

**OS PREMATUROS APRESENTAM MAIS EVENTOS ADVERSOS**

**VACINAIS DO QUE AS CRIANÇAS A TERMO?**

**UM ESTUDO TRANSVERSAL**

**DO PREMATURE INFANTS HAVE MORE VACCINE ADVERSE**

**EVENTS THAN TERM INFANTS?**

**A CROSS-SECTIONAL STUDY**

Maria Eduarda Rodrigues Costa<sup>1</sup>, Maria Eduarda Barbosa Abrantes Santos<sup>2</sup>, Vitor Felipe Costa Guedes<sup>2</sup>, Beatriz Cavalcanti Dubourcq<sup>3</sup>, Eduardo Jorge da Fonseca Lima<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Estudante da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) – bolsista PIBIC/CNPq

<sup>2</sup>Estudante da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) – Colaborador

<sup>3</sup>Estudante do Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU) - Colaborador

<sup>4</sup>Orientador - Coordenador da pós-graduação Lato Sensu do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP); e coordenador do segundo ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

**Reconhecimento do apoio ao estudo:** Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq;

## RESUMO

**Objetivos:** Analisar a ocorrência de eventos adversos vacinais em crianças prematuras e a termo referentes às vacinas utilizadas no primeiro ano de vida, sendo BCG, Pentavalente, Pneumocócica 10V (VPC10), Rotavírus e Meningocócica C. **Métodos:** Estudo do tipo corte transversal, com dois grupos comparativos, realizado no setor de vacinação do IMIP, no período de dezembro de 2019 a março de 2020. Foram avaliadas as variáveis sociodemográficas e clínicas referentes aos eventos adversos das vacinas. Para análise estatística foram utilizados o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher, considerando o valor de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Foram incluídos 148 lactentes, sendo 74 prematuros e 74 a termo. A maioria da ocorrência dos eventos adversos foram leves e semelhantes nos dois grupos avaliados. Entretanto, observamos que a vacina Pentavalente foi mais reatogênica nos prematuros, grupo no qual a presença de febre maior que  $38^{\circ}\text{C}$  e o choro contínuo ou persistente por mais de três horas foi mais frequente, com  $p < 0,05$ . Além disso, febre e irritabilidade pós aplicação da vacina VPC10 também foi mais comum nos prematuros ( $p < 0,05$ ). Em relação à vacina rotavírus, a prevalência de diarreia sem sangue ocorreu em 23% dos prematuros, e em apenas 9,5% dos termos ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** Observou-se prevalência semelhante na maioria dos eventos adversos independente da idade gestacional ao nascimento, embora algumas vacinas tenham sido mais reatogênicas nos prematuros. No entanto, os eventos manifestados foram leves e autolimitados. Isso corrobora com a recomendação do PNI de indicação regular do esquema vacinal nos prematuros com algumas recomendações específicas.

**Palavras chaves:** vacinação; recém-nascido prematuro; evento adverso;

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To analyze the occurrence of vaccine adverse events in premature and term children regarding vaccines used in the first year of life such as BCG, pentavalent, pneumococcal 10V (VPC10), rotavirus and meningococcal C. **Methods:** Cross-sectional study, with two comparative groups, conducted in the IMIP's vaccination sector, from December 2019 to March 2020. Sociodemographic and clinical variables concerning vaccine adverse events were evaluated. For statistical analysis, the chi-square test and Fisher's exact test were used, considering the value of  $p < 0.05$ . **Results:** 148 infants were included, being 74 premature and 74 term. Most of the adverse events were mild and similar between the two groups evaluated. Nonetheless, we observed the pentavalent vaccine was more reactogenic in premature infants, as they have shown a higher frequency of the adverse events fever higher than  $38^{\circ}\text{C}$  and continuous or persistent crying for more than three hours, with  $p < 0.05$ . In addition, fever and irritability post VPC10 administration was also more common in premature infants ( $p < 0.05$ ). Regarding the rotavirus vaccine, the prevalence of bloodless diarrhea occurred in 23% of prematures, and only in 9.5% of term children ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Similar prevalence was observed in most of the adverse events, despite gestational age at birth, even though some vaccines were more reactogenic in premature. However, the adverse events manifested were mild and self-limited. This reinforces PNI's guidance of following the regular vaccination schedule for premature babies, with some specific recommendations.

**Keywords:** vaccination; premature; adverse events;

## INTRODUÇÃO

O Programa Nacional de Imunizações do Brasil é reconhecido como um dos melhores do mundo, pela sua amplitude e vacinas incorporadas.<sup>1</sup> O Brasil apresentava boas coberturas vacinais, mas desde 2015 observa-se uma preocupante diminuição nestas taxas. A situação é ainda mais alarmante quando se trata das crianças prematuras ao nascimento,<sup>2,3</sup> visto que as doenças infecciosas são em grande parte evitáveis por vacinas, e têm prevalência significativa neste grupo, devido à imaturidade do sistema imunológico e à limitação na transferência de anticorpos maternos.<sup>4,5</sup>

Diante do risco de morbimortalidade advindo de doenças evitáveis por vacinas,<sup>6</sup> o atraso vacinal em bebês prematuros torna-se absolutamente relevante, uma vez que eles representam 11% dos recém-nascidos no mundo.<sup>5</sup> Ressalta-se, ainda, que a cobertura vacinal tem se mostrado desigual no território brasileiro, com apenas 44,6% dos municípios atingindo a meta de cobertura proposta para a BCG, pentavalente, rotavírus, e meningocócica C, de acordo com o Ministério da Saúde.<sup>2</sup>

