

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

THAYS CRISTINA PEREIRA BARBOSA

**DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS
SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO
DE COVID-19 NO ESTADO DE MINAS GERAIS**

**Divinópolis
2024**

THAYS CRISTINA PEREIRA BARBOSA

**DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS
SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO
DE COVID-19 NO ESTADO DE MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem – Mestrado Acadêmico - da Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ), como requisito para a obtenção do título de Mestra em Ciências.

Área de Concentração: Enfermagem

Linha de Pesquisa: Gestão e Avaliação em Serviços de Saúde e Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Eliete Albano de Azevedo Guimarães

Co-orientador: Dr. Luiz Henrique Arroyo

Divinópolis

2024

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura _____ Data: ____/____/____

Ficha catalográfica elaborada pela Divisão de Biblioteca (DIBIB) e Núcleo de Tecnologia da Informação (NTINF) da UFSJ, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a):

B238d BARBOSA, THAYS CRISTINA PEREIRA .
DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS
SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO DE
COVID-19 NO ESTADO DE MINAS GERAIS / THAYS CRISTINA
PEREIRA BARBOSA ; orientadora Eliete Albano de
Azevedo Guimarães; coorientador Luiz Henrique
Arroyo. -- Divinópolis, 2024.
104 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em
Enfermagem) -- Universidade Federal de São João del
Rei, 2024.

1. Vacinas. 2. Eventos Adversos. 3. Covid-19. 4.
Vigilância. 5. Análise espacial. I. Guimarães,
Eliete Albano de Azevedo, orient. II. Arroyo, Luiz
Henrique , co-orient. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI – UFSJ
INSTITUÍDA PELA LEI Nº 10.425, DE 19/04/2002 – D.O.U. DE 22/04/2002
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

DISCENTE: Thays Cristina Pereira Barbosa

NÍVEL: Mestrado

DATA DA DEFESA: 02/02/2024

HORÁRIO DE INÍCIO: 09h

LOCAL: videoconferência

MEMBROS DA BANCA

NOME COMPLETO	CPF	FUNÇÃO	TÍTULO	INSTITUIÇÃO DE ORIGEM
Eliete Albano de Azevedo Guimarães	476.424.676-72	Presidente	Doutora	UFSJ
Ricardo Alexandre Arcêncio	216.262.118-50	Titular	Doutor	USP
Valéria Conceição de Oliveira	649.456.696-00	Titular	Doutora	UFSJ
Luiz Henrique Arroyo	368.306.308-43	Titular	Doutor	MS

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Distribuição espacial das notificações de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização de covid-19 no estado de Minas Gerais"

Em sessão pública, após apresentação da dissertação durante 34 minutos, a mestranda foi arguida oralmente pelos membros da banca durante o período de 01h e 16 minutos, tendo a banca chegado ao seguinte resultado:

☒ (X) Aprovação.

☐ () Reprovação.

Para constar, foi lavrada a presente ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da banca examinadora.

Divinópolis, 02 de fevereiro de 2024.

Dra. Eliete Albano de Azevedo Guimarães
Dr. Ricardo Alexandre Arcêncio
Dra. Valéria Conceição de Oliveira
Dr. Luiz Henrique Arroyo

Obs.: A aluna deverá encaminhar à coordenação do curso, no prazo máximo de 30 dias, a cópia definitiva da dissertação.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Rosilene e Nelson, ao meu marido Rafael Luiz e minha filha, Maria Luiza.

É com imensa gratidão e alegria no coração que dedico este momento singular a vocês, pilares inabaláveis de toda minha trajetória acadêmica e pessoal. A conclusão deste mestrado não seria possível sem o apoio incondicional que sempre me ofereceram.

A vocês, meus queridos pais, agradeço por serem fontes incansáveis de amor, estímulo e sabedoria. Suas palavras de encorajamento foram faróis em momentos de desafio, e seu apoio emocional foram alicerces fundamentais para minha jornada acadêmica.

Ao meu amado marido, meu companheiro de todas as horas, agradeço por sua paciência, compreensão e por ser o meu porto seguro. Seu apoio constante, seja nos momentos de vitórias ou nas adversidades, fortaleceu minha determinação em alcançar este objetivo.

A minha amada filha, minha pequena. Sua presença trouxe significado e motivação para cada desafio enfrentado.

Este mestrado é um reflexo não apenas do meu esforço, mas também da dedicação e apoio que recebi de cada um de vocês. Esta conquista é nossa, uma celebração da união, do amor e da cumplicidade que compartilhamos ao longo desta jornada.

Dedico-lhes !

AGRADECIMENTOS

Agradeço de coração a todas as fontes de inspiração e apoio que tornaram possível a realização deste mestrado.

Primeiramente, agradeço a Deus por guiar meus passos e me conceder força e sabedoria durante toda essa jornada acadêmica.

À minha mãe, Rosilene, expresso minha profunda gratidão. Seu amor, incentivo e sacrifícios foram a luz que iluminou meu caminho até aqui. Cada conquista é também a realização de sonhos que compartilhamos.

Ao meu pai, Nelson, um superpai, que me acolheu e me deu abrigo durante todo o tempo do mestrado. Sempre me incentivando e se fazendo presente. Essa conquista também é sua.

Ao meu amado marido, Rafael, minha rocha e fonte constante de apoio. Sua compreensão, paciência e amor foram essenciais para superar desafios e celebrar vitórias ao longo dessa jornada. Compartilhar este triunfo contigo torna a conquista ainda mais especial.

À minha filha, Maria Luiza, sua presença trouxe uma nova dimensão de significado a esta jornada. Cada madrugada estudando, cada desafio superado, foi motivado pelo desejo de oferecer a você um exemplo de dedicação, persistência e amor pelo conhecimento. Este momento de conclusão do meu mestrado é ainda mais especial por ter você ao meu lado, mesmo que ainda tão pequenina, com apenas 7 meses de vida.

À minha orientadora, Dra. Eliete Albano de Azevedo Guimarães, agradeço por sua compreensão empática, que transcendeu o âmbito acadêmico e abraçou a totalidade da minha jornada. Sua sensibilidade diante das circunstâncias pessoais demonstrou uma compaixão única, tornando este processo não apenas educacional, mas também profundamente humano. Sua ajuda e conselhos foram bússolas valiosas que guiaram meu caminho, permitindo-me enfrentar os desafios com coragem e determinação. A gestação trouxe desafios adicionais, e sua paciência e apoio foram cruciais para superar cada obstáculo. Este mestrado não seria o que é sem sua orientação dedicada. Cada discussão, correção e encorajamento foram ingredientes essenciais para o sucesso deste trabalho. É com imensa gratidão que expresso meus mais sinceros agradecimentos por sua excepcional orientação durante todo o período do meu mestrado.

Ao meu coorientador, Dr. Luiz Henrique Arroyo, agradeço por sua orientação perspicaz, paciência e dedicação. Seu comprometimento com meu desenvolvimento acadêmico foi fundamental para alcançar este marco.

A Regina Consolação dos Santos, professora querida que abriu as portas para que esse sonho fosse possível, muito obrigada por tanto.

Aos membros da banca examinadora, agradeço por sua avaliação criteriosa e valiosas contribuições, que enriqueceram este trabalho.

Aos amigos, que compartilharam risos, desafios e momentos especiais ao longo dessa trajetória, meu sincero agradecimento. Sua amizade tornou essa jornada mais leve e significativa.

Ao Núcleo de Estudos e Pesquisas em Avaliação e Gestão em Serviços de Saúde (NEPAG), agradeço pela parceria e pelo ambiente colaborativo que enriqueceu minha experiência acadêmica.

À Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ/CCO), ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PGENF), a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES por proporcionar a formação e o financiamento que tornaram possível a realização deste mestrado, meu profundo agradecimento.

A todos(as) que, de alguma forma, contribuíram para este trabalho, meu mais sincero obrigado. Esta conquista é também de vocês, e cada passo dado representa o resultado de uma colaboração valiosa.

Muito obrigada!

“Continue a nadar...”

BARBOSA, T.C.P. **Distribuição espacial das notificações de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização de covid-19 no estado de Minas Gerais.** 2024. 104p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, 2024.

RESUMO

Introdução: Com a introdução das vacinas contra covid-19 nos Programas de Imunização, a notificação de eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização (ESAVI) tornou-se imprescindível para melhor compreensão dos eventos causados pela vacinação e aqueles que ocorrem coincidentemente, possibilitando que os profissionais tenham uma resposta efetiva diante dos eventos notificados e que a população esteja munida de informações confiáveis do caso e, consequente, a avaliação de risco. A taxa de notificação de ESAVI, indicador de vigilância de eventos adversos, tem sido utilizada para a melhoria progressiva da vigilância de ESAVI, adaptada às particularidades de cada localidade. **Objetivo:** Analisar a distribuição espacial das notificações de ESAVI decorrentes da vacina de covid-19 e fatores associados, no estado de Minas Gerais. **Métodos:** Estudo ecológico que considerou as notificações de ESAVI dos 853 municípios de Minas Gerais. Foram analisadas 34.027 notificações, presentes no e-SUS Notifica, em 2021. Realizou-se estatística *scan* espacial e regressão geograficamente ponderada (GWR) para identificar agrupamentos espaciais, cumprimento das metas de vigilância de ESAVI e fatores associados a distribuição espacial das taxas de notificação de ESAVI. **Resultados:** Todas as macrorregionais conseguiram cumprir a meta estabelecida. No entanto, 173 (20,3%) de 853 municípios não cumpriram a meta da taxa de notificação de ESAVI. A análise *Getis e Ord's Gi**, identificou dois grandes aglomerados frios na região Norte do estado. A regressão geograficamente ponderada (GWR) apontou associação positiva na variável número de profissionais de enfermagem por habitante e associação negativa em relação a variável percentual de famílias residentes em área rural. Assim como a distribuição espacial das taxas e cumprimento das metas, as associações estão distribuídas de forma heterogênea em todo o estado de Minas Gerais. **Conclusão:** A distribuição das taxas de notificação de ESAVI decorrentes das vacinas de covid-19 demonstrou a necessidade da otimização de intervenções direcionadas a algumas regiões do estado de Minas Gerais. Ao abordar a heterogeneidade espacial das taxas de notificação de ESAVI, o estudo forneceu uma base sólida para pesquisas adicionais que podem explorar a fundo os fatores locais e regionais que influenciam a segurança das vacinas.

Palavras-chave: Vacinas. Eventos Adversos. Covid-19. Vigilância. Análise espacial.

BARBOSA, T.C.P. **Spatial Distribution of Notifications of Events Supposedly Attributable to covid-19 Vaccination or Immunization in the State of Minas Gerais**. 2024. 104p. Dissertation (Master of Science) – Graduate Program in Nursing, Federal University of São João Del-Rei, Divinópolis, 2024.

ABSTRACT

Introduction: With the introduction of covid-19 vaccines into Immunization Programs, the reporting of events allegedly attributable to vaccination or immunization (ESAVI) has become essential for a better understanding of vaccine-related events and those that occur coincidentally, enabling professionals to have an effective response to reported events and ensuring that the population is equipped with reliable information regarding the case and, consequently, the risk assessment. The ESAVI notification rate, an indicator of adverse event surveillance, has been used for the progressive improvement of ESAVI surveillance, adapted to the particularities of each locality. **Objective:** To analyze the spatial distribution of ESAVI notifications resulting from the covid-19 vaccine and associated factors in the state of Minas Gerais. **Methods:** Ecological study that considered ESAVI notifications from the 853 municipalities of Minas Gerais. A total of 34,027 notifications present in e-SUS Notifica in 2021 were analyzed. Spatial scan statistics and geographically weighted regression (GWR) were performed to identify spatial clusters, compliance with ESAVI surveillance goals, and factors associated with the spatial distribution of ESAVI notification rates. **Results:** All macroregions managed to meet the established goal. However, 173 (20.3%) out of 853 municipalities did not meet the ESAVI notification rate target. The Getis and Ord's G_i^* analysis identified two major cold clusters in the northern region of the state. Geographically weighted regression (GWR) indicated a positive association with the variable number of nursing professionals per inhabitant and a negative association with the variable percentage of families residing in rural areas. Like the spatial distribution of rates and compliance with goals, associations are distributed heterogeneously throughout the state of Minas Gerais. **Conclusion:** The distribution of ESAVI notification rates resulting from covid-19 vaccines demonstrated the need for the optimization of interventions targeted at some regions of the state of Minas Gerais. By addressing the spatial heterogeneity of ESAVI notification rates, the study provided a solid foundation for further research that may delve into the local and regional factors influencing vaccine safety.

Keywords: Vaccines. Adverse Events. Covid-19. Surveillance. Spatial Analysis.

BARBOSA, T.C.P. **Distribución Espacial de Notificaciones de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización de covid-19 en el Estado de Minas Gerais.** 2024, 104p. Disertación (Maestría en Ciencias) – Programa de Posgrado en Enfermería, Universidad Federal de São João del-Rei, Divinópolis, 2024.

RESUMEN

Introducción: Con la introducción de las vacunas contra la covid-19 en los Programas de Inmunización, la notificación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) se ha vuelto esencial para una mejor comprensión de los eventos relacionados con la vacunación y aquellos que ocurren coincidentemente, permitiendo que los profesionales tengan una respuesta efectiva ante los eventos notificados y garantizando que la población esté equipada con información confiable sobre el caso y, en consecuencia, la evaluación del riesgo. La tasa de notificación de ESAVI, un indicador de vigilancia de eventos adversos, se ha utilizado para la mejora progresiva de la vigilancia de ESAVI, adaptada a las particularidades de cada localidad. **Objetivo:** Analizar la distribución espacial de las notificaciones de ESAVI resultantes de la vacuna covid-19 y factores asociados en el estado de Minas Gerais. **Métodos:** Estudio ecológico que consideró las notificaciones de ESAVI de los 853 municipios de Minas Gerais. Se analizaron un total de 34,027 notificaciones presentes en e-SUS Notifica en 2021. Se realizaron estadísticas de escaneo espacial y regresión geográficamente ponderada (GWR) para identificar conglomerados espaciales, el cumplimiento de los objetivos de vigilancia de ESAVI y los factores asociados con la distribución espacial de las tasas de notificación de ESAVI. **Resultados:** Todas las macroregiones lograron cumplir con el objetivo establecido. Sin embargo, 173 (20.3%) de los 853 municipios no cumplieron con el objetivo de la tasa de notificación de ESAVI. El análisis de Getis y Ord's Gi* identificó dos grandes conglomerados fríos en la región norte del estado. La regresión geográficamente ponderada (GWR) indicó una asociación positiva con la variable número de profesionales de enfermería por habitante y una asociación negativa con la variable porcentaje de familias residentes en áreas rurales. Al igual que la distribución espacial de las tasas y el cumplimiento de los objetivos, las asociaciones se distribuyen de manera heterogénea en todo el estado de Minas Gerais. **Conclusión:** La distribución de las tasas de notificación de ESAVI resultantes de las vacunas contra la covid-19 demostró la necesidad de optimizar las intervenciones dirigidas a algunas regiones del estado de Minas Gerais. Al abordar la heterogeneidad espacial de las tasas de notificación de ESAVI, el estudio proporcionó una base sólida para investigaciones adicionales que pueden explorar en profundidad los factores locales y regionales que influyen en la seguridad de las vacunas.

Palabras clave: Vacunas. Eventos Adversos. Covid-19. Vigilancia. Análisis Espacial.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1	- Fatores associados à taxa de notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização de covid-19, Minas Gerais, 2021.....	59
----------	---	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Fatores sistêmicos associados à ocorrência de evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI).....	36
Figura 2	- Mapa de Minas Gerais contendo as 14 macrorregiões de saúde, 2019	45
ARTIGO		50
Figura 1	- Regiões de saúde do estado de Minas Gerais, Brasil, 2022	54
Figura 2	- Cumprimento da meta das taxas de notificação de eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização de covid-19 por município e regiões de saúde no estado de Minas Gerais em 2021.....	58
Figura 3	- Áreas de aglomerados das taxas de notificação de eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização de covid-19, Minas Gerais, 2021.....	58
Figura 4	- Resultado da análise de regressão espacial geograficamente ponderada (GWR) para a taxa de notificação de eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização de covid-19 nos municípios mineiros, Minas Gerais, 2021.....	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	- Detalhamento das informações da vacina adsorvida covid-19 (inativada) – Sinovac / Instituto Butantan (CoronaVac), 2022.....	27
Quadro 2	- Detalhamento das informações da vacina covid-19 (recombinante) – AstraZeneca/Fiocruz e suas variações, 2022.....	28
Quadro 3	- Detalhamento das informações da vacina covid-19 (RNAm) (Comirnaty) – Pfizer/Wyeth em suas três formulações, 2022.....	29
Quadro 4	- Detalhamento das informações da vacina covid-19 (recombinante) da Farmacêutica Janssen, 2022.....	30
Quadro 5	- Descrição das variáveis de exposição consideradas para o estudo, 2023	46
 ARTIGO		
Quadro 1	- Descrição das variáveis de exposição consideradas para o estudo, 2023	55

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ACS	Agentes comunitários de saúde
AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
APS	Atenção Primária à Saúde
CADÚNICO	Cadastro Único
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CNES	Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil
DATA SUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EA	Evento adverso
EAG	Evento adverso grave
EANG	Evento adverso não grave
EI	Erro de Imunização
EAPV	Eventos Adversos Pós-Vacinação
ESAVI	Evento Supostamente Atribuível à vacinação ou imunização
ESDA	Análise Exploratória De Dados Espaciais
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FJP	Fundação João Pinheiro
FVV	Farmacovigilância De Vacinas
GIS	<i>Geographic Information System</i>
GVAP	Plano de Ação Global para Vacinas
GWR	Regressão geograficamente ponderada (<i>Geographically weighted regression</i>)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e estatística
IDEB	Índice de desenvolvimento da educação básica
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano municipal
IM	Intramuscular
LISA	<i>Local indicators of spatial association</i>
MG	Minas Gerais

mRNA	RNA Mensageiro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PDR	Plano Diretor de Regionalização
PNI	Programa Nacional de Imunização
PNO	Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a covid-19
R ²	Regressão linear local
RLAE	Revista Latino-Americana de Enfermagem
SES	Secretaria de Estado de Saúde
SGB	Síndrome de <i>Guillain Barré</i>
SI-EAPV	Sistema de informação de vigilância de eventos adversos pós-vacinação
SIG	Sistemas de informações geográficas
SIS	Sistemas de informação em saúde
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SP	Segurança do paciente
SPSS	<i>Statistical package for the social Science</i>
SUS	Sistema único de saúde
UF	Unidade Federativa
WHO	<i>World health organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO GERAL	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3	REVISÃO DA LITERATURA	25
3.1	VACINAS CONTRA covid-19	26
3.2	EVENTO SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEL À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO (ESAVI).....	30
3.2.1	Farmacovigilância de ESAVI.....	36
3.3	O USO DE GEOPROCESSAMENTO COMO FERRAMENTA PARA ANÁLISE ESPACIAL DAS NOTIFICAÇÕES DE ESAVI.....	41
4	MÉTODO	43
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	44
4.2	CENÁRIO DO ESTUDO	44
4.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO; CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO..	45
4.4	COLETA DE DADOS	45
4.5	ANÁLISE DOS DADOS	47
4.6	ASPECTOS ÉTICOS	48
5	RESULTADOS	49
5.1	FATORES ASSOCIADOS ÀS TAXAS DE NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO DE covid-19: MAPAS DE HETEROGENEIDADE ESPACIAL.....	50
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
	REFERÊNCIAS.....	76
	APÊNDICES	94
	ANEXOS.....	101

1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo novo Coronavírus iniciou-se na China em novembro de 2019, chegando ao Brasil em abril de 2020 (Werneck; Carvalho, 2020). Tendo em vista, uma grande preocupação diante da progressão da doença que se espalhou rapidamente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o novo Coronavírus uma emergência de saúde pública de interesse internacional (WHO, 2020a; WHO 2020b). Com o aumento do número de infecções e óbitos causados pelo novo vírus, iniciou-se uma busca mundial para produção de vacinas eficazes contra a covid-19 (Couto; Barieri; Matos, 2021). A vacina é considerada uma medida eficaz de saúde pública para o controle de doenças infectocontagiosas e tem impacto na saúde das pessoas e na economia do país (Lima; Almeida; Kfourir, 2020).

No Brasil, a vacinação contra a covid-19 começou em janeiro de 2021 e quatro vacinas CoronaVac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen foram usadas nos serviços públicos de saúde (Brasil, 2022). Embora a vacinação seja referida como uma das mais seguras e eficazes intervenções preventivas em saúde, não se descarta a possibilidade de ocorrer eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) (PAHO, 2022). O ESAVI é qualquer evento de saúde, como sinal/sintoma/achado laboratorial anormal ou doença, desfavorável e indesejado cuja sua ocorrência se dá após a vacinação e que não possui precisamente uma relação causal com o uso de uma vacina e ao processo de imunização (PAHO, 2022).

Os ESAVI podem ser classificados como os eventos adversos não graves (EANG) e eventos adversos graves (EAG). Os EANG referem-se a sintomas leves e transitórios, como cefaleia, dor local, mialgia e febre, enquanto os EAG são eventos que podem causar danos à saúde do vacinado, tais como eventos tromboembólicos venosos, convulsões e até mesmo o óbito (PAHO, 2022). Os EAG embora mencionados como eventos associados a vacinação contra covid-19 não ultrapassam os benefícios da vacinação, sendo amplamente reconhecidos como superiores aos riscos dos EAG (Menni *et al.*, 2021; Sadof *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021; Thomas *et al.*, 2021; Tanriover *et al.*, 2021; Voysey *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2021; Fiolet *et al.*, 2022; PAHO, 2022).

Um estudo internacional identificou que os EA ocasionados após a administração das vacinas contra covid-19 foram resolvidos em até 4 dias e foram considerados como EANG (Kaur *et al.*, 2021). Seguindo a mesma linha, um estudo brasileiro identificou que grande parte dos ESAVI foram considerados leves, tendo como reação adversa mais comum a dor no local da aplicação, cefaleia e dor no corpo (Cabral, 2021). Concomitantemente, no Estado de Minas Gerais (MG) observou-se que a maioria dos casos suspeitos de ESAVI das vacinas anticovid-

19 foram classificados como EANG e os óbitos presentes no estudo não estavam relacionados à vacinação, mas sim decorrentes de condições preexistentes causadas por outros fatores (Silva *et al.*, 2021). Nota-se que estudos internacionais e nacionais demonstraram a eficácia das vacinas contra covid-19, cujo perfil foi considerado seguro e altamente aceitável na prevenção da doença (Bernal *et al.*, 2021; Thomas *et al.*, 2021; Voysey *et al.*, 2021; Castelo; Khaoua; Courtejoie, 2022; Martins-Filho *et al.*, 2022; Sharma; Oda; Holodniy, 2022; Xu *et al.*, 2022).

É notório, nos últimos anos, avanços no desenvolvimento de vacinas capazes de reduzir as mortes causadas por doenças imunopreveníveis (Orenstein; Ahmed, 2017; Loharikar *et al.*, 2016 ; CDC, 2019; Chaves *et al.*, 2020). O Brasil possui um dos mais amplos e abrangentes programas de vacinação em nível global, sendo este um componente integrante do Sistema Único de Saúde (SUS). Desde a sua instituição em 1973, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) é reconhecido mundialmente como um programa de forte impacto na redução substancial de incidências e mortalidades associadas a doenças imunopreveníveis e na vigilância em saúde (Silva, 2013; Homma *et al.*, 2020; Maciel *et al.*, 2022).

A introdução das vacinas contra covid-19 reforçou a importância da farmacovigilância de eventos adversos (Knoll *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2022). Atualmente existem poucos estudos de vigilância no mundo que analisam os ESAVI das vacinas contra covid-19, o que é essencial para assegurar e garantir a segurança das vacinas e dos vacinados, além do mais, a farmacovigilância tem extrema relevância por possibilitar a diminuição dos efeitos negativos na saúde da população, avaliando pontualmente o risco e benefício das vacinas (Orenstein; Ahmed, 2017; Siman *et al.*, 2019; Brasil, 2020; Saldana *et al.*, 2020; Knoll *et al.*, 2021; Martins-Filho *et al.*, 2022).

No Brasil, as notificações de ESAVI das vacinas contra covid-19 são realizadas por meio do e-SUS Notifica, *software* que utiliza a ficha de notificação/investigação de EA, após a procura espontânea do vacinado. Essa ficha contém informações sobre o ESAVI e o local de ocorrência do evento (ANVISA, 2021, Brasil, 2021). O uso desse conjunto de informações possibilita identificar as notificações, monitorar o caso e aprimorar a qualidade das informações (Santos *et al.*, 2021; Pacheco *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2021; Barboza *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2020).

A avaliação dos casos notificados de ESAVI associados à aplicação de doses de imunobiológicos, contra a covid-19, é necessária e indispensável para melhor compreensão dos eventos causados pela vacinação e aqueles que ocorrem coincidentemente, possibilitando que os profissionais tenham uma resposta efetiva diante dos eventos notificados e que a população esteja munida de informações confiáveis (Sato, 2018; Souto; Kabad, 2020; Oliveira *et al.*, 2020;

Batista *et al.*, 2021). A apreensão da população frente a qualidade dos imunobiológicos, tomou grandes proporções, causando a redução das coberturas vacinais, crescimento da hesitação vacinal, a infodemia de notícias falsas (*fake News*), os movimentos anti-vacinas (Sato, 2018; Oliveira *et al.*, 2021; Galhardi *et al.*, 2022).

