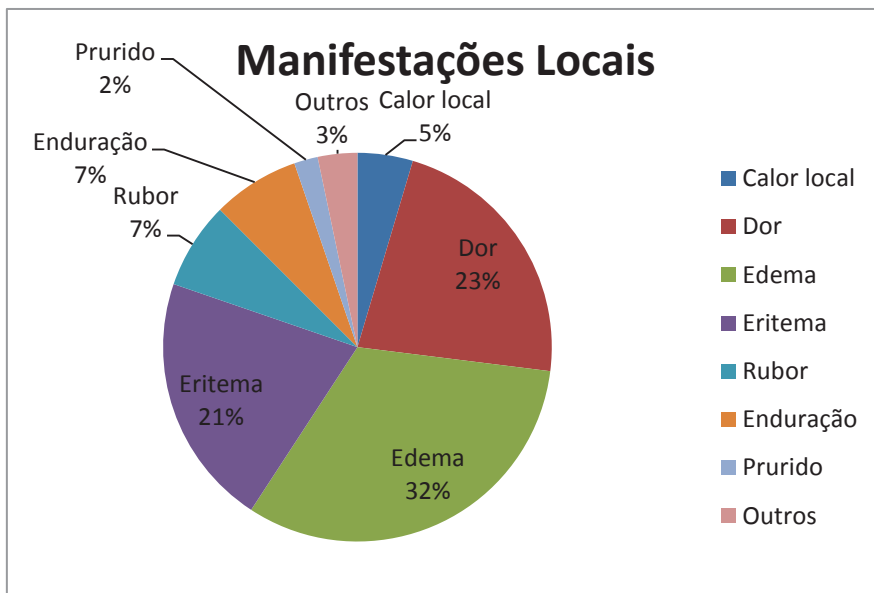


Figura 9: Manifestações locais.

Dentre as manifestações locais descritas, o edema esteve presente na maior parte dos casos, seguido de dor, eritema, rubor, enduração, Calor local e prurido, nesta ordem e frequência. Na categoria “Outros”, descrita no Gráfico 6, se dividem as seguintes manifestações: urticária, equimose, linfadenomegalia não supurada e nódulo. Por serem manifestações com baixos índices de ocorrência nos registros estudados, os agrupamentos destas em uma única categoria tornou-se oportuno.

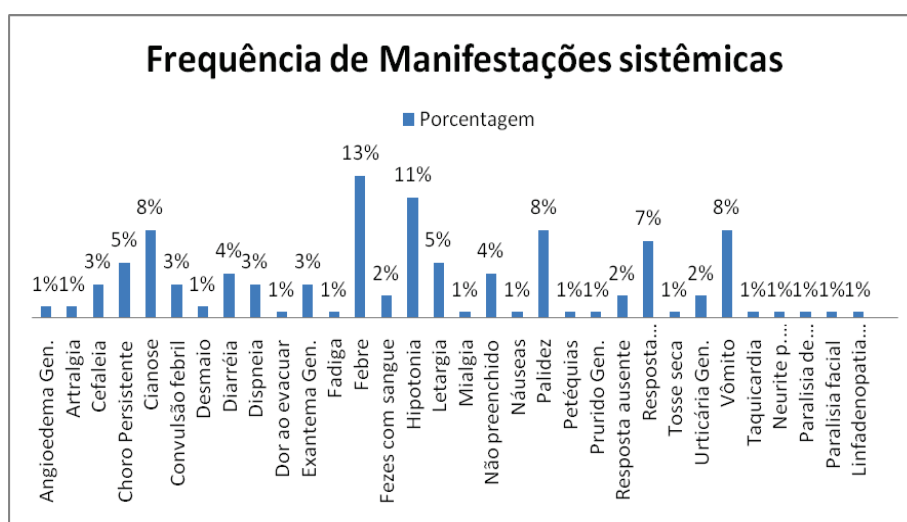


Figura 10: Frequência de manifestações sistêmicas.

Dentre as manifestações sistêmicas notificadas, a mais frequente foi febre. Em seguida, na ordem de frequência, a Hipotonia, Palidez, Vômito, Cianose, resposta diminuída aos estímulos, choro persistente, diarréia, Cefaléia, dispnéia, exantema generalizado e Convulsão febril, fezes com raias de sangue, resposta ausente aos estímulos. Os demais sintomas registrados apareceram em apenas 1% ou menos das notificações com manifestações adversas. 4% das fichas positivas para manifestação sistêmica não especificou qual (is) foram os sintomas apresentados pelo paciente.

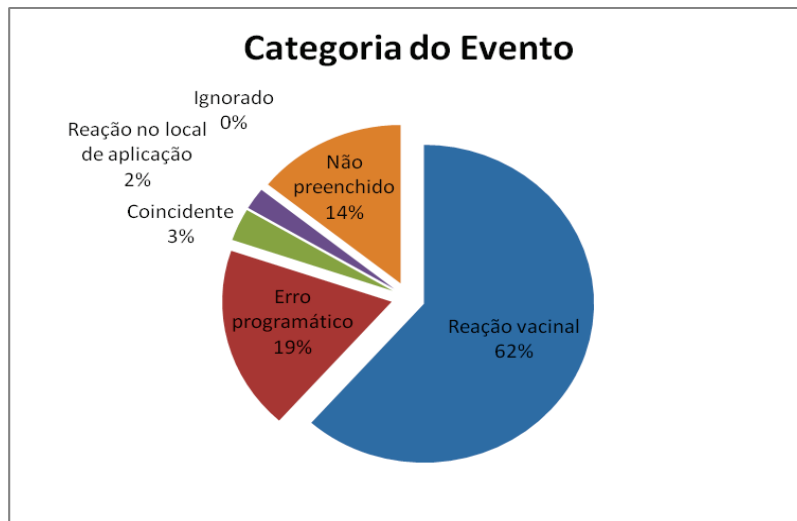


Figura 11: Categoria do evento.