Dentre os fatores que levam a este atraso da vacinação dos prematuros, o medo dos possíveis eventos adversos é uma das principais razões, além das dúvidas referentes à eficácia, à segurança e à influência do peso do prematuro ao nascer sobre estas variáveis.<sup>4,5,7</sup> No entanto, instituições como o Programa Nacional de Imunização do Brasil (PNI), as Sociedades de especialidades e a própria Organização Mundial de Saúde (OMS) preconizam que a vacinação do prematuro seja realizada de acordo com a idade cronológica pós natal, não havendo necessidade de correção da idade gestacional ou peso ao nascer para que se possa administrar a vacina. A exceção para esta recomendação acontece, unicamente, para a vacina BCG (deve aguardar que a criança chegue aos 2

quilos) e naqueles prematuros com mãe sabidamente HbsAg negativa que poderão aguardar para receber a vacina hepatite B.<sup>6,7</sup>

Embora as crianças prematuras possam apresentar resposta imunológica menor que as a termo, as vacinas geralmente proporcionam proteção e memória induzida suficientes para que sejam consideradas seguras, toleráveis e imunogênicas, ratificando a uniformização das políticas de vacinação para ambos prematuros e a termo.<sup>7,8</sup>

A incidência de eventos adversos parece ser comparável entre os grupos de recém-nascidos (pré-termo e a termo), sendo a condição clínica do bebê no momento do período da vacinação considerada o principal fator possivelmente associado às manifestações de eventos adversos, principalmente se houver comprometimento cardiopulmonar.<sup>5, 9</sup> Portanto, a idade gestacional e o peso ao nascimento não são consideradas determinantes para a manifestação de eventos adversos, e, por isso, não devem ter papel significativo na decisão de não seguimento das políticas de vacinação dos prematuros.<sup>5,9</sup>

Apesar do conhecimento científico que a vacinação dos prematuros deve ser recomendada normalmente, existem ainda algumas controvérsias quanto a seus eventos adversos. A análise quanto à segurança das vacinas em prematuros é particularmente desafiadora quando em comparação aos a termo. Isso é consequente às condições clínicas por vezes inerentes à prematuridade, as quais podem gerar certa confusão na diferenciação entre evento adverso e estado de saúde.<sup>5, 9</sup> Certas manifestações adversas pós-vacinais podem ser observadas nos prematuros hígidos, como irritabilidade, inapetência temporária, taquipneia, lesões de pele e até apneia, em especial após administração de vacinas específicas, como a DTP de células inteiras.<sup>7, 10, 11, 12</sup>

Estudos que avaliaram a segurança da vacinação em prematuros ainda apresentam certas controvérsias,<sup>7</sup> e isso pode se refletir como um fator responsável pelo atraso da

imunização desse grupo. Outras causas para esse atraso incluem dados limitados, pela relativa insuficiência de literatura científica quanto a esses possíveis eventos em pacientes de extremo baixo peso e prematuros moderados, e a ação cuidadosa por parte dos profissionais de saúde ao indicar o momento da vacinação.<sup>13</sup> Os estudos que fazem o monitoramento ativo das reações adversas nos prematuros não são frequentes e dificultam uma melhor análise destas informações.<sup>14</sup>

O nosso estudo avaliou a ocorrência de eventos adversos relacionados às vacinas BCG, pentavalente, rotavírus, meningocócica C e pneumocócica 10V, comparando-as em frequência e duração entre crianças prematuras e a termo, visando fortalecer políticas públicas e estratégias de imunização.

## **MÉTODOS**

Foi realizado um estudo do tipo corte transversal com dois grupos comparativos de crianças prematuras e a termo, no setor de vacinação do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), localizado na cidade do Recife-PE, Brasil. A coleta de dados ocorreu durante os meses de dezembro de 2019 a março de 2020.

O IMIP é um hospital que atende exclusivamente usuários do sistema único de saúde (SUS), e tem uma taxa de partos prematuros de em média 20%. É considerado um centro de referência no acolhimento deste grupo de recém-nascidos, além de possuir um setor de vacinação que realiza cerca de 100 aplicações diárias entre crianças e adultos, e atende mensalmente cerca de 1180 crianças e 530 adultos e idosos. O setor de vacinas do IMIP dispõe de todas as vacinas preconizadas pelo Ministério da Saúde, de acordo com o calendário básico de vacinação das crianças, adolescentes, adultos e idosos.

O cálculo da amostra foi realizado no programa epi-info e estimando uma frequência de 70% de qualquer evento adverso após a vacinação, com um erro aceitável de 5% e com nível de confiança de 80%. O tamanho de amostra seria de 138 crianças e por segurança incluímos mais 10, totalizando 148. Para cada criança prematura do estudo foi incluída uma criança a termo. A amostra final foi de 74 crianças a termo e 74 prematuras. A proposta inicial seria um desenho de caso-controle, entretanto, devido à pandemia pela COVID-19, onde o setor de imunização foi fortemente atingido, optamos por adaptar para um corte transversal com dois grupos comparativos, reduzindo o nível de confiança para 80% no cálculo amostral.

Foram avaliados os eventos adversos das seguintes vacinas: BCG, rotavírus, pneumocócica conjugada 10V, meningocócica C e pentavalente.

Os critérios de inclusão para o grupo prematuros foram: ter nascido prematuro com idade gestacional de 28 a 36 semanas; ter idade na admissão no estudo de um a oito meses, apresentar a caderneta da criança e o cumprimento do esquema vacinal proposto pelo Programa Nacional de Imunizações do Brasil para as crianças nos primeiros seis meses de vida. Os critérios para o grupo de crianças a termo foram semelhantes, exceto que as crianças precisavam ter nascido com mais de 37 semanas de gestação.

