

## Eventos adversos pós-vacinação em crianças menores de 06 Anos no Amapá: uma análise descritiva

Adverse events after vaccination in children under 06 years in Amapá: a descriptive analysis

Eventos adversos posteriores a la vacunación en menores de 06 años de Amapá: un análisis descriptivo

Recebido: 14/04/2022 | Revisado: 24/04/2022 | Aceito: 01/05/2022 | Publicado: 03/05/2022

**Marcelo Gladson Pires**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8889-582X>  
Universidade Federal do Amapá, Brasil  
E-mail: [marcelo.gladson@hotmail.com](mailto:marcelo.gladson@hotmail.com)

**Wanda Pereira Goes dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3242-4943>  
Universidade Federal do Amapá, Brasil  
E-mail: [wandarapha@hotmail.com](mailto:wandarapha@hotmail.com)

**Rosilene Ferreira Cardoso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5834-8443>  
Universidade Federal do Amapá, Brasil  
E-mail: [rosilenecardoso7@gmail.com](mailto:rosilenecardoso7@gmail.com)

### Resumo

**Introdução:** A imunização é uma estratégia de saúde eficaz, especialmente em crianças, sendo adotada pelo sistema de saúde brasileiro. Com o aumento na vacinação, amplia-se a possibilidade de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), sendo de notificação obrigatória no Brasil, quando grave ou houver óbito. **Objetivo:** analisar os EAPV notificados no SI-EAPV, no Estado do Amapá, em crianças menores de 06 anos, entre os anos 2015 e 2017. **Metodologia:** pesquisa exploratória, descritiva, quantitativa e comparativa dos EAPV recorrendo aos dados do SI-EAPV, entre 01/01/2015 e 31/12/2017. **Resultados:** Constatou-se 04 casos notificados, sendo 50% EANG, 25% EAG e 25% não tiveram relação com a imunização. A vacina mais relacionada aos EAPV foi a Pentavalente. Observou-se a idade média de 07 meses para os casos notificados. Febre foi o único sinal/sintoma referido em todos os casos. **Conclusão:** Os quantitativos de EAPV notificados em sistema no Estado são inferiores aos percebidos em outras regiões, observando-se subnotificação.

**Palavras-chave:** Vacinas; Eventos adversos; Saúde da criança; Sistemas de Informação em Saúde.

### Abstract

**Introduction:** Immunization is an effective health strategy, especially in children, being adopted by the Brazilian health system. With the increase in vaccination, the possibility of post-vaccination adverse events (AEPV) increases, with mandatory notification in Brazil, when severe or when there is death. **Objective:** to analyze the AEFI notified in the SI-EAPV, in the State of Amapá, in children under 06 years old, between the years 2015 and 2017. **Methodology:** exploratory, descriptive, quantitative and comparative research of the AEFI using data from the SI-EAPV, between 01/01/2015 and 12/31/2017. **Results:** There were 04 notified cases, 50% EANG, 25% EAG and 25% were not related to immunization. The vaccine most related to EAPV was the Pentavalent. The average age of 07 months was observed for the reported cases. Fever was the only sign/symptom reported in all cases. **Conclusion:** The amounts of AEFI notified in the system in the State are lower than those noticed in other regions, with underreporting observed.

**Keywords:** Vaccines; Adverse event; Child health; Health Information Systems.

### Resumen

**Introducción:** La inmunización es una estrategia de salud eficaz, especialmente en los niños, que está siendo adoptada por el sistema de salud brasileño. Con el aumento de la vacunación, aumenta la posibilidad de eventos adversos posvacunación (AEPV), con notificación obligatoria en Brasil, cuando es grave o cuando hay muerte. **Objetivo:** analizar el AEFI notificado en el SI-EAPV, en el Estado de Amapá, en niños menores de 06 años, entre los años 2015 y 2017. **Metodología:** investigación exploratoria, descriptiva, cuantitativa y comparativa del AEFI utilizando datos del SI-EAPV, entre el 01/01/2015 y el 31/12/2017. **Resultados:** Hubo 04 casos notificados, 50% EANG, 25% EAG y 25% no estaban relacionados con la inmunización. La vacuna más relacionada con EAPV fue la Pentavalente. Se observó una edad promedio de 07 meses para los casos notificados. La fiebre fue el único signo / síntoma informado en todos

los casos. Conclusión: Los montos de AEFI notificados en el sistema del Estado son menores a los notificados en otras regiones, observándose un subregistro.