A categoria do evento é registrada nas fichas conforme a conclusão do caso notificado. Dentre os mais recorrentes estão os casos classificados como “Reação vacinal”. Os casos classificados como “Erro Programático” são bastante representativos, considerando o fato de que podem ser evitados. Os casos “Coincidentes” representaram 3% dos casos. “Reação no local de aplicação” apenas 2%. Não foi registrado nenhum caso classificado como “ignorado”. Em contrapartida, houve 14% de notificações não preenchidas neste quesito.

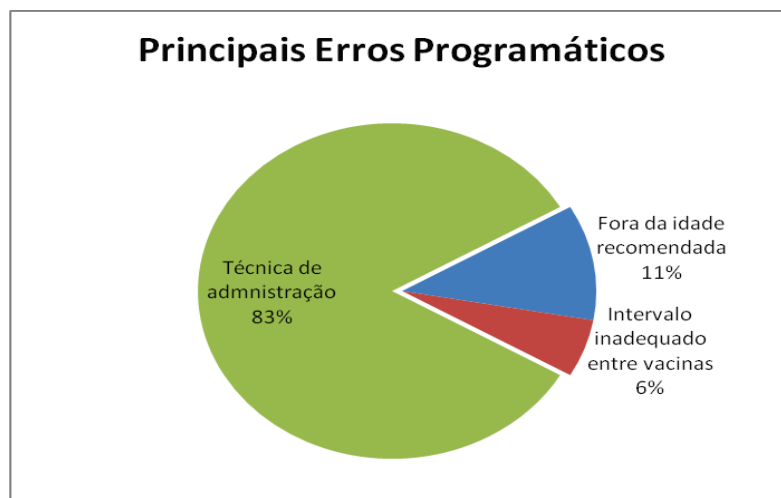


Figura 12: Principais erros programáticos.

Dentro os Principais erros programáticos, as Técnicas de administração chamam bastante atenção, por terem sido a causa do evento em 83% dos erros programáticos. As aplicações fora da idade recomendada e o intervalo inadequado entre as vacinas também representaram erros programáticos relevantes. As demais classificações disponíveis pela ficha de notificação não estiveram presentes no período analisado.

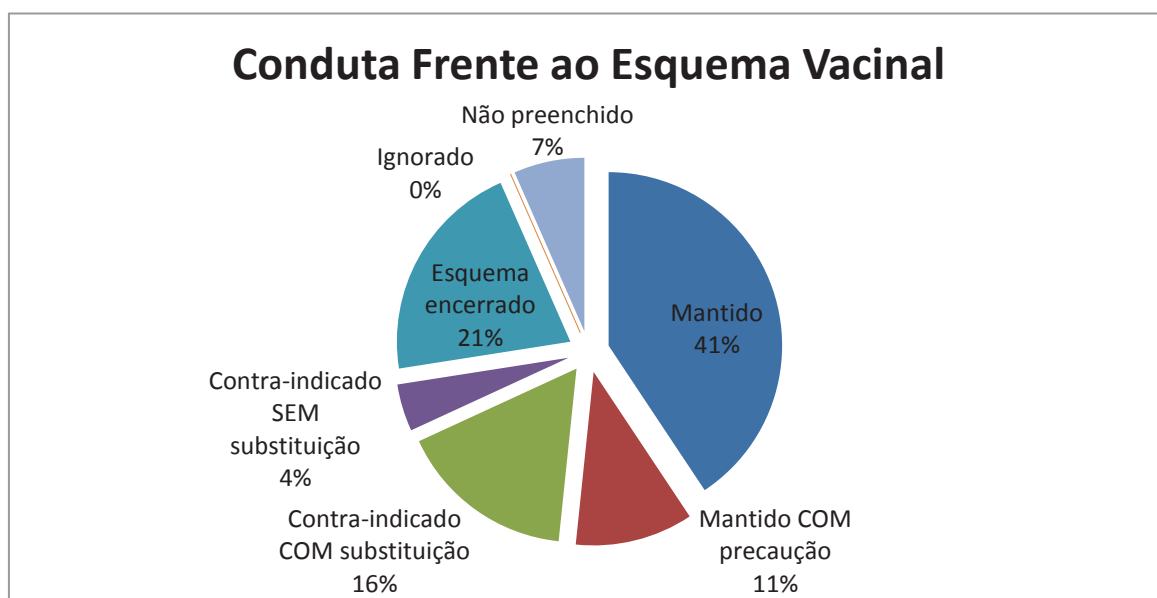


Figura 13: Conduta frente ao esquema vacinal.

