



ARTIGO REVISÃO INTEGRATIVA
EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO: REVISÃO INTEGRATIVA
POST-VACCINATION ADVERSE EVENTS: INTEGRATIVE REVIEW
EVENTOS ADVERSOS POST-VACUNACIÓN: REVISIÓN INTEGRATIVA

Magda Coeli Vitorino Sales¹, Milena Carolina Braga de Araújo², Camila Aparecida Pinheiro Landim Almeida³,
 Luana Kelle Batista Moura⁴

RESUMO

Objetivo: identificar, na literatura científica, evidências relacionadas aos eventos adversos pós-vacinação. **Método:** revisão integrativa com vistas a responder à questão norteadora << Qual a produção de evidências dos eventos adversos pós-vacinação do programa nacional de imunização? >>. Para isso, realizou-se uma busca por evidências, entre 2010 a 2015, na biblioteca SciELO e nas bases de dados LILACS e PUBMED/MEDLINE, com os descritores: vacinas; efeitos adversos e imunização, considerando os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Selecionaram-se 14 artigos que foram submetidos à leitura e à análise e organizados em tabelas, onde foram sintetizados e discutidos. **Resultados:** após a análise, emergiram duas categorias: eventos adversos pós-vacinação de leve/moderada intensidade e os de grave intensidade. **Conclusão:** os eventos adversos pós-vacinação são frequentemente benignos, locais e transitórios. Assim, os benefícios se sobrepõem aos riscos. **Descritores:** Vacinas; Efeitos Adversos; Imunização.

ABSTRACT

Objective: to identify, in the scientific literature, evidence related to post-vaccination adverse events. **Method:** integrative review to answer the guiding question << 'What is the evidence of post-vaccination adverse events of the national immunization program? >>. To do so, a search for evidence was carried out between 2010 and 2015, in the SciELO library and in the LILACS and PUBMED / MEDLINE databases, with the descriptors: vaccines; adverse effects and immunization, considering the pre-established inclusion and exclusion criteria. 14 articles were selected, that were submitted to reading and analysis and organized into tables, where they were synthesized and discussed. **Results:** after the analysis, two categories emerged: post-vaccination adverse events of mild / moderate intensity and those of severe intensity. **Conclusion:** post-vaccination adverse events are often benign, local, and transient. Thus, the benefits outweigh the risks. **Descriptors:** Vaccines; Adverse Effects; Immunization.

RESUMEN

Objetivo: identificar, en la literatura científica, evidencias relacionadas a los eventos adversos post-vacunación. **Método:** revisión integrativa con miras a responder a la pregunta orientadora << ¿Cuál es la producción de evidencia de los eventos adversos post vacunación del programa nacional de inmunización? >>. Para ello, se realizó una búsqueda por evidencias, entre 2010 a 2015, en la biblioteca SciELO y en las bases de datos LILACS y PUBMED / MEDLINE, con los descriptores: vacunas; efectos adversos e inmunización, y considerando los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos. Se seleccionaron 14 artículos que fueron sometidos a lectura la análisis y organizados en tablas, sintetizados y discutidos. **Resultados:** después del análisis, surgieron dos categorías: eventos adversos post-vacunación de intensidad leve / moderada y los de grave intensidad. **Conclusión:** los acontecimientos adversos posteriores a la vacunación son a menudo benignos, locales y transitorios. Por lo que los beneficios se superponen a los riesgos. **Descritores:** Vacunas; Efectos Adversos; Inmunización.

¹Enfermeira, Mestranda, Programa de Mestrado Profissional em Saúde da Família, Centro Universitário Uninovafapi. Teresina (PI), Brasil. E-mail: magdacoeli@hotmail.com; ²Enfermeira, Pós-Graduação em Saúde da Família, Centro Universitário Uninovafapi. Teresina (PI), Brasil. E-mail: milena.braga2@hotmail.com; ³Enfermeira, Professora Doutora, Programa de Mestrado Profissional em Saúde da Família, Centro Universitário Uninovafapi. Teresina (PI), Brasil. E-mail: camila@uninovafapi.edu.br; ⁴Cirurgiã Dentista, Doutora em Endodontia, Departamento de Odontologia, Universidade de Ribeirão Preto/UNAERP. São Paulo (SP), Brasil. E-mail: luana_moura19@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O programa de imunização é uma das ações de maior repercussão realizadas na atenção primária de saúde. Por meio das estratégias de imunização, têm-se alcançado o controle e a erradicação de doenças de grande impacto na saúde pública, além do destaque para a redução da mortalidade infantil.

Constantemente, surgem atualizações e a introdução de novas vacinas nos programas nacionais de imunização. Inovações surgem juntamente com o aperfeiçoamento na formulação das vacinas, com multidoses sendo trocadas por apresentações em monodoses para gerar um menor número de aplicações, fornecer maior segurança e diminuir desperdícios. Os dados sobre a segurança da vacina, para gerar confiança em seu uso, somente são possíveis após um programa de farmacovigilância ativo a ser realizado junto à população-alvo durante vários anos de aplicação da vacina.¹

Assim como as intervenções médicas, as vacinas não são inteiramente seguras e podem ocorrer reações adversas inesperadas. Não há como subdividir os benefícios e os riscos da vacinação entre a população, sendo provável que uma pessoa se beneficie mais do que outra. Da mesma forma, não há como prever quem será acometido por reações adversas, com exceção dos casos onde há conhecimentos prévios relativos a manifestações alérgicas, imunodeficiência ou déficit neurológico.²

Um Evento Adverso Pós-Vacinação (EAPV) pode ser considerado como qualquer ocorrência médica indesejada que ocorre após a vacinação e, não obrigatoriamente, há uma relação causal com o uso de uma vacina ou imunobiológico.³