**Palabras clave:** Vacunas; Evento adverso; Salud del niño; Sistemas de Información em Salud.

## 1. Introdução

O combate a varíola fez com que o médico Edward Jenner desenvolvesse a primeira vacina que se tem registro. Desde então, muito se evoluiu neste campo, com vacinas mais eficazes, menos reatogênicas o que permitem seu uso com segurança, entretanto, o seu desenvolvimento é um grande desafio (Amato et al., 2011; Barreto et al., 2011; Brasil, 2014a, 2014b).

A vacina é capaz de prevenir doenças de modo seguro e eficaz sendo possível, hoje, a proteção de mais de 20 doenças, salvando cerca de 3 milhões de vidas por ano. As vacinas são ferramentas importantes em saúde pública, criando barreiras individuais e coletivas (WHO, 2021).

O processo de pesquisa e desenvolvimento de uma vacina depende de várias etapas e fases estipuladas pela OMS, sendo necessários anos para que esta possa ser comercializada. A primeira etapa de criação de uma nova vacina é constituída de pesquisa e propostas. A segunda, corresponde a realização de ensaios pré-clínicos *in vitro* (células e tecidos) e *in vivo* (cobaias), sendo realizados ensaios de segurança e atividade biológica nesta etapa. A terceira etapa inclui a fase clínica dos testes, sendo esta a mais longa e cara etapa do processo de pesquisa e desenvolvimento, e é dividida em fases (I, II, III, IV) (Brasil, 2014a, 2014b; Stratton et al., 2012; WHO, 2021).

Após a introdução de uma vacina (realizadas as fases I, II e III) ocorre o período de “farmacovigilância” (Fase IV), através do monitoramento contínuo das aplicações, detectando efeitos colaterais adversos inesperados e reavaliando a eficácia no ambiente não controlado e em um número cada vez maior pessoas. Entretanto, vale resaltar que essa fase raramente é exigida (Brasil, 2014a, 2014b; Butantan, 2021; Stratton et al., 2012; WHO, 2021).

A imunização é de fundamental importância na atenção primária à saúde, além de ser um direito humano indiscutível. As vacinas, de um modo geral, possuem uma relação custo-benefício muito interessante, sendo uma das mais bem sucedidas políticas de saúde públicas já adotadas no mundo (Amato et al., 2011; WHO, 2021). O Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973, é responsável pela política nacional de imunizações, sendo considerado um dos maiores programas de vacinação do mundo. O PNI conduziu o Brasil à erradicação da poliomielite, ao controle do sarampo, do tétano neonatal, das formas graves de tuberculose, da difteria e da coqueluche, além de inúmeras outras infecções, medidas que contribuem para a melhoria da qualidade e da expectativa de vida brasileira (Amato et al., 2011; Brasil, 2014a, 2014b; Moura et al., 2015; Ponte, 2003; WHO, 2021; Stratton et al., 2012; Temporão, 2003).

Eventos adversos pós-vacinais (EAPV) são qualquer ocorrência médica indesejada após vacinação e incluem toda a cadeia pós-produção da vacina, seja em sua estocagem, manipulação, prescrição e mesmo administração. As vacinas atuais possuem um alto perfil de segurança biológica, e apesar de não estarem isentas de eventos adversos, seu uso é sustentado e recomendado (Pacheco et al., 2018; Trollfors, 2010; WHO, 2012).

Os eventos adversos que realmente tem como causa a vacina são apenas uma fração dos que ocorrem, podendo ser esperados ou não esperados. São eventos esperados pós-vacinação: febre, dor e edema local, ou, nos casos mais graves, como convulsões febris, anafilaxia, entre outros. Já os eventos inesperados são aqueles que não aconteceram previamente, na maioria das vezes está relacionado com vacinas recentes, à qualidade do produto, contaminação de lotes, provocando abscessos locais, ou teor indevido de endotoxina em certas vacinas, levando a reações febris e sintomatologia semelhante à sepse (Brasil., 2013; Brasil, 2014a, 2014b; Cunha et al., 2013; WHO, 2021).