Por isso, o monitoramento sistemático das notificações de ESAVI é uma atividade de vigilância indispensável para conhecer não apenas a ocorrência, causalidade e evolução do caso, mas também reconhecer riscos e grupos populacionais mais atingidos, para conhecer as realidades onde estão inseridos, que incluem fatores que vão desde a qualidade da gestão dos programas de vacinação (Oliveira *et al.*, 2013; Martins *et al.*, 2018; Pereira *et al.*, 2019), até fatores ambientais, políticos e socioeconômicos (PEREIRA *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2020; Amaral *et al.*, 2021). Além disso, permite a identificação de territórios silenciosos que precisam de intervenções para aprimorar a qualidade da gestão dos programas de vacinação (Waldman, 1998; Pacheco *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2021).

Dada a significância da vigilância de ESAVI, o Plano de Ação Global para Vacinas (GVAP) estabeleceu a taxa de notificação, como um indicador de desempenho, para avaliar o progresso da vigilância passiva da segurança das vacinas (WHO, 2015; WHO, 2021). A taxa de notificação analisa o número de notificações de ESAVI em uma dada região, com base na sua população e o padrão consiste em que a região deve atingir no mínimo 10 notificações (WHO, 2015; Azarpanah *et al.*, 2021). Os resultados dessa medida são úteis para análises comparativas entre países e regiões e podem apoiar a definição de metas para a melhoria progressiva da vigilância de ESAVI, adaptada às particularidades de cada localidade (Lei *et al.*, 2018).

Estudo comparativo das tendências das taxas de notificação de ESAVI global, entre os anos de 2000 a 2015, observou oscilações positivas das taxas, em que o número de países com taxas de notificação de ESAVI superiores a 10 aumentou de 8 (4%) em 2000 para 81 (42%) em 2015 (Lei *et al.*, 2018). Seguindo na mesma vertente, Salman *et al.* (2021), identificou um progresso global na proporção de países que realizaram a notificação de ESAVI entre 2010 e 2019, aumentando de 41,2% para 56,2%. Um estudo realizado nos Estados Unidos, conduziu uma análise da taxa de notificação, com base na população, revelando uma tendência crescente nas notificações de ESAVI no país (Azarpanah *et al.*, 2021).

No Brasil, não foram identificados estudos que abordassem a taxa de notificação para analisar o desempenho dos serviços de imunização na vigilância passiva dos ESAVI. Diante desse cenário, uma atenção singular e um planejamento estratégico condizente com as

características de cada localidade brasileira são necessários para o progresso da vigilância passiva da segurança das vacinas. Assim, este estudo trabalha com a geofarmacovigilância, abordagem multidisciplinar que combina o conceito da farmacovigilância com informações geoespaciais, emerge como uma das ferramentas promissoras para a implementação desses e de outros serviços. Ela busca compreender as interações entre medicamentos, meio ambiente e saúde humana, utilizando técnicas espaciais para monitorar e identificar áreas de potencial risco e implementar medidas preventivas e corretivas direcionadas a determinadas regiões. A geofarmacovigilância de vacinas realiza o monitoramento espacial de ESAVI ou de qualquer outro problema relacionado à vacinação ou imunização.

Por isso, optou-se pela utilização do Sistema de Informação Geográfica (SIG). O SIG possibilita, por meio de projeções de mapas, a identificação e o conhecimento de territórios que podem exigir intervenções nos serviços de imunização (Brasil, 2007; Abreu *et al.*, 2018; Krzysztofowicz; Osińska-Skotak, 2021; Oteri *et al.*, 2021; Hernandez *et al.*, 2022), aumentando as notificações de ESAVI. Além disso, empregam métodos espaciais contemporâneos que permitem, por meio da projeção de mapas, a identificação de territórios vulneráveis que podem necessitar de intervenções.

Para além, ao viabilizar a análise da distribuição espacial das taxas de notificação de ESAVI no estado de Minas Gerais, este estudo está alinhado com alguns dos objetivos da Agenda 2030 de desenvolvimento sustentável criada pelas Nações Unidas. Sendo eles: o objetivo 3 - Saúde e Bem-Estar, objetivo 10 - Redução das Desigualdades e Objetivo 17 - Parcerias e Meios de Implementação (ONU, 2015). Este estudo contribui para o aprimoramento da vigilância e saúde pública por meio do monitoramento das taxas de notificação de ESAVI, além disso, identifica e destaca as desigualdades na capacidade de vigilância e acesso aos serviços de saúde. Por fim, ressalta a importância da parceria entre os diferentes atores, incluindo superintendências de saúde, profissionais e instituições de saúde para executar estratégias adaptadas às necessidades de cada região.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar o cumprimento da meta de vigilância da taxa de notificação ESAVI nas macrorregiões do estado de Minas Gerais e fatores associados à sua distribuição no espaço.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar o cumprimento da meta de vigilância da taxa de notificação ESAVI nas macrorregiões do estado.
- b) Identificar aglomerados de taxas de notificação de ESAVI.
- c) Analisar os fatores associados à distribuição das taxas de notificação de ESAVI no espaço.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 VACINAS CONTRA A covid-19

O surgimento das vacinas se deu a partir do século XVIII, quando Edward Jenner descobriu a vacina antivariólica, a partir da inoculação de uma secreção de um indivíduo infectado em uma pessoa saudável, a qual desenvolvia sintomas brandos e imunidade quanto ao agente causador (Silva; Nogueira, 2020). As vacinas, portanto, são formas eficazes e efetivas no controle de doenças, e ainda, trata-se de uma forma custo efetiva no combate a doenças infecciosas (FIOCRUZ, 2019).

Em decorrência da alta disseminação do vírus SARS-CoV-2, causador da doença covid-19, e os impactos causados na saúde humana desde o surgimento desta doença, se fez necessário o desenvolvimento de vacinas que fossem responsáveis pela geração de uma imunidade de rebanho na população mundial, a fim de reduzir os impactos graves da doença e reduzir a carga do vírus em todo o mundo (Silva *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2021).

A covid-19 sendo considerada uma emergência de saúde pública, reuniu agências governamentais, colaborações internacionais, universidades, organizações sem fins lucrativos e empresas farmacêuticas para acelerar o desenvolvimento de vacinas (FDA, 2020a). Em parceria, China e Brasil (Sinovac e Instituto Butantan), Inglaterra e Brasil (Universidade de Oxford e a Universidade Federal de São Paulo-Unifesp), Alemanha e Estados Unidos (Pfizer e Biontech) (Lima; Almeida; Kfoury, 2021), consórcio Covax Facility (BRASIL, 2020a), produziram as seguintes vacinas: CoronaVac, AstraZeneca e Pfizer e Janssen. Vacinas essas, atualmente autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2020).

Cada vacina contém sua forma de abordagem. A Pfizer (BioNTech) é baseada em RNA mensageiro(mRNA), a CoronaVac produzida pela Sinovac é de vírus inativado a AstraZeneca (Oxford/Fiocruz) e Janssen (Johnson & Johnson) são vacinas de vetores replicantes ou não replicantes (Brasil, 2022).

As vacinas de mRNA são feitas a partir do desenvolvimento de RNA mensageiro do vírus SARS-CoV-2 sintético envoltos por lipídios, que é responsável por carregar informações genéticas do vírus. Ao serem injetados no corpo induzem a fabricação das proteínas Spike do novo Coronavírus que são transportadas a extremidade das células desencadeando o processo de defesa (Brasil, 2021b). Já a vacina inativa é feita a partir de partículas modificadas do vírus que se torna incapaz de causar a doença, porém conseguem ativar o sistema imunológico por

conter a presença do agente infeccioso (Brasil, 2021a). As vacinas de vetores virais, consideradas a nova tecnologia da atualidade, são constituídas por vírus humanos ou de animais, podendo ser replicantes ou não. Esses vetores codificam a produção de uma proteína antigênica (no caso a proteína spike ou proteína S do SARS-CoV-2). Após a administração dessas vacinas contendo vírus geneticamente modificados, as células humanas são induzidas à produção da proteína spike, a qual subsequente e concomitantemente estimula a resposta imune específica (Brasil, 2022).

A vacina adsorvida covid-19 (inativada) – Sinovac / Instituto Butantan (CoronaVac), foi aprovada para uso emergencial do Brasil pela ANVISA em janeiro de 2021 para pessoas com idade superior a 18 anos. Já em janeiro de 2022, ela recebeu aprovação para uso entre a faixa etária de 6 e 17 anos, excluindo pessoas com imunodeficiência (Brasil, 2022). Em julho de 2022, a ANVISA aprovou a ampliação do uso para crianças a partir de 3 anos de idade (Brasil, 2022). Estudos apontam a alta eficácia da vacina CoronaVac e baixa incidência de evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI), caracterizado na sua maioria por reações leves como dor no local da aplicação (Tanriover *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2021). Os autores observaram também a indução de respostas humorais nos indivíduos e um bom perfil de tolerabilidade e segurança da vacina.

Observa-se no Quadro 1, o detalhamento das indicações de uso, público-alvo, via de administração, ESAVI entre outras informações disponíveis na bula.

Quadro 1. Detalhamento das informações da vacina adsorvida covid-19 (inativada) – Sinovac / Instituto Butantan (CoronaVac), 2022

VACINA ADSORVIDA covid-19 (INATIVADA)- CORONAVAC	
Plataforma	Vírus inativado
Indicação de uso	Pessoas com idade maior ou igual a 3 anos
Forma farmacêutica	Suspensão injetável
Apresentação	Frasco ampola monodose (uma dose), frasco-ampolmultidose com 2 e 10 doses
Via de administração	IM (intramuscular)
Esquema vacinal/intervalos	2 doses de 0,5 ml, intervalo entre doses de 4 semanas
ESAVI	Dor local, edema local, febre, cefaleia, mialgia, diarreia.

Fonte: Plano Nacional de Operacionalização (PNO) da Vacinação Contra a covid-19, 14ªed., 2022 - Bula da vacina e CGPNI/SVS/MS. Dados sujeitos a alterações

Em se tratando da vacina covid-19 (recombinante) – AstraZeneca/Fiocruz, a ANVISA aprovou o uso apenas em indivíduos com idade superior a 18 anos (Brasil, 2022b). Ela contém

três variações, AstraZeneca/ Fiocruz, AstraZeneca/Fiocruz/ Serum Instituto of Índia e a AstraZeneca – COVAX, conforme demonstrado no quadro 2.

Quadro 2. Detalhamento das informações da vacina covid-19 (recombinante) – AstraZeneca/Fiocruz e suas variações, 2022

VACINA covid-19 (RECOMBINANTE) – ASTRAZENECA			
Variações	AstraZeneca/ Fiocruz	AstraZeneca/Fiocruz/ Serum Instituto of Índia	AstraZeneca – COVAX
Faixa etária	A partir de 18 anos de idade	A partir de 18 anos de idade	A partir de 18 anos de idade
Via de administração	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular
Apresentação	Frasco ampola multidoso de 5	Frasco ampola multidoso de 10	Frasco ampola multidoso de 10
Forma Farmacêutica	Suspensão	Suspensão	Solução
Intervalo entre as doses	8 semanas	8 semanas	8 semanas
ESAVI	Febre, dor local, cefaleia, mal-estar, calafrios, náusea.		

Fonte: Plano Nacional de Operacionalização (PNO) da Vacinação Contra a covid-19, 14ªed., 2022 - Bula das vacinas e CGPNI/SVS/MS. Dados sujeitos a alterações.

Apesar dessas variações de fabricantes, a vacina AstraZeneca tem sua eficácia demonstrada em um estudo de ensaio clínico, realizado no Brasil, África do Sul e Reino Unido, demonstrando um perfil de segurança aceitável e eficaz contra casos de covid-19 sintomáticos (Bernal *et al.*, 2021; Voysey *et al.*, 2021; WHO, 2021). No entanto, foram observados EAG durante o período das pesquisas, como um caso de anemia hemolítica, um de mielite transversal, febre superior a 40° sem diagnóstico definido. Não foi relatado óbitos referentes a esses eventos. Já em relação a reatogenicidade (capacidade da vacina causar qualquer reação adversa), local e sistêmica do imunobiológico é tolerável (Voysey *et al.*, 2021).

A vacina covid-19 (RNAm) (Comirnaty) – Pfizer/Wyeth pode ser administrada em indivíduos com idade igual e/ou superior a 12 anos. Existe também, a vacina covid-19 (RNAm) (Comirnaty) – Pfizer/Wyeth na formulação infantil, com indicação de uso para a faixa etária de 5 a 11 anos e 11 meses. E, a formula para crianças de 6 meses a 4 anos. Ambas se diferenciam pelas cores: tampa roxa (idade igual ou maior a 12 anos), tampa laranja (entre 5 e 11 anos) e tampa vinho (entre 6 meses e 4 anos de idade), composição e dose (Quadro 3) (Brasil, 2022).

A segurança e eficácia da vacina RNAm Comirnaty na população adolescente entre 12 e 15 anos demonstrou favorável e produziu respostas humorais maiores do que em jovens adultos com idade superior a 16 anos (Frenck *et al.*, 2021). Um estudo realizado por Stephen J. Thomas e colaboradores (2021) evidenciou que essa vacina é segura e altamente eficaz na prevenção da

doença causada pelo SARSCOV-2. Em relação a sua reatogenicidade, o artigo aponta reações locais como dor leve e moderada no local de administração da vacina, como principal queixa dos participantes (Thomas *et al.*, 2021).

Quadro 3. Detalhamento das informações da vacina covid-19 (RNAm) (Comirnaty) – Pfizer/Wyeth em suas três formulações, 2022

PFIZER - VACINA covid-19 (RNAm) (COMIRNATY), FORMULAÇÃO ADULTO (TAMPA ROXA)	
Plataforma	RNA mensageiro
Faixa etária	Idade igual ou maior a 12 anos
Via de administração	Intramuscular (IM)
Apresentação	Frascos multidose de 6 doses
Forma Farmacêutica	Suspensão injetável
Esquema vacinal/intervalos	2 doses de 0,3 ml, intervalo entre doses de 3 a 8 semanas
PFIZER - VACINA covid-19 (RNAm) (COMIRNATY), FORMULAÇÃO INFANTIL (TAMPA LARANJA)	
Faixa etária	De 5 anos a 11anos e 11meses_ menor de 12 anos
Via de administração	Intramuscular (IM)
Apresentação	Frascos multidose de 10 doses
Forma Farmacêutica	Suspensão injetável
Esquema vacinal/intervalos	2 doses de 0,2 ml, intervalo entre doses de 8 semanas
ESAVI	Dor local, edema local, cansaço, cefaleia, dor nas articulações.
PFIZER - VACINA covid-19 (RNAm) (COMIRNATY), FORMULAÇÃO INFANTIL (TAMPA VINHO)	
Faixa etária	De 6 meses a 4 anos e 11 meses _ menor de 5 anos
Via de administração	Intramuscular (IM)
Apresentação	Frascos multidose de 10 doses
Forma Farmacêutica	Suspensão injetável
Esquema vacinal/intervalos	3 doses de 0,2 ml, intervalo de 3 semanas nas duas primeiras e a terceira oito semanas após a segunda dose.

Fonte: Plano Nacional de Operacionalização (PNO) da Vacinação Contra a covid-19, 14ªed., 2022 - Bula e CGPNI/SVS/MS. Dados sujeitos a alterações.

A vacina covid-19 (recombinante) da Farmacêutica Janssen é recomendada pelo Plano Nacional de Operacionalização (PNO), para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, sendo contraindicada para gestantes (Brasil, 2022). Seu esquema vacinal se diferencia dos outros imunobiológicos, sendo a única vacina por covid-19 com apenas uma dose, que tem eficácia contra a doença grave, hospitalização e óbito (Stephenson *et al.*, 2021). Sua reatogenicidade foi considerada como leve a moderada (Sadoff *et al.*, 2021). Sadoff e autores (2021) relataram que durante o estudo foi observado EAG, porém raros.

Quadro 4. Detalhamento das informações da vacina covid-19 (recombinante) da Farmacêutica Janssen, 2022

VACINA covid-19 (RECOMBINANTE) DA FARMACÊUTICA JANSSEN	
Plataforma	Vetor viral (não replicante)
Indicação de uso	Pessoas com idade maior ou igual a 18 anos
Forma farmacêutica	Suspensão injetável
Apresentação	Frascos multidose de 5 doses
Via de administração	Intramuscular (IM)
Esquema vacinal/intervalos	dose única (0,5ml)
ESAVI	Cefaleia, náusea, mialgia, dor local, cansaço, febre, fraqueza muscular, tremores.

Fonte: Plano Nacional de Operacionalização (PNO) da Vacinação Contra a covid-19, 14ªed., 2022 - Bula da vacina/Janssen.

Apesar do rápido avanço na produção das vacinas e na aplicação dos imunobiológicos em todo o país, o monitoramento e notificação de eventos adversos se fazem presentes após a vacinação (Silva *et al*, 2021). Tratando-se de vacinas recentes e de produção rápida, entre oito e doze meses (Mascelino *et al.*, 2021), em comparação com as vacinas que levaram entre oito e doze anos para serem desenvolvidas, a farmacovigilância de ESAVI é imprescindível e qualquer sintoma grave, indesejável ou inesperado deve ser considerado (Silva *et al*, 2021).

No geral, observou-se que todas as vacinas em uso no Brasil foram eficazes na prevenção de formas graves da covid 19, hospitalizações e óbitos associados à doença. Além disso, foram consideradas seguras para aplicação. Nota-se que a maioria dos casos de ESAVI são EANG, os EAG relatados foram raros e os benefícios da vacinação contra o covid-19 superaram os riscos potenciais dos eventos (Silva *et al*, 2021; Fiolet *et al.*,2022).

3.1 EVENTO SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEL À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO (ESAVI)

A nota técnica Nº 255/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS atualizou a terminologia de Evento adverso pós vacinação (EAPV), definido como qualquer ocorrência médica desfavorável que se segue à imunização e que não tem necessariamente uma relação causal com o uso da vacina (WHO, 2018), para evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI). ESAVI é qualquer evento de saúde (sinal, sintoma, achado laboratorial anormal ou doença) desfavorável e indesejado que ocorre após a vacinação e que não tem necessariamente uma relação causal com o processo de vacinação ou com a vacina (PAHO, 2022).

Com essas alterações, os conceitos de vacinação e imunização e evento supostamente atribuível faz-se necessário para melhor entendimento da nova sigla. A vacinação submete o sistema imunológico a componentes de micro-organismos ou outros elementos da vacina, com o propósito de estimular a produção de células de memória afim de combater agentes infecciosos (PAHO, 2022). A imunização é o processo pelo qual um indivíduo se torna imune a uma doença após a administração de uma vacina (PAHO, 2021; WHO, 2021). Ao conceituar vacinação e imunização, nota-se que vacinação condiz ao processo de aplicação ou administração da vacina, enquanto imunização refere-se à produção de resposta pelo sistema imunológico da pessoa vacinada (Brasil, 2022). Desta forma, observa-se que a atual terminologia abrange os dois termos, não somente o ato de vacinação.

Ao colocar na sigla ESAVI, evento supostamente atribuível, salienta a incerteza em relação a relação causal entre um possível evento adverso e a vacina, devido a impossibilidade de determinar tal ligação no instante da notificação. Estabelecer essa relação requer maior embasamento científico, ou seja, estudos de revisão das evidências individuais e populacionais sobre o evento, com base em uma metodologia estruturada (Brasil, 2022). Lembrando que, uma relação causal entre vacinação e um evento adverso refere-se à associação entre a causa (vacinação) e o efeito (evento adverso), onde o segundo é consequência do primeiro (WHO, 2018).

De acordo com o manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação (Brasil, 2020), existem cinco relações causais específicas para ocorrência de um evento adverso (EA), sendo elas: reações relacionadas ao produto da vacina, ou seja, reação causada pelas propriedades e componentes do produto da vacina; reações relacionadas a defeito de qualidade de vacina causado por um ou mais defeito do produto, sendo incluso o dispositivo de administração de acordo com o fabricante; ao erro de imunização, que pode ser provocado pelo manuseio, indicação e administração errada, o que pode ser evitado; a ansiedade de imunização e eventos coincidentes, originado por algo diferente do erro de imunização, produto ou ansiedade, ou seja, não tem qualquer relação com a vacinação.

Os tipos de manifestações mais comuns de ESAVI são aqueles que ocorrem no local da aplicação, os eventos locais (Brasil, 2020). Em geral, cerca de 50% a 85% dos vacinados manifestam dor e aumento da sensibilidade no local da vacina e, em 25% a 30%, podem apresentar edema e eritema (Batista *et al.*, 2021; 2022). Existem também as manifestações sistêmicas, elas normalmente são mais graves, e o vacinado pode apresentar febre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), cefaleia, diarreias, anafilaxia, narcolepsia, Síndrome de *Guillain Barré* (SGB), entre outros (Silva *et al.*, 2016; Vasconcelos *et al.*, 2020; Batista *et al.*, 2021; 2022). Esses eventos sistêmicos

podem aparecer em até 48 horas após a administração da vacina (Bisetto *et al.*, 2016; Batista *et al.*, 2022; Brasil, 2020).

Dependendo de sua gravidade, os ESAVI podem ser classificados como evento adverso grave (EAG) e evento adverso não grave (EANG). Os EAG, são eventos que necessitam de hospitalização, que ocasione risco de morte ou requerem uma intervenção clínica imediata para evitar a morte do vacinado, eles podem causar disfunção significativa e/ou incapacidade permanente, resultem em anomalia congênita e levam ao óbito. Já os EANG, não representam risco potencial para a saúde do vacinado e, portanto, não incluem nos exemplos de EAG (Brasil, 2020).

As vacinas contra a covid-19 podem provocar ESAVI associados ao local de administração, distúrbios no sistema nervoso e distúrbios musculoesqueléticos em todas as doses administradas, incluindo náuseas, vômitos, vermelhidão, inchaço, febre, alergias, dores nas articulações, choques anafiláticos, entre outros. Entretanto, é necessário ressaltar que a ocorrência e a intensidade desses eventos podem variar a depender do imunobiológico administrado (Meo *et al.*, 2021; Fuertes-Bucheli *et al.* 2022; WHO, 2021; Brasil, 2020; 2021). Sborgs e Peder (2022), observaram algumas diferenças e semelhanças nos ESAVI em relação a quatro imunobiológicos: Pfizer e Janssen causaram dor local e mialgia, enquanto, AstraZeneca e a Coronavac resultaram em dor local e febre.

Estudos realizados na Colômbia, Itália e Japão, para investigar a reatogenicidade do imunobiológico da Pfizer-BioNTech, identificaram frequências de ESAVI contra covid-19 (Amodio *et al.*, 2022; Bucheli *et al.*, 2022; Goda *et al.*, 2022). De acordo com os resultados, 76,4% dos 292 participantes do estudo da Colômbia relataram ter tido ESAVI, já na Itália 82,6% dos 293 participantes informaram ter tido ao menos um ESAVI. Por fim, em relação ao Japão, de um total de 671 pessoas, 90% tiveram reações locais ou sistêmicas. O grupo mais afetado nestes países foram da faixa etária de 21 anos, 36 anos e entre 40-59 anos, respectivamente. Os principais eventos observados foram dor, fadiga, sono, cefaleia e astenia.

No Brasil, ao analisar o número de ESAVI após vacinação contra a covid-19 verificou-se maior predomínio de notificações nos estados de São Paulo (24,55%), seguido de Minas Gerais (1,60%) e Rio de Janeiro (0,50%). Dentre as 17.528 notificações de ESAVI reportadas no país, entre janeiro de 2021 e fevereiro de 2022, o sexo mais acometido foi o feminino, com 61,38% e a maior prevalência dos ESAVI foi vista na faixa etária entre 18 e 44 anos (53,90%) (Cabral, 2022).

Já em Minas Gerais, foram notificados 7.305 casos de ESAVI contra a covid-19, correspondendo a 0,45% do total de doses administradas, com taxa de incidência de 777,12

casos a cada 100 mil doses aplicadas. Dentre as notificações, 43,6% foram de pessoas com idades entre 18 e 35 anos, destes a maior parte foram atribuídos ao sexo feminino (83,4%) (Silva *et al.*, 2021). Estes dois estudos apontaram que a vacina mais reatogênica foi a AstraZeneca, com 69,3% e 69% das notificações, respectivamente (Cabral, 2022; Silva *et al.*, 2021).

Os componentes da vacina, como adjuvantes, conservantes, entre outros podem causar reações indesejadas aos vacinados (WHO, 2018; Brasil, 2020; PAHO, 2022). A diferença de composição, tecnologias utilizadas e as formas de funcionamento biológico das vacinas podem torná-las mais propícias a causarem ESAVI, ou seja, há uma variação da proporção de EA ao considerarmos suas individualidades (Nassar *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2022). Klugar *et al.* (2021) constatou que mulheres tendem a ter mais EA com a vacina baseada em vetor viral, como a vacina AstraZeneca. Já Nassar *et al.* (2022), não encontrou significância estatística para variável de sexo utilizando vacinas de mRNA (Pfizer-BioNTech). Todas as vacinas contra covid-19 podem ocasionar ESAVI, no entanto, esses EA podem variar de acordo com o tipo de vacina administrada (Hatmal *et al.*, 2021; Abebe *et al.*, 2022).

Embora as vacinas contra covid-19 tenham sido consideradas seguras, há evidências na literatura sobre as influências do ambiente, do vacinador e do vacinado na ocorrência de ESAVI. Estudos internacionais demonstraram que indivíduos com idade avançada, presença de comorbidades crônicas e alergias são mais propícios a apresentarem ESAVI após serem imunizados com as vacinas covid-19 (Klugar *et al.*, 2021; Nassar *et al.*, 2022; Malhi *et al.*, 2022; Omeish *et al.*, 2021). Por outro lado, estudo realizado por Saeed *et al.* (2021) indicou a prevalência de ESAVI em pacientes mais jovens. Tal diferença pode ser explicada pela variedade de vacinas contra covid-19 e suas diferentes tecnologias (Nassar *et al.*, 2022).