A conduta adotada frente ao esquema vacinal, na maior parte dos casos, foi mantê-lo. Em 21% dos casos o esquema foi encerrado. Em 16% dos casos, a conduta escolhida foi contra-indicar o esquema primário substituindo-o por outro. Em 11% das notificações, a conduta foi manter o esquema com precaução, o que significa que o mesmo esquema deveria ser continuado, mas em ambiente

hospitalar. Em 7% das notificações, este item não foi preenchido. Nenhuma das fichas analisadas teve o quesito com a conduta considerada ignorada.

4. Discussão

Sabidamente, diante de qualquer possível evento adverso pós-vacinação que retorne espontaneamente ao serviço de saúde, o próximo passo é a notificação. O Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação dispõe de ferramentas próprias para o monitoramento destes eventos, o que inclui a ficha de notificação de EAVP, que é um Formulário Próprio que permite a categorização dos casos e a comunicação padronizada do evento para o serviço imediatamente superior, levando em considerações diversas variáveis. Neste ponto, é fundamental que o profissional responsável pelo preenchimento do formulário esteja ciente da importância da qualidade do preenchimento de todas as variáveis contidas no mesmo. A necessidade de um adequado preenchimento destes dados se justifica frente aos objetivos da notificação. Ora, sendo os EAPV considerados agravos de notificação compulsória pelo Ministério da Saúde, é de se esperar que essa notificação tenha alguma finalidade. Dentre tantas utilidades, fornecer subsídios para sustentar a retroalimentação proposta pelo sistema de vigilância em EAPV, no sentido de se obter informações suficientes para que a relação risco-benefício do uso dos imunobiológicos seja avaliada continuamente, se destacam. Estes objetivos visam promover a consolidação sistemática da credibilidade do PNI junto a população e aos próprios profissionais de saúde para que nos aproximemos cada vez mais da eliminação ou controle das doenças imunopreveníveis.

As notificações, registradas no período de tempo estudado, mostraram um comportamento quantitativo heterogêneo, tendo em vista a diferença drástica de notificações no último ano (Figura 1). Embora o Sistema de Informação em Saúde seja um mecanismo necessário para a organização, investigação e planejamento dos serviços de saúde no que diz respeito ao controle de doenças, o uso de notificação espontânea como fonte única de informação ainda é composto por muitas inconsistências devidas aos possíveis erros de registro, duplicação de informações, atraso de envio para banco de dados⁴. Ademais, o despreço dos profissionais responsáveis pela identificação do evento adverso e a desvalorização da notificação como uma importante e necessária ferramenta de vigilância de eventos adversos também interferem de maneira negativa na interpretação dos resultados, tornando este tipo de vigilância menos sensível e mais vulnerável à subnotificação. De acordo com Waldman²³, a principal fonte de informação dos sistemas passivos de vigilância é notificação espontânea, sendo a mais antiga e frequente ferramenta utilizada na análise sistemática de eventos adversos pós-vacinação. Esta característica dos sistemas passivos o torna bastante simples, além de apresentar menores custos para sua operacionalização, tornando-o viável sua aplicação na realidade brasileira, muito embora este sistema seja menos representativo e dificulte a padronização dos resultados, bem como reduza consideravelmente a chance de se obter uma análise consistente dos dados obtidos^{4,23}. Neste ponto, cabe inferir, que, de acordo com o SIEAPV, o fluxo normal das notificações de EAPV inclui Comitês Técnicos responsáveis pelo manejo e resposta dos casos, em níveis municipais, estaduais e nacionais. Este fluxo permite a retroalimentação do sistema, com orientações aos profissionais que atuam na

extremidade, lidando com os casos e notificando-os. Este fluxo permite que medidas oportunas, eficazes e imediatas sejam implementadas, guiando os casos da melhor forma possível. A falta de profissionais capacitados para integrar esses comitês, contribui para a subnotificação, afetando a análise e o encerramento dos casos⁴. No Município de Teresópolis, é importante ressaltar que no ano de 2016, este fluxo foi alterado, ficando as notificações a cargo do médico da Unidade de Saúde em que a vacina foi administrada. Este fato, não pode deixar de ser aventado como possível causa da diminuição das notificações dos EAPVs.

A análise da Figura 2 aponta uma queda na cobertura vacinal no ano de 2016, tanto no município quanto no estado e no país. Este fator poderia ter contribuído para a queda das notificações registradas no Figura 1, referente ao ano de 2016. No entanto, o Gráfico 1B aponta que houve uma queda sobremaneira da incidência de notificações no município neste mesmo ano, haja vista que, mesmo com a queda geral da cobertura vacinal, o município de Teresópolis alcançou uma cobertura superior à média do estado e do país. Ora, se a cobertura se manteve elevada em comparação às outras médias, deduz-se que o achado de incidência de notificação no município também deveria ser superior às incidências do estado e do país, uma vez que é esperado que quanto maior o número de vacinas aplicadas, maiores sejam os registros de notificação de EAPV. O resultado encontrado na Figura 3 aponta para queda da incidência de notificações, aquém do estado e país. Esse fato reforça a hipótese de possível subnotificação no ano de 2016. A Figura 4 mostra uma média considerável de 6 a 7 eventos a cada 10.000 doses aplicadas no município de Teresópolis. No ano de 2016, o dado encontrado e de que esta relação caiu para 1 caso a cada 10.000 doses, reforçando a hipótese de subnotificação.