Os eventos adversos pós-vacinação podem ser ainda classificados quanto a sua gravidade, sendo considerado Evento Adverso Grave (EAG) aqueles que: requererem hospitalização de pelo menos 24 horas ou prolongamento de uma internação

em curso, causam disfunção significativa ou incapacidade persistente, tenha como resultado uma anomalia congênita, cause risco de morte ou esta. Esta classificação é excludente, pois todo aquele evento que não for caracterizado como EAG será considerado Evento Adverso pós-Vacinação Não Grave – EANG (Brasil., 2013; Brasil, 2014a, 2014b; Cunha et al., 2013).

Os EAPV precisam ser notificados, investigados e concluídos, para que se possa manter a segurança epidemiológica da população, prioridade do PNI. No Brasil, em 1992, seguindo tendência internacional e recomendação da OMS, foi criado o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinais (SI-EAPV) e em 2005 tornou-se obrigatória a sua notificação (Chen, 1999; Cunha et al., 2013; Curran & Jaffe, 2011; Ponte, 2003).

No estudo de Pacheco et al 2018, relatou-se que dos municípios do Amapá, estado de investigação do presente estudo, no período de julho de 2014 a junho de 2016, apenas três municípios apresentaram casos notificados de EAPV. O volume absoluto de notificações no período foi de 07 notificações, nenhuma delas com desfecho (Pacheco et al., 2018).

Tendo em vista importância epidemiológica da investigação desses efeitos adversos no contexto de saúde pública, tanto a nível estadual, quanto nacional, este estudo objetiva analisar os EAPV notificados no SI-EAPV, no Estado do Amapá, em crianças menores de 06 anos, entre os anos 2015 e 2017. Acredita-se ser este o primeiro estudo de EAPV realizado no estado do Amapá e com foco neste, podendo servir como fonte de consulta aos gestores locais.

## 2. Metodologia

Trata-se de pesquisa exploratória, descritiva, transversal, dos eventos adversos pós-vacinação recorrendo a dados secundários consolidados colhidos do módulo SI-EAPV (SI-PNI), entre 01/01/2015 e 31/12/2017, sendo estas notificações submetidas à análise descritiva, com abordagem quantitativa, além de estabelecer comparações entre os resultados encontrados no Amapá e os resultados encontrados em outros estados brasileiros, observando possível existência de subnotificação.

A pesquisa transversal se apresenta como um corte ou fotografia em um momento do tempo, de uma determinada população submetida à amostragem, para examinar suas características, a presença ou ausência de uma exposição ou efeito. Em paralelo, o estudo descritivo objetiva caracterizar aspectos de um desfecho ou doença, observando sua distribuição no tempo, espaço e de acordo com características epidemiológicas, na busca de possíveis fatores em associação à doença ou desfecho, como sexo, faixa etária, etnia, e condições socioeconômicas. A abordagem quantitativa busca uma linguagem numérica e matemática para expressar informações, utilizando-se dessa linguagem para descrever, representar e interpretar fenômenos de uma forma mais precisa, na construção de modelos que melhor representem a natureza da informação (Hochman et al., 2005; Minayo & Sanches, 1993).

Foram consideradas as vacinas regulares do calendário básico de vacinação da criança do Ministério da Saúde, descartados eventos adversos decorrentes de vacinas aplicadas em Campanhas e vacinas especiais. Vale ressaltar que até os 04 anos, a maior parte do calendário vacinal da criança já foi cumprido, entretanto optou-se por corte etário abaixo de 06 anos de idade em função das dificuldades logísticas encontradas na região amazônica para cumprimento do cartão.

## 3. Resultados e Discussão

No período do estudo, do dia 1º de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2017, contatou-se no sistema SI – EAPV um total de 06 notificações para a UF Amapá. Consideraram-se todos os imunobiológicos ministrados na Estratégia “Rotina” e todas as doses previstas no Calendário Vacinal da Criança do MS. Foram excluídas uma notificação de 2015 (adolescente com 11 anos) e uma de 2016 (adulto jovem com 21 anos) em função do critério idade deste estudo (< 6 anos).