Eventos de ansiedade e estresse também são fatores ligados a uma resposta biopsicossocial do vacinado, ou seja, a percepção do indivíduo frente a vacinação pode provocar respostas físicas como síncope vasovagais, reações de hiperventilação ou reações que simulam distúrbios psiquiátricos (WHO, 2018; Brasil, 2020; PAHO, 2022). As vacinas são produzidas para induzir uma resposta imune específica, no entanto, pode ocasionar uma resposta indesejada, como os EANG ou EAG em indivíduos com predisposição, como por exemplo, reações anafiláticas (WHO, 2018; Brasil, 2020; PAHO, 2022).

Alguns ESAVI podem estar relacionados a erros de imunização, os quais podem ser evitados por meio da adoção de boas práticas de vacinação e educação permanente dos profissionais de saúde (Bisetto; Cubas; Malucelli, 2011; Barboza *et al.*, 2020). Portanto, a sobrecarga de trabalho, falta de conhecimento e estresse são coeficientes que podem contribuir

para o aumento da proporção de ESAVI causados por erros de imunização (EI) (Pereira *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2021; Silveira *et al.*, 2021).

Silveira e colaboradores (2021), evidenciaram que dentre os registros de ESAVI em Minas Gerais entre 2015 e 2019, 69,5% dos casos de ESAVI foram classificados como EI. Dentre esses casos, 3,8% ocorreram em gestantes. No entanto, é relevante notar que 27,7% desses eventos adversos se manifestaram após a administração de vacinas contraindicadas no período gestacional, o que demonstra a necessidade de educação continuada dentro dos serviços de saúde.

Vários autores mencionam a relevância da educação permanente nas salas de vacinação por ser vista uma medida eficaz na redução de EI que podem causar ESAVI (Lee *et al.*, 2021; Dutra *et al.*, 2019; Crosewski, Larocca, Chaves, 2018; Martins *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2019a; Barboza *et al.*, 2020).

A falta de conhecimento adequado sobre vacinação, a escassez de profissionais atuantes em sala de vacinação e uma carga horária de trabalho elevada podem comprometer a excelência dos serviços de imunização e, consequentemente, a qualidade da assistência (Biff *et al.*, 2019; Dutra *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2019). Uma equipe de enfermagem bem capacitada, com conhecimentos teóricos e práticos é capaz de realizar orientações sobre as vacinas e seus possíveis EA e, consequentemente, aumentar a confiança da população em relação aos imunobiológicos. A conduta realizada pelo enfermeiro na sala de vacinação, influencia na vigilância dos ESAVI e na segurança do paciente, uma vez que usuários bem-informados são mais propensos a identificarem e relatarem EA, diminuindo as subnotificações de ESAVI e aumentando o seu monitoramento (Pereira *et al.*, 2019; Bisetto *et al.*, 2011; Batista *et al.*, 2021; 2022).

A demanda excessiva de atividades burocráticas, recursos humanos insuficientes e a falta de supervisão comprometem diretamente as atividades desenvolvidas na sala de vacinação (Oliveira *et al.*, 2013; Guimarães *et al.*, 2018; Martins *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2019).

A supervisão sistemática realizada pelo enfermeiro é imprescindível para a segurança do paciente, visto que, o monitoramento das atividades durante a triagem, do registro dos dados de imunização e a avaliação das informações produzidas são requisitos básicos para o planejamento, a prevenção de falhas na administração de imunobiológicos e, consequentemente, a redução do risco de ESAVI (Oliveira *et al.*, 2013; 2018; Dos Santos *et al.*, 2017; Dutra *et al.*, 2019). Entretanto, estudos demonstraram que algumas ações da sala de vacinação de responsabilidade do enfermeiro são delegadas aos técnicos e auxiliares de enfermagem, em detrimento das inúmeras atividades desenvolvidas por este profissional no

cotidiano dos serviços da atenção primária à saúde (Oliveira *et al.*, 2013; 2018; Pereira *et al.*, 2019).

Condições inadequadas de armazenamento e manuseio dos imunobiológicos podem interferir na qualidade do produto (Silva *et al.*, 2020; Amaral *et al.*, 2021), podendo levar a ocorrência de ESAVI. A exposição da vacina em condições adversas pode gerar uma perda de potência do imunobiológico e até mesmo a contaminação por cepas levando a manifestação de EA (Queiroz, *et al.*, 2009; WHO, 2018; Brasil, 2020; Brasil, 2022; Lima; Moraes; Oliveira, 2022; PAHO, 2022).

Uma pesquisa realizada em 53 municípios da macrorregião de saúde Oeste do estado de Minas Gerais evidenciou falhas na sala de vacinação, na qual a conservação dos imunobiológicos foi considerada inadequada devido à ausência/carência de insumos e processos de trabalhos desatualizados (Amaral *et al.*, 2021). Alguns estudos relatam a influência da falta de insumos (agulhas adequadas, computadores, impressos, vacinas, entre outros), presença de ruídos, uso de celulares e conversas durante a vacinação na ocorrência de EA (Silva *et al.*, 2014; Martins *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2019). Essas condições estão associadas ao aumento de tensão, desmotivação, distração no ambiente de trabalho levando a ocorrência de erros de imunização e em consequência ESAVI (Silva *et al.*, 2014; Schmitt *et al.*, 2015; Xavier-Gomes *et al.*, 2015; Pereira *et al.*, 2019).

Diante do exposto, torna-se notório que os ESAVI não estão relacionados apenas as vacinas em específico. O vacinado, o vacinador, a estrutura organizacional e o ambiente de trabalho também são fatores interligados que podem propiciar a ocorrência de ESAVI.

3.1.1. Farmacovigilância de ESAVI

A farmacovigilância é definida pela WHO (2004), como a ciência responsável na detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou adversidades decorrentes ao uso de medicações ou produtos. A adesão de novas vacinas, por exemplo, realçou a importância da farmacovigilância na avaliação de risco e benefício dos imunobiológicos ofertados para a população (Orenstein; Ahmed, 2017; Brasil; Oliveira *et al.*, 2020).

A farmacovigilância de vacinas (FVV) é essencial para assegurar e garantir a redução de riscos às pessoas expostas aos ESAVI, e essa vigilância pode resultar na promoção da cultura de segurança nos serviços de imunização e, consequentemente, na segurança das vacinas e dos vacinados (Siman *et al.*, 2019; Brasil, 2020; Saldana *et al.*, 2020). Diante da exigência de um

nível alto de segurança dos imunobiológicos, a FVV prevê a descoberta antecipada de eventos e o fornecimento de respostas adequadas e ágeis para a prevenção dos ESAVI, a fim de reduzir impactos negativos na saúde do indivíduo (Brasil, 2020; Saldana *et al.*, 2020).

Existem dois tipos de farmacovigilâncias a ativa e a passiva. A vigilância ativa é realizada por meio da utilização de protocolos e instrutivos para execução de uma busca sistemática de algum evento associado a vacina (Monteiro; Takano; Waldman, 2011; Mcneil *et al.*, 2014; Heininger *et al.*, 2017; Batista *et al.*, 2021; PAHO, 2022). Na vigilância ativa, as notificações de ESAVI são realizadas a partir da busca ativa dos casos. Esse método de vigilância é eficiente tanto no acompanhamento de pacientes em uso de um determinado medicamento, quanto nos eventos adversos ou pequenos grupos da população (gestantes, idosos). O uso de métodos ativos, como sentinelas de vigilância, “rastreadores” de prontuários, entrevistas com o paciente e/ou profissionais de saúde, estudos de coorte para o reconhecimento de eventos, tem sido evidenciado nas ações de farmacovigilância, pois são capazes de encontrar números maiores de reações e, conseqüentemente, reduzir a subnotificação de eventos (ANVISA, 2009; Capucho, 2011; Hepzhiba; Beulah, 2016; Batista *et al.*, 2019).

Estudos internacionais realizados em Cuba, Itália, Chile e África, demonstraram a importância da vigilância ativa na detecção de diagnósticos, na completude dos dados registrados e na maior identificação de eventos adversos quando comparados com a vigilância passiva (Piñera *et al.*, 2014; Sánchez *et al.*, 2014; Mann *et al.*, 2016; Palleria *et al.*, 2018). Na mesma vertente, estudos nacionais sobre programas de farmacovigilância ativa estão sendo realizados no Brasil para o monitoramento de eventos adversos e avaliação da implementação de busca ativa (Agrizzi; Pereira; Figueira, 2019; Nóbrega *et al.*, 2016; Bretas; Silva; Nascimento, 2017; Batista *et al.*, 2019; Batista *et al.*, 2021). Nazário e colaboradores (2022), evidenciou que a vigilância ativa resultou em números oito vezes maiores quando comparada à vigilância passiva, o que demonstra a importância de um método ativo no monitoramento de eventos, acentuando a relevância de um instrumento eficaz para o gerenciamento de ações em prol da segurança do paciente.

Diferente da vigilância ativa, a vigilância passiva está associada a notificação voluntária e espontânea do identificador do ESAVI, seja ele o indivíduo vacinado ou algum profissional de saúde (Waldman, 1998; Heininger *et al.*, 2017; PAHO, 2022). O sistema de vigilância de ESAVI brasileiro é um *software* criado para o armazenamento eletrônico de informações referentes a casos notificados de EA. Ele é utilizado para o registro e divulgação das notificações realizadas nas Unidades Federativas (UF) para o Programa Nacional de Imunização (PNI) e, também para a análise dos dados, o que contribui para o conhecimento dos

eventos e atualização periódica de normas referente a segurança das vacinas em uso no país (Monteiro; Takano; Waldman, 2011).

As notificações de ESAVI são realizadas através do preenchimento da ficha de notificação/investigação de EA, de forma passiva por meio do Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV), atualmente, prioritariamente, do sistema *online* e-SUS Notifica (Brasil, 2020; ANVISA, 2021). Estudos realizados a partir das informações do SI-EAPV, evidenciaram que a vigilância passiva contém problemas que perpassam pela notificação por demanda espontânea e preenchimento inadequado das fichas de notificação, principalmente quanto à completude dos campos para a identificação das características dos eventos notificados. Esse conjunto aponta para notificações de baixa sensibilidade, pois devem-se aos casos notificados nas unidades de saúde, por demanda espontânea (Waldman, 1998; Alves; Domingos, 2013; Silva *et al.*, 2016; Vilmar, Braga; Lima, 2015; Bisetto; Ciosak, 2017).

A subnotificação, situação em que casos de uma determinada doença ou evento de interesse não são adequadamente notificados ou registrados pelas autoridades de saúde ou profissionais de saúde, é um problema a ser considerado quando se trata de vigilância e monitoramento de agravos e ou doenças. A falta de notificação de casos ocorridos e a inconsistência dos dados resultam em uma subestimação dos números reais de incidência ou prevalência da doença e/ou evento, tornando o sistema de vigilância limitado (Waldman, 1988; Brasil, 2017; Chen *et al.*, 2014; Worku *et al.*, 2022).

A subnotificação, incompletude dos dados e registro inadequado dependem de fatores ligados ao vacinador e seu trabalho no cotidiano (Jalloh *et al.*, 2020). Entre os profissionais, destaca-se a equipe de enfermagem por reportar maior quantidade de notificações de ESAVI nas instituições (Furini *et al.*, 2019). No Brasil, o enfermeiro é a referência técnica no gerenciamento das ações de imunização, incluindo a supervisão e o monitoramento da situação vacinal e da ocorrência de ESAVI, vigilância fundamental para o gerenciamento da segurança das vacinas, do profissional e do usuário (Furini *et al.*, 2019; Trindade *et al.*, 2019; Batista *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2022).

O profissional enfermeiro desempenha um papel-chave na vigilância dos ESAVI, envolvendo-se em todas as fases do processo, desde a notificação e investigação até o acompanhamento dos pacientes e a realização de educação em saúde a fim de orientar e sanar dúvidas sobre o imunobiológico administrado, seus possíveis eventos adversos e qual conduta tomar diante dos eventos, além de incentivar que o usuário retorne à unidade (Brasil, 2014; Batista *et al.*, 2022). O repasse de informações errôneas sobre ESAVI, pode ocasionar quebra de confiança das pessoas em relação à segurança das vacinas, que alinhada às *fake News*, podem

levar à hesitação vacinal (Ali; Rath; Thiem, 2015; Sato, 2018; Succi, 2018; Domínguez *et al.*, 2019; Galhardi *et al.*, 2022).

Assim, torna-se indispensável garantir a segurança em todas as etapas do processo de imunização, garantindo a preservação da confiança da população em relação aos imunobiológicos (Abath *et al.*, 2014; Pacheco *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2019; Oliveira *et al.*, 2020). Comunicar possíveis situações que podem causar ESAVI permite que o profissional de saúde adote medidas preventivas e eficazes, assegurando um acompanhamento correto do caso, o repasse de informações assertivas ao vacinado, consequentemente a SP (Brito *et al.*, 2014; Duarte *et al.*, 2015; Borchhardt *et al.*, 2022).

Para a adequada vigilância de ESAVI, os profissionais que lidam diretamente e/ou indiretamente com a imunização devem estar sempre munidos de informações confiáveis advindas de um sistema de alta qualidade, visto que, um sistema de vigilância ineficaz pode causar prejuízos a confiabilidade da segurança dos imunobiológicos, assim como, impedir que os profissionais de saúde façam uma avaliação correta sobre os casos de ESAVI e os possíveis benefícios e riscos referente a administração da vacina (Rath; Thiem, 2015; Pasquale *et al.*, 2016; Oliveira *et al.* 2020; Souto; Kabad, 2020).

Compreende-se então a importância da farmacovigilância para assegurar a confiabilidade e segurança dos imunobiológicos, dado que a inexistência de um sistema de vigilância eficaz pode ocasionar prejuízos à credibilidade de um programa de imunizações e levar a quedas nas coberturas vacinais devido a hesitação da população. Concomitantemente, destaca-se a importância das notificações dos casos de ESAVI, uma vez que, essas notificações podem indicar a falta de qualidade das informações registradas nas fichas de investigação, erros de digitação, incompletude de campos e casos de subnotificações (Santos *et al.*, 2021; Pacheco *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2021; Barboza *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2020).

Dada a significância da vigilância de ESAVI, o Plano de Ação Global para Vacinas (GVAP) da Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu um indicador de desempenho denominado "taxa de notificação", com o propósito de monitorar o progresso e o fortalecimento dos programas de imunização. A taxa de notificação de ESAVI (ESAVI/100.000 habitantes), deve atingir no mínimo 10 notificações (WHO, 2015; Azarpanah *et al.*, 2021). A relação proporcional entre esses valores é útil para análises comparativas entre países e regiões (Lei *et al.*, 2018). Os resultados podem apoiar a definição de metas para a melhoria progressiva da vigilância de ESAVI, adaptada às particularidades de cada região (WHO, 2015; WHO, 2021).

Lei *et al.* (2018), faz um comparativo das tendências das taxas de notificação ESAVI global, entre os anos de 2000 à 2015, e observa oscilações positivas das taxas ao longo do tempo, o número de países com taxas de notificação de ESAVI superiores a 10 aumentou de 8 (4%) em 2000 para 81 (42%) em 2015. Seguindo na mesma vertente, Salman *et al.* (2021), identificou um progresso global na proporção de países que realizaram a notificação de ESAVI entre 2010 e 2019, aumentando de 41,2% para 56,2%. Um estudo realizado nos Estados Unidos, conduziu uma análise da taxa de notificação, com base na população, revelando uma tendência crescente nas notificações de ESAVI no país (Azarpanah *et al.*, 2021).

Masuka e Khoza (2019), realizaram um estudo de tendência temporal das taxas de notificação de ESAVI dos anos de 1997 a 2017. Observaram um aumento constante nas tendências de notificação de ESAVI ao longo do tempo e a taxa variou entre 0 e 30,2 notificações. Essa variação da taxa indica que o sistema de segurança das vacinas do Zimbabué ainda está em desenvolvimento. Seguindo na mesma vertente, Salman *et al.*, (2021) mostrou a tendência das taxas do ano de 2010 e de 2015 a 2019, além disso, caracterizou as tendências considerando as diversas regiões da OMS. Ele demonstrou que países de rendimento mais elevado e tenderam a reportar mais ESAVI do que os países de baixo e médio rendimento.

A taxa de notificação ESAVI viabiliza a avaliação da capacidade mínima de um país no que tange à vigilância da segurança das vacinas, bem como a identificação de regiões que não atendem ao valor mínimo de notificação estipulado (10 notificações) (Salman *et al.*, 2021). É importante considerar que cada localidade se encontra em diferentes estágios de desenvolvimento, razão pela qual o propósito primordial deste indicador é estabelecer um padrão para avaliar o progresso em direção à orientação funcional da vigilância passiva da segurança das vacinas (WHO, 2015; WHO, 2021). Este estudo utilizará a taxa de notificação de ESAVI, tendo como referência a população de Minas Gerais, com o intuito de identificar os municípios e macrorregiões do estado que não atingiram o patamar mínimo (10 notificações) no que diz respeito à vigilância da segurança das vacinas contra a covid-19.

O estudo utilizará o geoprocessamento como ferramenta de análise. Esse modelo de vigilância, que faz uso do geoprocessamento, é denominado geofarmacovigilância. Essa abordagem multidisciplinar combina os conceitos da farmacovigilância com informações geoespaciais, emergindo como uma ferramenta promissora para a implementação de diversos serviços relacionados à saúde pública. A geofarmacovigilância busca compreender as interações entre medicamentos, meio ambiente e saúde humana, utilizando técnicas espaciais para monitorar e identificar áreas de potencial risco. Dessa forma, possibilita a implementação de medidas preventivas e corretivas direcionadas a regiões específicas. No caso das vacinas, a geofarmacovigilância desempenha um papel essencial ao realizar o monitoramento espacial dos

ESAVI ou qualquer outro problema relacionado à vacinação ou imunização, promovendo ações mais eficazes e direcionadas para garantir a segurança e a saúde da população.

3.2 O USO DE GEOPROCESSAMENTO COMO FERRAMENTA PARA ANÁLISE ESPACIAL DAS NOTIFICAÇÕES ESAVI

O uso da análise espacial e técnicas de geoprocessamento na área da saúde se deu por meio da pandemia de cólera em Londres no ano de 1854, na qual, John Snow realizou o mapeamento dos óbitos ocasionados pela doença e o abastecimento de água, a fim de entender os mecanismos causadores da pandemia (Snow, 1990; Câmara *et al.*, 2004). A partir daí, o uso de técnicas de geoprocessamento na área da saúde tem se tornado cada vez mais comuns (Câmara, 2004; Carvalho; Sousa-Santos, 2005; Brasil, 2007; Abreu *et al.*, 2018).

O geoprocessamento é definido como um grupo de técnicas tecnológicas e computacionais que atuam na manipulação de informações espaciais descritas ou definidas pelo pesquisador (Brasil, 2007). Esse conjunto de técnicas espaciais está sendo utilizado para o planejamento de estratégias, identificação de áreas de riscos, avaliação de políticas públicas, medidas de controle, compreensão dos determinantes sociais e ambientais em estudos que buscam entender a distribuição espacial de eventos de saúde em determinada área geográfica (Nucci; Souccar; Castilho, 2016; Kang *et al.*, 2020).

Este estudo dará enfoque no uso do Sistema de Informação Geográfica (SIG) ou *Geographic Information System* (GIS). Esse sistema possibilita a visualização espacial de uma variável por meio de mapas, permitindo por exemplo, a observação de um padrão de distribuição de uma doença ou agravo em determinado local (Câmara, 2004; Brasil, 2007). O uso do SIG permite que o sistema de vigilância em saúde consiga analisar situações de riscos, realizar o planejamento das intervenções e monitoramentos seletivos (reais necessidades de cada área), relacionar informações de saúde com dados ambientais, socioeconômicos e com a posição que o evento ocupa na superfície terrestre (Bailey, 1994; Last, 2001; Brasil, 2007). Além disso, pode ser usado em estudos que visam a avaliação dos serviços de saúde (Abreu *et al.*, 2018) por meio de aglomerados espaciais ou espaço temporais de doenças/agrivos (Rodrigues *et al.*, 2017; Tadesse; Enqueselassie; Hagos, 2018).

Existem diversos estudos direcionados a aplicabilidade do SIG nos serviços de imunização, dentre eles, destaca-se seu uso no aprimoramento de campanhas vacinais e rastreo das atividades de imunização (Eccles; Bertazzon, 2015; Krzysztofowicz; Osińska-Skotak, 2021; Oteri *et al.*, 2021; Hernandez *et al.*, 2022). Alguns autores demonstraram pontos positivos na utilização da técnica, como a melhor projeção dos cenários de distribuição vacinal, a identificação das áreas menos imunizadas, a padronização da cobertura vacinal, a otimização de planos de ação, a identificação dos melhores pontos para postos de vacinação e a redução de aglomerados com zero cobertura vacinal (Barcellos; Bastos, 1996; Krzysztofowicz; Osińska-Skotak, 2021; Oteri *et al.*, 2021).

Diante do potencial de aplicabilidade do SIG e sua capacidade de reconhecer e identificar a distribuição de um evento em uma determinada área geográfica (Brasil, 2007), esta pesquisa irá analisar e identificar os aglomerados e as associações das taxas de notificações de ESAVI decorrentes das vacinas de covid-19 no estado de MG e a fim de formular hipóteses sobre a qualidade do registo de notificação de ESAVI. Para isso será utilizada a ferramenta *Getis e Ord's Gi** para identificar os aglomerados das taxas de notificação de ESAVI decorrentes da vacina de covid-19 e a regressão geograficamente ponderada (*Geographically Weighted Regression - GWR*), para identificar fatores associados as taxas de notificação de ESAVI.

A análise *Getis e Ord's Gi** realizará a identificação de regiões de baixa e alta ocorrência de eventos, formando agrupamentos espaciais. Ela será utilizada para identificar os aglomerados das taxas de notificações de ESAVI decorrentes das vacinas anti-covid-19. A estatística consiste na razão da média ponderada dos valores das localidades vizinhas, para a soma de todos os valores, incluindo o valor da localidade específica que é analisada em uma janela analítica. Dessa forma, valores acima da média são classificados como áreas de alta ocorrência, enquanto valores abaixo da média sugerem baixa ocorrência. Essa análise, então, duas classificações: uma para municípios estatisticamente significativos com valores elevados (área de alta ocorrência/ área quente - *Hotspot*) e outro com valores baixos (área de baixa ocorrência/ área fria – *Coldspot*) (Getis, 1992; Eccles; Bertazzon, 2015; Santos *et al.*, 2006).

Para identificar os fatores associados à taxa de notificação de ESAVI, será utilizado a abordagem GWR. Ela consiste numa abordagem de modelagem, dentro de uma estrutura de regressão linear local (R^2), seguindo um efeito de decaimento de distância, considerando a primeira lei da geografia, ou seja, os coeficientes da regressão não são estacionários, mas estimados individualmente para cada unidade de análise espacial (municípios) e um efeito suavizador deste é aplicado considerando uma matriz de vizinhos (Páez, Wheeler, 2009).

Estudos trazem que o modelo GWR traz consigo benefícios pois consegue explicar melhor as associações entre as variáveis e, adicionalmente incorpora o papel do espaço nas análises, descrevendo de forma precisa a variação espacial da influência das variáveis no mapa (Sousa *et al.*, 2012; Silva, 2017; Pasklan *et al.*, 2021; Lima, 2023).

4 MÉTODO

4 MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo ecológico (Rothman; Greenland; Lash, 2011), de múltiplos grupos (Almeida Filho; Barreto, 2013), realizado no estado de Minas Gerais, a partir das notificações de casos de ESAVI no e-SUS Notifica, em 2021. Realizou-se análise espacial para identificar e avaliar os aglomerados (*cluster*) de notificações de ESAVI no Estado (Kulldorff; Nagarwalla, 1995).

Os estudos ecológicos abordam áreas geográficas ou blocos de população bem delimitados, analisando comparativamente suas variáveis globais, quase sempre por meio da correlação entre indicadores de condições de vida e indicadores de situação de saúde (Rothman; Greenland; Lash, 2011).

4.2 CENÁRIO DO ESTUDO

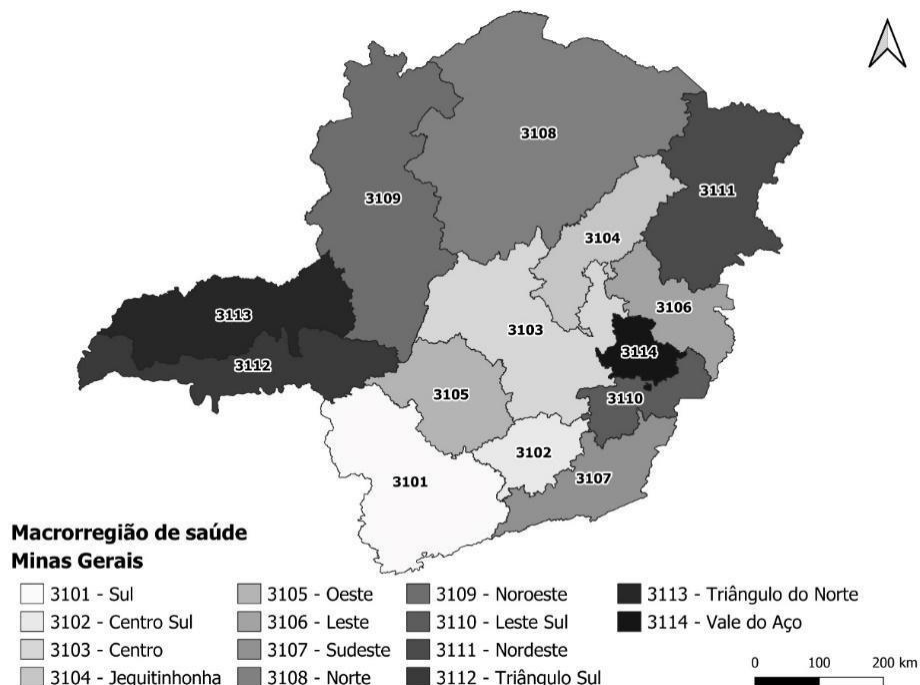
O estudo foi realizado em Minas Gerais, segundo estado mais populoso do Brasil, com uma população estimada de 21.411.923 milhões de habitantes, um grau de urbanização de 85,29%, um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) médio alto e uma economia diversificada (IBGE, 2023ab). Seu território é composto por 853 municípios, distribuídos em 14 macrorregiões - Sul (3101), Centro Sul (3102), Centro (3103), Jequitinhonha (3104), Oeste (3105), Leste (3106), Sudeste (3107), Norte (3108), Noroeste (3109), Leste do Sul (3110), Nordeste (3111), Triângulo do Sul (3112), Triângulo do Norte (3113) e Vale do Aço (3114). Estas, por sua vez, englobam 89 microrregiões de saúde e 28 Superintendências/Gerências Regionais de Saúde (IBGE, 2023 ab; Minas Gerais, 2021a).