Os critérios de exclusão para os prematuros foram crianças que nasceram prematuras de 28 a 36 semanas e que apresentavam ao nascimento, ou posteriormente, as seguintes morbidades: cardiopatias congênitas, pneumopatia crônica, inclusive broncodisplasia pulmonar, hemoglobinopatia, imunodeficiência, qualquer outra malformação congênita, crianças que faziam uso contínuo de corticoide oral ou qualquer outra droga imunossupressora.

Para o grupo das crianças a termo foram excluídas as crianças que nasceram a termo (acima de 37 semanas) que tenham as seguintes morbidades: cardiopatias congênitas, pneumopatia crônica, hemoglobinopatia, imunodeficiência, qualquer outra malformação congênita, crianças que faziam uso contínuo de corticoide oral ou qualquer outra droga imunossupressora.

Diariamente, os pesquisadores identificaram as crianças com os critérios de inclusão que chegavam para orientação vacinal na sala de vacinação do IMIP. Os familiares abordados eram esclarecidos sobre o que se tratava a pesquisa e eram convidados a responder perguntas direcionadas aos eventos adversos referentes às vacinas tomadas pelo bebê em questão. Todos os responsáveis das crianças que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após a necessária leitura e concordância com os termos do estudo.

Os dados foram organizados em planilha Excel® 2010 (Microsoft® Windows) e submetidos à verificação de consistência. Foram realizadas análises descritivas das variáveis do estudo. Os resultados estão apresentados em forma de tabelas com suas respectivas frequências absolutas e relativas.

Para análise bivariada das variáveis categóricas e comparativa dos grupos de crianças prematuras e as nascidas a termo, utilizamos o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher com nível de 95% de confiança. O programa utilizado foi o software Statistical Package for Social Sciences, versão 13.0, sendo aceito como diferença estatisticamente significativa quando o  $p < 0,05$ .

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e teve início somente após sua aprovação, sob CAAE: 26472219.3.0000.5201.



## RESULTADOS

A amostra foi de 148 lactentes, sendo 74 prematuros e 74 a termo. A Tabela 1 demonstra as variáveis sociodemográficas, maternas e biológicas das crianças. Destacamos que 57,1% das famílias de crianças prematuras possuíam renda total de até 1 salário mínimo, enquanto que, dentre os termos, esta renda equivalia a 52,5%. Em relação às características maternas, a faixa etária das mães no momento da coleta foi, predominantemente, de 20 a 35 anos, tanto no grupo dos a termo quanto dos prematuros, sendo representados por 73,5% e 59,7%, respectivamente. Não houve diferença significativa entre as mães de ambos os grupos no que tange à escolaridade das mesmas, demonstrando-se que a maioria tinha até o ensino médio completo, sendo 43,9% do grupo prematuro e 46,2% do grupo a termo.

A tabela 2 demonstra a relação dos eventos adversos à vacina BCG. Observou-se semelhança nos eventos adversos da BCG nos dois grupos.

Na tabela 3 estão descritas as distribuições dos eventos adversos locais e sistêmicos relacionados às vacinas pentavalente e a pneumocócica conjugada 10V. Destacamos que algumas crianças receberam estas vacinas em dias separados, mas não realizamos esta diferenciação na nossa análise. No entanto, quando aplicadas conjuntamente, os responsáveis tendiam a associar mais os eventos adversos à pentavalente, por sua conhecida maior reatogenicidade. Em relação à pentavalente, a ocorrência de edema local foi presente em 53,4% dos prematuros, enquanto que nos a termo foi de 50% ( $p=0,678$ ). Ressaltamos que, nos eventos sistêmicos, a febre maior que 38°C apresentou relação significativa ( $p<0,05$ ), com o achado que 50,7% dos prematuros apresentaram este evento, comparado a 32,4% dos a termo. Em relação ao choro contínuo

ou persistente por mais de três horas, também foi observado relação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), onde 31,5% dos prematuros relataram presença deste evento adverso.

Em relação à vacina pneumocócica 10V, 49,3% dos prematuros apresentaram eventos locais à mesma ( $p = 0,216$ ). Em relação aos eventos adversos sistêmicos, observamos que febre e irritabilidade foram mais frequentes nos prematuros e com diferenças estatisticamente significativa para os dois eventos ( $p < 0,05$ ).

Na tabela 4, vemos a distribuição dos eventos adversos locais e sistêmicos das vacinas rotavírus e meningocócica C de crianças nascidas a termo e com prematuridade. Não foram observadas diferenças significativas em relação a vacina meningocócica C nos dois grupos. Em relação à vacina rotavírus, a prevalência de diarreia sem sangue ocorreu em 23% dos prematuros, e em apenas 9,5% dos termos ( $p < 0,05$ ).

## **DISCUSSÃO**

A redução da ocorrência de prematuridade global é um desafio frente à baixa qualidade de alguns pré-natais, às condições socioeconômicas da população e à evolução das técnicas de fertilização in vitro, com conseqüente aumento da multigeneralidade.<sup>15</sup>

<sup>16</sup> Esta população apresenta vários riscos de doenças infecciosas e, dentre estas, as que são evitáveis por vacinas.<sup>4,5</sup>

O atraso vacinal nestas crianças é frequente, e um dos motivos é o receio de eventos adversos, contribuindo para que a cobertura vacinal seja menor neste grupo.<sup>5</sup> O nosso estudo avaliou a ocorrência de eventos adversos de algumas vacinas incluídas no

calendário proposto pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) no primeiro ano de vida e comparou sua ocorrência com um grupo de crianças a termo.