No estado do Amapá, foi encontrado em sistema, no período do estudo, um total de 4 casos notificados sob os critérios desta pesquisa (SI – EAPV 18135; 36257; 36251; 36244). O ano de 2016 teve o maior número de notificações, num

total de 3, enquanto, no ano anterior, 2015, houve 1 notificação. Já em 2017 não houve notificação de EAPV no Estado do Amapá.

No estudo de Pacheco et al. (2018) de julho de 2014 a junho de 2016, foi constatado um total de 758 casos notificados no SI-EAPV na região Norte. Este total corresponde a 3% dos casos do Brasil, onde destes, Acre e Amazonas notificaram 0,7% cada, Tocantins 0,5%, Pará e Rondônia 0,4% cada, Roraima 0,2% e o Amapá foi responsável por 0% das notificações. Observa-se, portanto, reduzido número de notificações de EAPV no estado do Amapá, quando comparado aos demais estados da região Norte corroborando ao encontrado neste trabalho (Pacheco et al., 2018).

A formação da população amapaense e as condições socioambientais vividas neste estado não diferem com tamanha exuberância do restante do Brasil, que justifique a situação de resposta vacinal específica para a população local. Ademais, as vacinas utilizadas na rede pública têm distribuição nacional, sendo os protocolos de transporte, armazenamento e administração os mesmos para todo o País. A hipótese mais provável se pauta na possibilidade de subnotificação, possibilidade esta que compromete todo o sistema previsto pelo PNI. Dentre os fatores que justificariam essa baixa notificação a falta de conhecimento sobre a importância da Vigilância de EAPV talvez seja o principal (Brasil, 2014a, 2014b).

Com relação à gravidade dos eventos, observou-se que dos 4 casos notificados apenas 1 havia sido inicialmente classificado como EAG, sendo os outros 3 casos classificados como EANG. Dos casos EANG, um deles foi reclassificado após investigação como EAG. Em um segundo caso, conta apenas com classificação inicial (EANG), não sendo realizada investigação ou encerramento para este caso. Já o terceiro caso, teve seunexo descartado com a vacinação, sendo classificado como furunculose.

O estado do Amapá possui atualmente 16 municípios, neste estudo, apenas 2 deles notificaram casos de EAPV em sistema, são eles: Ferreira Gomes com 01 caso em 2015 e Oiapoque com 03 casos em 2016. Vale ressaltar que Macapá, capital do estado, e Santana, segundo maior município do estado, detêm juntos 73,9% da população, entretanto, no presente estudo contou-se que tais municípios não notificaram nenhum caso de EAPV no sistema SI-EAPV, nos 03 anos da amostra. Percebe-se no trabalho de Pacheco que isso não é exclusivo do Amapá, uma vez que poucos estados (9 dos 27 estados, incluso Distrito Federal) possuem média superior a 50% dos municípios que apresentaram notificações no período de dois anos após o início do funcionamento do sistema SI-EAPV *online*, 2014 (Brasil, 2014a, 2014b; Moura et al., 2015).

Com relação ao critério de cargo ou função do responsável pela notificação, todas as notificações do estudo foram feitas por técnicos em enfermagem. Não foi encontrada pesquisa que levantasse esta variável, não havendo dados para estabelecimento de comparações. Acredita-se ser este dado relevante para a gestão estadual ou municipal quando da elaboração de planos de capacitação e pesquisa de conhecimento dos profissionais sobre o sistema SI-EAPV. A notificação de EAPV é responsabilidade de todos os profissionais da saúde, necessitando participação de Enfermeiros, Médicos, Técnicos e demais envolvidos no processo.