A macrorregião Centro é a mais densamente povoada, com 31,7% da população total do estado e a macrorregião Jequitinhonha é a região que possui o menor número de municípios (2,7%) e a menor taxa de ocupação populacional (1,5%). As macrorregiões Sul (18,1%), Centro (12,0%), Sudeste (11,0%), Norte (10,0%) e Leste (9,8%) apresentam o maior número de municípios. Apenas 27 (3,2%) municípios contam com mais de 100.000 habitantes, que equivale a 44% da população do Estado. Os outros 509 (59,7%) municípios apresentam população menor de 10.000 habitantes (Minas Gerais, 2020).

De acordo com Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil (CNES), Minas Gerais conta com 6.579 unidades de atenção primária à saúde (APS), 6.032 equipes de saúde da família (ESF) (Brasil, 2023). Em novembro de 2022, a cobertura das ESF no estado

era de 87,81%. Para este estudo, foi estabelecido como unidades territoriais de análise os municípios das 14 macrorregiões do estado de Minas Gerais (Figura 2).

Figura 2 – Mapa de Minas Gerais contendo as 14 macrorregiões de saúde, 2019



Fonte: Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais- SES/MG, 2019

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO; CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A referência para este estudo consistiu dos casos de ESAVI das vacinas contra covid-19 que foram notificados entre janeiro e dezembro de 2021. Foram incluídas nesta pesquisa todas as 34.027 notificações de ESAVI presentes no e-SUS Notifica, com e sem encerramento, no período analisado (Minas Gerais, 2021b). Como critério de exclusão considerou-se os erros de imunização (n=2663).

4.4 COLETA DE DADOS

Nesta pesquisa foram utilizados dados secundários de registros de casos de ESAVI das vacinas contra covid-19, do ano 2021, aos quais foram obtidos por meio do acesso à plataforma eletrônica do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), e-sus Notifica (Brasil, 2021). A variável de desfecho foi o número de notificações de ESAVI, com e sem encerramento. A notificação de ESAVI é utilizada para detectar riscos relacionados às

vacinas ou práticas de vacinação, utilizando-se da ficha de notificação/investigação de eventos adversos (Brasil, 2020). Neste estudo, calculou-se a taxa de notificação de ESAVI que consiste no número de notificações de ESAVI / população em uma dada região X 100.000. O padrão para avaliar a taxa de notificação consiste no número mínimo de 10 notificações (WHO, 2015; Azarpanah *et al.*, 2021).

Para identificar os fatores associados ao cumprimento das taxas de notificação de ESAVI, foram selecionadas variáveis explicativas, provenientes do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil (CNES), da base do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Fundação João Pinheiro (FJP), que foram incluídas nas análises de regressão logística (Quadro 5).

Quadro 5. Descrição das variáveis de exposição consideradas para o estudo, 2023

VARIÁVEIS		
Variável	Descrição	Fonte
Número de estabelecimento de Saúde	Posto de saúde/centro de saúde, unidade básica/unidade de saúde família/ unidade de vigilância em saúde/ equipe de saúde.	Ministério da Saúde- Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil - CNES (2023)
Proporção da população atendida pela Estratégia Saúde da Família	Razão entre a capacidade de atendimento e a população total do município	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais/Fundação João Pinheiro (2018)
Esforço orçamentário em atividades de saúde	Participação dos gastos orçamentários apresentados nas Prestações de Contas Anuais realizados nas subfunções Atenção Básica, Assistência Hospitalar e Ambulatorial, Suporte Profilático e Terapêutico, Vigilância Sanitária, Vigilância Epidemiológica e Alimentação e Nutrição no total de gastos	Tribunal de Contas do Estado de Minas Gerais/ Fundação João Pinheiro (2018)
Número de profissionais agentes comunitários de saúde (ACS) por habitante	Número de profissionais ACS em 2021 a cada mil habitantes do município	Ministério da Saúde - Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil - CNES (2023)
Número de profissionais da enfermagem por habitante	Número de profissionais da enfermagem em 2021 a cada mil habitantes do município	Ministério da Saúde - Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil - CNES (2023)

Número de profissionais da medicina por habitante	Número de profissionais da medicina em 2021 a cada mil habitantes do município	Ministério da Saúde - Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil - CNES (2023)
Índice de Desenvolvimento Humano municipal (IDHM)	Média que resume os níveis de educação, longevidade e renda da população analisada	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil/ Fundação João Pinheiro
Índice de desenvolvimento da educação básica (IDEB)	IDEB = soma das notas de português e matemática dividido por dois, multiplicado pela taxa de aprovação	Fundação João Pinheiro (2019)
Produto Interno Bruto Per Capita	PIB <i>per capita</i> = PIB / número de habitantes	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil/ Fundação João Pinheiro
Percentual de famílias residentes em zona rural	Razão entre pessoas das famílias residentes em área rural inscritas no Cadastro Único (CadÚnico) e população total	Secretaria de Avaliação e Gestão da Informação – Ministério da Cidadania/ Fundação João Pinheiro (2018)

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, na fase exploratória, foi utilizado o *software Microsoft Office Excel, versão 2016*, para verificar a consistência e a qualidade dos registros das notificações de ESAVI.

A seguir, utilizou-se da taxa de notificação de ESAVI (número de notificações de ESAVI / população em uma dada região X 100.000), para criar os mapas referentes às análises *Getis e Ord's Gi** e Regressão geograficamente ponderada (*Geographically weighted regression - GWR*) (Getis, 1992; Páez, Wheeler, 2009).

A ferramenta utilizada para determinar a distribuição das taxas de notificações do espaço foi o *software GeoDa 1.20*. Trata-se de um instrumento de *software* livre e de código projetado para realização de métodos de análise exploratória de dados espaciais (ESDA), como estatísticas de autocorrelação espacial. Ele também disponibiliza um módulo estatístico para a análise *Getis e Ord's Gi**. E a análise GWR foi realizada pelo *software* livre *R 4.3*, para computação estatística e gráficos (Maciel; Castro-Silva;Farias, 2020; Geoda, 2023; R Foundation, 2023). Para todas as análises espaciais foi utilizado a matriz de vizinhança do tipo rainha com 1 ordem. Foram considerados todos os municípios que fazem fronteira direta e em todas as direções.

A análise *Getis e Ord's Gi** foi utilizada para identificar os aglomerados das taxas de notificações de ESAVI decorrentes das vacinas anti-covid-19. A estatística consiste na razão

da média ponderada dos valores das localidades vizinhas, para a soma de todos os valores, incluindo o valor da localidade específica que é analisada em uma janela analítica. Dessa forma, valores acima da média são classificados como áreas de alta ocorrência, enquanto valores abaixo da média sugerem baixa ocorrência. Essa análise, então, duas classificações: uma para municípios estatisticamente significativos com valores elevados (área de alta ocorrência/ área quente - *Hotspot*) e outro com valores baixos (área de baixa ocorrência/ área fria – *Coldspot*) (Getis, 1992; Eccles; Bertazzon, 2015; Santos *et al.*, 2022).

Para identificar os fatores associados à taxa de notificação de ESAVI, foi elaborada regressão geograficamente ponderada, considerando variáveis explicativas que caracterizassem os municípios analisados (Quadro 5). Esta abordagem de modelagem implementa, dentro de uma estrutura de regressão linear local (R^2), o efeito de decaimento de distância seguindo o efeito da primeira lei da geografia, ou seja, os coeficientes da regressão não são estacionários, mas estimados individualmente para cada unidade de análise espacial (municípios) e um efeito suavizador deste é aplicado considerando uma matriz de vizinhos (Páez, Wheeler, 2009).

Para elaborar os mapas coropléticos foi utilizado a base cartográfica do estado de MG e de seus respectivos municípios, obtido gratuitamente no site do IBGE e elaborado por meio do *software* ArcGIS 10.8. Considerando os valores das taxas de notificação de ESAVI no estado, foi utilizado o mapa box-plot, na qual, o ponto de partida são os quartis de valores para as taxas de notificação ESAVI no estado, contudo as quatro categorias tradicionais de um box-plot foram diminuídas para dois compartimentos, para identificar separadamente o cumprimento e não cumprimento da meta de vigilância (Anselin, 1994).

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa obedeceu aos preceitos éticos de pesquisas que envolvem seres humanos e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos sob o Parecer nº 4.523.507.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Os resultados e a discussão são apresentados em forma de artigo científico. O artigo será submetido na *Vaccine* (<https://www.sciencedirect.com/journal/vaccine>)

5.1 ARTIGO

GEOFARMACOVIGILÂNCIA DAS TAXAS DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS A VACINAÇÃO E IMUNIZAÇÃO E FATORES ASSOCIADOS

GEOPHARMACOVIGILANCE OF NOTIFICATION RATES OF ADVERSE EVENTS ALLEGEDLY ASSOCIATED WITH VACCINATION AND IMMUNIZATION AND ASSOCIATED FACTORS

GEOFARMACOVIGILANCIA DE LAS TASAS DE NOTIFICACIÓN DE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN E INMUNIZACIÓN Y FACTORES ASOCIADOS

Thays Cristina Pereira Barbosa¹, Luiz Henrique Arroyo², Eliete Albano de Azevedo Guimarães³

Universidade Federal de São João del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis,
MG, Brasil. ORCID: 0000-0003-1816-0662¹

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP),
Programa de Pós-Graduação Enfermagem em Saúde Pública, Ribeirão Preto (SP), Brasil²
Universidade Federal de São João del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis,
MG, Brasil. ORCID: 0000-0001-9236-8643³

RESUMO

Objetivo: Analisar a distribuição espacial da taxa de notificação de ESAVI e fatores associados ao cumprimento da meta preconizada. **Métodos:** Estudo ecológico que considerou as notificações de ESAVI dos 853 municípios de Minas Gerais, Brasil. Foram analisadas 34.027 notificações, presentes no e-SUS Notifica, em 2021. Realizou-se a *Getis e Ord's Gi** e regressão

geograficamente ponderada (GWR) para identificar agrupamentos espaciais, cumprimento das metas das taxas de notificação de ESAVI e fatores correlacionados com a distribuição espacial das notificações. **Resultados:** Em Minas Gerais, 20,3% dos municípios não cumpriram a meta preconizada de ≥ 10 notificações de ESAVI. Foram identificados dois grandes aglomerados com baixas taxas de notificação ou até mesmo sem nenhuma notificação de ESAVI, na região Norte do estado. As variáveis número de profissionais de enfermagem por habitante (coeficiente de regressão=0.644; $p<0,01$) e percentual de famílias residentes em área rural (coeficiente de regressão=-0.013; $p<0,01$) estiveram associadas às taxas de notificação. Observou-se nas análises, distribuição heterogênea das taxas de notificação de ESAVI decorrentes de vacinas contra a covid-19 em todo o estado brasileiro. **Conclusão:** a presença de aglomerados de baixas notificações de ESAVI, aponta a necessidade de implementar estratégias integradas e adaptadas às particularidades de cada região do estado, para aprimorar a vigilância do ESAVI.

Descritores: Vacinas. Eventos Adversos. Covid-19. Vigilância. Análise espacial.

ABSTRACT

Objective: To analyze the spatial distribution of AEFI notification rates and factors associated with achieving the recommended target. **Methods:** An ecological study considered AEFI notifications from the 853 municipalities of Minas Gerais, Brazil. A total of 34,027 notifications were analyzed from the e-SUS Notifica system in 2021. Getis and Ord's G_i^* analysis and geographically weighted regression (GWR) were conducted to identify spatial clusters, achievement of AEFI notification rate targets, and factors correlated with the spatial distribution of notifications. **Results:** In Minas Gerais, 20.3% of municipalities did not achieve the recommended target of ≥ 10 AEFI notifications. Two major clusters with low notification rates or even no AEFI notifications were identified in the northern region of the state. The variables number of nursing professionals per inhabitant (regression coefficient=0.644; $p<0.01$) and percentage of families residing in rural areas (regression coefficient=-0.013; $p<0.01$) were associated with notification rates. Heterogeneous distribution of AEFI notification rates due to covid-19 vaccines was observed throughout the Brazilian state in the analyses. **Conclusion:** The presence of clusters with low AEFI notifications in the Brazilian state indicates the need to implement integrated and region-specific strategies to enhance AEFI surveillance.

Descriptors: Vaccines. Adverse Events. Covid-19. Surveillance. Spatial Analysis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la distribución espacial de la tasa de notificación de ESAVI y los factores asociados al cumplimiento de la meta preconizada. **Métodos:** Estudio ecológico que consideró las notificaciones de ESAVI de los 853 municipios de Minas Gerais, Brasil. Se analizaron 34,027 notificaciones presentes en el sistema e-SUS Notifica en 2021. Se utilizó el análisis de Getis y Ord's G_i^* y regresión geográficamente ponderada (GWR) para identificar agrupamientos espaciales, el cumplimiento de las metas de las tasas de notificación de ESAVI y los factores correlacionados con la distribución espacial de las notificaciones. **Resultados:** En Minas Gerais, el 20.3% de los municipios no cumplieron con la meta preconizada de ≥ 10 notificaciones de ESAVI. Se identificaron dos grandes conglomerados con bajas tasas de notificación o incluso sin ninguna notificación de ESAVI en la región norte del estado. Las variables número de profesionales de enfermería por habitante (coeficiente de regresión=0.644; $p<0.01$) y porcentaje de familias residentes en área rural (coeficiente de regresión=-0.013; $p<0.01$) estuvieron asociadas con las tasas de notificación. Se observó una distribución heterogénea de las tasas de notificación de ESAVI debido a las vacunas contra la covid-19 en todo el estado brasileño en los análisis. **Conclusión:** La presencia de conglomerados con bajas notificaciones de ESAVI en el estado brasileño indica la necesidad de implementar estrategias integradas y adaptadas a las particularidades de cada región para mejorar la vigilancia del ESAVI.

Descritores: Vacunas. Eventos Adversos. Covid-19. Vigilancia. Análisis Espacial.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS), reconhece a imunização como uma das principais metas da agenda 2030, estando presente no terceiro objetivo, como forma de assegurar uma vida saudável e promover a bem-estar para todos, em todas as idades (ONU, 2015). A vacinação proporciona proteção contra uma gama diversificada de doenças infecciosas, entre elas a covid-19. Embora seja referida como uma das mais seguras e eficazes intervenções preventivas em saúde, a vacinação não está isenta de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) (Lima; Almeida; Kfoury, 2020; PAHO, 2022).

O ESAVI é qualquer sintoma laboratorial anormal ou doença, desfavorável e indesejado cuja sua ocorrência se dá após a vacinação e que não possui precisamente uma relação causal com o uso de uma vacina e ao processo de imunização, podendo ser considerado um evento adverso grave (EAG) ou um evento adverso não grave (EANG) (PAHO, 2022).

A vigilância contínua do ESAVI é parte fundamental para detectar riscos relacionados às vacinas ou práticas de vacinação (Brasil, 2020). Para que isso aconteça, é necessário realizar a notificação dos eventos, prática essencial na vigilância (Bettinger *et al.*, 2022), investigação indispensável para conhecer não apenas a ocorrência, causalidade e evolução do caso, mas também reconhecer riscos e grupos populacionais mais atingidos e realidades onde estão inseridos, considerando os fatores institucionais/organizacionais, ambientais, políticos, socioeconômicos (Oliveira *et al.*, 2013; Martins *et al.*, 2018; Pereira *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2020; Amaral *et al.*, 2021). Concomitantemente, destaca-se a importância das notificações dos casos de ESAVI, uma vez que, essas notificações podem indicar a falta de qualidade das informações registradas nas fichas de investigação, erros de digitação, incompletude de campos e casos de subnotificações (Santos *et al.*, 2021; Pacheco *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2021; Barboza *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2020).

Dada a significância da vigilância de ESAVI, o Plano de Ação Global para Vacinas (GVAP) estabeleceu a taxa de notificação, como um indicador de desempenho, para avaliar o progresso da vigilância passiva da segurança das vacinas (WHO, 2015; WHO, 2021). A taxa de notificação analisa o número de notificações de ESAVI em uma dada região, com base na sua população e o padrão consiste em que a região deve atingir no mínimo 10 notificações (WHO, 2015; Azarpanah *et al.*, 2021). Os resultados dessa medida são úteis para análises comparativas entre países e regiões e podem apoiar a definição de metas para a melhoria

progressiva da vigilância de ESAVI, adaptada às particularidades de cada localidade (Lei *et al.*, 2018).

Estudo comparativo das tendências das taxas de notificação de ESAVI global, entre os anos de 2000 à 2015, observou oscilações positivas das taxas, em que o número de países com taxas de notificação de ESAVI superiores a 10 aumentou de 8 (4%) em 2000 para 81 (42%) em 2015 (Lei *et al.*, 2018). Seguindo na mesma vertente, Salman *et al.* (2021), identificou um progresso global na proporção de países que realizaram a notificação de ESAVI entre 2010 e 2019, aumentando de 41,2% para 56,2%. Um estudo realizado nos Estados Unidos, conduziu uma análise da taxa de notificação, com base na população, revelando uma tendência crescente nas notificações de ESAVI no país (Azarpanah *et al.*, 2021).

No Brasil, não foram identificados estudos que abordassem a taxa de notificação para analisar o desempenho dos serviços de imunização na vigilância passiva dos ESAVI. Em se tratando das notificações de ESAVI das vacinas contra covid-19 no país, estas são realizadas por meio do e-SUS Notifica, *software* que utiliza uma ficha de notificação/investigação, após a procura espontânea do identificador do evento (ANVISA, 2021, BRASIL, 2021). O monitoramento das informações sobre os ESAVI permite a identificação de notificações, o acompanhamento de casos e o aprimoramento da qualidade das informações (Santos *et al.*, 2021; Pacheco *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2021; Barboza *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2020).

Contudo, a subnotificação dos ESAVI tem sido um desafio preocupante, evidenciando a necessidade de aprimoramento dos sistemas de vigilância nos municípios brasileiros (Pacheco *et al.*, 2018; Batista *et al.*, 2022). A subnotificação pode ser atribuída a diversos fatores, tais como a insuficiência de infraestrutura de saúde, a conduta e falta de capacitação adequada dos profissionais, deficiência de recursos humanos, falta de insumos, falta de supervisão de enfermagem, sobrecarga de trabalho, desmotivação, não conscientização da população, aspectos geográficos, culturais e econômicos da região (Biseto *et al.*, 2017; Zvanaka *etal.*, 2017; Constantine *et al.*, 2018; Gidudu *et al.*, 2020; Batista *et al.*, 2021; Omeleke; Bamidele; Kiev, 2023; Nascimento *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, torna-se indispensável uma atenção singular e um planejamento estratégico condizente com as características de cada localidade brasileira, para o avanço da vigilância passiva da segurança das vacinas.

A geofarmacovigilância, abordagem multidisciplinar que combina o conceito da farmacovigilância com informações geoespaciais, emerge como uma das ferramentas promissoras para a implementação desses e de outros serviços. Ela busca compreender as

interações entre medicamentos, meio ambiente e saúde humana, utilizando técnicas espaciais para monitorar e identificar áreas de potencial risco e implementar medidas preventivas e corretivas direcionadas a determinadas regiões. A geofarmacovigilância de vacinas realiza o monitoramento espacial de ESAVI ou de qualquer outro problema relacionado à vacinação ou imunização. O presente estudo analisou a distribuição espacial da taxa de notificação de ESAVI e fatores associados ao cumprimento da meta preconizada, conforme o Plano de Ação Global para Vacinas.

Método

Tipo de Estudo

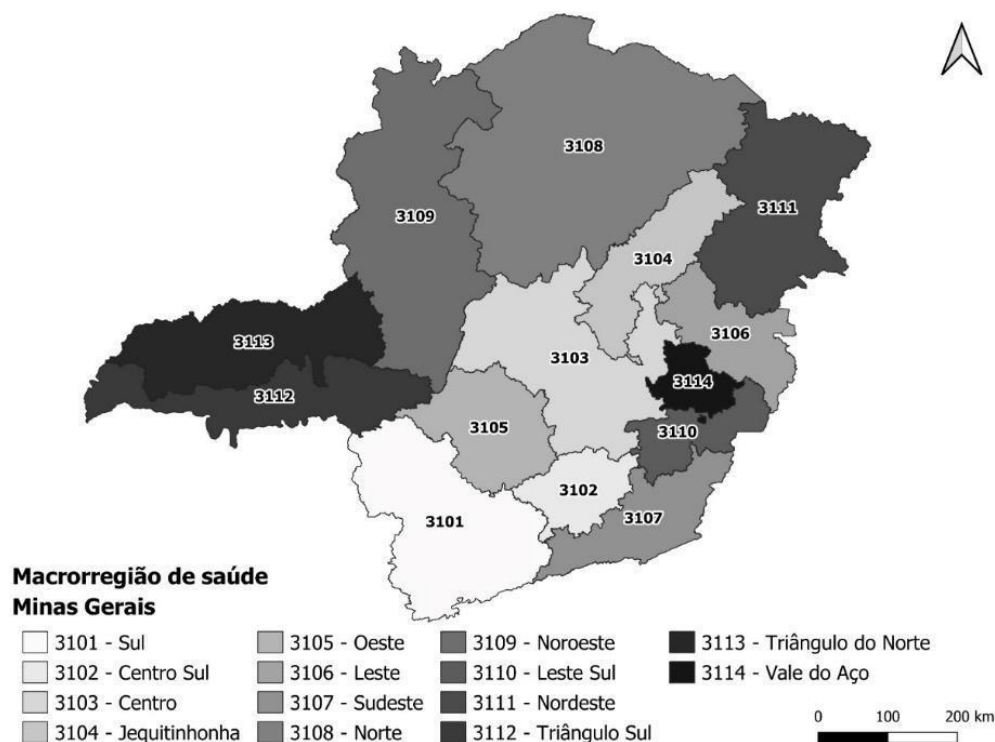
Trata-se de um estudo ecológico, norteado pela ferramenta STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

Cenário do Estudo

O estudo foi realizado em Minas Gerais, segundo estado mais populoso do Brasil, com uma população estimada de 21.411.923 milhões de habitantes, um grau de urbanização de 85,29%, um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) médio alto e uma economia diversificada (IBGE, 2023ab). Seu território é composto por 853 municípios, distribuídos em 14 regiões : Sul (3101), Centro Sul (3102), Centro (3103), Jequitinhonha (3104), Oeste (3105), Leste (3106), Sudeste (3107), Norte (3108), Noroeste (3109), Leste do Sul (3110), Nordeste (3111), Triângulo do Sul (3112), Triângulo do Norte (3113) e Vale do Aço (3114) (Figura 1). Estas, por sua vez, englobam 89 microrregiões de saúde e 28 Superintendências/Gerências Regionais de Saúde (IBGE, 2023 ab; Minas Gerais, 2021a).

Para este estudo, foi estabelecido como unidades territoriais de análise os 853 municípios das 14 regiões do estado.

Figura 1. Regiões de saúde do estado de Minas Gerais, Brasil, 2022



Fonte: Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais - SES/MG, 2019

População e coleta de dados

Foram analisadas as notificações de ESAVI das vacinas contra covid-19, com e sem encerramento, disponíveis na plataforma eletrônica do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), sistema e-SUS Notifica (Brasil, 2021), entre janeiro e dezembro de 2021. Foram incluídas nesta pesquisa todas as 34.027 notificações de ESAVI e excluídos os erros de imunização (n=2663).

A variável desfecho foi o número de notificações de ESAVI, com e sem encerramento. A notificação de ESAVI é utilizada para detectar riscos relacionados às vacinas ou práticas de vacinação, utilizando-se da ficha de notificação/investigação de eventos adversos (BRASIL, 2020). Neste estudo, calculou-se a taxa de notificação de ESAVI que consiste no número de notificações de ESAVI / população em uma dada região X 100.000. O padrão para avaliar a taxa de notificação consiste no número mínimo de 10 notificações (WHO, 2015; Azarpanah *et al.*, 2021).

Para identificar os fatores associados ao cumprimento das taxas de notificação de ESAVI, foram selecionadas variáveis explicativas, provenientes do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil (CNES), da base do Instituto Brasileiro de Geografia e

Estatística (IBGE) e da Fundação João Pinheiro (FJP), que foram incluídas nas análises de regressão logística (Quadro 1).