Os EAPV podem estar associados à contaminação, adulteração, problemas no processo de produção devido a testes, embalagens e conservação inadequados. Ao serem corretamente produzidos, há a possibilidade da administração incorreta, erros na dosagem, na aplicação ou com relação às contraindicações da vacina, em razão de alergia aos componentes e à imunodeficiência. Mesmo sendo produzidas e administradas dentro das normas, reações adversas geradas pelos antígenos e/ou constituintes, presentes na composição da vacina, ainda podem vir a surgir.²

Os eventos podem ser classificados, com base na extensão, em locais ou sistêmicos e de acordo com a intensidade: leve, quando, após o evento, não são necessários exames e

nem tratamento; moderado requer a avaliação por um profissional de saúde, exames e tratamento e, no grave, ocorre hospitalização por, no mínimo, 24 horas, disfunção ou incapacidade significativa com sequelas.⁴

Devido ao serviço de imunização ser uma das maiores demandas da atenção básica, torna-se relevante investigar sobre os EAPV, pois os estudos contribuem para a socialização de conhecimento que desmitifica mitos relacionados à imunização que dificultam a ampla cobertura vacinal e o alcance do controle das doenças transmissíveis.

As notificações dos eventos adversos permitem, aos profissionais de saúde, monitorar os imunobiológicos mais reatogênicos e, assim, auxiliar na avaliação dos riscos e benefícios em relação à imunização. Com base nisso, este estudo tem relevância por contribuir com o aumento do acervo do tema e auxiliar na ampliação dos conhecimentos dos profissionais de saúde. Conforme a temática, esta pesquisa teve, como objetivo, identificar, na literatura científica, evidências relacionadas aos eventos adversos pós-vacinação.

MÉTODO

Revisão integrativa⁵⁻⁶ na qual foram seguidas as seguintes etapas: uma questão norteadora deve ser formulada; estabelecer critérios de inclusão e exclusão dos artigos; definição das informações a serem extraídas dos estudos para posterior análise; interpretação dos resultados e apresentação da revisão.⁷

Com o intuito de guiar a revisão integrativa, foi formulada a seguinte questão norteadora: <<Qual a produção de evidências dos eventos adversos pós-vacinação do programa nacional de imunização?>>

Os artigos selecionados obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: estudos publicados em português e espanhol que versassem sobre os eventos adversos pós-vacinação, disponíveis na íntegra, de forma eletrônica, publicados no período entre 2010 a 2015. Dentre os critérios de exclusão se enquadraram os publicados em idiomas diferentes do português e espanhol, assim como: livros, revisões, relato de casos, resenhas, notícias, monografias, dissertações e teses.

A seleção dos artigos foi realizada no período de outubro a novembro de 2016, na biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e nas Bases de Dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em

Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), por meio do buscador *Public/Publisher* (PUBMED). Foram utilizados, para nortear a busca, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): vacinas, efeitos adversos e imunização, com suas variações em português e espanhol e MeSH (*Medical Subjects Headings*).

A busca das publicações indexadas foi guiada pela combinação dos descritores supracitados, usados isoladamente ou combinados com os buscadores Booleanos (AND e OR): vacinas AND efeitos adversos AND imunização; vacinas OR efeitos adversos; imunização AND efeitos adversos; vacinas AND efeitos adversos, e seu correspondente em espanhol: vacunas OR efectos adversos.

Para a seleção das publicações, foram, inicialmente, aplicados os critérios de inclusão e exclusão e, posteriormente, realizada a

leitura dos títulos e resumos, com o propósito de identificar recortes que respondessem à pergunta norteadora, e foram excluídos os artigos duplicados nas bases de dados. Na sequência, deu-se início à leitura e releitura dos artigos selecionados, com o objetivo de aprofundar o conhecimento.

Ao ser iniciada a pesquisa, foram identificados 662 artigos e, com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 123. Portanto, 73 foram excluídos, após serem submetidos à análise dos títulos e resumos, e 20 por estarem duplicados. Assim, 16 artigos foram lidos na íntegra e dois foram excluídos, pois a temática divergia do objetivo investigado. A descrição da busca efetuada nas bases de dados selecionadas foi apresentada na figura 1.

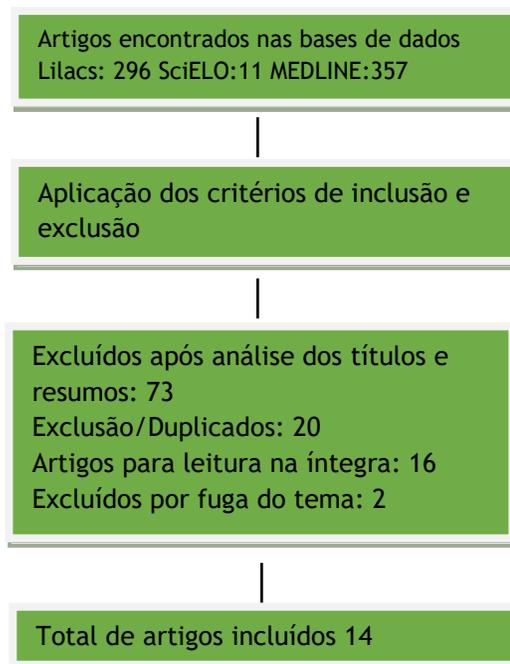


Figura 1. Descrição da seleção dos artigos. Teresina (PI), Brasil, 2016

Após a leitura, os recortes foram organizados por meio do instrumento de coleta validado por URSI,⁸ que contém as seguintes variáveis: identificação do artigo por título/autores/periódico/ano de publicação, resultados/delineamento e nível de evidência.