A análise socioeconômica dos dois grupos foi descrita na tabela 1, sendo possível afirmar que não observamos associação destas variáveis com uma maior incidência de eventos adversos pós-vacina. É importante ressaltar que grande parte da população assistida pelo IMIP é de baixo nível socioeconômico, não apresentando diferença significativa entre os grupos analisados, o que se traduz pela homogeneidade da população estudada em relação às variáveis socioeconômicas. No entanto, é sabido que fatores como baixa escolaridade e idade materna à gestação nos dois extremos são considerados fatores de risco para a prematuridade, sendo plausível que exista uma relação indireta de variáveis socioeconômicas com prematuridade e, indiretamente, com o aumento dos eventos adversos.<sup>15</sup> No que diz respeito à idade materna, a maioria das mães do estudo tinha entre 20 e 35 anos no momento da coleta. Foi observada baixa frequência de idade materna nos dois extremos, mesmo no grupo de prematuros, onde a literatura ressalta que o risco de prematuridade aumenta em mães com menos de 20 anos ou mais de 40 anos.<sup>15</sup> Em relação à escolaridade materna, a maior parte das genitoras afirmaram ter ensino médio completo, em ambos os grupos e de forma semelhante, não sendo possível aferir associação.

A vacina BCG é administrada nos primeiros dias de vida, sendo considerada segura e seus eventos são bem estudados e de baixa incidência.<sup>17, 18, 19</sup>. De fato a literatura relata que a ocorrência de eventos adversos pela BCG está mais relacionada a falhas técnicas à sua administração do que o estado imunológico do recém-nascido (RN) ou outras características.<sup>18, 19</sup> A formação de úlcera maior que 1 cm, acomete 0,4 a cada 1.000

crianças vacinadas, e surge nos primeiros 6 meses subsequentes à vacinação.<sup>18, 20, 21</sup> Na nossa amostra, observamos um percentual maior que o esperado para este evento, sendo verificado em cerca de 9,5% de ambos os grupos. Este achado precisa ser melhor avaliado em futuros estudos.

Por outro lado, a adenopatia regional, seja ela axilar, clavicular ou intercostal, é considerada frequente pelo Ministério da Saúde, acometendo por volta de 10% dos vacinados.<sup>22</sup> No entanto, não foi relatada por nenhum entrevistado neste estudo. A ausência deste achado pode ter acontecido por falta de conhecimento dos pais para sua identificação efetiva, uma vez que a identificação de gânglios requer, geralmente, análise por exame físico, e nosso estudo apenas perguntou aos responsáveis sua aparição. A formação de abscesso local, seja este quente- decorrente de uma contaminação do material durante aplicação da vacina-, ou frio- gerado por uma aplicação mais profunda do que o adequado-, é um dos eventos adversos locais mais frequentes,<sup>19, 21</sup> o que corrobora com os achados desta pesquisa, na qual cerca de 20% de cada grupo relatou tal evento, embora sem significância estatística entre eles. O tempo de aparecimento de eventos adversos locais da BCG foi, predominantemente, de até 15 dias após a vacinação, tendo sido em 75% nos a termo e 50% nos prematuros.

Em relação à vacina Pentavalente (DTP de células inteiras, Haemophilus influenzae tipo b, Hepatite B), administrada aos 2, 4 e 6 meses de idade, é bem documentado que pode apresentar eventos adversos geralmente nas primeiras 48h a 72h após aplicação da vacina.<sup>21, 23</sup> A DTP de células inteiras, devido ao componente pertússis, é tida como o fator causal para a ocorrência dos eventos adversos apneia e convulsão.<sup>21</sup>

Seus outros componentes, sendo Hib e Hepatite B, não são associados a eventos sistêmicos ou locais de grande relevância.<sup>21,23</sup>

Salientamos que ambos os grupos (prematuros e a termo) participantes deste estudo receberam a DTP de células inteiras, apesar da recomendação do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para que haja substituição da DTP pela DTPacelular para RNs prematuros extremos (menos de 1.000g ou 31 semanas), uma vez que a segunda é menos reatogênica.<sup>24</sup> Os prematuros analisados neste estudo que poderiam se enquadrar nos critérios do CRIE não realizaram a DTPa por alguns motivos, como a falta da DTPa combinada com a Hib no serviço de vacinação do IMIP e pela dificuldade dos familiares de ir ao CRIE aplicar esta vacina. Desta forma, estas crianças terminaram por utilizar a DTP clássica.

Verificamos que a presença dos tradicionais eventos sistêmicos da pentavalente, sendo estes febre maior que 38°C, irritabilidade, apneia e choro contínuo ou persistente por mais três horas, foi significativamente mais prevalente no grupo dos prematuros, com destaque para o evento febre ( $p < 0,05$ ). É importante considerar também que a febre pode ter sido subestimada, uma vez que muitos dos responsáveis pelas crianças relataram ter feito uso de antitérmicos profiláticos, apesar deste ser recomendado apenas nos casos de febre alta ou com histórico de convulsão febril após doses anteriores.<sup>21</sup> Ressalta-se, ainda, que o choro contínuo ou persistente por mais de três horas foi estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ), evento este conhecido como possível de ocorrer devido a administração de DTPa ou DTP, sendo mais prevalente na segunda.<sup>26</sup> Convulsão não foi relatada por nenhum RN, assim como Síndrome Hipotônico Hiporresponsiva, o que já

era esperado, uma vez que são consideradas de rara incidência.<sup>25</sup> Já em eventos locais, como calor, não foram observadas diferenças na incidência entre os grupos.