Quadro 1. Descrição das variáveis de exposição consideradas para o estudo, 2023

VARIÁVEIS		
Variável	Descrição	Fonte
Número de estabelecimento de Saúde	Posto de saúde/centro de saúde, unidade básica/unidade de saúde família/ unidade de vigilância em saúde/ equipe de saúde.	Ministério da Saúde- Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil - CNES (2023)
Proporção da população atendida pela Estratégia Saúde da Família	Razão entre a capacidade de atendimento e a população total do município	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais/Fundação João Pinheiro (2018)
Esforço orçamentário em atividades de saúde	Participação dos gastos orçamentários apresentados nas Prestações de Contas Anuais realizados nas subfunções Atenção Básica, Assistência Hospitalar e Ambulatorial, Suporte Profilático e Terapêutico, Vigilância Sanitária, Vigilância Epidemiológica e Alimentação e Nutrição no total de gastos	Tribunal de Contas do Estado de Minas Gerais/ Fundação João Pinheiro (2018)
Número de profissionais agentes comunitários de saúde (ACS) por habitante	Número de profissionais ACS em 2021 a cada mil habitantes do município	Ministério da Saúde - Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil - CNES (2023)
Número de profissionais da enfermagem por habitante	Número de profissionais da enfermagem em 2021 a cada mil habitantes do município	Ministério da Saúde - Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil - CNES (2023)
Número de profissionais da medicina por habitante	Número de profissionais da medicina em 2021 a cada mil habitantes do município	Ministério da Saúde - Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil - CNES (2023)
Índice de Desenvolvimento Humano municipal (IDHM)	Média que resume os níveis de educação, longevidade e renda da população analisada	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil I/ Fundação João Pinheiro
Índice de desenvolvimento da educação básica (IDEB)	IDEB = soma de notas de português e matemática dividido por dois, multiplicado pela taxa de aprovação	Fundação João Pinheiro (2019)

Produto Interno Bruto <i>Per Capita</i>	PIB <i>per capita</i> = PIB / número de habitantes	Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil/ Fundação João Pinheiro
Percentual de famílias residentes em zona rural	Razão entre pessoas das famílias residentes em área rural inscritas no Cadastro Único (CadÚnico) e população total	Secretaria de Avaliação e Gestão da Informação – Ministério da Cidadania/ Fundação João Pinheiro (2018)

Tratamento e análise de dados

Inicialmente, na fase exploratória, foi utilizado o *software Microsoft Office Excel, versão 2016*, para verificar a consistência e a qualidade dos registros das notificações de ESAVI.

Utilizou-se da taxa de notificação de ESAVI (número de notificações de ESAVI / população em uma dada região X 100.000), para criar os mapas referentes às análises *Getis e Ord's Gi** e Regressão geograficamente ponderada (*Geographically weighted regression - GWR*) (Getis, 1992; Páez, Wheeler, 2009).

A ferramenta utilizada para determinar a distribuição das taxas de notificação de ESAVI no espaço foi o *software GeoDa 1.20*. Trata-se de um instrumento de *software* livre e de código projetado para realização de métodos de análise exploratória de dados espaciais (ESDA), como estatísticas de autocorrelação espacial. Ele também disponibiliza um módulo estatístico para a análise *Getis e Ord's Gi**. E a análise GWR foi realizada pelo *software* livre *R 4.3*, para computação estatística e gráficos (Maciel; Castro-Silva; Farias, 2020; Geoda, 2023; R Foundation, 2023). Para todas as análises espaciais foi utilizado a matriz de vizinhança do tipo rainha com 1 ordem. Foram considerados todos os municípios que fazem fronteira direta e em todas as direções.

A análise *Getis e Ord's Gi**, foi utilizada para identificar os aglomerados das taxas de notificações de ESAVI decorrentes das vacinas anti-covid-19. A estatística consiste na razão da média ponderada dos valores das localidades vizinhas, para a soma de todos os valores, incluindo o valor da localidade específica que é analisada em uma janela analítica. Dessa forma, valores acima da média são classificados como áreas de alta ocorrência, enquanto valores abaixo da média sugerem baixa ocorrência. Essa análise, então, duas classificações: uma para municípios estatisticamente significativos com valores elevados (área de alta ocorrência/ área

quente - *Hotspot*) e outro com valores baixos (área de baixa ocorrência/ área fria – *Coldspot*) (Getis, 1992; Eccles; Bertazzon, 2015; Santos *et al.*, 2022).

Para identificar os fatores associados à taxa de notificação de ESAVI, foi elaborada uma regressão geograficamente ponderada, considerando variáveis explicativas que caracterizassem os municípios analisados (Quadro 1). Esta abordagem de modelagem implementa, dentro de uma estrutura de regressão linear local (R^2), o efeito de decaimento de distância seguindo o efeito da primeira lei da geografia, ou seja, os coeficientes da regressão não são estacionários, mas estimados individualmente para cada unidade de análise espacial (municípios) e um efeito suavizador deste é aplicado considerando uma matriz de vizinhos (Páez, Wheeler, 2009).

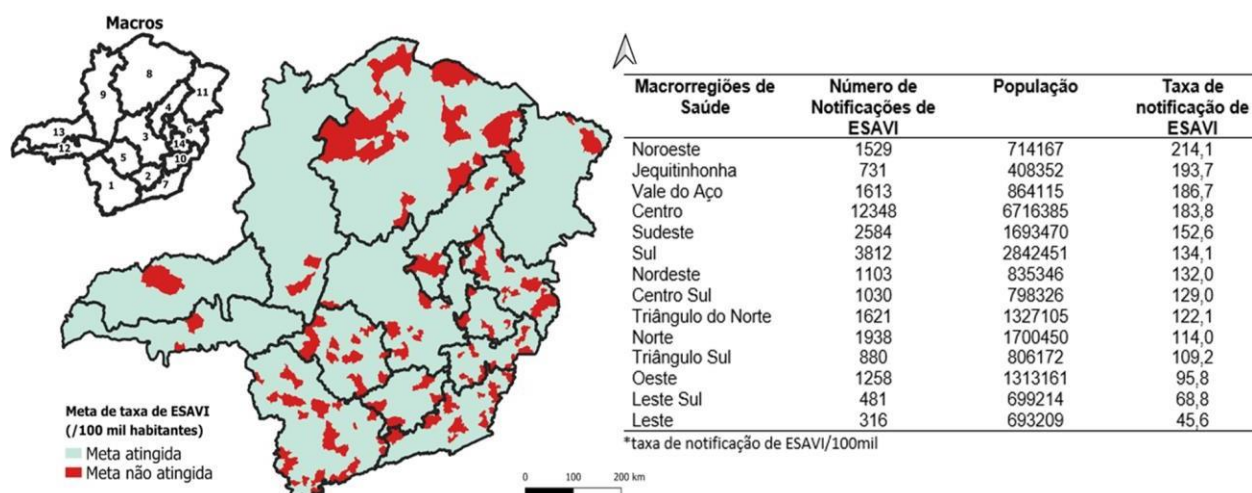
Para elaborar os mapas coropléticos foi utilizado a base cartográfica do estado de MG e de seus respectivos municípios, obtido gratuitamente no site do IBGE e elaborado por meio do *software* ArcGIS 10.8.

O presente estudo utiliza-se de dados de domínio público de acesso irrestrito, para o qual não existe identificação dos indivíduos participantes da investigação, portanto, não sendo necessária apreciação por parte do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Resultados

Dos 853 municípios do estado de Minas Gerais, 20,3% (n=173) não alcançaram a meta preconizada de ≥ 10 notificações de ESAVI (taxa de notificação) (figura 2 - mapa). As regiões Noroeste, Jequitinhonha e Vale do Aço tiveram as maiores taxas de notificação do Estado. Já as regiões Leste, Leste Sul e Oeste tiveram as menores taxas (figura 2 - tabela). Nota-se grande heterogeneidade no cumprimento da meta de vigilância de ESAVI entre os municípios de Minas Gerais.

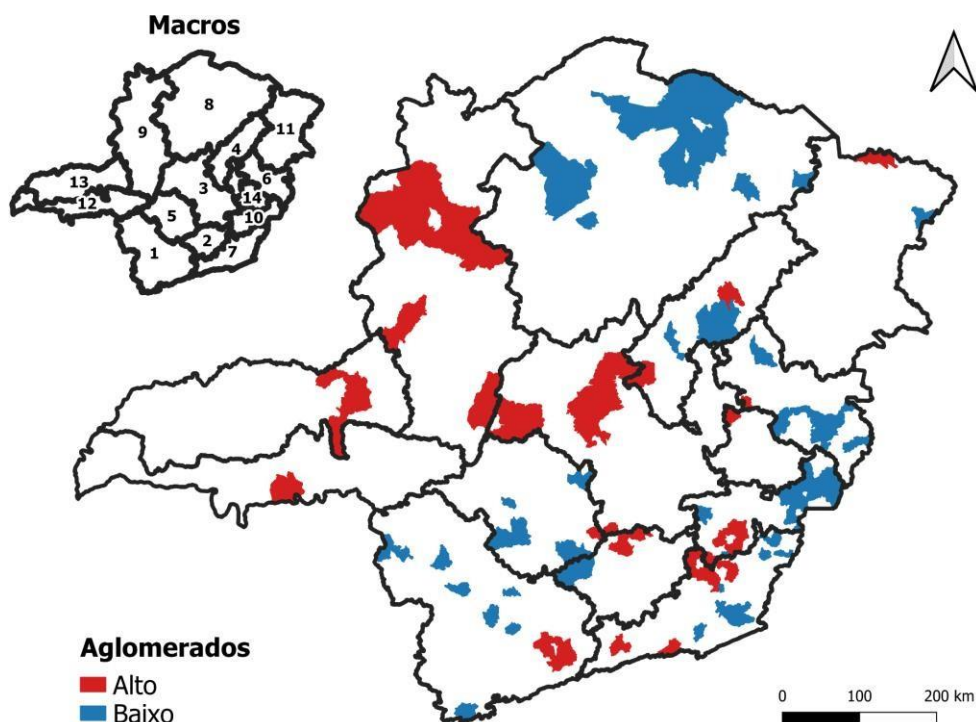
Figura 2. Cumprimento da meta das taxas de notificação de eventos supostamente atribuíveis a vacinação e imunização de covid-19 por município regiões de saúde no estado de Minas Gerais em 2021



Fonte: Sistema e-SUS Notifica/Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

Identificou-se na análise *Getis e Ord's Gi**, uma distribuição heterogênea das taxas de notificação de ESAVI decorrentes de vacinas contra a covid-19 em todo o estado de Minas Gerais. Destaca-se a presença de dois grandes aglomerados com baixa taxa de notificação, identificadas como áreas frias, na região Norte. Os aglomerados com alta taxa de notificação, consideradas áreas quentes, incluem as regiões Noroeste, Centro e Triângulo do Norte.

Figura 3. Áreas de aglomerados das taxas de notificação de eventos supostamente atribuíveis a vacinação e imunização de covid-19, Minas Gerais, 2021



Fonte: Sistema e-SUS Notifica/Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

A regressão linear considerando a taxa de notificação de ESAVI e o número de profissionais de enfermagem por habitante (coeficiente da regressão = 0.644), sugere que há uma associação positiva entre as variáveis, ou seja, à medida que o número de profissionais de enfermagem aumenta, a taxa de notificação de ESAVI também tende a aumentar. Outra variável em destaque foi o percentual de famílias residentes em área rural que apresentou um coeficiente negativo (-0.013), isso indica que à medida que há um aumento de famílias residentes em áreas rurais, há uma diminuição na taxa de notificação de ESAVI (Tabela 1).

Tabela 1. Fatores associados à taxa de notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação e imunização de covid-19, Minas Gerais, 2021

Variável	Coeficiente regressão	de Valor – p
Número de profissionais de enfermagem por habitante	0.644	<0,01

Percentual de famílias residentes em área rural	-0,013	<0,01
---	--------	-------

Akaike Information Criterion (AIC): 3617.779

R^2 : 0.03

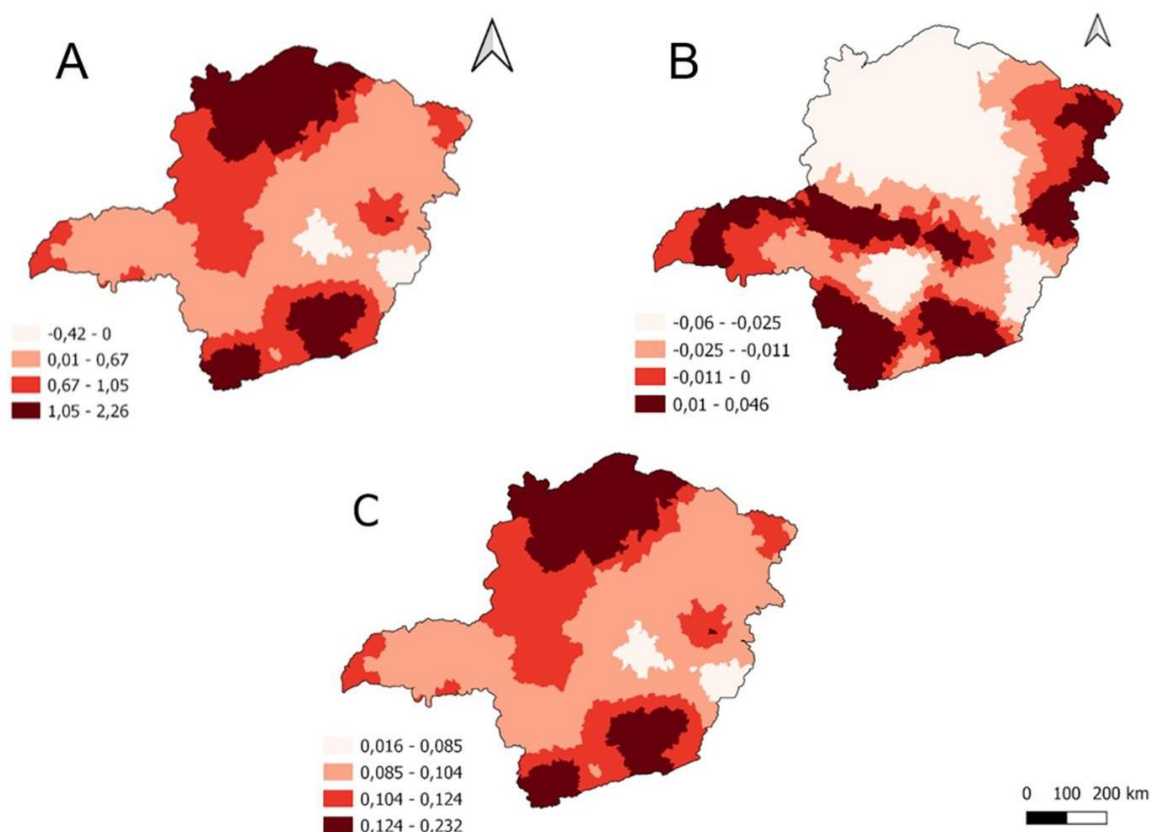
A associação da taxa de notificação de ESAVI em relação às variáveis número de profissionais de enfermagem por habitante e percentual de famílias residentes em área rural, está distribuída de forma heterogênea em todo o estado de Minas Gerais, ou seja, cada variável tem diferentes associações (valor de coeficiente) segundo as regiões.

Ao analisar a regressão geograficamente ponderada, observou-se que a taxa de notificação de ESAVI tem associação positiva considerando o número de profissionais de enfermagem por habitante (variável A), nas regiões Norte e Sul do estado.

Em relação ao coeficiente de regressão do percentual de famílias residentes em área rural (variável B) identificou-se associação negativa em grande parte do estado, sendo o menor valor localizado em uma vasta área na região Norte, seguida pela região Oeste.

O R^2 Local (variável C) demonstra a capacidade de explicação da ocorrência da Taxa de notificação de ESAVI decorrentes de vacinas contra a covid-19 em MG. A capacidade de explicação da associação entre as variáveis explicativas e a taxa de notificação de ESAVI é maior na região Norte e Sul do estado e menor na região Centro.

Figura 4. Resultado da análise de regressão espacial geograficamente ponderada (GWR) para a taxa de notificação de eventos supostamente atribuíveis a vacinação e imunização de covid-19 nos municípios mineiros. Minas Gerais, 2021



A: Número de profissionais da enfermagem por habitante
 B: Percentual de famílias residentes em área rural
 C: R^2 local

Discussão

Em Minas Gerais, foram observados aglomerados com baixas taxas de notificação ou até mesmo sem nenhuma notificação em relação à vigilância dos ESAVI decorrentes das vacinas contra a covid-19. Além disso, constatou-se que, apesar de todas as regiões cumprirem a meta da taxa de notificação, 20,3% de seus municípios não atingiram esse objetivo. Dois fatores estiveram associados às taxas de notificação: o número de profissionais da enfermagem por habitante e o percentual de famílias residentes em área rural. A distribuição dessas variáveis associadas à taxa de notificação de ESAVI se apresentou de forma heterogênea em todo o Estado.

Estudos indicam que a heterogeneidade nas taxas de notificação de ESAVI está relacionada à localização geográfica, ao nível de sensibilização e capacitação dos profissionais de saúde, bem como ao conhecimento da população sobre a notificação de eventos adversos

(Lei *et al.*, 2018; Masuka; Khoza, 2019; Laryea *et al.*, 2022). Esses fatores reforçam a importância de estratégias educativas e de conscientização da população, aliadas à capacitação dos profissionais de saúde, para promover um sistema robusto de vigilância dos eventos adversos e, conseqüentemente, a segurança e a confiança nas práticas de vacinação. Outros fatores associados ao ESAVI incluem, o aumento nas notificações de eventos adversos nos primeiros anos de licenciamento de novas vacinas e o acréscimo de notificações após a divulgação de um evento adverso específico (Lei *et al.*, 2018).

Quanto à localização geográfica, Minas Gerais têm uma vasta extensão territorial e regiões com diferentes desenvolvimentos socioeconômicos (Morais; Santos, 2019). As regiões Noroeste, Jequitinhonha e Vale do Aço que têm os melhores indicadores socioeconômicos, apresentaram as maiores taxas de notificação de ESAVI de covid-19. Os aglomerados de baixas taxas de notificação foram identificados na região Norte do Estado. O Norte de Minas, quando comparado com outras regiões do Estado, ocupa uma posição desvantajosa devido aos seus baixos indicadores socioeconômicos, como a renda média *per capita* e a vulnerabilidade social (Morais; Santos, 2019; Lopes; Pereira, 2022).

Uma pesquisa internacional reforçou que regiões mais desenvolvidas tendem a notificar mais ESAVI que regiões menos desenvolvidas (Salman *et al.*, 2021). Pressupõe-se que regiões mais desenvolvidas possuam infraestrutura de saúde mais adequada, o que pode facilitar o acesso à vacinação, o aumento da cobertura vacinal e, por consequência, o aumento da notificação de eventos adversos; e tenham estratégias de comunicação mais eficazes, esclarecendo e incentivando a população a relatar ocorrências de eventos pós-vacinação.

A heterogeneidade nas taxas de notificação também é observada no território brasileiro. Pacheco *et al.* (2018), identificou que somente 46% dos municípios brasileiros realizaram ao menos uma notificação de ESAVI e a maioria dos municípios silenciosos concentrou-se nas regiões Norte (23,6%) e Nordeste (38,6%) do país. Lucena *et al.* (2020), mostrou que as menores incidências de eventos adversos notificados foram observadas na região Norte do país.

Esse evento está presente para além das fronteiras brasileiras. Estudo realizado com 194 países, demonstrou que existe uma grande heterogeneidade de notificação de ESAVI entre regiões e países (Lei *et al.*, 2018). Os resultados desse estudo apontaram que somente 64% dos países notificaram o ESAVI por meio do Formulário de Notificação Conjunta sobre Imunização da Organização Mundial da Saúde (OMS). Entre os países da região das Américas e da África,

83% e 51% realizaram pelo menos 1 notificação, respectivamente (Lei *et al.*, 2018). Os autores também observaram a existência de países silenciosos. Os resultados de nossa pesquisa também identificaram alguns municípios em Minas Gerais que compartilham desse silêncio em relação as notificações de ESAVI.

As disparidades regionais, tanto geográficas como econômicas, reforçam a importância de análises espaciais para identificação de áreas silenciosas de notificação e criação de intervenções direcionadas a região, já que, essas diferenças podem comprometer as ações e serviços disponibilizadas pelos municípios (Morais; Santos, 2019; Crozatti *et al.*, 2020; Cruz; Barros; Souza, 2022). É importante considerar que cada localidade se encontra em diferentes estágios de desenvolvimento, razão pela qual o propósito primordial da taxa de notificação de ESAVI é estabelecer um padrão para avaliar o progresso do desempenho dos sistemas de vigilância de ESAVI (WHO, 2015; WHO, 2021).

Independentemente dos fatores que corroboram para com as diferenças nos requisitos de notificação entre os países e regiões, a vigilância de ESAVI é caracterizada por um elevado grau de subnotificação (Graham *et al.*, 2012). Essa carência de dados constitui um obstáculo significativo para a formulação de estratégias eficazes nas regiões silenciosas (Mascarenas *et al.*, 2020).

Na vigilância passiva, a falta de notificações de ESAVI, por exemplo, não implica, necessariamente, na ausência desses eventos. A subnotificação, entendida como a falta de registro ou notificação oficial de casos que efetivamente aconteceram, resulta em uma subestimação dos números reais de incidência ou prevalência da doença e/ou evento (Brasil, 2017). É notório que a subnotificação não está ligada somente às diferenças regionais (aspectos geográficos, culturais e econômicos), ela pode ser atribuída a outros fatores, como, a falta de educação continuada dos profissionais, deficiência de recursos humanos, ausência de supervisão de enfermagem, sobrecarga de trabalho, desmotivação e falta da triagem vacinal (Martins *et al.*, 2018; Pacheco *et al.*, 2018; Biff *et al.*, 2019; Amaral *et al.*, 2021; Castro *et al.*, 2021). Fatores estes, atribuídos à capacidade e formação profissional para atuação nos serviços de imunização.

No contexto brasileiro, é a equipe de enfermagem que detém a principal responsabilidade pelas atividades na sala de vacinação. A regressão geograficamente ponderada (GWR), apontou uma associação positiva entre a taxa de notificação de ESAVI e o número de profissionais da enfermagem por habitante. A literatura enfatiza que as ações adotadas por esses

profissionais desempenham um papel crucial na prevenção da subnotificação do ESAVI (Bisetto *et al.*, 2017; Batista *et al.*, 2021). A realização da triagem vacinal, com foco na orientação sobre as vacinas administradas e possíveis ESAVI causados por elas, é uma conduta que aumenta as notificações, a confiança em relação aos imunobiológicos e o progresso da vigilância passiva (Loiola *et al.*, 2016; Santos; Ponte; Andadre, 2016; Bisetto; Ciosak; 2017; Yamoah; Bangalee; Oosthuizen, 2019; Batista *et al.*, 2021).

Estudos internacionais também destacaram que as condutas dos profissionais de saúde que realizam a triagem vacinal aumentam a notificação de eventos adversos e, conseqüentemente, sua incidência (Mrozek; Maiewska; Kiełtyka, 2015; Sebastian *et al.*, 2019). Entretanto, um estudo conduzido em Albânia, constatou-se que apenas metade dos profissionais que atenderam a um ESAVI procederam à sua notificação (Mehmet *et al.*, 2017). Oliveira *et al.* (2014), identificou a presença de subnotificação do evento, associando-a a dúvidas dos profissionais sobre os eventos que deveriam ser notificados, com foco em eventos graves e menos frequentes.

Além das dúvidas referentes aos ESAVI, os profissionais têm receios em notificar devido ao medo de repreensão, à falta de conhecimento do vacinado, à sobrecarga de trabalho e ao erro de imunização (Zvanaka *et al.*, 2017; Constantine *et al.*, 2018; Gidudu *et al.*, 2020; Omeleke; Bamidele; Kiev, 2023). Isso reforça a necessidade de capacitação dos profissionais quanto à vigilância do ESAVI, incluindo o uso da triagem vacinal para a sensibilização da comunidade, educação continuada e supervisão (Nascimento *et al.*, 2023; Omeleke; Bamidele; Kiev, 2023).

Por fim, a subnotificação de ESAVI também pode ocorrer devido a questões tecnológicas como, falhas nos *softwares*, problemas na infraestrutura tecnológica; conectividade limitada; falta de interoperabilidade, sobrecarga e padronização de sistemas de informação em saúde (SIS), o que pode dificultar a coleta e a transmissão de dados (Pacheco *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2020; Morato *et al.*, 2020; Nelson, 2020; Guimarães *et al.*, 2021). Essas questões tecnológicas vivenciadas nos serviços podem intensificar a subnotificação dos ESAVI e a qualidade das informações. Em virtude da pandemia, por exemplo, grande parte dos sistemas tiveram que lidar com um elevado volume de dados, o que influenciou diretamente a incompletude dos dados e inclusão de erros, podendo resultar em subnotificações (Paes *et al.*, 2023).

Outro fator associado à taxa de notificação de ESAVI foi o percentual de famílias residentes em área rural. A literatura demonstra que os moradores dessas localidades enfrentam

desafios consideráveis no acesso às salas de vacinação. A distância entre as residências e os serviços de saúde, a dificuldade de acesso ao transporte público, a falta de manutenção nas estradas e a necessidade de percorrer longas distâncias até a unidade de saúde são barreiras geográficas que impactam diretamente o processo de vacinação (Ferreira *et al.*, 2017; Duarte *et al.*, 2019; Arroyo *et al.*, 2020; Omeleke; Bamidele; Kiev, 2023). Por conseguinte, tais fatores dificultam o monitoramento dos casos de ESAVI resultando em uma redução das notificações desses eventos.

Esse estudo baseia-se em dados secundários, o que implica em algumas limitações que devem ser consideradas. A qualidade dos resultados está diretamente ligada à precisão e confiabilidade dos dados originais, podendo ser afetada por possíveis inconsistências ou subnotificações, além disso, a inserção das notificações no e-SUS Notifica é realizada por vários profissionais, podendo gerar preenchimentos diferentes. Portanto, ao interpretar os resultados deste estudo, é crucial considerar estas limitações e avaliar como elas podem influenciar as instruções e a aplicabilidade dos resultados em diferentes contextos e cenários.