Com o objetivo de auxiliar na seleção da melhor evidência, recomenda-se que a caracterização seja de forma hierárquica, segundo o delineamento da pesquisa, em: nível I - meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; nível II - pesquisas individuais e experimentais; nível III - estudos quase-experimentais; nível IV - estudos descritivos (não experimentais) ou qualitativos; nível V - relatos de caso ou de experiência e nível VI - opiniões de especialistas.⁸

Métodos devem ser empregados na análise da revisão integrativa para garantir uma avaliação completa do tema revisado, com o fornecimento de informações precisas dos estudos incluídos e não apenas dos principais resultados. Dentre esses métodos estão a observação dos padrões e temas, a verificação da plausibilidade e a realização de comparações e contrastes, para identificar a variabilidade dos dados, com a finalidade de produzir uma evidência baseada em uma cadeia lógica.⁹

Os resultados foram apresentados em quadros sinópticos e a síntese dos artigos resultou em duas categorias analíticas: eventos adversos pós-vacinação de leve/moderada intensidade e eventos adversos pós-vacinação de grave intensidade.

Este estudo foi cadastrado na Coordenação de Pesquisa e Pós-Graduação do Centro Universitário UNINOVAFAPI sob o processo número 076/2016, em 24 de novembro de 2016. Por ser uma pesquisa de revisão bibliográfica e não envolver seres humanos, não houve solicitação de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde).

RESULTADOS

Dos 14 artigos científicos, conforme mostra a figura 2, metade (50%) foi encontrada em periódicos internacionais. Assim, sete artigos são em espanhol e sete, em português. Quanto à revista de publicação, foram identificadas cinco de saúde pública, três de medicina, duas específicas de Enfermagem,

uma de pediatria, uma na área de epidemiologia e uma em farmácia.

As áreas que se interessam e atuam no processo de imunização são abrangentes. A Enfermagem e a especialidade médica pediatria agem diretamente na assistência à saúde das crianças, sendo a caderneta de vacinação uma ferramenta para a consulta e avaliação. A imunização é uma das principais áreas da saúde pública e, com os seus dados, é possível estabelecer o perfil epidemiológico dos vacinados e as taxas das coberturas vacinais, além do controle e erradicação de doenças infectocontagiosas. E por estarem diretamente relacionadas à prevenção de doenças infecciosas, as vacinas também se tornam um tema relevante para a área farmacêutica.

Artigo	Título	Autores	Periódico	País	Qualis	Ano
A1	Anafilaxia associada à vacina contra sarampo, caxumba e rubéola.	Novadzki; Rosario Filho.	Revista de Saúde Pública	Brasil	A2	2010
A2	Eventos adversos pós-vacina dupla adulto em trabalhadores da construção civil	Ferreira et al.	Revista de Enfermagem do UERJ	Brasil	B1	2010
A3	Caracterización de eventos adversos asociados a vacunas que inmunizan contra enfermedades infecciosas. Años 2006-2007.	Diaz mato et al.	Revista Cubana de Farmácia	Cuba	B4	2010
A4	Frecuencia de reacciones adversas y factores asociados tras la administración de la vacuna de la gripe en personal sanitario durante la temporada 2009-2010	Sanchez-Paya et al.	Revista Española de Salud Pública	Espanha	B2	2010
A5	Estudo dos efeitos adversos e do efeito protetor da vacina contra influenza em idosos vacinados pela rede pública no município de Tubarão, Estado de Santa Catarina.	Pereira et al.	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Brasil	B1	2011
A6	Eventos adversos pós-vacinais no município de Campo Grande (MS, Brasil)	Piacentini; Contrera-Moreno.	Ciência & Saúde Coletiva	Brasil	B1	2011
A7	Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano	Torrecilla Rojas et al.	Atención Primaria	Espanha	B2	2011
A8	Eventos adversos pós-vacinação contra influenza pandêmica A (H1N1) 2009 em crianças.	Andrade et al.	Cadernos de Saúde Pública	Brasil	A2	2012
A9	Vaccine-related adverse events in Cuban children, 1999-2008.	Galindo et al.	Revista MEDICC	Cuba	B1	2012
A10	Sospecha de reacciones adversas a la vacuna triple vírica notificadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana	Pérez-Vilar et al.	Anales de Pediatría	Espanha	B3	2013
A11	Vigilancia pasiva de la seguridad postautorización de las vacunas frente a rotavirus: sensibilidad de la notificación de invaginación intestinal	Pérez-Vilar et al.	Anales de Pediatría	Espanha	B3	2014
	Vigilância de eventos adversos		Revista			

A12	pós-vacinação no estado do Ceará, em 2011.	Moura et al.	Epidemiologia e Serviços de Saúde	Brasil	B2	2015
A13	Casos notificados de eventos adversos pós-vacinação: contribuição para o cuidar em enfermagem.	Costa; Leão.	Revista de Enfermagem do UERJ	Brasil	B1	2015
A14	Episódio de Hipotonía e Hiporreactividad posterior a la aplicación de vacunas en Cuba durante el período 2012-2013.	Galindo Santana; Concepcion Diaz; Galindo Sardina.	Revista Cubana de Medicina Tropical	Cuba	B4	2015

Figura 2. Distribuição dos artigos selecionados de acordo com: título, autores, periódico, país, qualis e ano. Teresina (PI), Brasil, 2016.