Em relação a distribuição por idade, 03 (três) casos foram em crianças menores de um ano e 01 (um) caso em maiores de um e menores de dois anos. Para Pacheco et al. (2018), observa-se comparativamente que os maiores coeficiente de incidência de notificações encerradas de EAPV em 100 000 habitantes foram registrados entre os menores de 04 anos de idade, sendo este achado constante nos estudos. Sato et al. (2018) apresenta o primeiro ano de vida como o de maior número de casos de EAPV, fato que corroborado os resultados acima mencionados. Silva et al. (2011), que analisou todos os EAPV no Estado de Minas Gerais no ano de 2011, aponta dado semelhante, informando que mais da metade dos EAPV ocorreu na população menor de 01 (um) ano de idade (56,1%). Ademais, Araújo et al. (2007), também consta que em Teresina, 81% dos casos de EAPV se concentram na faixa etária de < 1 ano (Araújo et al., 2007; Pacheco et al., 2018; Sato et al., 2018; Silva et al., 2016).

Neste estudo, todos dos casos registrados foram em crianças do sexo biológico masculino, em divergência aos estudos que avaliam a epidemiologia de EAPV. Pacheco (2018) apresenta como resultado, em relação às características das 1622

notificações com encerramento, observou-se que o sexo feminino representou 949 (58,5%) dos casos notificados e o masculino, 673 (41,5%). O trabalho que analisa todos os EAPVs constantes no sistema SI-EAPV em Minas Gerais no ano de 2011, aponta 53,5% dos casos ocorrido no sexo biológico feminino (n= 544 casos). O fato de este estudo comportar um limitado número de casos (n=4) pode ter dado causa a resultados tão distintos (Silva et al., 2016).

Os sinais/sintomas e dados clínicos do paciente são descritos e registrados como: Evento Adverso (entrada); Manifestações Locais; Manifestações Clínicas Sistêmicas Pele e mucosa, Cardiovasculares, Neurológicas, Respiratórias e Gastrointestinais e outras manifestações. O caso notificado e seus respectivos dados clínicos estão dispostos na Tabela 1, sendo as manifestações e suas frequências dispostas na Tabela 2.

**Tabela 1.** Distribuição por sinais e sintomas apresentados.

Caso Notificado	Sinais e Sintomas
CASO 1 - 18135	Evento Adverso (entrada): Dor, edema, eritema, exantema generalizado e hipotermia. Manifestações Locais: Dor, Edema, Eritema ou rubor. Manifestações clínicas sistêmicas / Pele e mucosa: Exantema, petéquias, prurido generalizado.
CASO 2 - 36257	Evento Adverso (entrada): Edema, endurecimento, febre alta e choro prolongado. Manifestações Locais: Dor.
CASO 3 - 36244	Evento Adverso (entrada): Vermelhidão no local, endurecimento, calor, dor, hipotermia de 40 graus persistente e choro prolongado. Manifestações Locais: Dor. Caso não investigado, encerrado.
CASO 4 - 36251	Evento Adverso (entrada): Edema, endurecimento do local, febre alta e choro prolongado. Manifestações Locais: Edema.

Fonte: Elaborado pelos autores.

**Tabela 2.** Distribuição dos eventos relatados por frequência.

Evento Relatado	Presença (casos notificados)
Febre (alta ou não)	04 casos – 100%
Dor	03 casos – 75,0%
Edema	03 casos – 75,0%
Choro prolongado	03 casos – 75,0%
Endurecimento local	03 casos – 75,0%
Eritema, rubor ou vermelhidão local	03 casos – 75,0%
Exantema	01 caso – 25,0%
Prurido Generalizado	01 caso – 25,0%
Petéquias	01 caso – 25,0%

Fonte: Elaborado pelos autores.

No presente estudo, a vacina mais relacionada com os EAPVs notificados foi a Pentavalente, correspondendo a 75% dos casos. Todos os casos no município de Oiapoque sendo todos de um mesmo lote vacinal e de um mesmo fabricante. Os casos foram indicados inicialmente como tendo relação com o lote 137Q4017D da Vacina Pentavalente. Um dos papéis decisivos no sistema de vigilância de EAPVs é a detecção de lotes que tenham ou apresentem uma reatogenicidade mais acentuada objetivando de corrigir erros programáticos, identificar a existência de lotes específicos mais reatogênicos, investigar eventos raros ou desconhecidos, e estudar fatores associados, com o intuito de manter a confiança da população no programa de imunização.