Em relação ao tempo de manifestações dos eventos adversos locais na pentavalente, em média 90% dos prematuros e dos a termo apresentaram o evento em até 3 dias após aplicação da vacina. Um possível viés de análise que pode ter acontecido no nosso estudo foi que, embora tivéssemos identificado que algumas crianças aplicaram as vacinas pentavalente e pneumocócica conjugada 10V em dias separados, outras tiveram a aplicação destas no mesmo momento. Uma vez que não fizemos esta análise em separado, não é possível especificar quais eventos adversos são decorrentes de cada uma das vacinas, isoladamente. Além disso, por vezes os familiares já tinham conhecimento da maior reatogenicidade da vacina pentavalente, o que pode ter influenciado nos achados.

A vacina pneumocócica conjugada 10-Valente (VPC10) foi incluída no calendário do PNI desde 2010, e preconiza que as duas primeiras doses sejam feitas no 2º e 4º mês de idade.<sup>21, 26</sup> A ocorrência total de eventos adversos locais não foi diferente nos dois grupos, semelhante ao encontrado na literatura.<sup>27</sup>

Nos eventos sistêmicos relacionados à VPC10, foram encontradas significâncias estatísticas, tendendo a uma maior frequência nos prematuros, nos eventos febre e irritabilidade, ambos com  $p < 0,05$ . A irritabilidade geralmente é descrita na literatura como o sintoma mais comum à VPC10, mas assim como a febre, é considerada leve e de curta duração.<sup>21, 27, 28</sup> Apesar do achado deste estudo ter apontado que existe uma diferença significativa entre manifestação de eventos adversos pós vacinação entre

prematturos e a termo, encontramos poucos estudos comparando a frequência de eventos adversos à VPC10 nos grupos em questão, não podendo ser considerado um número suficiente para assegurar um maior delineamento quanto à existência ou não de diferenças absolutas da prevalência desses eventos.

Referente à vacina Rotavírus, os principais eventos sistêmicos apresentados foram febre e irritabilidade, os quais já são documentados na literatura como os mais prevalentes.<sup>29</sup> Estes eventos supracitados, juntamente a diarreia com sangue e vômitos, apresentaram frequência semelhante entre prematturos e a termo, com a maioria das crianças manifestando-os em até 3 dias após a vacinação.

Por sua vez, o aparecimento de episódios de diarreia sem sangue teve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos, com maior frequência nos prematturos. Apesar da diarreia sem sangue ser bem documentada quanto à prevalência em geral, ainda se fazem necessários mais estudos que comparem sua incidência entre prematturos e a termo, uma vez que é preciso um maior esclarecimento sobre o assunto.<sup>30</sup>

A predominância desses eventos adversos e o tempo de manifestação encontrado estão dentro do esperado, pois, segundo a literatura, seu aparecimento tem pico durante os primeiros 7 dias depois da administração da vacina.<sup>30, 31</sup>

Em relação à vacina Meningocócica C não há consenso definido sobre se há maior prevalência dos eventos adversos gerados em crianças nascidas a termo ou prematturas.<sup>32,33</sup> No entanto, os eventos locais parecem ter uma maior tendência de aparecimento nos a termo, enquanto que os sistêmicos são mais presentes nos prematturos,

podendo ser explicado pelas condições clínicas inerentes à prematuridade.<sup>32, 33</sup> Isto foi visto também pelo presente estudo, no qual a irritabilidade foi ligeiramente mais prevalente em prematuros do que em a termo, e o calor local foi marginalmente mais prevalente nos a termo em relação aos prematuros. Porém nenhum destes achados tiveram significância estatística. Ainda, observou-se que o tempo de aparecimento de eventos adversos locais e sistêmicos referentes à vacina Meningocócica C foi significativamente mais prevalente nas primeiras 72h após a aplicação da vacina, o que também está de acordo com a maioria dos estudos.<sup>21, 34</sup>

## **CONCLUSÃO**

Concluimos que os eventos adversos das vacinas administradas no primeiro ano de vida são relativamente frequentes, e que houve uma certa associação com a prematuridade, especialmente em relação às vacinas pentavalente, pneumocócica conjugada 10-Valente e a presença de diarreia sem sangue associada à vacina rotavírus. Salientamos, entretanto, que a maioria desses eventos foram considerados leves e de resolução espontânea. Desta forma, ressaltamos que, diante do declínio da cobertura vacinal nos últimos anos, é preciso reforçar as políticas públicas voltadas à imunização, a fim de garantir vacinação e segurança a todos, em especial aos grupos de maior vulnerabilidade, como é o caso dos prematuros.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Silva Junior Jarbas Barbosa da. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da Saúde Pública brasileira. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2013 Mar [citado 2020 Out 11] ; 22( 1 ): 7-8. Disponível em:



[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742013000100001&lng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100001&lng=pt). <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000100001>.

2. Revista Radis aborda queda da cobertura vacinal no Brasil. Revista Radis [Internet]. 2018 Dec 15 [cited 2020 Oct 3]:3. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/revista-radis-aborda-queda-da-cobertura-vacinal-no-brasil>.

3. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. Science Direct [Internet]. 2018 Oct 08 [cited 2020 Sep 9]; DOI <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.005>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1830029X>.

4. Seminars in immunopathology. Vaccine responses in newborns [Internet]. Springer: [publisher unknown]; 09/11/2017 [cited 2020 Oct 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711983/>.

5. Vaccinations in Infants Born Preterm: An Update [Internet]. Current Pediatric Reviews: Bentham Science Publishers. 25/08/2019-16/12/2019 [cited 2020 Oct 6]. DOI 10.2174/1573396316666200116094459. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951184/>.