Sendo assim, é, no mínimo, indispensável que reflitamos sobre as possíveis causas da queda observada nesta relação, levando em consideração tanto a segurança das vacinas quanto a subnotificação dos eventos adversos pós-vacinação. Neste ponto, vale frisar que o Ministério da Saúde reconhece que a vigilância em EAVP precisa ser dinâmica e em tempo real, por isso, vem se empenhando em difundir o Sistema Informatizado de EAPV, que foi implantado a partir do ano 2000, com a finalidade de permitir a análise mais rápida e contemplando um maior número de variáveis. Por ser online, esse sistema é flexível e permite atualizações conforme a necessidade dos usuários. A difusão desse sistema tem como objetivo de proporcionar uma padronização do perfil de avaliação de também de retroalimentação de maneira mais eficaz e confiável⁴.

Em relação à idade, a Figura 5 aponta para a predominância de eventos adversos em crianças bastante superior à ocorrência em adultos. Muitos trabalhos realizados anteriormente^{3,7,8,15} entram em consenso quanto à este achado. A maior ocorrência em crianças se deve ao fato de que o Programa Nacional de Imunizações preconiza que o maior número de vacinas e doses sejam aplicadas na infância, sobretudo entre zero e 10 anos^{3,15,8}. Soma-se a isto, uma possível imaturidade do sistema imunológico nesta faixa etária, e o fato de que nesta fase da vida, o indivíduo também é mais vulnerável a condições clínicas que podem coincidir com o evento adverso pós-vacinação de maneira que não seja possível diferenciá-los^{8,15}. Cabe enfatizar que na atenção básica a saúde, a criança recebe sete tipos de imunobiológicos, antes mesmo de completar 1 ano, sendo que algumas destas vacinas são recomendadas em mais de uma dose. A estes fatos também se soma a possibilidade aumentada de erro programático, no que diz respeito o intervalo

inadequado entre vacinas e/ou doses, o que pode aumentar a ocorrência de notificações desta natureza para o Sistema de Vigilância em Eventos adversos pós-vacinação^{3,7} e que podemos contemplar nas Figuras 10 e 11.

A notificação de acordo com o sexo do paciente acometido, neste estudo, apresentou-se de forma distinta de diversos trabalhos realizados anteriormente. Na presente análise, verificou-se uma taxa maior de acometimento do sexo masculino quando este ainda está na infância. Já dentre os pacientes adultos, o sexo feminino foi mais acometido. Um estudo realizado pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nos Estados Unidos, no período de 1991 a 2001, o comportamento da variável Sexo mostrou-se em proporções equivalentes para ambos os sexos em se tratando de crianças. Já em adultos, o estudo apresentou resultado semelhante ao presente trabalho, com predominância do sexo feminino na fase adulta. Estudos nacionais realizados em Campo Grande-MT³ e Goiânia-GO²⁵, também analisaram a variável Sexo, tendo o primeiro citado mostrado um maior número de registros no sexo feminino, independente da faixa etária, enquanto o segundo, por sua vez apresentou resultados semelhantes ao da presente pesquisa, sendo o sexo masculino predominantemente acometido quando comparado ao feminino, mas apenas em relação à faixa etária correspondente à infância.

Foi possível extrair das fichas a frequência de imunobiológico por caso. Nota-se que a Pentavalente esteve presente na maior parte dos casos, de acordo com a Figura 9. O fato de na maioria das vezes as aplicações das vacinas de um modo geral não ocorrerem de forma isolada deve ser considerado fator relevante para a dificuldade de se estabelecer com exatidão o agente causal do evento. A vacinação simultânea é uma recomendação do Ministério da Saúde, visando reduzir as idas

aos postos de vacinação e visando imunizar o paciente contra uma maior variedade de doenças em uma única oportunidade, o que, conseqüentemente facilitaria a adesão ao calendário proposto. Desta forma, é importante frisar que 27% dos casos a vacina Pentavalente esteve envolvida, isoladamente ou em combinação, sendo, portanto, o imunobiológico com maior representatividade. A introdução da vacina Pentavalente no calendário de vacinação preconizado pelo Ministério da Saúde ocorreu na segunda metade de 2012, substituindo a Tetravalente²⁵. A maioria dos estudos utilizados para comparação de dados na presente pesquisa evidenciou uma grande incidência da vacina tetravalente relacionada com eventos adversos. O fato de muitos deles terem sido realizados anteriormente à introdução da Pentavalente no calendário vacinal, justifica a principal vacina envolvida ter sido a Tetravalente. Um estudo realizado em 2014, em Goiânia-GO²⁵, encontrou resultados similares aos nossos, com a Pentavalente sendo a principal envolvida, seguida pela DTP. As demais vacinas que se seguem na lista foram divergentes na maioria dos estudos^{3,7,24,26}. Considerando que os componentes da Tetravalente são os mesmos da Pentavalente, sendo que nesta há o acréscimo da vacina da Hepatite B, é indispensável refletir sobre a possibilidade de uma maior reatogenicidade ser proveniente dos componentes “DTP+Hib” (Tetravalente), para além da presença da vacina da hepatite B na combinação. Evidentemente, é impossível também desconsiderar que a administração simultânea possa ser também um fator agravante no que concerne a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação^{3,7,8,25}, muito embora se observe que a frequência de eventos atribuídos à tetravalente antes de 2012 e a frequência de eventos atribuídos à pentavalente após a sua introdução não são muito discordantes, o que nos leva a crer que a vacina