No que se refere ao país sede do estudo, sete foram desenvolvidos no Brasil; quatro, na Espanha e três, em Cuba. Quanto ao ano, o de maior publicação foi em 2010, com quatro artigos, sendo que naquele mesmo ano foram incluídas, no calendário de vacinação brasileiro, a pneumocócica 10 valente e meningocócica C conjugada, e isso pode ser apontado como uma justificativa para o interesse no tema. Os anos de 2011 e 2015

seguiram ambos com três artigos; 2012, com dois; 2013 e 2014 apenas com um artigo em cada ano.

Na figura 3, para uma melhor abordagem, foi realizada a distribuição dos estudos conforme o imunobiológico mais citado como reatogênico pelas pesquisas, os eventos adversos de maior destaque, o tipo de delineamento e o nível de evidência.

Artigo	Imunobiológico	Eventos Adversos	Delineamento	Nível de evidência
A1	Tríplice viral	Anafilaxia	Caso-controle	III
A2	dT	Dor ou íngua na região axilar	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A3	Pentavalente	Febre, inflamação no local da aplicação	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A4	Influenza sazonal vs. A (H1N1)	Dor, mal-estar e mialgias	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A5	Influenza sazonal	Mal-estar, secreção nasal, dor de cabeça, febre e dor no local da aplicação	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A6	dT	Dor, eritema, calor, enduração, febre e episódio hipotônico-hiporresponsivo	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A7	HPV	Dor, edema e febre	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A8	Influenza A (H1N1)	Dor ao manipular, eritema no local da injeção, febre, irritabilidade	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A9	DTP	Febre, reação no local da injeção	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A10	Tríplice viral	Edema, eritema no local da injeção, febre e exantema	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A11	Rotavírus	Febre, diarreia, vômitos, invaginação intestinal	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A12	Tetavalente	Episódio hipotônico-hiporresponsivo e febre	Abordagem quantitativa descritiva	IV
A13	Tetavalente	Dor, rubor e calor, enduração, edema e eritema no local da	Abordagem quantitativa descritiva	IV

		injeção		
A14	Pentavalente	Episódio hipotônico-hiporresponsivo	Abordagem quantitativa descritiva	IV

Figura 3. Distribuição dos artigos selecionados de acordo com: imunobiológico, eventos adversos, delineamento e o nível de evidência. Teresina (PI), Brasil, 2016.

DISCUSSÃO

A influenza é um tema recorrente abordado pelas pesquisas. Assim, foram selecionados três artigos que versam sobre as reações da vacina. A tríplice bacteriana difteria, tétano e coqueluche (DTP) e suas combinações foram as mais citadas como causadoras de eventos adversos. As evidências revelam que as manifestações locais são as mais frequentes. Delas, a dor foi relatada por sete estudos, o eritema, em quatro e o edema divulgado por três artigos. Dentre os eventos sistêmicos, a febre foi a mais citada, por nove estudos, seguida do episódio hipotônico-hiporresponsivo, evidenciado em três. De acordo com o sistema de classificação de evidências, que dependem da abordagem metodológica adotada, a amostra desta revisão é composta por um artigo com nível III, que é um estudo quase-experimental, e os demais de nível IV, que são estudos descritivos não experimentais.

Os estudos apresentaram resultados variados no que se refere aos eventos adversos pós-vacinação e aos índices de reações dos imunobiológicos. Por meio da análise temática, foram identificadas duas categorias para discussão dos principais aspectos encontrados. Para uma melhor abordagem, foram divididos os eventos, quanto à intensidade, em leve/moderado e em grave.

◆ Eventos adversos pós-vacinação de leve/moderada intensidade

Foi avaliada a ocorrência de reações no sítio de aplicação da vacina contra difteria e tétano (dT) sem antisepsia prévia no local de aplicação. As reações adversas foram avaliadas 48 horas após o procedimento, com evidência de apenas dois casos de dor ou íngua na região axilar (linfadenopatia) presentes apenas durante o primeiro dia após a vacinação, sendo uma reação esperada nesse tipo de vacina. O estudo concluiu que não há aumento na incidência de infecções, ao dispensar o uso do álcool na antisepsia da pele antes da administração da vacina. No entanto, não há como afirmar que a ausência de sinais infecciosos, no sítio de aplicação da vacina dT, tenha relação com a não realização de antisepsia, sendo necessário que estudos

do tipo ensaio clínico randomizado sejam realizados.¹⁰

Não é recomendada a assepsia da pele do usuário ao realizar a administração de vacinas. Somente em casos de sujidade perceptível devem ser utilizados água e sabão ou álcool a 70%. O uso do álcool comum não é a melhor opção para a assepsia, devido à sua baixa volatilidade e pelo baixo poder antisséptico. Por isso, seu uso deve ser restrito a situações excepcionais, como na zona rural e em ambiente hospitalar.¹¹

De janeiro de 2006 a dezembro de 2007, em Cuba, foram notificados 852 eventos adversos pós-vacinação. A vacina contra difteria, tétano, coqueluche (DTP), hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), denominada pentavalente, foi associada com o maior número de eventos (252 casos). O evento sistêmico mais frequente foi a febre, com 511 notificações, sendo uma manifestação comum para praticamente todas as vacinas incluídas no estudo. Inchaço, dor e vermelhidão no local da injeção foram as manifestações locais mais relatadas. Erros como na preparação e conservação das vacinas e erro no local de aplicação não estão diretamente relacionados com a composição dos imunobiológicos, porém, também podem ser apontados como responsáveis pelos eventos adversos locais.¹²

A câmara de conservação de vacinas deve manter a temperatura entre 2°C e 8°C até a utilização da vacina, sendo 5°C a mais segura contra oscilações de energia. Em caso de exposição a altas temperaturas, os antígenos bacterianos são rompidos e liberam endotoxinas. O adjuvante hidróxido de alumínio, se conservado em 0°C, pode ocasionar reações locais tais como nódulo, dor e edema. É necessário garantir a qualidade na conservação, pois a temperatura influencia na eficácia do imunobiológico.¹³