6. Vaccination timeliness and associated factors among preterm infants at a tertiary hospital in Uganda. Plos One [Internet]. 2019 Sep 06 [cited 2020 Oct 3]; DOI 10.1371/journal.pone.0221902. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0221902>.

7. Immunization of preterm infants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet]. 2015 Aug 20 [cited 2020 Oct 3]; DOI 10.1080/21645515.2015.1074358. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685684/>.
8. A successful preterm vaccination program in a neonatal unit in a developing country. *Heliyon* [Internet]. 2019 Nov 13 [cited 2020 Oct 3]; DOI 10.1016/j.heliyon.2019.e02857. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6895665//>.
9. [Vaccination rate of premature infants at 6 and 24 months of age: a pilot study]. Elsevier Masson [Internet]. 2009 Oct 24 [cited 2020 Oct 3]; DOI 10.1016/j.arcped.2009.09.009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854629/>.
10. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2001 Dec 24 [cited 2020 Oct 3]; DOI <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00118.x>. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1398-9995.2000.00118.x>.
11. Rotavirus vaccination in preterm infants: a neonatal guidance chart to aid timely immunisation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* [Internet]. 2015 Apr 10 [cited 2020 Oct 3]; DOI 10.1136/archdischild-2015-308381. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Rotavirus-vaccination-in-preterm-infants:-a-chart-Kilich-Anthony/47ecc397588c9c7cf066d483eaebb132d23a6659>.
12. Jmaa WB, Hernández AI, Sutherland MR et al. Cardio-respiratory Events and Inflammatory Response After Primary Immunization in Preterm Infants < 32 Weeks Gestacional Age: A Randomized Controlled Study. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:988-944. Disponível em: " <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654562>.

13. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet]. 2015 Oct 02 [cited 2020 Oct 3]; DOI 10.1080/21645515.2015.1074361. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431252/>.
14. Safety and Immunogenicity of Early Bacillus Calmette-Guérin Vaccination in Infants Who Are Preterm and/or Have Low Birth Weights A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics* [Internet]. 2018 Nov 26 [cited 2020 Oct 3]; DOI 10.1001/jamapediatrics.2018.4038. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476973/>.
- 15 - Hidalgo-Lopezosa P, Jiménez-Ruz A, Carmona-Torres JM, Hidalgo-Maestre M, Rodríguez-Borrego MA, López-Soto PJ. Sociodemographic factors associated with preterm birth and low birth weight: A cross-sectional study. *Women Birth*. 2019;32(6):e538-e543. doi:10.1016/j.wombi.2019.03.014
- 16- Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. Risk of prematurity and infant morbidity and mortality by maternal fertility status and plurality. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(1):121-138. doi:10.1007/s10815-018-1333-z
- 17- Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2013;17(37):1-vi. doi:10.3310/hta17370.
- 18- Moreira TNF. Evento adverso à BCG: suas características e a evolução clínica com o tratamento proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil [Dissertação de mestrado]. [place unknown]: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 2013.
- 19- Fonseca Lima EJ. Rotinas em imunização. 3<sup>th</sup> ed. Recife, PE: Vaccine; 2020.

20- Bricks Lucia F.. Vacina BCG: via percutânea ou intradérmica?. J. Pediatr. (Rio J.) [Internet]. 2004 Apr [cited 2020 Oct 03] ; 80( 2 ): 93-98. Available from:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572004000200004&lng=en)

[75572004000200004&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572004000200004&lng=en). <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000200004>.

21- Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis,. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação [Internet]. 3<sup>th</sup> ed. Recife, PE: [publisher unknown]; 2014 [cited 2020 Sep 16].

Available

from:

[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_epidemiologica\\_eventos\\_adversos\\_pos\\_vacinacao.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf).

22 - Vacina BCG [Internet]. Sociedade Brasileira de Imunização; 2020 Aug 17. Vacina BCG; [cited 2020 Sep 16]; Available from: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-bcg>.

23 – Vacina Pentavalente [Internet]. Sociedade Brasileira de Imunização; 2020 Aug 31.

Vacina Pentavalente; [cited 2020 Sep 16]; Available from:

<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-pentavalente>.

24 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 5a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.

25 – Vacina tríplice bacteriana de células inteiras – DTPw [Internet]. Sociedade Brasileira de Imunização; 2020 Aug 31. Vacina tríplice bacteriana de células inteiras ; [cited 2020 Sep 16]; Available from: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-triplice-bacteriana-de-celulas-inteiras-dtpw>.

26 – Vacinação em pretermos [Internet]. Sociedade Brasileira de Pediatria: Guia Prático de Atualização; 2018 Jul 08 [cited 2020 Sep 23]. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/20947d-GPA\\_-\\_Vacinacao\\_em\\_pretermos-ok.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20947d-GPA_-_Vacinacao_em_pretermos-ok.pdf).

27 – Vacinas pneumocócicas conjugadas [Internet]. Sociedade Brasileira de Imunização; 2020 Set 04. Vacinas pneumocócicas conjugadas; [cited 2020 Sep 16]; Available from: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacinas-pneumococicas-conjugadas#:~:text=VPC13%20%E2%80%93%20Em%20mais%20de%2010,acima%20de%2039%C2%B0C>.

28 – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907170/> López-Sanguos C, Rivero Calle I, Rodriguez Tenreiro C, Raguindin PF, Martínón-Torres F. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in preterm infants. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(4):253-259. doi:10.1080/14740338.2019.1597849.