pentavalente não é mais reatogênica do que a tetravalente, muito embora esta última tenha aparecido neste estudo em apenas 1% dos casos^{3,4,7,8,24,25,26}. A baixa representatividade da vacina Tetravalente neste estudo, evidentemente se deveu à redução de sua utilização, decorrente de sua substituição pela Pentavalente. Muitos autores aceitam a maior reatogenicidade do componente pertussis, apesar de não ser possível especificar com exatidão se há ou não agente causal único das reações adversas, pois a administração desses imunobiológico se dá, em geral, simultaneamente à administração de outros, e ainda há, na maioria das composições, agente adjuvantes e conservantes, como por exemplo, o fosfato de alumínio e o timerosal, que também podem provocar reações indesejadas^{3,4}. Em linhas gerais, admite-se que a vacina Pentavalente pode causar eventos adversos, entre as primeiras 48 às 72h após a aplicação. Comumente, se nota eventos classificados como leves, de resolução espontânea e sem evolução para complicações ou seqüelas, o que justifica a manutenção do esquema, não contraindicando suas doses subseqüentes, e que também condiz com outros resultados encontrados no decorrer desta pesquisa, que evidenciam predominantemente casos não-graves, Figura 8, e esquema mantido no maior número de casos, Figura 12.

Assim como em outros estudos nacionais, na Figura 9 estudo observa-se a frequência de eventos adversos na vacina DTP em segundo lugar. Esse fato pode ser justificado pela semelhança de composição das duas vacinas, visto que os componentes principais, adjuvantes e conservantes, contidos em sua formulação, como já explanados anteriormente, apresentam maior reatogenicidade quando comparados a outros imunobiológicos^{3,4,7,8,24-26}. Na terceira posição do “ranking” de frequência de vacinas nos casos de eventos adversos no presente estudo, observa-

se a Influenza, que é uma vacina com perfil de grande segurança⁴ e que, ocasionalmente apresenta eventos conhecidos e esperados, como dor local, eritema, enduranga ou febre. De maneira geral, são eventos de baixa gravidade, e autolimitados. Neste ponto, ratificamos que as vacinas que se seguem na escala de frequência nos casos notificados foram bastante discrepantes nos estudos nacionais, o que revela a necessidade de conscientização dos profissionais acerca da importância da notificação e preenchimento adequado do formulário para que seja possível traçar um perfil mais uniforme dos EAPV e permitir o conhecimento e o controle adequados dos eventos adversos^{4,8,23}.

É sabido que pacientes com determinadas patologias prévias, sobretudo as que acometem o sistema imunológico, são mais suscetíveis aos eventos adversos pós-vacinação⁴. Doenças como deficiências congênitas da imunidade, ou submetidas a tratamentos que a comprometem, como leucemia, linfoma etc. apresentam risco maior que o da população geral quando submetidas às vacinas vivas, como a BCG, Febre amarela, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, etc⁴. A análise do Gráfico 4 concluiu que a maioria das notificações não apresentou correlação com patologia prévia, sendo 76% das ocorrências notificadas foram de pacientes previamente saudáveis. Em 2% dos casos não foi possível saber se os pacientes acometidos tinham ou não patologia prévia, tendo sido preenchido o item “ignorado” neste quesito. Apenas 22% dos pacientes já eram acometidos por afecções prévias ao evento adverso. A Asma foi a patologia prévia mais prevalente dentre os casos com patologia prévia. A asma é uma doença pulmonar crônica de natureza alérgica bastante prevalente em crianças²⁷, caracterizada por predisposição genética a alergias e manifestações de hipersensibilidade tipo 1^{19,27}.

As reações de hipersensibilidade do tipo 1, incluem reações anafiláticas, mediadas por IgE e podem ocorrer após a aplicação de qualquer imunobiológico, não apresentando correlação com algum em específico. Podem estar relacionadas aos componentes principais da vacina ou a componentes secundários como conservantes e estabilizantes, entre outros^{4,19,27}. Sendo assim, cabe inferir que este achado corresponde aos fatores predisponentes apresentados indivíduo, mas isso não significa que o risco da vacinação seja superior à proteção conferida por ela, sobretudo em relação aos pacientes asmáticos, pois, sabe-se que o curso das doenças respiratórias de ordem infecciosa se agrava com maior severidade em pacientes asmáticos, aumentando a morbidade e mortalidade destes pacientes quando acometidos por essas infecções. A vacinação contra o H1N1, por exemplo, além de não agravar e nem induzir sintomas respiratórios em pacientes asmáticos¹⁹, ainda confere proteção contra esse vírus que está relacionado à predisposição da própria asma em indivíduos saudáveis²⁷.

A segunda doença mais frequente no estudo foi Hipertensão Arterial Sistêmica. É sabido que a imunocompetência de um indivíduo relaciona-se diretamente com a resposta que seu organismo apresentará frente a um estímulo antígeno. A resposta humoral tem sua intensidade modulada de acordo com algumas variáveis que incluem imaturidade ou envelhecimento do sistema imune, a presença de doenças, sejam elas crônicas ou agudas, e até pelo estresse. É sabido que nos dois extremos da vida, a resposta humoral, em geral apresenta-se de formas irregulares^{4,27}. Ainda assim, é recomendado que se considere este comportamento do sistema imunológico pouco significantes frente ao risco de se apresentar eventos adversos pós-vacinação, sobretudo quando nos deparamos com

o risco, muito mais grave de se desenvolver as doenças para as quais já existe proteção⁴. As demais doenças relatadas na descrição da Figura 7, no capítulo “Resultados” deste trabalho, não tiveram grande representatividade, tendo aparecido uma única vez e não permitindo consistência analítica em torno da relação destas doenças com os eventos adversos pós-vacinação.