Com relação à distribuição dos eventos pela intensidade, a maioria foi de eventos leves, 567, dos 852 eventos notificados, com a sintomatologia se manifestando nas primeiras 48 horas após a vacinação e de resolução espontânea. Os médicos foram apontados, pelo estudo, como os principais profissionais que realizaram a notificação (36%). Uma explicação possível deve-se ao fato de que a maioria dos eventos adversos relatados, tais

como febre, dor, edema, entre outros, não ocorreu de imediato e, com isso, motivou a população a procurar atendimento médico, provavelmente, por não relacionar tais manifestações com a vacina e, sim, com enfermidades que comumente afetam as crianças.¹²

Em uma pesquisa com trabalhadores da saúde, durante a campanha de vacinação, no ano de 2009, na qual foram aplicadas duas vacinas, a da gripe sazonal e a do vírus influenza A (H1N1), foi constatado que a frequência dos eventos adversos variou de 24,5%, para os que receberam apenas a sazonal, a 82,6%, para a H1N1. Uma justificativa apontada é o fato de a vacina H1N1 conter adjuvante, sendo o responsável pelas reações. Os eventos mais citados foram dor na área da aplicação, mal-estar e mialgia, com poucos casos de febre. Não houve relatos de reação alérgica imediata após a vacina e nem eventos graves. Assim, foi considerado que ambas as vacinas são seguras.¹⁴

Uma amostra final de 129 crianças, na faixa etária entre seis meses e dois anos, para a vacinação contra a influenza pandêmica A (H1N1), em 2009, teve uma incidência de eventos adversos após a primeira dose maior do que após a segunda dose da vacina (40,3% vs. 35,5%). Os eventos locais mais frequentes foram dor e eritema no local da injeção, e os sistêmicos irritabilidade, febre e vômito, sendo os sistêmicos mais relatados que os locais e a maioria classificada como de leve intensidade (89,7%). Já os moderados foram relatados por (9,8%). A incidência de eventos sistêmicos está relacionada com a idade dos participantes da pesquisa, pois essas manifestações ocorrem, com mais frequência, nos que não tiveram contato anterior com os antígenos vacinais, no caso, as crianças.¹⁵

Acerca dos eventos adversos da vacina contra a influenza em idosos acima de 60 anos, 22,5% tiveram manifestação de, pelo menos, um evento adverso. Entre as reações locais, a dor no local da aplicação foi a mais frequente, com 3,8% e, entre as reações sistêmicas, o mal-estar foi a principal queixa, com 11,8%. Dentre os outros eventos citados, estão: secreção nasal (8,7%), dor de cabeça (7,6%) e febre (6,9%). Contudo, foi um grupo pequeno de vacinados que relatou essas reações.¹⁶

Pelo exposto nos estudos acima relatados, a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação da influenza é pouco frequente e os citados, sem gravidade. Em função das mutações do vírus e dos seus riscos de causar pandemias, como a de 2009, reafirma-se que

a perspectiva para o futuro é a ampliação da vacinação. Por isso, deve-se investir em pesquisas sobre a produção da vacina, por ser a forma mais eficiente para minimizar as complicações da doença e evitar casos de óbito.

Das 41 notificações de reações vacinais da cidade de Campo Grande (MS), no Brasil, 53,6% ocorreram nas idades entre zero e dez anos e sua maioria foi nos menores de um ano (31,7%). Uma justificativa para essa faixa etária ser mais acometida é devido à imaturidade do sistema imunológico e à grande quantidade de vacinas indicadas no primeiro ano de vida. A vacina isolada que mais causou reações foi a dT, com 26,8%, indicada para os menores de sete anos. Quando analisado o conjunto de imunobiológicos, a tetravalente teve predomínio das reações, com 19,5%. A maioria das manifestações surgiu nas primeiras 24 horas. Os eventos adversos mais notificados foram dor, eritema e calor (22,4%), seguidos de endurecimento (18,4%) e, em 75,6% dos casos, manteve-se o esquema vacinal.¹⁷

A vacina contra o papilomavírus humano (HPV) é a primeira vacina para a prevenção de câncer induzido por um vírus. Há muitos genótipos oncogênicos associados, dois (16 e 18) produzem 60 a 80% dos casos de câncer e compõem a vacina bivalente relatada na pesquisa, na qual os autores relatam que, dos 2.124 inquiridos que tiveram algum tipo de evento, em 467 (22%), as principais reações foram: dor (72,4%), edema (49,5%), febre (6,6%) e vermelhidão (6%), afirmando-se, assim, ser uma vacina segura, pois apenas cerca de um quarto dos inquiridos relatou eventos adversos e nenhum deles foi considerado grave.¹⁸

Em um estudo efetuado em Cuba, foram relatados, nos anos de 1999 a 2008, 26.159 eventos adversos associados a vacinações. A tríplice bacteriana, a DTP, e suas combinações tiveram a maior taxa de eventos e a vacina contra a poliomielite oral (VOP) teve os menores índices. Dentre os eventos estão a febre (67%) e reações no local da injeção (17,1%). A tríplice bacteriana acelular (dTpA), conhecida por ser menos reatogênica, é disponível para a comercialização, contudo, devido ao seu alto valor, se torna inviável para ser acrescentada ao calendário de vacinação, principalmente, para os países em desenvolvimento.¹⁹