29 – CEDIPI. Nota Vacina Rotavírus (SBP – SBIm – ASBAI): Equipe CEDIPI [Internet]. <https://www.cedipi.com.br/2017/04/nota-vacina-rotavirus-sbp-sbim-asbai-2/#:~:text=Os%20eventos%20adversos%20mais%20comuns,no%20calendário%20vacinal%20da%20criança>; 2017 Apr 13 [cited 2020 Sep 28]. Available from:

<https://www.cedipi.com.br/2017/04/nota-vacina-rotavirus-sbp-sbim-asbai-2/#:~:text=Os%20eventos%20adversos%20mais%20comuns,no%20calendário%20vacinal%20da%20criança.>

30 – Kfoury RA., Cunha J, et al. Vacina rotavírus: segurança e alergia alimentar: – Posicionamento das Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunologia (ASBAI), Imunizações (SBIIm) e Pediatria (SBP). Asma, alergia e imunologia [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 23]; Available from:

" [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2017/05/aaai\\_vol\\_1\\_n\\_1\\_a6-003.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/05/aaai_vol_1_n_1_a6-003.pdf).

31- Phua KB, Quak SH, Lee BW, et al. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis.* 2005;192(suppl 1):S6–S16.

32 – Esposito, S., Corbellini, B., Bosis, S., Pugni, L., Tremolati, E., Tagliabue, C., ... Principi, N. (2007). Immunogenicity, safety and tolerability of meningococcal C CRM197 conjugate vaccine administered 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine*, 25(26), 4889–4894. doi:10.1016/j.vaccine.2007.04.018.

33 – Omeñaca, F., Vázquez, L., Garcia-Corbeira, P., Mesaros, N., Hanssens, L., Dolhain, J., Knuf, M. (2018). Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus- Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Vaccine*, 36(7), 986–996. doi:10.1016/j.vaccine.2018.01.00.

34 – Vacinas Meningococica C conjugada [Internet]. Sociedade Brasileira de Imunização; 2020 Set 21. Vacinas Meningococica C conjugada; [cited 2020 Sep 30];

Available from:

" <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-meningococica-c-conjugada>.

**Tabela 1 – VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS E CLÍNICAS  
RELACIONADAS A CRIANÇAS PREMATURAS E A TERMO. RECIFE-PE,  
2019-2020**

	<b>Prematuro</b>	<b>Termo</b>	<b>p-valor</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Peso ao nascer</b>			< 0,001
< 1000g	13(17,6)	0(0)	
1000g a 1499g	33(44,6)	0(0)	
1500g a 2499g	19(25,7)	7(9,4)	
2.500g a 2.999g	5(6,8)	14(20,3)	
3.000g a 3.999g	4(5,4)	43(62,3)	
> 4.000g	0(0)	5(7,2)	
<b>Sexo</b>			0,410
Masculino	32(43,2)	37(50,0)	
Feminino	42(56,8)	37(50,0)	
<b>Raça</b>			0,784
Branca	33(48,5)	25(42,4)	
Negra	8(11,8)	8(13,6)	
Parda/indígena/amarela	27(39,7)	26(44,1)	
<b>Estado nutricional atual</b>			0,070
Baixo IMC para a idade	13(24,5)	9(16,1)	
IMC adequado ou eutrófico	31(58,5)	25(44,6)	
Sobrepeso	3(5,7)	10(17,9)	
Obesidade	6(11,3)	12(21,4)	
<b>Idade atual em meses</b>			0,114 <sup>F</sup>
2 a ≤ 3 meses	0(0)	1(1,4)	
> 3 a ≤ 4 meses	0(0)	5(6,8)	
> 4 a ≤ 5 meses	7(9,5)	9(12,2)	
> 5 a ≤ 6 meses	21(28,4)	21(28,4)	
> 6 a ≤ 9 meses	46(62,2)	38(51,4)	
<b>Idade Materna</b>			0,025
< 20 anos	10(13,9)	12(17,6)	
20 a 35 anos	43(59,7)	50(73,5)	
> 35 anos	19(26,4)	6(8,8)	
<b>Escolaridade materna</b>			0,810 <sup>F</sup>
Fundamental – incompleto	9(13,6)	9(13,8)	
Fundamental – completo	4(6,1)	5(7,7)	
Médio – incompleto	11(16,7)	8(12,3)	
Médio – completo	29(43,9)	30(46,2)	
Superior – incompleto	5(7,6)	2(3,1)	
Superior – completo	8(12,1)	11(16,9)	
<b>Renda familiar</b>			0,732
Até 1 salário mínimo	36(57,1)	32(52,5)	



Dois salários mínimos	17(27,0)	16(26,2)
Três ou mais salários mínimos	10(15,9)	13(21,3)

T: teste exato de Fisher

**Quantidade de questionários sem informação (SI) no grupo a termo:** 05 em estado nutricional ao nascer; 15 em raça; 06 em idade materna atual; 09 em escolaridade materna; 13 em renda familiar; 18 em estado nutricional atual; **no grupo prematuro, houve dados SI:** 06 em raça; 02 em idade materna atual; 08 em escolaridade materna; 11 em renda familiar; 21 em estado nutricional atual.

**Tabela 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS LOCAIS E SISTÊMICOS DAS VACINAS BCG DE CRIANÇAS PREMATURAS E A TERMO. RECIFE-PE, 2019-2020**

Variáveis	Grupos		<i>p-valor</i>
	Prematuro	Termo	
	Apresentou eventos n (%)	Apresentou eventos n (%)	
<b>BCG</b>			
• Evento local			
<b>Úlcera &gt;1cm</b>			
Sim	7(9,5)	7(9,5)	1,000
Não	67(90,5)	67(90,5)	
<b>Abscesso</b>			
Sim	17(23,0)	14(18,9)	0,545
Não	57(77,0)	60(81,1)	

T: teste exato de Fisher. \*Não houve paciente sem informação.