Na Figura 8 é possível notar que a maioria dos casos foi classificada como não-grave, ratificando os resultados encontrados por estudos similares realizados nacionalmente^{3,7,8,13,14,24-26}. O risco de se ter um evento adverso capaz de comprometer gravemente a saúde do indivíduo é muito menor do que o risco de ter doença da qual a vacina protege. Os eventos classificados como não- Graves consistem em eventos transitórios, que em geral, se resolvem espontaneamente e não acarretam posteriores sequelas. Os eventos graves, por sua vez, são aqueles que requerem hospitalização de pelo menos 24 horas, ou aqueles que prolongam uma internação já existente. Em geral causam disfunção significativa ou deixam sequelas. Também são considerados graves os eventos que resultam em anomalias congênitas, aumentem o risco de óbito, necessitando de intervenções clínicas enérgicas para evitá-lo, ou aqueles que provocam o óbito do indivíduo^{4, 5,11,12,16,19}. Neste estudo, apenas 18% das ocorrências foram classificadas como graves, mas todos os casos tiveram desfecho favorável, sendo que nenhum caso notificado resultou em óbito. Apenas 2% fichas foram preenchidas como “não classificadas” neste item, e os 9% restantes não tiveram o item em questão preenchido.

Para fins de facilitar a interpretação dos dados, a análise das manifestações foi dividida entre Locais e Sistêmicas. 50% do total de casos os pacientes apresentaram os dois tipos de manifestações, sendo que nos outros 50% as

manifestações foram notificadas isoladamente, como sendo apenas Locais ou apenas Sistêmicas. Dentre as manifestações locais descritas nas fichas de notificação analisadas, e evidenciadas pela Figura 8, o edema esteve presente na maioria dos casos, representando, portanto, a principal manifestação local. Na comparação deste com outros estudos da mesma natureza foi possível observar semelhanças quanto à predominância de manifestações locais ao invés das sistêmicas, no entanto, as principais manifestações relatadas em outras pesquisas incluíram Dor, rubor e calor como manifestações mais comuns, nesta ordem. Tanto estes quanto o próprio edema local são sintomas de inflamação local. Sabe-se que independentemente do produto aplicado, o próprio ato de injetar uma agulha já é o suficiente para desencadear lesão muscular e irritação local e até infecção secundária⁴. Algumas manifestações são consideradas triviais e geralmente são esperadas na maioria das vacinas. Elas incluem os sinais flogísticos citados anteriormente e outros sistêmicos, mas não menos comuns, como febre e irritabilidade. Dentre as manifestações sistêmicas, a Figura 9 evidencia que a principal encontrada pelo presente estudo foi Febre, estando também em consonância com outros estudos nacionais de caráter semelhante a este. Apenas 4% das fichas positivas para manifestação sistêmica não especificou qual (is) foram os sintomas apresentados pelo paciente. Considerando o conceito atual de evento adverso pós-vacinal como “qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação”^{4,17} e ponderando que nem sempre essas ocorrências apresentam relação causal com o uso de uma vacina, é inegável que dar continuidade ao processo de investigação e conclusão dos casos notificados é uma forma extremamente necessária para que, em longo prazo, não se avilte a necessidade da

produção e aplicação de vacinas na comunidade, sobretudo quando se trata de eventos adversos graves. O fechamento dos casos e a análise sobre a relação de causalidade do evento com o produto utilizado devem ficar esclarecidos, tanto para a comunidade científica quanto para a população de uma forma geral, para que não se permita a construção de crenças errôneas a respeito do poder de proteção conferido pelas vacinas e os reais riscos que elas implicam^{4,8,19,26,27}.

Uma das variáveis presentes na Ficha de Notificação de EAPV é a Categoria do evento, analisada pela Figura 10. A categoria pode ser Reação vacinal, Erro programático, Reação coincidente ou com associação temporal, Reação no local de aplicação ou Ignorado. Sabe-se que os eventos adversos pós-vacinação se caracterizam por serem qualquer ocorrência médica não desejada após a vacinação, não necessariamente possuindo relação causal com o uso da vacina^{3,4,8,15,23-27}, a reação vacinal caracteriza-se por estar necessariamente ligada à vacina recebida. Estas reações são causadas ou precipitadas pela vacina e/ou sua qualidade, incluindo-se aqui todos os componentes que a integram, bem como as alterações em sua qualidade^{3,4,8,15,23-27}. Os erros programáticos se caracterizam por resultarem do manejo, preparo ou administração equivocados da vacina^{4,8}. Neste ponto é importante que levantemos o questionamento sobre a possibilidade de posterior modificação deste perfil, considerando que a maior parte destes casos são preveníveis. É indispensável que a indicação, dosagem, condição de armazenamento, procedimentos de reconstituição e instruções de aplicação da vacina sejam observados com atenção e respeitados pelos profissionais de saúde, para que este tipo de evento seja evitado ao máximo e traga maior segurança para o paciente^{4,17,18}. Os casos classificados como “Coincidentes” também conhecidos