Após a administração de 545.830 doses, em cinco anos da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral), foram notificados 96 casos de eventos adversos,

envolvendo um total de 181 eventos em menores de 15 anos. As manifestações locais (35,4%) relatadas, mais frequentemente, foram inchaço e vermelhidão no local da injeção, sendo, respectivamente, 36,5% e 22,9%. Ao se tratar dos sistêmicos (49%), os mais relatados foram febre (42,7%) e exantema (21,9%).²⁰

Observou-se, em um estudo, o registro de 402 fichas de EAPV, do ano de 2011, no Estado do Ceará. A tetravalente resultou no maior número de eventos, com 80,1%. As vacinas bacterianas foram maioria, com 82,6%, ao comparar com as virais, com 17,4% dos registros. A febre maior do que 39,5°C (12,7%) deu-se principalmente devido às vacinas da DTP e da tetravalente. Quanto às vacinas virais, o exantema generalizado (19,5%) teve o maior destaque.²¹

Os eventos benignos e/ou locais, como exantema, febre, cefaleia, vômito, dor, rubor e calor, mialgia e outros, porém, raros, como enduração e abscesso local quente, foram notificados tanto para as vacinas bacterianas, quanto para as virais.²¹

No Rio de Janeiro, foram analisadas 214 fichas de notificações pós-vacinação, no período de 2010 a 2013. Os dados mostram que os menores de um ano foram os mais acometidos (64%). As reações locais foram as mais significativas e frequentes em quase todas as vacinas. Observou-se dor, rubor e calor, em 19,1%, enduração (10,7%), edema (8,9%) e eritema (2,8%). A tetravalente teve destaque com o maior percentual (24,2%).²² Os autores argumentam que o principal motivo para as reações é o fato de a vacina ter, em sua composição, o adjuvante hidróxido de alumínio.^{17,21,22}

Substâncias utilizadas nas vacinas, como o adjuvante hidróxido de alumínio, possuem a finalidade de estimular o sistema de defesa do organismo, promovendo uma reação local de inflamação que auxilia na resposta imunológica.³

Para evitar as reações locais, é necessário realizar movimentos rotativos do frasco da vacina para a homogeneização da solução antes da aspiração da dose e realizar uma administração lenta do líquido administrado.²²

◆ Eventos adversos pós-vacinação de grave intensidade

Qualquer componente vacinal possui potencial de provocar anafilaxia, que se trata de uma condição clínica, de início súbito e emergencial, com risco de fatalidade. Dentre a sintomatologia, há manifestações como urticária e eritema, associados ou não com

dispneia, broncoespasmo, rouquidão, tosse, hipotensão, cianose, síncope e vômitos.²³

Para a amostra do estudo, foram selecionadas crianças com idade entre um e cinco anos, que receberam a segunda dose da vacina tríplice viral. Ao todo, foram aplicadas 61.319 doses da vacina e ocorreram 42 notificações de casos suspeitos de eventos adversos, durante a Campanha Nacional de Vacinação de 2004. Dessas, 22 crianças se enquadram na definição de anafilaxia. O intervalo de início das manifestações clínicas foi de zero a duas horas após a aplicação da vacina, que duraram, em média, três horas. Todas as crianças necessitaram de atendimento médico. A maioria teve evolução favorável do quadro, contudo, duas delas necessitaram do uso de adrenalina.²³

Em outro estudo, dentre todas as notificações de eventos da tríplice viral, 8,3% foram classificados como graves, com dois casos de convulsão febril, porém, não ocorreu nenhuma notificação de anafilaxia.²⁰

O episódio hipotônico-hiporresponsivo foi mais notificado devido às vacinas bacterianas, com 16,3%, especialmente devido à DTP e à tetravalente. Já com relação às virais, ele foi relatado em 9,3% dos casos.²¹

O episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) é considerado de patogenia desconhecida e provavelmente multifatorial e pode resultar de fatores idiossincráticos à criança ou inerentes às vacinas. É caracterizado pelo início súbito da tríade: diminuição do tônus muscular, responsividade menor que a habitual a estímulos verbais ou outros estímulos sensoriais (hiporresponsividade) e alteração na cor da pele (palidez ou cianose). A maioria dos episódios surge após a administração de vacinas com o componente pertussis, principalmente, após a primeira dose, sendo a maioria dos casos nos menores de dois anos. O tempo para o início dos sinais é variável, de três a quatro horas para até 48 horas após a imunização e a duração dos sinais é, geralmente, de seis a 30 minutos.³

Em um estudo conduzido em Cuba, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2008, ocorreram três casos de episódios hipotônico-hiporresponsivos (0,01%). Dentre outros eventos, estão choro persistente (10,2%), convulsões febris (0,4%), dois casos de encefalopatia (0,008%) e dois de anafilaxia (0,007%).¹⁹

Em um estudo mais recente realizado em Cuba, sobre o EHH, foram notificados, no intervalo de um ano, 27 episódios, e 92,6% deles foram ocasionados pela pentavalente,

manifestando-se nas primeiras 12 horas após a aplicação da vacina (74%). Com isso, mostra-se necessário reforçar a orientação da observação da criança nas primeiras horas após a vacinação. A maioria dos eventos ocorreu após a primeira dose, sendo os menores de seis meses os mais afetados (85,4%). O episódio hipotônico-hiporresponsivo é um evento adverso de difícil diagnóstico, uma vez que a caracterização do episódio é baseada em sinais relatados, na maioria das vezes, pelos pais, na ausência de evidência laboratorial, sendo essencial que os profissionais de saúde estejam capacitados para o reconhecimento da sintomatologia.²⁴