**Tabela 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS LOCAIS E SISTÊMICOS DAS VACINAS PENTAVALENTE E PNEUMOCÓCICA 10V DE CRIANÇAS PREMATURAS E A TERMO. RECIFE-PE, 2019-2020**

Variáveis	Grupos		<i>p-valor</i>
	Prematuro	Termo	
	Apresentou eventos n (%)	Apresentou eventos n (%)	
<b>Pentavalente</b>			
• Evento local			
<b>Edema</b>			
sim	39(53,4)	37(50,0)	0,678
não	34(46,6)	37(50,0)	
<b>Vermelhidão</b>			
sim	37(50,7)	39(52,7)	0,807
não	36(49,3)	35(47,3)	
<b>Calor</b>			

sim	40(54,8)	40(54,1)	0,928
não	33(45,2)	34(45,9)	
<b>Abscesso</b>			
sim	1(1,4)	2(2,7)	1,000 <sup>F</sup>
não	72(98,6)	72(97,3)	
• Evento sistêmico			
<b>Febre &gt; 38°C</b>			
sim	37(50,7)	24(32,4)	0,025
não	36(49,3)	50(67,6)	
<b>Irritabilidade</b>			
sim	43(58,9)	42(56,8)	0,792
não	30(41,1)	32(43,2)	
<b>Apneia</b>			
sim	11(15,3)	6(8,1)	0,177
não	61(84,7)	68(91,9)	
<b>Choro contínuo ou persistente por mais de três horas</b>			
sim	23(31,5)	9(12,2)	0,004
não	50(68,5)	65(87,8)	
<b>Pneumocócica 10V</b>			
• Evento local			
<b>Edema</b>			
sim	21(28,8)	17(23,0)	0,422
não	52(71,2)	57(77,0)	
<b>Vermelhidão</b>			
sim	23(31,5)	26(35,1)	0,641
não	50(68,5)	48(64,9)	
<b>Abscesso</b>			
sim	6(8,2)	4(5,4)	0,533 <sup>F</sup>
não	67(91,8)	70(94,6)	
• Evento sistêmico			
<b>Febre</b>			
sim	41(55,4)	27(36,5)	0,021
não	33(44,6)	47(63,5)	
<b>Irritabilidade</b>			
sim	35(47,3)	23(31,1)	0,043
não	39(52,7)	51(68,9)	

T: teste exato de Fisher.

**Pentavalente - Quantidade de questionários sem informação (SI) no grupo prematuro:** 01 questionário (1,4%) nos seguintes eventos adversos: qualquer evento adverso, edema, vermelhidão, calor local, abscesso, febre > 38°C, irritabilidade, choro contínuo ou persistente por mais de 3 horas; 02 questionários (2,7%) da amostra de apneia. \*Não houve dados sem informações nos questionários do grupo a termo em relação a pentavalente.

**Pneumocócica 10V - Quantidade de questionários sem informação (SI) no grupo prematuro:** 01 questionário (1,4%) nos seguintes eventos adversos: qualquer evento adverso local, edema, abscesso, calor, vermelhidão. \*Não houve dados sem informações nos questionários do grupo a termo em relação a pneumocócica 10V.

**Tabela 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS LOCAIS E SISTÊMICOS DAS VACINAS ROTAVÍRUS E MENINGOCÓCICA C DE CRIANÇAS PREMATURAS E A TERMO. RECIFE-PE, 2019-2020**

Variáveis	Grupos		p-valor
	Prematuro	Termo	
	Apresentou eventos n (%)	Apresentou eventos n (%)	
<b>Rotavírus</b>			
<b>Febre</b>			
sim	42(56,8)	33(44,6)	0,139
não	32(43,2)	41(55,4)	
<b>Irritabilidade</b>			
34(45,9)	36(48,6)	34(45,9)	0,742
40(54,1)	38(51,4)	40(54,1)	
<b>Diarreia sem sangue</b>			
sim	17(23,0)	7(9,5)	0,026
não	57(77,0)	67(90,5)	
<b>Diarreia com sangue</b>			
sim	3(4,1)	8(10,8)	0,117
não	71(95,9)	66(89,2)	
<b>Vômito</b>			
sim	15(20,3)	8(10,8)	0,112
não	59(79,7)	66(89,2)	
<b>Meningocócica C</b>			
• Evento local			
<b>Edema</b>			
Sim	9(12,7)	9(12,2)	0,925
Não	62(87,3)	65(87,8)	
<b>Calor</b>			
Sim	9(12,7)	14(18,9)	0,304
Não	62(87,3)	60(81,1)	
<b>Abscesso</b>			
Sim	3(4,2)	3(4,1)	1,000 <sup>F</sup>
Não	68(95,8)	71(95,9)	
• Evento sistêmico			
<b>Febre</b>			
Sim	10(14,1)	15(20,3)	0,324
Não	61(85,9)	59(79,7)	
<b>Irritabilidade</b>			
Sim	16(22,5)	15(20,3)	0,739
Não	55(77,5)	59(79,7)	

T: teste exato de Fisher.

**Meningocócica C - Quantidade de questionários sem informação (SI) no grupo prematuro:** 03 questionários (4%) nos seguintes eventos adversos: edema, calor, abscesso, febre, irritabilidade. \*Não houve dados sem informações nos

---

questionários dos a termo em relação a meningocócica C. \*Não houve dados sem informações de qualquer grupo na vacina do rotavírus.