como casos em que há associação temporal, indica que ao concluir o caso, o profissional avaliador observou não haver relação causal do evento adverso com a vacina utilizada. Os casos Coincidentes ou de associação temporal são definidos por serem motivados por exposição a outros produtos e/ou fatores que não a vacina, reação de ansiedade à imunização, condições previamente já existentes à vacinação ou que emergiram concomitantemente à mesma^{4,8}. Em geral, quando há suspeita de eventos adversos pós-vacinação, os casos são investigados, tendo como um dos objetivos excluir causas coincidentes do evento. Identificar eventos adversos coincidentes é de extrema importância, pois quando as associações temporais são atribuídas equivocadamente a uma vacina, as consequências podem ser desastrosas, amedrontando a população e tornando-a vulnerável a surtos e até epidemias⁴. Em geral, determinam-se eventos coincidentes quando há evidências consistentes na literatura que não permitem traçar uma relação causal com a vacinação, incluindo aspectos do próprio quadro apresentado pelo paciente e a sua história pregressa^{4,8}. As fichas classificadas na categoria de “Reação no local de aplicação” ocuparam apenas 2% dos casos, não sendo motivo de maiores preocupações, tendo em vista que estas reações, como o próprio nome sugere, se limitam ao local de aplicação, em geral tem um bom prognóstico, cura espontânea na maioria dos casos⁴. Não foi registrado nenhum caso classificado como “ignorado”, que corresponde a casos em que não houve possibilidade de se categorizar o evento, em geral por falta de dados ou informações conflitantes. Em contrapartida, houve 14% de notificações em que a categoria do evento não foi preenchida. Considerando que esta porcentagem é significativa, temos que nos inclinar para o fato de que é indispensável a reflexão e conscientização dos

profissionais de saúde em torno do preenchimento adequado das notificações, bem como nos traz a pressa em otimizar os sistemas de notificação para que esse a geração de informações padronizadas sobre os eventos adversos pós-vacinais sejam cada vez mais fidedignas e confiáveis^{4,8,23}. A porção significativa de erros programáticos verificados pelas fichas de notificação de eventos adversos pós-vacinação introduzem a necessidade de se averiguar a natureza destes erros no intuito de poder preveni-los^{4,8}. Dentre os principais erros programáticos, as técnicas de administração chamam bastante atenção, conforme a Figura 11. As aplicações fora da idade recomendada e o intervalo inadequado entre as vacinas foi registrado em 6% dos casos. As demais classificações disponíveis pela ficha de notificação, como por exemplo, imunobiológico utilizado inadequado, via de administração errada, problemas com a conservação e/ou diluição do produto, intervalo inadequado entre doses, validade vencida e outras classificações a especificar não estiveram presentes no período analisado.

Na Figura 12 podemos observar que a principal conduta adotada frente ao esquema vacinal foi mantê-lo. Observa-se de modo geral, resultado condizente ao que já foi encontrado até aqui através dos quesitos anteriormente analisados. Ora, se a maioria dos casos notificados se deveu a eventos locais, com baixa gravidade, é esperado que na maioria das condutas adotadas tenham optado por manter o esquema vacinal, tendo em vista que as características da maioria dos eventos notificados e analisados pela presente pesquisa não contra-indicam as doses subsequentes, nem tampouco a suspensão do esquema^{4,8}. Os casos em que esquema foi encerrado, em geral se devem ao fato de o esquema ter sido completado e chegando naturalmente ao seu encerramento. Em geral, mesmo após

a ocorrência de um evento adverso pós-vacinal, o esquema pode ser considerado válido, não necessitando de imunização alternativa com imunobiológicos especiais nem tampouco reforço da dose. Em outros casos, o esquema se encerra pela inexistência de esquemas alternativos frente às contra-indicações de se utilizar os esquemas convencionais de imunização^{4,8,11,12,19}. Nestes casos o paciente não pode ser considerado imunizado. Contra-indicar o esquema primário substituindo-o por outro é válido, sobretudo frente à existência dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), fundamental para que indivíduos portadores de quadros clínicos especiais, incluindo aqueles intolerantes aos imunobiológicos convencionais, seja por alergia ou por terem desenvolvido evento adverso grave após recebê-los, tenham a possibilidade de não ficarem suscetíveis à doenças para as quais existe proteção¹⁹. Em geral os imunobiológicos indicados nestes casos são menos reatogênicos do que os convencionais, mas por se tratar de utilização de modernas tecnologias e custo elevado para sua produção, não são prescritos para a população em geral, sendo reservado para casos especiais, com a finalidade de continuar proporcionando uma melhor qualidade de vida, mesmo para esta população com condições especiais. Manter o esquema com precaução significa que o mesmo esquema deve ser continuado, mas em ambiente hospitalar, para que o indivíduo disponha, em qualquer indício de gravidade, das medidas adequadas prontamente. Em 7% das notificações, este item não foi preenchido. Nenhuma das fichas analisadas teve o quesito com a conduta considerada ignorada.