É uma tarefa difícil avaliar se um evento adverso é realmente devido à vacinação ou coincidiu com ela, pois grande parte das vacinas é administrada nos primeiros anos de vida, fase em que problemas, como perda auditiva ou distúrbios do desenvolvimento, tornam-se mais visíveis. Se o evento é devido à vacina, ainda é necessário diferenciar entre a reação do imunobiológico em si e possíveis erros de administração, no armazenamento ou manuseio.¹⁹

Os eventos adversos da bacillus Calmette-Guérin (BCG), imunobiológico formado por bactéria viva atenuada contra a tuberculose, geralmente estão relacionados a erros de técnica, dosagem acima do volume indicado e aplicação inadequada, que pode gerar abscesso com drenagem espontânea, como ocorreu em três casos notificados no estudo realizado no Rio de Janeiro, em um intervalo de três anos. Dentre outros eventos, estão: sete casos de episódio hipotônico-hiporresponsivo, cinco de convulsão febril e um da Síndrome Guillain-Barré ocasionada pela vacina da influenza.²²

A Síndrome de Guillain-Barré - SGB se baseia na inflamação desmielinizante dos nervos periféricos e das raízes nervosas. Suas manifestações são estágios de fraqueza muscular com alterações de sensibilidade, falência respiratória, instabilidade hemodinâmica e distúrbios cardíacos. Essa síndrome tem etiologia pouco esclarecida e acredita-se que a estimulação imune tenha participação em sua patogenia. Em raras situações, algumas vacinas de vírus vivos atenuados podem anteceder a SGB.³

Durante o período de 2007-2011, foram administrados, pelo menos, 185.654 doses da rotavírus e 37 eventos adversos foram notificados, com uma taxa de notificação equivalente a 20 por 100 mil doses administradas. Nove das 34 notificações (26%) foram classificadas como graves. Podem-se

citar, como os eventos mais frequentemente relatados a essa vacina, a febre, a diarreia e vômitos com manifestação em torno de três dias após a vacinação. Dois casos de invaginação intestinal ocorreram nos primeiros sete dias e ambos com resolução do quadro. Os autores afirmam que a vacina tem um bom perfil de segurança e o risco de invaginação deve ser investigado em estudos mais aprofundados.²⁵

Uma das causas mais comuns de abdome agudo na infância é a invaginação, sendo o motivo mais frequente de obstrução intestinal em lactentes. Baseia-se em uma invaginação do intestino proximal para o interior da luz intestinal distal. Sessenta por cento dos casos são durante o primeiro ano de vida e 90% ocorrem até o final do segundo ano. Durante as duas primeiras semanas após a dose da vacina rotavírus, deve-se atentar para episódios de dor abdominal em cólica caracterizada pelo choro e pela flexão das pernas em direção ao abdome, como, também, episódios de vômitos, sangue nas fezes e irritabilidade intensa. A criança com suspeita de invaginação deve ser levada imediatamente ao serviço de saúde.³

CONCLUSÃO

As evidências relacionadas aos eventos adversos pós-vacinação relatam que a dor, o eritema e o edema são as manifestações locais mais frequentes e, dentre os eventos sistêmicos, a febre e o episódio hipotônico-hiporresponsivo foram os mais citados. Embora esse episódio gere medo e exija atendimento emergencial, ele pode ser caracterizado como de curta duração, não deixa sequelas e grande parte dos casos tem uma recuperação total do quadro. Pode-se afirmar, assim, que os eventos adversos pós-vacinação são frequentemente benignos, locais e transitórios, o que leva a considerar que os benefícios da vacinação se sobrepõem aos riscos.

Pesquisas que comprovem a baixa reatogenicidade e a segurança das vacinas podem incentivar a vacinação de indivíduos que a evitam por possuir apreensão de manifestar eventos adversos. Por isso, estudos frequentes sobre as reações devem ser realizados para intensificar a confiança e divulgar os benefícios das vacinas, pois coberturas homogêneas são fundamentais para o controle das doenças e para alcançar, em alguns casos, a erradicação.

É preciso aperfeiçoar os profissionais para a realização da notificação de tais eventos, pois são importantes fontes de estudo para futuras