Contudo os achados identificados demonstram o potencial da técnica de análise espacial, pois identificou as regiões de saúde de Minas Gerais que necessitam de intervenções prioritárias para o progresso da vigilância de ESAVI.

Conclusão

A análise da distribuição espacial das notificações de ESAVI no estado, identificou regiões silenciosas e que não atenderam ao valor mínimo de notificação de ESAVI. A presença de aglomerados aponta a necessidade de implementar estratégias integradas, adaptadas às particularidades de cada região, para aprimorar a vigilância da segurança das vacinas contra a covid-19 em todo estado de Minas Gerais.

Os resultados deste artigo são úteis para a otimização de estratégias de vigilância. As superintendências/gerências Regionais de Saúde, podem utilizar os dados fornecidos para identificar as áreas com maiores e menores taxas de notificação de ESAVI, podem direcionar recursos adicionais, monitorar de perto as práticas de vacinação e implementar campanhas educativas específicas nessas regiões.

Além disso, a análise da heterogeneidade espacial revelou padrões socioeconômicos associados a essas ocorrências, permitindo estratégias mais direcionadas para grupos vulneráveis. A colaboração interinstitucional também se torna possível, facilitando a troca de

melhores práticas entre regiões. Em suma, os dados ofereceram uma base sólida para a tomada de decisões informadas, fortalecendo a capacidade das superintendências de saúde de promover a segurança e eficácia no monitoramento das vacinas.

Financiamento: O manuscrito é produto de projeto financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – código 001) e Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ).

Agradecimentos: Os autores agradecem o apoio da Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – código 001) e da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG).

Referências

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova vacina da Pfizer contra covid para crianças de 5 a 11 anos.** Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-contra-covid-para-criancas-de-5-a-11-anos>. Acesso em: 07/03/2023.

AMARAL, G.G. *et al.* Avaliação da adequação da conservação de imunobiológicos na macrorregião de saúde Oeste de Minas Gerais: estudo descritivo, 2017. **Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília**, v. 30, n. 3, e20201017, 2021. DOI <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000300019>.

ARROYO, L.H. *et al.* Áreas com queda da cobertura vacinal para BCG, poliomielite e tríplice viral no Brasil (2006-2016): mapas da heterogeneidade regional. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n.4, 2020. doi: 10.1590/0102-311X00015619

AZARPANAH, H. *et al.* Vaccine hesitancy: evidence from an adverse events following immunization database, and the role of cognitive biases. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1686, 2021. doi: 10.1186/s12889-021-11745-1

BARBOZA, T.C. *et al.* Retrospective study of immunization errors reported in an online Information System. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, 2020. Doi: 10.1590/1518-8345.3343.3303.

BATISTA, E.C.C. *et al.* A influência das condutas da equipe de enfermagem na vigilância de eventos adversos pós-vacinação. **REBEn**, v.45, n.3, 2022. doi:10.1590/0034-7167-2021-0132

BATISTA, E.C.C. *et al.* Vigilância ativa de eventos adversos pós-vacinação na atenção primária à saúde. **Acta Paul Enferm**, v.34, 2021. Doi: 10.37689/acta-ape/2021AO002335

BETTINGER, J.A. *et al.* The Canadian National Vaccine Safety Network: surveillance of adverse events following immunisation among individuals immunised with the covid-19 vaccine, a cohort study in Canada. **BMJ Open**, v.12, 2021. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051254

BIFF, D. *et al.* Cargas de trabalho de enfermeiros: luzes e sombras na Estratégia Saúde da Família. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 147-158, 2019. doi:10.1590/1413-81232020251.28622019

BISETO, L.H. L.; CIOSAK, S. L. Análise da ocorrência de evento adverso pós vacinação decorrente de erro de imunização. **Rev. Bras. Enferm.** v. 70, n. 1, 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume 1. Secretaria de Vigilância em Saúde. 1 ed. atual– Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4. ed. Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Observatório de Tecnologias Relacionadas à covid-19. Vacinas baseadas em vírus inativado para prevenção da covid-19**. Brasília, 2021a.

CASTRO, R. R. *et al.* Spatial dynamics of the covid-19 pandemic in Brazil. **Epidemiology & Infection**, v. 149, 2021.

CONSTANTINE, M. *et al.* Evaluation of the adverse events following immunization surveillance system in Gurube district, Mashonaland Central 2017. **PAMJ**, v.31 n.202, 2018. Doi: 10.11604/pamj.2018.31.202.16573

CROZATTI, J. *et al.* O gasto e as fontes do financiamento do SUS nos municípios brasileiros de 2003 a 2018. **Revista Ambiente Contábil**, v.12, n.2, p.200-2018, 2020.

CRUZ, W.G.N.; BARROS, R.D. DE; SOUZA, L.E.P.F. DE. Financing of health and the fiscal dependency of Brazilian municipalities between 2004 and 2019. **Ciência e saúde coletiva**, v.27, n.6, p. 2459-2469, 2022.

DUARTE, D.C. *et al.* Vaccination access in primary care from the user's perspective: senses and feelings about healthcare services. **Esc Anna Nery Rev Enferm**, V. 23, 2019

ECCLES, K.M.; BERTAZZON, S. Applications of geographic information systems in public health: A geospatial approach to analyzing MMR immunization uptake in Alberta. **Can J Public Health**, v.106, p.355-361, 2015. Doi: 10.17269/CJPH.106.4981

FERREIRA, A.V. *et al.*, Acesso à sala de vacinas nos serviços de atenção primária à saúde. **Rev. Eletr. Enf.**, 2017. doi: /10.5216/ree.v19.42468

GEODA. **Uma Introdução à Ciência de Dados Espaciais**, 2023. Disponível em: <https://geodacenter.github.io/>. Acesso em: 07/03/2023.

GETIS, A. The Analysis of Spatial Association by Use of Distance Statistics. *Geographical Analysis* 1992;

- GIGUDU, J.F. *et al.* Barriers to healthcare workers reporting adverse events following immunization in four regions of Ghana, **Vaccine**, v.38, n.5, p.1009-1014, 2020. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.050
- GRAHAN, J.E. *et al.* Capacity for a global vaccine safety system: The perspective of national regulatory authorities. **Vaccine**, v.30, n. 33, p.4953-4959, 2013. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.045
- GUIMARÃES E.A.A *et al.* Evaluation of the Usability of the Immunization Information System in Brazil: A Mixed-Method Study. *Telemedicine and eHealth*.2021. DOI: <http://doi.org/10.1089/tmj.2020.00>
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Cidades e Estados**. 2023a. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg.html>. Acesso em: 07/03/2023.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Panorama**. 2023b. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg.html>. Acesso em: 07/03/2023.
- LARYEA, E.B. *et al.* Evaluation of the adverse events following immunization surveillance system, Ghana, 2019. **PLOS ONE**, v.17, n.3, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0264697
- LEI, J. *et al.* Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000–2015. **Vaccine**, v.36, n.12, p.1577-1582, 2018. doi:10.1016/j.vaccine.2018.02.012
- LIMA, E. J. F.; ALMEIDA, A. M.; KFOURI, R. A. Vacinas para covid-19: perspectivas e desafios. **Residência Pediátrica**, v.10, n.2, p.1-3, 2020
- LOIOLA, H.A. *et al.* Eventos adversos pós-vacinação ocorridos em crianças no município de São Luís, Maranhão. **Rev Pesq Saúde**, v.17, n. 1, p. 17-22, 2016.
- LOPES, P.C.B.; PEREIRA, L.A.G. Análise espacial do índice de vulnerabilidade social nas novas divisões regionais do Estado de Minas Gerais-Brasil. **Ateliê Geográfico**, v.16, n.3, p. 173-191, 2022
- MACIEL, J.A.C.; CASTRO-SILVA I.L.; FARIAS, M.R. Análise inicial da correlação espacial entre a incidência de covid-19 e o desenvolvimento humano nos municípios do estado do Ceará no Brasil. **Rev. bras. epidemiol.**, v.23, 2020. doi: 10.1590/1980-5497202000057
- MASCARENHAS LUZ, A.H. *etal.* Incidência e subregistro da meningite em um município do interior paulista: um projeto de intervenção. **Journal Health NPEPS**, v. 5, n. 2, 2020.
- MARTINS, J.R.T. *et al.* Permanent education in the vaccination room: what is the reality?. **Rev bras enferm**, v.71. p.668-76, 2018. Doi: 10.1590/0034-7167-2017-0560
- MEHMETI, I. *et al.*, Knowledge, practice and approaches of health professionals to adverse events following immunization and their reporting in Albania. **Heliyon**, n.3, 2017
- MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. SES. **Superintendências Regionais de Saúde (SRS) e Gerências Regionais de Saúde (GRS)**. Minas Gerais, 2021a. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/sobre/institucional/superintendencias-regionais-de-saude-e-gerencias-regionais-de-saude>. Acesso em: 07/03/2023.

MORAIS, L.F.M.; SANTOS, J.F.C. Análise da dimensão espacial da pobreza em Minas Gerais. **Rev. Econ. do Centro-Oeste**, v.5, n.2, pp. 38-54, 2019. doi: 10.5216/reoeste.v5i2.60475

MORATO, Y.C. *et al.* Análise do Sistema de Informação em Imunizações do Brasil sob a ótica das heurísticas de usabilidade. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*. v. 31, n. 2, 2020.

MROZEK-BUDZYN, D.; MAJESWSKA, R. KIELTYKA, A. Early exposure to thimerosal-containing vaccines and children's cognitive development. A 9-year prospective birth cohort study in Poland. **Eur J Pediatr**, v.174, n.3, p. 383-391, 2015

NASCIMENTO, F.B. DO. *et al.* PERCEPÇÃO, CONHECIMENTO E SATISFAÇÃO DO PACIENTE EM RELAÇÃO AO PROCESSO VACINAL: REVISÃO INTEGRATIVA. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, Umuarama*, v.27, n.6, p.2552-2571, 2023. doi: 10.25110/arqsaude.v27i6.2023-028.

NELSON, R. covid-19 disrupts vaccine delivery. **THE LANCET**, v.20, n.5, p.546, 2020. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30304-2

OLIVEIRA, P. M. N. *et al.* O panorama da vigilância de eventos adversos pósvacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n. 21, 2020.

OLIVEIRA, V.C. *et al.* SUPERVISÃO DE ENFERMAGEM EM SALA DE VACINA: A PERCEPÇÃO DO ENFERMEIRO. **Texto Contexto Enferm**, v. 22, n.4, p. 1015-1021, 2013.

OMELEKE, S.A.; BAMIDELE, M.; KIEV, L.C. Barriers to optimal AEFI surveillance and documentation in Nigeria: Findings from a qualitative survey. **PLOS GLOBAL PUBLIC HEALTH**, v.8, 2023. doi: 10.1371/journal.pgph.0001658

ONU. Organização das Nações Unidas. Department of Economic and Social Affairs. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable. 2015. Development. Available: <https://sdgs.un.org/2030agenda>

PAHO. Pan American Health Organization. **Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas**. Washington, DC, 2022.

PACHECO, F.C. *et al.* Análise do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil, 2014 a 2016. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, 2018. doi: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.12>.

PAES, N.A. *et al.* Proposta metodológica para avaliação de registros de óbitos por covid-19. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 39, 2023.

PÁEZ, D.C.W. in International Encyclopedia of Human Geography. Geographically Weighted Regression, 2009. Available: <https://www.sciencedirect.com/topics/earth-and-planetary-sciences/geographically-weighted-regression>

PEREIRA, M.A.D. *et al.* Gerenciamento de enfermagem em sala de vacina: desafios e potencialidades. **REUFSM**, v.9, p. 1-18, 2019. doi: 0.5902/2179769233279

R FOUNDATION. The R Project for Statistical Computing. 2023. Available: <https://www.r-project.org/>

SALMAN, O. *et al.* Progress in Immunization Safety Monitoring — Worldwide, 2010–2019. **CDC Centers for Disease Control and Prevention**, v.70, n.15, p.547-551, 2021.

SANTOS, L.C.B. *et al.* Eventos adversos pós-vacinação em idosos no Estado de São Paulo, Brasil, de 2015 a 2017. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021. DOI: 10.1590/0102-311X00084820

SANTOS, M.S. *etal.* Trend and Spatial Distribution of Drug-Resistant Tuberculosis in Liberty-Deprived Populations in the State of Paraná, Brazil. **Trop. Med. Infect. Dis.**, v. 7, n. 10, 2022. doi: 10.3390/tropicalmed7100266.

SANTOS, M.C.; PONTES, N.V.B; ANDRADE, M.S. Prevalence and factors associated with the occurrence of adverse events following immunization in children. **Acta Paul Enferm.**, v.29, n.6, p.626-632, 2016

SEBASTIAN, J. *et al.* Active surveillance of adverse events following immunization (AEFI): a prospective 3-year vaccine safety study. **Ther Adv Vaccines Immunother.**, v.7, 2019.

SILVA, A.A., *et al.* Avaliação do Sistema de Vigilância do Programa Nacional de Imunizações, Brasil, 2017. **Epidemiol. Serv. Saude**, v. 30, n.1, 2021.

SILVA, B.S, *et al.* National Immunization Program Information System: implementation context assessment. **BMC Health Serv Res.**, v.20, p.333, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05175-9>

SOUSA, F.G. *et al.* Subnotificações: o impasse da comunicação de agravos nas análises epidemiológicas. **Revista Sinapse Múltipla**, v.10, n.1, p.181-184, 2021.

WHO. World Health Organization. **Performance indicators for vaccine safety monitoring systems**. WHO Weekly Epidemiological Record. Geneva: World Health Organization; 2015. Available: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/aefi/performance-indicators>

WHO. World Health Organization. **Global vaccine safety blueprint 2.0 (GVS2.0) 2021-2023**. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348966/9789240036963-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

YAMOAH, P. BANGALEE, V. OOSTHUIZEN, F. Knowledge and perceptions of adverse events following immunization among healthcare professionals in Africa: a case study from Ghana. **Vaccines (Basel)**, v.7, n.1, p. 28, 2019.

ZVANAKA, S. *et al.* Evaluation of the adverse events following immunizations surveillance system in Harare City, Zimbabwe, 2016: a descriptive cross sectional study. **PAMJ**, v.28, n. 308, 2017. doi: 10.11604/pamj.2017.28.308.12730

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa apresentou resultados importantes, como a heterogeneidade da distribuição espacial das taxas de notificação de ESAVI e seus fatores associados, além disso, revelou municípios que não cumpriram a meta de vigilância estipulada pela OMS. Os resultados deste estudo podem inspirar pesquisadores a investigar correlações específicas, como características demográficas, condições socioeconômicas e práticas de saúde locais, contribuindo para uma compreensão mais abrangente dos determinantes desses eventos. Além disso, os mapas de heterogeneidade espacial podem servir como modelo para estudos semelhantes em outras regiões ou para diferentes vacinas.

Destaca-se sua importância tanto para as superintendências de saúde quanto para a academia. Ao examinar a heterogeneidade espacial das taxas de notificação de ESAVI, o estudo oferece uma compreensão crucial para a adaptação de estratégias de intervenção em nível regional, proporcionando uma resposta mais eficaz e direcionada.

Para as superintendências de saúde, os dados representam uma ferramenta valiosa na otimização de programas de imunização, permitindo a identificação de áreas com desafios específicos e direcionando recursos de maneira estratégica. Ações como intensificação da educação em saúde, reforço da comunicação interinstitucional e capacitação de profissionais de saúde podem ser implementadas com base nos resultados, fortalecendo a vigilância epidemiológica e a confiança da população nos programas de vacinação.

Na academia, o estudo contribui para o avanço do conhecimento científico ao identificar lacunas de pesquisa, desenvolver estratégias adaptadas a diferentes contextos e oferecer dados valiosos para estudos comparativos e validação de modelos epidemiológicos. A relevância acadêmica também se estende à contribuição para o aprimoramento de políticas e diretrizes de pesquisa em vigilância de eventos adversos, consolidando uma base de evidências robusta na área de imunização.

Assim, a pesquisa não apenas aborda questões práticas cruciais para a eficácia e segurança dos programas de imunização, mas também promove uma colaboração significativa entre a prática de saúde pública e a pesquisa acadêmica, resultando em benefícios tangíveis para a saúde da população.

A fim de disseminar conhecimento e os resultados desta pesquisa, foram apresentados 4 resumos em eventos científicos, sendo eles: A completude do e-SUS Notifica: avaliação das variáveis dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização decorrentes das vacinas contra a covid-19 (ANEXO A); Incidência de eventos supostamente atribuíveis à

vacinação ou imunização covid-19 em Minas Gerais no ano de 2021 (ANEXO B); Análise descritiva das notificações de eventos supostamente atribuíveis à vacinação e imunização de covid-19 no estado de MG: comparação de gravidade (ANEXO C); O comportamento espacial das notificações de ESAVI das vacinas contra covid-19, em Minas Gerais (ANEXO D).

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABATH, M.B. *et al.* Avaliação da completitude, da consistência e da duplicidade de registros de violências do Sinan em Recife, Pernambuco, 2009-2012. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.23, n.1, 2014. doi:10.5123/S1679-49742014000100013.
- ABEBE, E.C. *et al.* Evaluation and comparison of post-vaccination adverse effects among Janssen and Oxford-AstraZeneca vaccinated adult individuals in Debre Tabor Town: A cross-sectional survey in Northwest Ethiopia. **HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS**, v.18, n.6, 2022. doi:10.1080/21645515.2022.2104059
- ABREU, D. M. X. Percepção dos usuários sobre o cuidado prestado por equipes participantes do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 27. ed. 3. 2018. Doi: 10.5123/S1679- 49742018000300002
- AGEGNEHU, C.D.; ALEM, A.Z. Exploring spatial variation in BCG vaccination among children 0-35 months in Ethiopia: spatial analysis of Ethiopian Demographic and Health Survey 2016. **BMJ Open**, v.11, 2021. doi:10.1136/BMJOPEN-2020-043565
- AGRIZZI, A.P.; PEREIRA, L.C.; FIGUEIRA, P.H.M. Non-voluntary detection method of adverse drug reactions in oncologic patients. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saude.**, v.4, n.1, 2019.
- ALI, M.; RATH, B.; THIEM, V. D. Vaccine safety monitoring systems in developing countries: an example of the Vietnam model. **Curr Drug Saf.**, v. 10, n. 1, p. 60-7, 2015.
- ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M. L. Desenhos de pesquisa em epidemiologia. In: ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M. L. Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos, aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 14, p. 165-174.
- ALVES, H.; DOMINGOS, L. M. G. Manejo dos eventos adversos pós-vacinação pela equipe de enfermagem: desafios para o cuidado. **Revista de Enfermagem UERJ**, v. 21, n.4, p. 502-507, 2013.
- ALVES, L. F.; FONTES, R. Desigualdades inter-regionais na distribuição de renda e na repartição da pobreza em minas gerais. **Revista Econômica do Nordeste**, v. 32, n. 1, p.36-50, 2001.
- AMARAL, G.G. *et al.* Avaliação da adequação da conservação de imunobiológicos na macrorregião de saúde Oeste de Minas Gerais: estudo descritivo, 2017. **Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília**, v. 30, n. 3, e20201017, 2021. DOI <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000300019>.
- AMODIO, E. *et al.* Adverse Reactions to Anti-SARS-CoV-2 Vaccine: A Prospective Cohort Study Based on an Active Surveillance System. **Vaccines**, v.10, n.3, 2022. doi:10.3390/vaccines10030345
- ANSELIN, L. “Exploratory Spatial Data Analysis and Geographic Information Systems.” In *New Tools for Spatial Analysis*, edited by Marco Painho. Luxembourg: Eurostat, p. 45–54, 1994.

ANSELIN, L. Local indicators of spatial association - LISA. *Geographical Analysis* v.27, p.91-115, 1995.

ANSELIN, L. "The Moran Scatterplot as an ESDA Tool to Assess Local Instability in Spatial Association." In *Spatial Analytical Perspectives on GIS in Environmental and Socio-Economic Sciences*, edited by Manfred Fischer, Henk Scholten, and David Unwin. London: Taylor; Francis, p. 111–25, 1996.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova vacina da Pfizer contra covid para crianças de 5 a 11 anos.** Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-contra-covid-para-criancas-de-5-a-11-anos>. Acesso em: 07/03/2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Farmacovigilância. ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR). De acordo com a RDC no 4 (DOU 11/02/09) e com a IN no 14 (DOU 28/10/09).** Brasília, 2009. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guia+de+Boas+Práticas+de+Inspeção+em+Farmacovigilância+para+-+Detentores+de+Registro+de+Medicamentos/_bd20b76c-3e4f-469a-ab54-d7f381d6090f_6. Acesso em: 07/03/2023

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Notificação de eventos adversos.** Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/notificacoes>. Acesso em: 07/03/2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Núcleos de Segurança do Paciente.** Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/nucleos-de-seguranca-do-paciente>. Acesso em: 07/03/2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria colegiada -RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020.** Brasília, 2020

ARROYO, L.H. *et al.* Áreas com queda da cobertura vacinal para BCG, poliomielite e tríplice viral no Brasil (2006-2016): mapas da heterogeneidade regional. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n.4, 2020. doi: 10.1590/0102-311X00015619

AZARPANAH, H. *et al.* Vaccine hesitancy: evidence from an adverse events following immunization database, and the role of cognitive biases. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1686, 2021. doi: 10.1186/s12889-021-11745-1

BAILEY, T. C. **A review of statistical spatial analysis in geographical information systems.** In: FOTHERINGHAM, S. ROGERSON, P. (Eds.). *Spatial Analysis and GIS*. London: Taylor & Francis, 1994.

BARBOZA, T.C. *et al.* Retrospective study of immunization errors reported in an online Information System. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, 2020. Doi: 10.1590/1518-8345.3343.3303.

BARCELLOS, C.; BASTOS, F.I. Geoprocessamento, ambiente e saúde, uma união possível?. **Cadernos de Saúde Pública**, v.12, n.3, p. 389-397, 1996.

BATISTA, C.J.B. *et al.* The Brazilian experience of implementing the active pharmacovigilance of dolutegravir. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n.10, 2019. doi: 10.1097/MD.00000000000014828.

BATISTA, E.C.C. *et al.* A influência das condutas da equipe de enfermagem na vigilância de eventos adversos pós-vacinação. **REBEn**, v.45, n.3, 2022. doi:10.1590/0034-7167-2021-0132

BATISTA, E.C.C. *et al.* Vigilância ativa de eventos adversos pós-vacinação na atenção primária à saúde. **Acta Paul Enferm**, v.34, 2021. Doi: 10.37689/acta-ape/2021AO002335

BERNAL, J.L. *et al.* Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. **BMJ**, v.373, n.1088, 2021. doi:10.1136/bmj.n1088.

BETTINGER, J.A. *et al.* The Canadian National Vaccine Safety Network: surveillance of adverse events following immunisation among individuals immunised with the covid-19 vaccine, a cohort study in Canada. **BMJ Open**, v.12, 2021. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051254

BIFF, D. *et al.* Cargas de trabalho de enfermeiros: luzes e sombras na Estratégia Saúde da Família. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 147-158, 2019. DOI <https://doi.org/10.1590/1413-81232020251.28622019>.

BISETO, L.H. L.; CIOSAK, S. L. Análise da ocorrência de evento adverso pós vacinação decorrente de erro de imunização. **Rev. Bras. Enferm.** v. 70, n. 1, 2017

BISETTO, L.H.L. *et al.* Ocorrência de eventos adversos pós-vacinação em idosos. **Cogitare enferm**, v. 21, n.4, p.1-10, 2016. Doi: 10.5380/ce.v21i4.45682

BISETTO, L.H.L.; CUBAS, M.R.; MALUCELLI, A. A prática da enfermagem frente aos eventos adversos pós-vacinação. **Rev. esc. enferm. USP**, v.45,n.5, 2011. doi:10.1590/S0080-62342011000500014

BORCHHARDT, S.V.B. *et al.* Incidência de eventos adversos na assistência à saúde: comparação entre estados da Região Sul. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, 2022. doi:10.33448/rsd-v11i6.29257

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde**. DATASUS. Brasília, 2023. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 07/03/2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. **Observatório de Tecnologias Relacionadas à covid-19. Vacinas baseadas em vírus inativado para prevenção da covid-19**. Brasília, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4. ed. Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública**. Brasília, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à covid-19 Secovid. **Plano Nacional de Operacionalização da vacinação contra a covid-19**. 13ªed. Brasília, 2022.

BRETAS, J.M.; SILVA,M.D.G.; NASCIMENTO, M.M.G. AVALIAÇÃO DA IMPLANTAÇÃO DE BUSCA ATIVA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS COM AUXÍLIO DE FERRAMENTAS INFORMATIZADAS. **Infarma ciências farmacêuticas**, v.29, n.3, 2017. doi:10.14450/2318-9312.v29.e3.a2017.pp235-240.

BRITO, M. DE F. P. *et al.* Caracterização das notificações de procedimentos inadequados na administração de imunobiológicos em Ribeirão Preto, São Paulo, 2007-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 33–44, 2014.

CABRAL, L.R.V. **REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS CONTRA covid-19 NOTIFICADAS NO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL**. 2022. Monografia de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de enfermagem Nova Esperança de Mossoró. Rio Grande do Norte.

CÂMARA, G.; MONTEIRO, A.M.; FUCKS, S.D.; CARVALHO, M.S. **ANÁLISE ESPACIAL E GEOPROCESSAMENTO**. São Paulo: Instituto Nacional de pesquisas Espaciais – IMPE, 2004.

CÂMARA, G.; MONTEIRO, A.M.V. GEOCOMPUTATION TECHNIQUES FOR SPATIAL ANALYSIS:IS IT THE CASE FOR HEALTH DATA ?. **Cadernos de saúde pública**, v.17, n.5, p. 1059-1071, 2001. doi:10.1590/S0102-311X2001000500002.