Estudo realizado no Estado do Ceará que avaliou 402 casos segue a mesma tendência, de maior reatogenicidade da vacina Tetravalente, à época prevista em calendário. DTP, Tetra e atualmente Penta seguem liderando em reatogenicidade, no mesmo sentido deste estudo. Desta forma, este estudo segue a tendência de maior número de eventos adversos envolvendo a vacina com o componente DTP, seja na forma de tríplice, quádrupla ou Pentavalente (Moura et al., 2015).

Neste estudo, dos 04 casos analisados, 02 foram confirmados, 01 foi descartado, e 01 não foi investigado/encerrado. Observou-se que os casos tiveram um decurso de tempo muito longo para seus encerramentos. Recomenda-se avaliação de metodologia que possa sanar tal situação, gerando investigação e fechamento com apazamento mais oportuno. Foi verificado que, em 50% dos casos encerrados, havia a observação “aguarda ficha”. Tal situação pode nos indicar possível falha de processo, o que pode ensejar avaliação dos gestores responsáveis.

O foco deste estudo foi a investigação da presença de subnotificação de EAPV no estado do Amapá, colhendo os principais dados dos eventos adversos notificados, para elaboração de um perfil epidemiológico básico destes casos. Especificamente com relação à subnotificação os dados são expressivos. Como elemento de comparação, em um período de dois anos (mas entre 2014 e 2016) no estudo de Pacheco et al. (2018), o estado do Acre notificou 185 casos, e o Amazonas 178 notificações. Embora possuindo realidades sociais distintas, a disparidade no número de casos é acentuada o suficiente para sugerir subnotificação (Pacheco et al., 2018).

Elemento fundamental que corrobora para a hipótese da existência de subnotificação é a capital e o maior município da região metropolitana, responsáveis por quase 75% da população do estado, não notificarem nenhum caso de EAPV em 03 anos. Em face deste trabalho não ter foco no fluxo de informações específicas do estado, não se pode afirmar em que ponto da cadeia há maior fragilidade. Há uma tendência de atribuir as fragilidades às deficiências logísticas, mas municípios do interior que, em tese, teriam menos recursos, notificaram 100% dos casos, sugerindo outros condicionantes. As inserções das notificações em sistema são de responsabilidade dos municípios. Desta forma, pode-se avaliar que a base da estrutura está comprometida. Sem a necessária conscientização da importância do sistema de vigilância em EAPV, do conhecimento do evento adverso e do seu sistema específico de notificação nos municípios, o sistema pode ser seriamente comprometido (Brasil, 2014a, 2014b).

Este estudo apresenta limitações. A amostra restrita, excluindo percentual relevante das crianças do estado (acima de 6 anos), diminui de forma importante a amostra. Ademais, falhas nos preenchimentos das notificações, omissão ou inadequação de dados, falta das fichas originais para manuseio, excesso de tempo entre investigação e encerramento, foram também elementos dificultadores deste estudo e contribuem com suas limitações.

#### **4. Conclusão**

Dessa forma, este estudo investigou os eventos adversos pós-vacina no estado do Amapá durante três anos de análise, sugerindo-se a existência de subnotificação, em face a disparidade com registros de outros estados encontrados na literatura, mas em consonância com o fenômeno, também identificado em outros estudos no Brasil.

Problemas com rede de dados, servidores capacitados, falta de pessoal e estrutura pode ser apontados como causa para a subnotificação. Recomenda-se capacitação para que os profissionais da área possam desempenhar melhor esta função. Ademais, a existência de um estudo que possa elucidar as causas da subnotificação de forma mais específica, através de uma análise exploratória com amostra abrangente representativa da população, seria fundamental na orientação dos gestores em saúde, no fechamento destas lacunas.

São indispensáveis as informações para adequada gestão do SI-EAPV. Sem sistema alimentado, o usuário do sistema (as crianças, suas famílias e toda a sociedade) podem ser indiretamente prejudicados, em face à fragilidade do programa nacional de imunização em identificar EAPV e solucionar problemas estruturais e logísticos relacionados.