pesquisas, de preferência, as com nível de delineamento elevado, como a meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados, que garantem mais credibilidade aos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Homma A, Martins RM, Leal MLF, Freire MS, Couto AR. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2011 Feb [cited 2016 Aug 7];16(2): 445-58. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000200008&lng=pt.
2. Lessa SC, Schramm FR. Proteção individual versus proteção coletiva: análise bioética do programa nacional de vacinação infantil em massa. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Aug 12];20(1): 115-24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000100115&lng=en.
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Brasília (DF); 2014b.
4. Alves H, Domingos LMG. Manejo de eventos adversos pós-vacinação pela equipe de enfermagem: desafios para o cuidado. *Rev enferm UERJ* [Internet]. 2013 Oct [cited 2016 Aug 23];21(4):502-7. Available from: <http://www.facenf.uerj.br/v21n4/v21n4a14.pdf>
5. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto enferm* [Internet]. 2008 Dec [cited 2016 Sept 07];17(4): 758-64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en.
6. Teixeira E, Medeiros HP, Nascimento MHM, Silva BAC, Rodrigues C. Revisão Integrativa da Literatura passo-a-passo & convergências com outros métodos de revisão. *Rev enferm UFPI* [Internet] 2013 Dec [cited 2016 Sept 10];2(1): 3-7. Available from: www.ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/download/1457/pdf
7. Pompeo DA, Rossi LA, Galvão CM. Integrative literature review: the initial step in the validation process of nursing diagnoses. *Acta paul enferm* [Internet]. 2009 [cited 2016 Sept 10];22(4):434-8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002009000400014&lng=en.
8. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2010 Mar [cited 2016 Nov 01];8(1): 102-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000100102&lng=pt.
9. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DAD. Integrative Review: Concepts And Methods Used In Nursing. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Nov 10];48(2): 335-45. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000200335&lng=en.
10. Ferreira AM, Rigotti MA, Andrade PES, Andrade D. Eventos adversos pós-vacina dupla adulto em trabalhadores da construção civil. *Rev enferm UERJ* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Oct 06];18(1): 9-13. Available from: <http://www.facenf.uerj.br/v18n1/v18n1a02.pdf>
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília (DF); 2014a.
12. Díaz Mato I, Chao Cardeso AL, Jiménez López G, López VY. Caracterización de eventos adversos asociados a vacunas que inmunizan contra enfermedades infecciosas Años 2006-2007. *Rev cuba farm* [Internet]. 2010 Sept [cited 2016 Nov 03];44(3): 325-35. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152010000300006&lng=es.
13. Deus SRM, Marques ADB, Teixeira JCL, Deus PRM, Moraes MEA, Macêdo DS. Study of the procedures for conservation of vaccines of the national immunization program. *Rev enferm UFPE on line* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Nov 14];10(3): 1038-46. Available from: <http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/8465>
14. Sánchez-Payá J, Hernández-García I, Barrenengoa-Sañudo J, Camargo-Angeles R, Rincon A, Romero-Candeira S. Frecuencia de reacciones adversas y factores asociados tras la administración de la vacuna de la gripe en personal sanitario durante la temporada 2009-2010. *Rev esp salud publica* [Internet]. 2010 Dec [cited 2016 Nov 05];84(6): 851-9. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272010000600014&lng=pt.
15. Andrade GN, Pimenta AM, Silva DA, Madeira AMF. Eventos adversos pós-vacinação contra influenza pandêmica A (H1N1) 2009 em crianças. *Cad saúde pública* [Internet]. 2012 Sept [cited 2016 Oct 02];28(9):1713-24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000900010&lng=pt.

16. Pereira TSS, Freire AT, Braga AD, Pereira GW, Blatt CR, Borges AA. Estudo dos efeitos adversos e do efeito protetor da vacina contra influenza em idosos vacinados pela rede pública no município de Tubarão, Estado de Santa Catarina. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2011 Feb [cited 2016 Oct 10];44(1): 48-52. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000100012&lng=pt.

17. Piacentini S, Contrera-Moreno L. Eventos adversos pós-vacinais no município de Campo Grande (MS, Brasil). *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2011 Feb [cited 2016 Oct 23];16(2): 531-6. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000200016&lng=pt.

18. Torrecilla Rojas MA, González MP, Rodríguez FG, Fernández JR. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Aten prim (Barc, Ed impr)* [Internet] 2011 Dec [cited 2016 Nov 01];43(1):5-10. Available from: <http://www.elsevier.es/revista-atencion-primaria-27-articulo-efectos-adversos-vacunacion-contr-el-S021265671000394X>.

19. Galindo Belkys M, Concepción Damarys, Galindo Miguel A, Pérez Antonio, Saiz Jesús. Vaccine-related adverse events in cuban children, 1999-2008. *MEDICC rev* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Oct 17];14(1): 38-43. Available from:

http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1555-79602012000100007&lng=en.

20. Pérez-Vilar S, Gutiérrez-Gimeno MV, Rodríguez-Galána MA, Díez-Domingo J, Puig-Barberà J, Gomar-Fayos J et al. Sospecha de reacciones adversas a la vacuna triple vírica notificadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana. *An Pediatr* [Internet]. 2013 May [cited 2016 Nov 04];79(5): 297-302. Available from:

<http://www.analesdepediatria.org/es/sospecha-reacciones-adversas-vacuna-triple/articulo/S1695403312003402/>.

21. Moura ADA, Costa AS, Braga AVL, Bastos ECSA, Lima GG, Chaves ES. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação no estado do Ceará, em 2011. *Epidemiol serv saúde* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Oct 22];24(1): 155-60. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222015000100155&lng=pt.

22. Costa NMN, Leão AMM. Casos notificados de eventos adversos pós-vacinação: contribuição para o cuidar em enfermagem. *Rev enferm UERJ* [Internet]. 2015 May [cited 2016 Oct 23];23(3): 297-303. Available from:

<http://www.facenf.uerj.br/v23n3/v23n3a02.pdf>.

23. Novadzki IM, Rosario FN. Anaphylaxis associated with the vaccine against measles, mumps and rubella. *Rev saúde pública* [Internet]. 2010 Apr [cited 2016 Oct 02];44(2): 372-6. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000200020&lng=en.

24. Galindo Santana BM, Concepción Díaz D, Galindo Sardiña MA. Episodio de Hipotonía e Hiporreactividad posterior a la aplicación de vacunas en Cuba durante el período 2012-2013. *Rev cuba med trop* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Oct 17]; 67(3). Available from:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000300008&lng=es.

25. Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, Gomar-Fayos J, Pastor-Villalba E, Sastre-Cantón M, Puig-Barberà J. Post-licensure passive safety surveillance of rotavirus vaccines: Reporting sensitivity for intussusception. *An Pediatr* [Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Nov 02];81(2): 77-85. Available from:

<http://www.analesdepediatria.org/en/post-licensure-passive-safety-surveillance-rotavirus/articulo/S2341287914000349/>

Submissão: 20/02/2017

Aceito: 18/09/2017

Publicado: 15/10/2017

Correspondência

Milena Carolina Braga de Araújo
Centro Universitário Uninovafapi
Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123
Bairro Uruguai
CEP: 64073-505 – Teresina (PI), Brasil