CAPUCHO, H.C. **Farmacovigilância: qualidade e segurança da assistência em saúde. Gerencia de relações farmacêuticas**. AstraZeneca. 2011. Disponível em: <http://www.farmaceuticoemfoco.com.br/diaadia/arquivos/fasciculo-1.pdf>. Acesso em: 07/03/2023.

CARDOSO, D.T. *et al.* Identification of priority areas for surveillance of cutaneous leishmaniasis using spatial analysis approaches in Southeastern Brazil. **BMC Infectious Diseases**, n.318, 2019.

CARRETS, F.D.;OLIVEIRA, J.;MENEZES,G. A criminalidade no Rio Grande do Sul: uma análise espacial para os anos de 2005, 2010 e 2015. **Perspectiva Econômica**, v.14, n.1, 2018. doi:10.4013/pe.2018.141.03.

CARVALHO, M.S.; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública:métodos, problemas, perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, v.21, n.21, p.361-378, 2005.

CASTILLO, M.S.; KHAOUA, H.;COURTEJOIE, N. Vaccine effectiveness and duration of protection against symptomatic infections and severe covid-19 outcomes in adults aged 50 years and over, France, January to mid-December 2021. *Global Epidemiology*, v.4, 2022. Doi: 10.1016/j.gloepi.2022.10007

CASTRO, R. R. *et al.* Spatial dynamics of the covid-19 pandemic in Brazil. **Epidemiology & Infection**, v. 149, 2021.

CAVALCANTE, J.R.; ABREU, A.J.L. covid-19 no município do Rio de Janeiro: análise espacial da ocorrência dos primeiros casos e óbitos confirmados. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 29, n.3, 2020. doi: 10.5123/S1679-49742020000300007.

CAVALINI, L.T.; LEON,A.C.M.P. Correção de sub-registros de óbitos e proporção de internações por causas mal definidas. **Rev. Saúde Pública**, v.41, n.1, 2007. doi:10.1590/S0034-89102007000100012.

CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION. Mumps: For Healthcare Providers. 2019.

CHAVES, E. C. R. *et al.* Avaliação da cobertura vacinal do sarampo no período de 2013-2019 e sua relação com a reemergência no Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.38, e1982. 2020. doi: 10.25248/reas.e1982.2020.

CHEN, H. *et al.* A Review of Data Quality Assessment Methods for Public Health Information Systems. **Int J Environ Res Public Heal**, v.11, p.5170-5207, 2014.

CONSTANTINE, M. *et al.* Evaluation of the adverse events following immunization surveillance system in Gurube district, Mashonaland Central 2017. **PAMJ**, v.31 n.202, 2018. Doi: 10.11604/pamj.2018.31.202.16573

COUTO, M. T.; BARBIERI, C. L. A.; MATOS, C. C. S. A. Considerações sobre o impacto da covid-19 na relação indivíduo-sociedade: da hesitação vacinal ao clamor por uma vacina. **Saúde soc.**, v. 30, n. 1, 2021

CROSEWSKI, F.; LAROCCA, L.M.; CHAVES, M.M.N. Perdas evitáveis de imunobiológicos na instância local: reflexões acerca do processo de trabalho da enfermagem. **Saúde em debate**, v. 42, n. 116, p. 203-213, 2018. DOI 10.1590/0103-1104201811616.

CROZATTI, J. *et al.* O gasto e as fontes do financiamento do SUS nos municípios brasileiros de 2003 a 2018. **Revista Ambiente Contábil**, v.12, n.2, p.200-2018, 2020.

CRUZ,W.G.N.; BARROS, R.D. DE; SOUZA, L.E.P.F.DE. Financing of health and the fiscal dependency of Brazilian municipalities between 2004 and 2019. **Ciência e saúde coletiva**, v.27, n.6, p. 2459-2469, 2022.

DOMINGUES, C.M.A.S. *et al.* Vacina Brasil e estratégias de formação e desenvolvimento em imunizações.Epidemiol. **Serv. Saúde, Brasília**, v. 28, n. 2, e20190223, 2019. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742019000200024>

DOMÍNGUEZ. A. *et al.* Falsas creencias sobre las vacunas False beliefs about vaccines. **Atención Primaria**, v.51, p.40-46, 2019.doi: 10.1016/j.aprim.2018.05.004.

DOS SANTOS, Y.R. *et al.* Avaliação normativa das salas de vacina da região Oeste do estado de Minas Gerais, de outubro de 2015 a agosto de 2016. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 5, n. 3, p. 44-52, 2017. DOI <https://doi.org/10.3395/2317-269X.00923>.

DUARTE, D.C. *et al.* Vaccination access in primary care from the user's perspective: senses and feelings about healthcare services. **Esc Anna Nery Rev Enferm**, V. 23, 2019

DUARTE, S. C. M. *et al.* Eventos adversos e segurança na assistência de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 68, n. 1, p. 144-54, 2015.

DUHAMEL F. **La santé et la famille: une approche systémique en soins infirmiers**. Montréal: Gaëtan Morin Editeur; 1995.

DUTRA, F.C.S. *et al.* Falhas na administração de imunobiológicos: análise de causa raiz. **Rev. enferm. UFPE on line**, v. 13, e239254, 2019. DOI <https://doi.org/10.5205/1981-8963.2019.239254>.

ECCLES, K.M.; BERTAZZON, S. Applications of geographic information systems in public health: A geospatial approach to analyzing MMR immunization uptake in Alberta. **Can J Public Health**, v.106, p.355-361,2015. Doi: 10.17269/CJPH.106.4981

ELLIOTT, P.; WARTENBERG, D. Epidemiologia Espacial: Abordagens Atuais e Desafios Futuros. **Environmental Health Perspectives**, v.112, n.9, p. 998-1006, 2004. doi: 10.1289/ehp.6735

FDA. **Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization for Vaccines Explained**. USA; 2020a..

FERREIRA, A.V. *et al.*, Acesso à sala de vacinas nos serviços de atenção primária à saúde. **Rev. Eletr. Enf.**, 2017. doi: /10.5216/ree.v19.42468

FERREIRA, M.A.F. *et al.* Desigualdade social no adoecimento e morte por câncer de boca e orofaríngeo no Município de São Paulo, Brasil: 1997 a 2008. **Cad. Saúde Pública**,v.28, n.9, p.1663-1673, 2012.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Vacinas virais**. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas-menu-topo/131-plataformas/1574-vacinas-virais>. Acesso em: 29/07/2022.

FIOLET, T. *et al.* Comparing covid-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. **CMI**, v.28, n.2, p.202-2021, 2022. doi:10.1016/j.cmi.2021.10.005

FRENCK JR.R.W. *et al.* Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 covid-19 Vaccine in Adolescents. **N Engl J Med**, v.358,p.293-350, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2107456.

FUERTES-BUCHELI, J. *et al.* Eventos adversos posteriores à la vacunación contra covid-19: un estudio de corte transversal. **REVISTA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNW**, v.11, n.2, 2022. doi:10.37768/unw.rinv.11.02.a0007.

FURINI, A. C. A.; NUNES, A. A.; DALLORA, M. E. L. V. Notificação de eventos adversos: caracterização dos eventos ocorridos em um complexo hospitalar. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 40, 2019. Doi: 10.1590/1983-1447.2019.20180317

GALHARDI,C.P. *et al.* Fake news e hesitação vacinal no contexto da pandemia da covid-19 no Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, v.27, n.4, 2022. doi: 10.1590/1413-81232022275.24092021

GEODA. **Uma Introdução à Ciência de Dados Espaciais**, 2023. Disponível em: <https://geodacenter.github.io/>. Acesso em: 07/03/2023.

- GIGUDU, J.F. *et al.* Barriers to healthcare workers reporting adverse events following immunization in four regions of Ghana, **Vaccine**, v.38, n.5, p.1009-1014, 2020. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.050
- GODA, K. *et al.* Association between Adverse Reactions to the First and Second Doses of covid-19 Vaccine. **Vaccines**, v.10, n. 8, 2022. doi:10.3390/vaccines10081232.
- GONÇALVES, B.A. *et al.* Hesitação vacinal contra a covid-19 na América Latina e África: uma revisão de escopo. **Cad. Saúde Pública**, v. 39, n.8, 2023. doi: 10.1590/0102-311XPT041423
- GRAHAN, J.E. *et al.* Capacity for a global vaccine safety system: The perspective of national regulatory authorities. **Vaccine**, v.30, n. 33, p.4953-4959, 2013. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.045
- GUIMARÃES, E.A.A. *et al.* EVENTOS CRÍTICOS NA MANUTENÇÃO DA CONSERVAÇÃO DE VACINAS. **Rev enferm UFPE**, v. 12, n. 6, p. 1781-1789, 2018.
- HATMAL, M.M. *et al.* Side effects and follow-up after covid-19 vaccination in Jordan: A randomized, cross-sectional study implementing machine learning to predict the severity of side effects . **Vaccines**, v.9, n.6, p. 556, 2021. doi: 10.3390/vacinas9060556.
- HEININGER, U. *et al.* Guide to active vaccine safety surveillance: Report of CIOMS working group on vaccine safety – executive summary. **Vaccine**, v.35, n.32, p. 3917–3921, 2017. Doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.033
- HEPZHIBA, P.; BEULAH,P. PHARMACOVIGILANCE METHODS: A REVIEW. **WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES**, v.5, p.456-468, 2016. doi:10.20959/wjpps20168-7380.
- HERNANDEZ. I. *et al.* Disparities in distribution of covid-19 vaccines across US counties: A geographic information system–based cross-sectional study. **PLoS Med.**, v.19, n.7, 2022. doi: 10.1371/journal.pmed.1004069.
- HOMMA, A. FREIRE, M. S. POSSAS, C. Vacinas para doenças negligenciadas e emergentes no Brasil até 2030: o “vale da morte” e oportunidades para PD&I na Vacinologia 4.0. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, 2020.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estimativa populacional**. 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg.html>. Acesso em: 07/03/2023.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Cidades e Estados**. 2023. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg.html>. Acesso em: 07/03/2023.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Panorama**. 2023. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg.html>. Acesso em: 07/03/2023.
- JALLOH, M. F. *et al.* Assessment of VaxTrac electronic immunization registry in an urban district in Sierra Leone: Implications for data quality, defaulter tracking, and policy. **Vaccine**, v. 38, n. 39, p. 6103-6111, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.031>

KAUR *et al.* Adverse Events Reported From covid-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v.36, p.427-439,2021. doi: 10.1007/s12291-021-00968-z.

KLUGAR, M. *et al.* Side Effects of mRNA-Based and Viral Vector-Based covid-19 Vaccines among German Healthcare Workers. **Biology (BASEL)**, v.10, n.8, p. 752,2021. doi: 10.3390/biology10080752.

KNOLL, M.D.; WONODI,C. Eficácia da vacina Oxford-AstraZeneca covid-19. **Lanceta**, v. 397, n.10269, p.72-74, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32623-4.

KRZYSZTOFOWICZ, S.; OSÍŃSKA-SKOTAK, K. The Use of GIS Technology to Optimize covid-19 Vaccine Distribution: A Case Study of the City of Warsaw, Poland. **Int J Environ Res Public Health**, v. 18, n.11, 2021. doi: 10.3390/ijerph18115636.

KULLDORFF, M.; NAGARWALLA, N. Spatial disease clusters: Detection and inference. **Statistics in Medicine**, v.14, p. 799-810, 1995. doi:10.1002/sim.4780140809.

LAST, J.M. **A dictionary of epidemiology**. 4th ed.. New York: Oxford University Press; 2001.

LEE, G.M.; ROMERO, J.R.; BELL, B.P. Postapproval Vaccine Safety Surveillance for covid-19 Vaccines in the US. **Jama**, v.324, n.19, p.1937-1938, 2020. doi:10.1001/jama.2020.19692

LEE, Y.H. *et al.* Vaccine-Related Errors in Reconstitution in South Korea: A National Physicians' and Nurses' Survey. **Vaccines**, v. 9, n. 2, p. 117, 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/vaccines9020117>.

LEI, J. *et al.* Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000–2015. **Vaccine**, v.36, n.12, p.1577-1582, 2018. doi:10.1016/j.vaccine.2018.02.012

LIMA, E. J. F.; ALMEIDA, A. M.; KFOURI, R. A. Vacinas para covid-19: perspectivas e desafios. **Residência Pediátrica**, v.10, n.2, p.1-3, 2020

LIMA, J.F.; MORAIS, S.R.; OLIVEIRA, T.L.S. TECNOLOGIAS DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE VACINAS: UMA REVISÃO. **RECIMA21**, v.3, n.1, 2022. Doi: 10.47820/recima21.v3i1.1097

LIMA. M.M. de. **Mortalidade de crianças e adolescentes de 5 a 14 anos no estado de Mato Grosso: uma análise sob a luz dos determinantes sociais**. 2023. Tese (Doutor em Ciências) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.

LUCENA, A.R.F.P *et al.*, Fatores associados à gravidade dos eventos adversos pós-vacinação contra a febre amarela durante o maior surto da doença registrado no Brasil, 2016-2017. **Epidemiol. Serv. Saude**, v. 29, n.1 e.2018331, 2020.

LOHARIKAR, A. *et al.* Status of new vaccine introduction—worldwide, September 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 41, p. 1136-1140, 2016. doi: 10.15585/mmwr.mm6541a3

LOIOLA, H.A. *et al.* Eventos adversos pós-vacinação ocorridos em crianças no município de São Luís, Maranhão. **Rev Pesq Saúde**, v.17, n. 1, p. 17-22, 2016.

LOPES, P.C.B.; PEREIRA, L.A.G. Análise espacial do índice de vulnerabilidade social nas novas divisões regionais do Estado de Minas Gerais-Brasil. **Ateliê Geográfico**, v.16, n.3, p. 173-191, 2022.

MACIEL, J.A.C.; CASTRO-SILVA I.L.; FARIAS, M.R. Análise inicial da correlação espacial entre a incidência de covid-19 e o desenvolvimento humano nos municípios do estado do Ceará no Brasil. **Rev. bras. epidemiol.**, v.23, 2020. doi: 10.1590/1980-549720200057

MALHI, T.H. *et al.* Surveillance of Side Effects after Two Doses of covid-19 Vaccines among Patients with Comorbid Conditions: A Sub-Cohort Analysis from Saudi Arabia. **Medicina (kaunas)**, v.58, n.12, p. 1799, 2022, doi:10.3390/medicina58121799.

MANN. M. *et al.*, Sentinel site active surveillance of safety of first-line antiretroviral medicines in Namibia. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v.25, n.9, p. 1052-1060, 2016. doi:10.1002/pds.4022.

MARCONATO, R.; LAROCCHA, A.P.C.; QUINTANILHA, J.A. Análise do uso de tecnologias em estabelecimentos agropecuários por meio dos índices de Moran global e local¹. **Revista de Política Agrícola**, 2012.

MARTINS, J.R.T. *et al.* Permanent education in the vaccination room: what is the reality?. **Rev bras enferm**, v.71. p.668-76, 2018. Doi: 10.1590/0034-7167-2017-0560

MARTINS, T.J. *et al.* O cotidiano na sala de vacinação: vivências de profissionais de enfermagem. **Av Enferm**, v.34, n.2, p.198-207, 2019. doi: 10.15446/av.enferm.v37n2.73784

MARTINS-FILHO *et al.* Vigilância de eventos adversos associados a 145.000 doses de vacinas covid-19 em um município brasileiro. **Rev Panam Salud Publica**, v.46, 2022. doi: 10.26633/RPSP.2022.110

MASCARENHAS LUZ, A.H. *etal.* Incidência e subregistro da meningite em um município do interior paulista: um projeto de intervenção. **Journal Health NPEPS**, v. 5, n. 2, 2020.

MASCELINO, M.T. *et al.* Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. **Journal Infection and drug resistance**, v.14, p.3459-3476, 2021. doi:10.2147/IDR.S315727.

MASUKA, J.T; KHOZA, E. Adverse events following immunisation (AEFI) reports from the Zimbabwe expanded programme on immunisation (ZEPI): an analysis of spontaneous reports in Vigibase® from 1997 to 2017. **BMC PUBLIC HEALTH**, v. 19, n.1166, 2019. doi: 10.1186/s12889-019-7482-x

MCNEIL, M.M. *et al.* The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. **Vaccine**, v.32, n. 42, p. 5390-5398, 2014. Doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.073

MEHMETI, I. *et al.*, Knowledge, practice and approaches of health professionals to adverse events following immunization and their reporting in Albania. **Heliyon**, n.3, 2017

MELAKU, M.S.; NIGATU, A.M.; MEWOSHA, W.Z. Spatial distribution of incomplete immunization among under-five children in Ethiopia: evidence from 2005, 2011, and 2016 Ethiopian Demographic and health survey data. **BMC Public Health**, v.20, n.1362, 2020. doi:10.1186/s12889-020-09461-3

MELO, E.C.P.; CARVALHO, M.S.; TRAVASSOS, C. Distribuição espacial da mortalidade por infarto agudo do miocárdio no município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v.22, n.6, p.1225-1236, 2006.

MENDONÇA, S.A. *et al.* Análise espacial da tuberculose em Santa Catarina correlacionando com determinantes sociais e de saúde. **Revista Brasileira de Geografia Física**, v.13, n.7, p.3159-3176, 2020.

MENNI, C. *et al.* Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the covid Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. **The Lancet**, v. 21, p.939-949, 2021.

MEO, S.A. *et al.* covid-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.25, n.3, p.1663-1669, 2021.

MINAS GERAIS, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. SES. **Superintendências Regionais de Saúde (SRS) e Gerências Regionais de Saúde (GRS)**. Minas Gerais, 2021a. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/sobre/institucional/superintendencias-regionais-de-saude-e-gerencias-regionais-de-saude>. Acesso em: 07/03/2023.

MINAS GERAIS, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. SES. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO covid-19: Doença causada pelo coronavírus – 19, dezembro de 2021**. Minas Gerais, 2021b. Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/2021/12/29.12_covid-19_-_BOLETIM20211229.pdf. Acesso em: 07/03/2023.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. SES. **Plano Diretor de Regionalização (PDR)**. Minas Gerais, 2020. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/parceiro/regionalizacao-pdr2>. Acesso em: 07/03/2023.

MONTEIRO, S.A..M.G.; TAKANO, O.A.; WALDMAN, E.A. Avaliação do sistema brasileiro de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.25, n.3, p. 361-371, 2011.

MORAIS, L.F.M.; SANTOS, J.F.C. Análise da dimensão espacial da pobreza em Minas Gerais. **Rev. Econ. do Centro-Oeste**, v.5, n.2, pp. 38-54, 2019. doi: 10.5216/reoeste.v5i2.60475

MOURA, A.D.A. *et al.* Post-Vaccination Adverse Event Information System (SI-EAPV): advantages and challenges. **Brazilian Journal of health Review**, v.3, n.5, p.15610-15622, 2020. doi: 10.34119/bjhrv3n5-334

MROZEK-BUDZYN, D.; MAJESWSKA, R. KIELTYKA, A. Early exposure to thimerosal-containing vaccines and children's cognitive development. A 9-year prospective birth cohort study in Poland. **Eur J Pediatr.**, v.174, n.3, p. 383-391, 2015.

NASCIMENTO, F.B. DO. *et al.* PERCEPÇÃO, CONHECIMENTO E SATISFAÇÃO DO PACIENTE EM RELAÇÃO AO PROCESSO VACINAL: REVISÃO INTEGRATIVA. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, Umuarama*, v.27, n.6, p.2552-2571, 2023. doi: 10.25110/arqsaude.v27i6.2023-028.

NASSAR, R.I. *et al.* Short-term side effects of covid-19 vaccines: A cross-sectional study in Jordan. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v.18, 2022. doi:10.1080/21645515.2022.2082792

NAZÁRIO, S.S. *et al.* CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS HOSPITALARES: BUSCA ATIVA VERSUS NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA. **Cogitare Enferm.**, v.27, 2022. doi:10.5380/ce.v27i0.82040.

NELSON, R. covid-19 disrupts vaccine delivery. **THE LANCET**, v.20, n.5, p.546, 2020. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30304-2

NÓBREGA, L.C. *et al.* MEDICAMENTOS RASTREADORES NA IDENTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS EM UM HOSPITAL. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde.**, v.7 n.3 42-45, 2016.

OLIVEIRA, B.L.C.A. Prevalência e fatores associados à hesitação vacinal contra a covid-19 no Maranhão, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v.55, n. 12, 2021. doi: 10.11606/s1518-8787.2021055003417

OLIVEIRA, P. M. N. *et al.* O panorama da vigilância de eventos adversos pósvacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n. 21, 2020.

OLIVEIRA, V. C. *et al.* A percepção da equipe de enfermagem sobre a segurança do paciente em sala de vacinação. **Revista Cuidarte**, v. 10, n. 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.15649/cuidarte.v10i1.590>.

OLIVEIRA, V.C. *et al.* SUPERVISÃO DE ENFERMAGEM EM SALA DE VACINA: A PERCEPÇÃO DO ENFERMEIRO. **Texto Contexto Enferm**, v. 22, n.4, p. 1015-1021, 2013.

OMEISH, H. *et al.* Reported covid-19 vaccines side effects among Jordanian population: a cross sectional study. **Hum vaccin immunother**, v.18, n.1, 2022. doi:0.1080/21645515.2021.1981086

OMELEKE, S.A.; BAMIDELE, M.; KIEV, L.C. Barriers to optimal AEFI surveillance and documentation in Nigeria: Findings from a qualitative survey. **PLOS GLOBAL PUBLIC HEALTH**, v.8, 2023. doi: 10.1371/journal.pgph.0001658

ONU. Organização das Nações Unidas. Department of Economic and Social Affairs. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. Available: <https://sdgs.un.org/2030agenda>

ORENSTEIN, W. A.; AHMED, R. Simply put: Vaccination saves lives. **PNAS**, v. 114, n. 16, p. 4031-4033, 2017.

OTERI, J. *et al.* Application of the Geographic Information System (GIS) in immunisation service delivery; its use in the 2017/2018 measles vaccination campaign in Nigeria. **VACCINE**, v. 39, p. 29-37, 2021. doi:10.1016/j.vaccine.2021.01.021.

PAES, N.A. *et al.* Proposta metodológica para avaliação de registros de óbitos por covid-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 39, 2023.

PÁEZ, D.C.W. in International Encyclopedia of Human Geography. **Geographically Weighted Regression**, 2009. Available: <https://www.sciencedirect.com/topics/earth-and-planetary-sciences/geographically-weighted-regression>.

PACHECO, F.C. *et al.* Análise do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil, 2014 a 2016. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, 2018. doi: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.12>.

PAHO. Pan American Health Organization. **Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas**. Washington, DC, 2022.

PALES, R.C. **Desenvolvimento regional e desigualdades sociais entre as macrorregiões e planejamento de Minas Gerais**. 2022. Dissertação (Mestre em Desenvolvimento Social) - Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais.

ALLERIA, C. *et al.* Implementing a simple pharmacovigilance program to improve reporting of adverse events associated with biologic therapy in rheumatology: Preliminary results from the Calabria Biologics Pharmacovigilance Program (CBPP). **PLoS ONE**, v.13, n.10, 2018. doi:10.1371/journal.pone.0205134.

PASKLAN, A.N.P. *et al.* Análise espacial da qualidade dos serviços de Atenção Primária à Saúde na redução da mortalidade infantil. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 26, n.12, 2021. doi: 10.1590/1413-812320212612.24732020

PASQUALE, A.D. *et al.* Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks. **Vaccine**, v.34, p. 6672-6680, 2016. doi:10.1016/j.vaccine.2016.10.039.

PEREIRA, C.S.; HESPANHOL, A.N. Região e regionalizações no Estado de Minas Gerais e suas vinculações com as políticas públicas. **Revista Formação**, v. 1, p.42-70, 2015.

PEREIRA, M.A.D. *et al.* Gerenciamento de enfermagem em sala de vacina: desafios e potencialidades. **REUFSM**, v.9, p. 1-18, 2019. doi: 0.5902/2179769233279

PIÑERA, D. *et al.* Adverse events associated with the vaccination of children under 2 at the children's hospital in the municipality of Centro Habana (2002-2007). **Revista Cubana de Higiene y Epidemiologia**, v. 52, n. 1, p. 81-97, 2014.

QUEIROZ, A. *et al.* ATUAÇÃO DA EQUIPE DE ENFERMAGEM NA SALA DE VACINAÇÃO E SUAS CONDIÇÕES DE FUNCIONAMENTO. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v.10, n.4, p.126-135, 2009.

RODRIGUES, D. **EVENTOS ADVERSOS PÓS VACINAÇÃO CONTRA INFLUENZA EM IDOSOS EM MINAS GERAIS**. 2019. Dissertação (Mestre em Ciências) – Escola de enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP). Ribeirão Preto. São Paulo.

RODRIGUES, R.N. *et al.* Hanseníase e vulnerabilidade da saúde em Belo Horizonte, Minas Gerais. **REME**, v.21, p.1-6, 2017. doi:10.5935/1415-2762.20170007.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. **Epidemiologia moderna**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

SADOF, J. *et al.* Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against covid-19. **The new england jornal of medicine**, v.384, n.23, p.2187-2201, 2021. doi: 0.1056/NEJMoa2101544

SAEED, B.Q. *et al.*, Side effects and perceptions following Sinopharm covid-19 vaccination. **Int J Infect Dis**, v.111, p. 219-226, 2021. doi:10.1016/j.ijid.2021.08.013

SALDANA, A. *et al.* Farmacovigilância de vacunas y su aplicación en Chile Vaccine pharmacovigilance and its application in Chile. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v.31, n.3, p.240-255, 2020. doi:10.1016/j.rmcl.2020.03.004

SALMAN, O. *et al.* Progress in Immunization Safety Monitoring — Worldwide, 2010–2019. **CDC Centers for Disease Control and Prevotion**, v.70, n.15, p.547-551, 2021.