## Referências

- Amato Neto, V., Ballalai, I., Bricks, L. F., Levi, M., Wagner, N. H. C. V., & Kfoury, R. de Á. (2011). Atualizações, orientações, sugestões: imunizações. Segmento Farma.
- Araújo, T. M. E. de, Carvalho, P. M. G. de, & Vieira, R. D. F. (2007). Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 60(4), 444–448. <https://doi.org/10.1590/s0034-71672007000400016>
- Barreto, M. L., Teixeira, M. G., Bastos, F. I., Ximenes, R. A., Barata, R. B., & Rodrigues, L. C. (2011). Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: Social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *The Lancet*, 377(9780), 1877–1889. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60202-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60202-X)
- Brasil. (2013). Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. In *Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde*. [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/programa\\_nacional\\_imunizacoes\\_pni40.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf)
- Brasil. (2014a). Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2014b). *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação*. <http://editora.sau.gov.br>
- Butantan (2021). Ensaios Clínicos. <https://butantan.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos>
- Chen, R. T. (1999). Vaccine risks: Real, perceived and unknown. *Vaccine*, 17(SUPPL. 3), 41–46. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00292-3](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00292-3)
- Cunha, M. P. L., Dórea, J. G., Marques, R. C., & Leão, R. S. (2013). Vaccine adverse events reported during the first ten years (1998-2008) after introduction in the state of Rondonia, Brazil. *BioMed Research International*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/853083>
- Curran, J. W., & Jaffe, H. W. (2011). Public Health Then and Now: Celebrating 50 Years of MMWR at CDC. *MMWR. Surveillance Summaries : Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries / CDC*, 60 Suppl 4, 64–69.
- Hochman, B., Nahas, F. X., Filho, R. S. de O., & Ferreira, L. M. (2005). Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 20(3), 02–09. <http://www.scielo.br/acb>
- Minayo, M. C. de S., & Sanches, O. (1993). Quantitativo-qualitativo: oposição ou complementaridade? *Cadernos de Saúde Pública*, 9(3), 237–248. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x1993000300002>
- Moura, A. D. A., Costa, A. S. da, Braga, A. V. L., Bastos, E. C. da S. A., Lima, G. G. de, & Chaves, E. S. (2015). Vigilância de eventos adversos pós-vacinação no estado do Ceará, em 2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(1), 1032–1041. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742015000100017>
- Pacheco, F., Domingues, C., Maranhão, A., Carvalho, S., Teixeira, A., Braz, R., Rebelo, R., & Guilhem, D. (2018). Análise do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil, 2014 a 2016. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 1–8. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2018.12>
- Ponte, C. F. (2003). Vacinação, controle de qualidade e produção de vacinas no Brasil a partir de 1960. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 10(suppl 2), 619–653. <https://doi.org/10.1590/s0104-59702003000500009>
- Sato, A. P. S., Ferreira, V. L. de R., Tauil, M. de C., Rodrigues, L. C., Barros, M. B., Martineli, E., Costa, Â. A., Inenami, M., & Waldman, E. A. (2018). Uso de registro informatizado de imunização na vigilância de eventos adversos pós-vacina. *Revista de Saúde Pública*, 52, 4. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052000295>
- Silva, S. S., Oliveira, V. C. de, Ribeiro, H. C. T. C., Alves, T. G. S., Cavalcante, R. B., & Guimarães, E. A. de A. (2016). Análise dos eventos adversos após aplicação de vacinas em Minas Gerais, 2011: um estudo transversal. *Epidemiologia e Serviços de Saude : Revista Do Sistema Unico de Saude Do Brasil*, 25(1), 45–54. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000100005>
- Stratton, K., Ford, A., Rusch, E., & Clayton, E. W. (2012). Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*, 1–894. <https://doi.org/10.17226/13164>
- Temporão, J. G. (2003). O Programa Nacional de Imunizações (PNI): origens e desenvolvimento. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 10(suppl 2), 601–617. <https://doi.org/10.1590/s0104-59702003000500008>
- Trollfors, B. (2010). Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Disease. In *Acta Paediatrica*. 99(3). <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01642.x>
- WHO (2021). *Vaccines and immunization: What is vaccination?* <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?>
- WHO (2012). Definitions and Applications of Terms for Vaccine Pharmacovigilance