5. Conclusões

O município de Teresópolis, no período 2013 a 2016, registrou noventa e uma notificações de EAPV, apresentando uma média de 23 notificações anuais. A incidência de notificações do município apresentou redução acentuada no ano de 2016, quando comparada aos anos anteriores, alertando para a possível subnotificação, visto que neste período o município modificou seu fluxo de notificações. A maioria dos registros foi em crianças. O principal sexo acometido foi o masculino. O imunobiológico com maior representatividade dentre os casos notificados, usado isoladamente ou não, foi a vacina Pentavalente. O maior percentual dos registros não evidenciou existência de patologia prévia nos pacientes acometidos. As principais manifestações notificadas foram locais. Dentre as manifestações sistêmicas a Febre obteve um maior percentual. As principais manifestações encontradas neste trabalho já foram registradas na literatura como reações esperadas, na maioria dos casos com resolução espontânea do quadro e menores chances de evolução desfavorável. A maioria dos eventos teve classificação não-grave em seu desfecho. No maior percentual dos casos analisados, a conduta foi Mantida, justificada pelo fato de ser classificada como não-grave e ter eventos locais como as principais manifestações. Dentre os Erros Programáticos, destacam-se as Técnicas de Administração Inadequadas. Sendo assim, cabe inferir que prevenir doenças por meio a imunização supera o risco de se apresentar algum evento adverso provocado pela mesma.

Por conseguinte, torna-se possível depreender através desta análise, que muito embora existam limitações nos sistemas de vigilância passiva, sobretudo no

que diz respeito ao preenchimento e ao cumprimento dos fluxos adequados das notificações, ainda assim, a sua utilidade é evidente e inquestionável, justificando sua implementação e os esforços constantes para a capacitação dos profissionais envolvidos. A geração de informações necessárias para a construção de um sistema de vigilância cada vez mais seguro e habilitado a garantir a qualidade, aperfeiçoamento e segurança dos imunobiológicos, depende também, para além das novas tecnologias, do esforço e comprometimento dos profissionais. Reduzir a subnotificação, e cumprir os fluxos e procedimentos previstos para a exequibilidade da retroalimentação proposta pela Vigilância em Eventos Adversos Pós-Vacinação é de fundamental importância para que seja possível a realização de ações oportunas e eficientes.

6. Referências

- 1- Martins RM, Maia MLS. Eventos adversos pós-vacinais e resposta social. *Hist Cienc Saúe-Manguinhos* 2003;10:807-825.
- 2- Monteiro SAMG, Takano AO, Waldman EA. Avaliação do sistema brasileiro de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. *Rev Bras Epidemiol.* 2011;14:361-371.
- 3- Piacentini S, Contrera-Moreno L. Eventos adversos pós-vacinais no município de Campo Grande (MS, Brasil). *Ciênc Saúde Coletiva* 2011;16:531-536.
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em

Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 250 p.

5- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação: cartilha para trabalhadores de sala de vacinação/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003. 147 p.

6- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI) : 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 236 p.

7- Araujo TME, Carvalho PMG, Vieira RDF. Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina. Rev Bras Enferm. 2007;60:444-448.

8- Waldman EA. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. Rev Saúde Pública 2011;45:173-184.

9- Ministério da Saúde. CCS. Mostra sobre História das Vacinas - Uma técnica Milenar. Módulo 7.

10- Porto A, Ponte CF. Vacinas e campanhas: as imagens de uma história a ser contada. Hist Cienc Saude-Manguinhos 2003;10:725-742.

11- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 176 p.

- 12- Manual de Procedimentos para Vacinação/elaboração de Clelia Maria Sarmento de Souza Aranda et al. 4. ed. - Brasília: Ministério da Saúde : Fundação Nacional de Saúde ; 2001 316 p.
- 13- Luna EJA, Gattas VL, Campos SRSLC. Efetividade da estratégia brasileira de vacinação contra influenza: uma revisão sistemática. *Epidemiol Serv Saúde* 2014;23:559-576.
- 14- Salviano LHMS, L VL, Ponciano AMS. Percepção e condutas de profissionais da Estratégia Saúde da Família acerca de reações adversas a medicamentos. *Epidemiol Serv Saúde* 2011;20:47-56.
- 15- Costa N, Leão A. Casos notificados de eventos adversos pós-vacinação: contribuição para o cuidar em enfermagem. **Rev Enferm UERJ** 2015;23:11-17.
- 16- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- 17- Brasil. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente / Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
- 18- Capucho HC, Cassiani SHB. Necessidade de implantar programa nacional de segurança do paciente no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013;47:791-798.
- 19- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 188 p.

- 20- Revista Imunizações SBIIm Vol.8, nº3, Set 2015. São Paulo, SP: Sociedade Brasileira de Imunizações, 2015.
- 21- São Paulo (Estado) Secretaria da Saúde. Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica. Norma Técnica do Programa de Imunização / Secretaria da Saúde, Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações; Centro de Vigilância Epidemiológica. - São Paulo: SES-SP, 2016. 85 p.
- 22- Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Memento terapêutico 2014 / Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. – Rio de Janeiro: Fiocruz, 2014. 95 p.
- 23- Waldman EA. Usos da vigilância e da monitorização em saúde pública, Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.1998.
- 24- Loiola HAB. Eventos adversos pós-vacinação ocorridos em crianças no município de São Luís, Maranhão. 2016.
- 25- Braga PCV, 2014, Eventos adversos pós-vacinais ocorridos em crianças no município de Goiânia.
- 26- Vicari, Carolina Santos, eventos adversos pós-vacinação em crianças no estado de Santa Catarina, 2008
- 27- Ministério da Saúde (BR). Guia de Imunização SBIIm/ASBAI –ASMA, Alergia e Imunodeficiências 2015-2016.