SÁNCHEZ *et al.* Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. **Revista médica de Chile**, v.142, n.8, 2014. doi:10.4067/S0034-98872014000800007.

SANTOS, L.C.B. *et al.* Eventos adversos pós-vacinação em idosos no Estado de São Paulo, Brasil, de 2015 a 2017. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021. DOI: 10.1590/0102-311X00084820

SANTOS, M.C.; PONTES, N.V.B; ANDRADE, M.S. Prevalence and factors associated with the occurrence of adverse events following immunization in children. **Acta Paul Enferm.**, v.29, n.6, p.626-632, 2016.

SANTOS, M.S. *etal.* Trend and Spatial Distribution of Drug-Resistant Tuberculosis in Liberty-Deprived Populations in the State of Paraná, Brazil. **Trop. Med. Infect. Dis.**, v. 7, n. 10, 2022. doi: 10.3390/tropicalmed7100266.

SANTOS, S.M.; BARCELLOS, C. **Abordagens espaciais na saúde pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 136p.

SATO, A.P.S. Qual a importância da hesitação vacinal na queda das coberturas vacinais no Brasil?. **Rev. Saúde Pública**, v.52,2018. doi: 10.11606/S1518-8787.2018052001199.

SEBASTIAN, J. *et al.* Active surveillance of adverse events following immunization (AEFI): a prospective 3-year vaccine safety study. **Ther Adv Vaccines Immunother.**, v.7, 2019.

SBORS, G.; PEDER, L.D. EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO CONTRA A covid-19 EM LINDOESTE, NO PARANÁ. **RECIMA21**, v.3,n.10,2022. doi:10.47820/recima21.v3i10.2028

SCHIMITT, M.D. *et al.* OBSTACLES REPORTED BY NURSES FROM THE SERVICE OF PRIMARY CARE IN HEALTH AT DATA COLLECTION. **J Nurs UFPE**, v.9,p.7688-7694, 2015. Doi: 10.5205/reuol.7049-61452-1-ED.0903supl201523

SHARMA, A.;ODA, G.;HOLODNIY,M. Effectiveness of Messenger RNA-based Vaccines During the Emergence of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron Variant. **Clin Infect Dis**, v.75, n.12, p.2186-2192, 2022. doi: 10.1093/cid/ciac325.

SILVA, A.A., *et al.* Avaliação do Sistema de Vigilância do Programa Nacional de Imunizações, Brasil, 2017. **Epidemiol. Serv. Saude**, v. 30, n.1, 2021.

SILVA, B.S, *et al.* National Immunization Program Information System: implementation context assessment. **BMC Health Serv Res.**, v.20, p.333, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05175-9>

SILVA, G. *et al.* Adverse events after vaccination in children and nursing performance : an integrative review. **Rev. de Enfermagem UFPI**, v. 5, n. 1, p. 89–95, 2016

SILVA, J.B.J. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da Saúde Pública brasileira. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 22, n. 1, p. 7- 8, mar. 2013

SILVA, J.C.T.de P. RENDA E CONDIÇÕES DE VIDA NOS MUNICÍPIOS DE MINAS GERAIS: POSSIBILIDADES A PARTIR DA REGRESSÃO GEOGRAFICAMENTE PONDERADA (GWR). **Cadernos do Leste**, v.17, n.17, 2017

SILVA, J.L.L. *et al.* O ruído causando danos e estresse: possibilidade de atuação para a enfermagem do trabalho. **Avances en Enfermería**, v. 32, n. 1, p. 124-138, 2014. DOI: 10.15446/av.enferm.v32n1.46074

SILVA, L.L.T. *et al.* Segurança do paciente na Atenção Primária à Saúde: percepção da equipe de enfermagem. **Esc. Anna. Nery**, v.26, 2022. doi: 10.1590/2177-9465-EAN-2021-0130.

SILVA, L.O.P.; NOGUEIRA, J.M.R. A corrida pela vacina em tempos de pandemia: a necessidade da imunização contra a covid-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.20200002>.

SILVA, R.B. *et al.* Adverse events following immunization against SARS-CoV-2 (covid-19) in the state of Minas Gerais. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2021. Doi: 10.11606/s1518-8787.2021055003734

SILVA, S.L.C. *et al.* Visualização dos padrões de variação da taxa de mortalidade infantil no Rio Grande do Sul, Brasil: comparação entre as abordagens Bayesiana Empírica e Totalmente Bayesiana. **Cad. Saúde Pública**, v.27, n.7, p.1423-1432, 2011

SILVA, T.P.R. *et al.* Analysis of immunization errors in pregnant women. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, 2021. DOI: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2020-0544.

SILVEIRA *et al.* Eventos adversos pós-vacinação em gestantes de Minas Gerais. **Rev. Saúde Pública**, v.55, 2021. doi:10.11606/s1518-8787.2021055002592

SIMAN, A.G. *et al.* Practice challenges in patient safety. **Revista Brasileira Enfermagem**, v. 72, n. 6, p. 1504-1511, 2019

SNOW, J. **Sobre a maneira da transmissão da cólera**. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1990

SOUSA, A. M. O. *et al.* Análise da distribuição de fogos ativos detectados pelo sensor ATSR 2 e sua relação com variáveis demográficas, ambientais e infraestruturais: comparabilidade entre métodos de regressão OLS e GWR. **Revista Brasileira de Cartografia**, v. 73, n. 1, 2021. doi: 10.14393/rbcv73n1-54763 244

SOUSA, C.M.S. Incompletude do preenchimento das notificações compulsórias de violência - Brasil, 2011-2014. **Cad Saúde Colet**, v.28, n.4, p. 477-487, 2020. doi:10.1590/1414-462X202028040139.

SOUTO, E.P.; KABAD, J. Hesitação vacinal e os desafios para enfrentamento da pandemia de covid-19 em idosos no Brasil. **Rev. bras. geriatr. Gerontol**, v.23, n.5, 2020. doi: 10.1590/1981-22562020023.210032.

SOUZA, W.V. *et al.* APLICAÇÃO DE MODELO BAYESIANO EMPÍRICO NA ANÁLISE ESPACIAL DA OCORRÊNCIA DE HANSENÍASE. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n. 5, p. 474-480, 2001.

STEPHENSON, K.E. *et al.* Imunogenicidade da Vacina Ad26.COV2.S para covid-19. **JAMA**, v.325, n.15, p.1535-1544. doi:10.1001/jama.2021.3645

SUCCI, R.C.M. Recusa vacinal - que é preciso saber. **J. Pediatr.**, v. 94, n.6, p.574-581, 2018. doi:10.1016/j.jped.2018.01.008.

TADESSE, S.; ENQUESELASSIE, F.; HAGOS, S. Spatial and space-time clustering of tuberculosis in Gurage Zone, Southern Ethiopia. **PloS one**, v.13. ed.6, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0198353.

TANRIOVER, M.D. *et al.* Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. **THE LANCET**, v. 398, p.213-222, 2021. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X.

THOMAS, S.J. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 Vaccine through 6 Months. **The new england journal of medicine**, v. 385, p.1761-1773, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2110345

TRINDADE, A. A. *et al.* As implicações práticas do enfermeiro em saúde da família: um olhar sobre a sala de imunizações. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 19, 2019.

VASCONCELOS M.M.R. *et al.* Análise das ocorrências de eventos adversos pósvacinação. **Glob Acad Nurs.**, v. 1, n.3, 2020. Doi: 10.5935/2675- 5602.20200048

VILMAR, A.; BRAGA, L.; LIMA, G. Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação no Estado do Ceará. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n.1, p. 155-160, 2015. DOI: 10.5123/5179-49742015000100017.

VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. **THE LANCET**, v.397, p.99-111, 2021. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.

WALDMAN, E. A. Usos da vigilância e da monitorização em saúde pública. **Inf. Epidemiol. Sus**, v.7, n.3, 1998. doi: 10.5123/S0104-16731998000300002

WERNECK, G. L.; CARVALHO, M. S. A pandemia de covid-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 5, 2020.

WHO. World health organization. **CAUSALITY ASSESSMENT OF AN ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION (AEFI): user manual for the revised WHO classification**. 2th ed. Geneva, 2018.

WHO. World health organization. **ChAdOx1-S [recombinante] Vacina contra a covid-19**. Geneva, 2021. Available from: 21202-portuguese-astrazeneca-vaccine-explainer-version-2. . Acesso em: 07/03/2023

WHO. World Health Organization. **Coronavírus disease (covid-19) outbreak**. Geneva, 2020b Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. 2020b

WHO. World Health Organization. **Director-General's opening remarks at the media briefing on covid-19 - 11 March 2020**. Geneva, 2020a

WHO. World Health Organization. **Global vaccine safety blueprint 2.0 (GVSb2.0) 2021-2023**. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348966/9789240036963-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

WHO. World Health Organization. **La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos**. Geneva, 2004. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68862/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

WHO. World health organization. **Monitoramento da vacinação contra a covid-19: Considerações sobre a coleta e utilização de dados da vacinação**. Geneva, 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339993/WHO-2019-nCoV-vaccination-monitoring-2021.1-por.pdf?sequence=17&isAllowed=y>.

WHO. World Health Organization. **Performance indicators for vaccine safety monitoring systems**. WHO Weekly Epidemiological Record. Geneva: World Health Organization; 2015. Available: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/aefi/performance-indicators>

WORKU, A. *et al.* Contribution of health information system to child immunization services in Ethiopia: baseline study of 33 woredas. **BMC Med Inform Decis Mak.**, v. 22, n. 64, 2022. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01796-8>

WU, J.; CHRISTAKOS, G.; ELE, J. **Quantitative Analysis and Modeling of Earth and Environmental Data**. Elsevier, ISBN:978-0-12-816341-2, 2021. doi:10.1016/C2018-0-00055-9

WU, Z, *et al.* Afety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-

controlled, phase 1/2 clinical trial. **THE LANCET**, v.21, n.6, p.803-812, 2021. doi:10.1016/S1473-3099(20)30987-7.

XAVIER-GOMES, L.M. *et al.* PRÁTICA GERENCIAL DO ENFERMEIRO NA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA. **Trab. Educ. Saúde**, v. 13, n.3, p. 695-707, 2015. Doi: 10.1590/1981-7746-sip00067

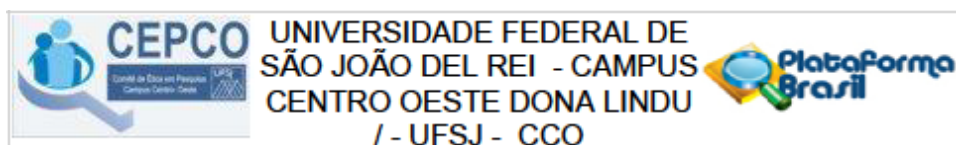
XU,K. *et al.*, Immunogenicity, efficacy and safety of covid-19 vaccines: an update of data published by 31 December 2021. **International Immunology**, v.34, p. 595-607, 2022. doi: 10.1093/intimm/dxac031

YAMOAHA, P. BANGALEE, V. OOSTHUIZEN, F. Knowledge and perceptions of adverse events following immunization among healthcare professionals in Africa: a case study from Ghana. **Vaccines (Basel)**, v.7, n.1, p. 28, 2019.

ZVANAKA, S. *et al.* Evaluation of the adverse events following immunizations surveillance system in Harare City, Zimbabwe, 2016: a descriptive cross sectional study. **PAMJ**, v.28, n. 308, 2017. doi: 10.11604/pamj.2017.28.308.12730

APÊNDICES

APÊNDICE A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
EM SERES HUMANOS, Nº 4.523.507



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização: um estudo em estado brasileiro.

Pesquisador: Eliete Albano de Azevedo Guimarães

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 20070819.9.0000.5545

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal de São João Del Rei - C. C. Oeste Dona

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.242.083

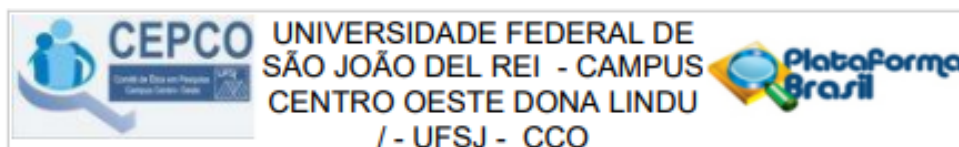
Apresentação do Projeto:

Análise de emenda apresentada em 12/02/2022. O protocolo original aprovado por meio do Parecer Consubstanciado n.3.612.038 emitido em 01/10/2019 é composto de um estudo que está subdividido em 02 subprojetos sendo:

****1.** Estudo transversal para avaliar a implantação do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização em municípios de MG e sua distribuição espacial segundo as regiões de saúde do Estado. O grau de implantação do SIPNI estimado apontará os elementos facilitadores e dificultadores das condições estruturais e práticas de trabalho capazes de influenciar os resultados esperados para a otimização das práticas de imunização, como a redução do tempo despendido com registros de vacinação, a administração de doses desnecessárias, a garantia da segurança em salas de vacinação com o monitoramento de evento adverso pós-vacinação e o registro atualizado do vacinado.

****2.** Estudo ecológico para determinar os efeitos do SIPNI (situação vacinal e risco de transmissão de doenças imunopreveníveis) e sua distribuição espacial segundo as regiões de saúde do Estado. Analisar indicadores de monitoramento da situação vacinal utilizando a base de dados do SIPNI pode contribuir para aprimorar a qualidade das informações (inconsistências nos registros), a vigilância do risco de transmissão de doenças imunopreveníveis, a identificação de bolsões de baixa cobertura, além de contribuir para a organização dos serviços de imunização, comunicação e

Endereço: AV. SEBASTIÃO GONÇALVES COELHO, 400 - Sala 101 BLOCO C
Bairro: CHANADOUR **CEP:** 35.501-296
UF: MG **Município:** DIVINOPOLIS
Telefone: (37)3690-4491 **Fax:** (37)3690-4491 **E-mail:** cepco@ufs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.242.083

a melhoria da qualidade do cuidado prestado.

Nesta emenda os pesquisadores solicitam a inclusão de um terceiro subprojeto delineado como: Estudo transversal para analisar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) e sua relação com as vacinas aplicadas contra COVID-19, no estado de Minas Gerais. Diante da vacinação emergencial em massa da população e o uso de tecnologias variadas e de complexidades diferentes na composição das vacinas contra o novo Coronavírus, é necessária e imprescindível a análise de EAPV decorrentes da aplicação das doses de vacinas de Covid-19. Nesse sentido, a vigilância do EAPV é essencial para garantir segurança e confiabilidade das vacinas.

Justificativa para a emenda : "Diante da vacinação emergencial em massa da população e o uso de tecnologias variadas e de complexidades diferentes na composição das vacinas contra o novo Coronavírus, é necessária e imprescindível estudos sobre a ocorrência de EAPV decorridos à aplicação das doses de vacinas de Covid19. Nesse sentido, a vigilância do EAPV é essencial para garantir segurança e confiabilidade das vacinas. Os dados secundários a serem analisados neste objetivo provem do módulo Eventos Adversos Pós-vacinação (SI-EAPV) do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização, mesmo Sistema de Informação utilizado para outros objetivos desta pesquisa. A Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais tem anuência da utilização dos dados para a pesquisa (Anexo 2). O estudo reforçará a importância da vigilância dos EAPV em tempos de epidemia em Minas Gerais e poderá subsidiar a implementação de boas práticas de imunização. Como contribuição científica, o presente trabalho pretende disseminar conhecimentos sobre a ocorrência e os tipos de EAPV após a aplicação das vacinas contra COVID-19

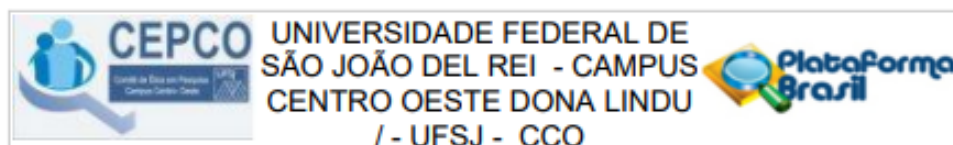
*** População

Será considerada toda a população que recebeu as vacinas contra a Covid-19 - Butantan/Sinovac, Johnson&Johnson (Janssen Farmacêutica), Oxford (Fiocruz) e Pfizer (BioNTech) - residentes nos 853 municípios mineiros, que tenham registros de vacinação no módulo Eventos Adversos Pós-vacinação (SI-EAPV) do SIPNI.

*** Fonte de dados

Para coleta dos dados serão utilizados os casos notificados de EAPV contra COVID-19, ocorridos

Endereço: AV. SEBASTIÃO GONÇALVES COELHO, 400 - Sala 101 BLOCO C
Bairro: CHANADOUR **CEP:** 35.501-296
UF: MG **Município:** DIVINÓPOLIS
Telefone: (37)3690-4491 **Fax:** (37)3690-4491 **E-mail:** cepco@ufs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.242.063

entre 2021 e 2022, em toda a população vacinada no estado de Minas Geras, disponíveis na base do SI-EAPV/SIPNI.

As variáveis consideradas para o estudo compreendem os itens presentes no formulário de notificação/investigação de EAPV, padronizado pelo sistema brasileiro de vigilância epidemiológica (BRASIL, 2014), base do SI-EAPV/SIPNI:

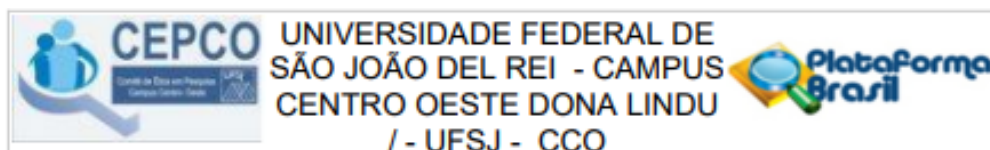
- Variáveis sociodemográfica: sexo, idade, data de nascimento, endereço, município, estado, raça).
- Informações de saúde e antecedentes vacinais: doenças pré-existentes, alergias conhecidas, medicamentos em uso, complicações clínicas na data de vacinação, reação adversa a vacinação anterior, presença de EAPV em doses anteriores.
- Vacinação atual: data da vacinação, local, categoria profissional; vacinas aplicadas (tipos de vacinas);
- Características do EAPV e ações de vigilância epidemiológica: data de identificação do EAPV, tipo de EAPV, necessidade de outros serviços assistências de saúde, conduta do profissional de saúde, hospitalização, classificação do EAPV, presença de manifestações: cardiovasculares, gastrintestinais, em pele e mucosas, em sítios de aplicação, outras manifestações; exames laboratoriais.

*** Análise estatística

Inicialmente, na fase exploratória, será utilizado o software Microsoft Office Excel para verificar a consistência e a qualidade dos registros dos EAPV. Para a análise e tratamento dos dados será utilizado o software Stata (versão 14.0). Será calculada a distribuição de frequências relativas para as variáveis categóricas, e mediana para a variável idade. A incidência de EAPV será estimada considerando os casos de EAPV como numerador e o número de doses de vacinas aplicadas no período do estudo no denominador (BRASIL, 2014).

Para a análise bivariada, será utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. O risco relativo (RR), com um intervalo de confiança de 95% (IC95%), será usado como uma medida de efeito. Para todas as análises, será utilizado o nível de significância de 5%. As variáveis explicativas que obtiveram um valor de p menor que 20% ($p < 0,20$) serão inseridas, pelo método backward, no modelo multivariado de regressão de Poisson de variância robusta, para verificar os fatores associados aos EAPV.

Endereço: AV. SEBASTIÃO GONÇALVES COELHO, 400 - Sala 101 BLOCO C
Bairro: CHANADOUR **CEP:** 35.501-296
UF: MG **Município:** DIVINÓPOLIS
Telefone: (37)3690-4491 **Fax:** (37)3690-4491 **E-mail:** cepco@ufs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.242.083

Objetivo da Pesquisa:

Inclusão do objetivo específico VII "Analisar a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) e sua relação com as vacinas aplicadas contra COVID-19"

O objetivo primários e os demais objetivos não foram alterados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não houveram modificações nos riscos e medidas de minimização, considerando que as previsões iniciais são compatíveis com a inclusão do objetivo específico VII

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda apresentada tem relevância científica e social e cumpre com as exigências estabelecidas para análise ética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Carta Pesquisador

Projeto detalhado inserido no sistema em 12/02/2022

PB-Informações básicas de 12/02/2022

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

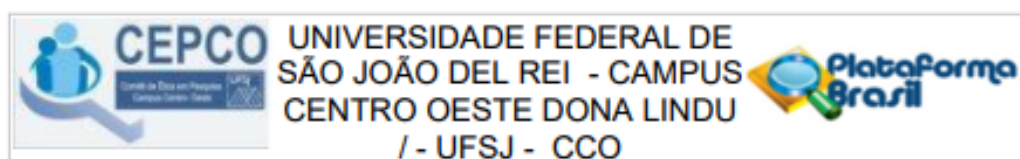
Diante das adequações feitas e da pertinência da alteração requerida considera-se que a emenda está APROVADA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1897856_E1.pdf	12/02/2022 15:45:34		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_Pesquisador_assinado.pdf	12/02/2022 15:41:04	Eliete Albano de Azevedo Guimarães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_detalhado.doc	12/02/2022 15:38:51	Eliete Albano de Azevedo Guimarães	Aceito
Outros	1.pdf	12/09/2019 16:45:11	Elaine Marques de Menezes Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE.doc	12/09/2019	Eliete Albano de	Aceito

Endereço: AV. SEBASTIÃO GONÇALVES COELHO, 400 - Sala 101 BLOCO C
 Bairro: CHANADOUR CEP: 35.501-296
 UF: MG Município: DIVINOPOLIS
 Telefone: (37)3690-4491 Fax: (37)3690-4491 E-mail: cepco@ufs.edu.br



Continuação do Parecer: 5.242.083

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	11:55:50	Azevedo Guimarães	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_SETOR.pdf	12/09/2019 11:55:06	Eliete Albano de Azevedo Guimarães	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	12/09/2019 11:53:46	Eliete Albano de Azevedo Guimarães	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_PESQUISADOR.pdf	12/09/2019 11:51:51	Eliete Albano de Azevedo Guimarães	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_INFRAESTRUTURA.pdf	12/09/2019 11:50:01	Eliete Albano de Azevedo Guimarães	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_INSTITUICAO.pdf	12/09/2019 11:48:32	Eliete Albano de Azevedo Guimarães	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_ATIVIDADES.docx	12/09/2019 11:41:30	Eliete Albano de Azevedo Guimarães	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	12/09/2019 11:10:43	Eliete Albano de Azevedo Guimarães	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

DIVINOPOLIS, 14 de Fevereiro de 2022

Assinado por:

Elaine Cristina Dias Franco
(Coordenador(a))

Endereço: AV. SEBASTIÃO GONÇALVES COELHO, 400 - Sala 101 BLOCO C
Bairro: CHANADOUR **CEP:** 35.501-296
UF: MG **Município:** DIVINOPOLIS
Telefone: (37)3690-4491 **Fax:** (37)3690-4491 **E-mail:** cepco@ufs.edu.br

ANEXO A – Certificado de apresentação do trabalho intitulado “A completude do e-SUS Notifica: avaliação das variáveis dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização decorrentes das vacinas contra a covid-19” na III Jornada Internacional de Pós-Graduação em Enfermagem, 2023



ANEXO B - Certificado de apresentação do trabalho intitulado “Incidência de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização covid-19 em Minas Gerais no ano de 2021” no III Fórum mineiro dos programas de pós-graduação em enfermagem



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
CAMPUS CENTRO OESTE DONA LINDU
III FÓRUM MINERO DOS PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENFERMAGEM E SIMPÓSIO DOS NÚCLEOS DE PESQUISA DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM



Universidade Federal
de São João del-Rei

ANEXO C – Certificado de apresentação do trabalho intitulado “Análise descritiva das notificações de eventos supostamente atribuíveis à vacinação e imunização de covid-19 no

estado de MG: comparação de gravidade” no II Congresso Luso-Brasileiro de atenção integral à saúde (*online*).



ANEXO D - Certificado de apresentação do trabalho intitulado “Comportamento espacial das notificações de ESAVI das vacinas contra covid-19, em Minas Gerais” na XXV Jornada Nacional de Imunizações – Jornada SBIm 2023.



CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

COMPORTAMENTO ESPACIAL DAS NOTIFICAÇÕES DE ESAVI DAS VACINAS CONTRA COVID-19, EM MINAS GERAIS

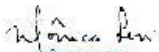
foi apresentado na XXV Jornada Nacional de Imunizações – Jornada SBIm 2023, realizada nos dias 20 a 23 de setembro de 2023 de PÔSTER.

Autores: THAYS CRISTINA PEREIRA BARBOSA, LUIZ HENRIQUE ARROYO, GABRIELA LOURENÇA MARTINS NASCIMENTO, ROBERTA BARROS SILVA, JOSIANNE DIAS GUSMÃO, TARCISIO LAERTE GONTIJO, VALERIA CONCEIÇÃO OLIVEIRA, ELIETE ALBANO AZEVEDO GUIMARÃES

Instituição: Universidade Federal de São João del Rei - Minas Gerais - Brasil

Florianópolis, 23 de setembro de 2023.

Para verificar a autenticidade deste certificado acesse <https://validacertificados.lweventos.com.br> e use o código: 14c86d4d5f


MÔNICA LEVI
 Presidente da SBIm 2023/2024


SÔNIA MARIA DE FÁRIA
 Presidente da Jornada 2023


ISABELLA BALLALAI
 Presidente da Comissão
 Certificadora Jornada 2023

