

# Artigo Original

## Eventos adversos após vacinação contra o pneumococo\*

Adverse events after pneumococcal vaccination

Maria Rita Donalisio<sup>1</sup>, Somnia Marlene Cadogan Piraggini Rodrigues<sup>2</sup>,  
Elisa Teixeira Mendes<sup>3</sup>, Mariana Krutman<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Estudar a ocorrência de eventos adversos após aplicação da vacina polissacarídea capsular contra 23 sorotipos do pneumococo em indivíduos com indicação clínica, em Sumaré (SP) (630.000 habitantes). **Métodos:** Foram investigados prospectivamente 152 indivíduos após vacinação (0,5 mL intramuscular Pneumo23<sup>®</sup> Aventis Pasteur, Espanha) em um hospital geral. A variável de estudo foi a queixa de pelo menos um sintoma com nexo temporal com a vacina, isto é, nas primeiras 48 h após a aplicação. Os indivíduos foram investigados de cinco a sete dias após a vacinação. As co-variáveis idade, sexo e indicação clínica foram testadas pelo método Qui-quadrado e pelo modelo logístico múltiplo, considerando-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** A idade da população variou de cinco a 86 anos (média de 61,8 anos). A quase totalidade dos indivíduos recebeu a primeira dose na ocasião (99%). Notificou-se a ocorrência de eventos locais em 36 indivíduos (23,7%), entre os quais 68% foram leves, sem repercussão nas atividades diárias. A dor no local da aplicação foi o sintoma mais frequentemente relatado, por 97,2% dos indivíduos. Eritema e edema local estiveram presentes em 6,3% e 5,1% dos casos, respectivamente. Foram referidos sintomas gerais por 12,8% dos investigados (mal-estar, febre, sonolência, dor no corpo). Nenhuma co-variável relacionou-se estatisticamente com os eventos adversos na análise bivariada ( $p > 0,20$ ), sendo que a análise múltipla mostrou os mesmos resultados. **Conclusão:** A vacina pneumocócica 23-valente é pouco reatogênica na primeira dose, e é ainda pouco indicada na região, mesmo em pacientes de indicação clínica.

**Descritores:** *Streptococcus pneumoniae*; Pneumonia pneumocócica/prevenção & controle; Vacinas pneumocócicas/efeitos adversos.

### Abstract

**Objective:** To study the occurrence of adverse events after administration of a capsular polysaccharide vaccine against 23 pneumococcal serotypes in individuals for whom such vaccination is indicated. **Methods:** This was a prospective study, conducted in a general hospital in the city of Sumaré, in which 152 individuals were evaluated after intramuscular vaccination with 0.5 mL of the Pneumo 23<sup>®</sup> vaccine. The study variable was subject complaint of at least one symptom forming a temporal nexus with the vaccine (appearing within 48 h after its administration). The subjects were evaluated at five to seven days after vaccination. The covariables age, gender and clinical profile were tested using the chi-square test and multiple logistic regression, with the level of significance set at 5%. **Results:** The age of the population ranged from 5 to 86 years (mean, 61.8 years). For nearly all (99%) of the subjects, the vaccination evaluated was their first dose of the vaccine. Events occurring at the injection site were reported in 36 subjects (23.7%). Of those 36 events, 24 (68%) were mild and had no repercussions for the daily activities of the subjects. Pain at the site of the injection was the most common symptom, being reported by 97.2% of the subjects. Erythema and localized edema were found in 6.3% and 5.1% of the subjects, respectively. Of the subjects evaluated, 12.8% reported general symptoms (malaise, fever, sleepiness and generalized pain). In the bivariate analysis, none of the covariables were found to present a statistically significant correlation with adverse events ( $p > 0.20$ ). The same held true in the multivariate analysis. **Conclusion:** Although, the 23-valent pneumococcal vaccine provokes few reactions in the first dose, it is still rarely recommended in the region, even for patients at risk.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*; Pneumonia; Pneumococcal/prevention & control; Pneumococcal vaccines/adverse effects.

\* Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - FCM/UNICAMP - Campinas (SP) Brasil.

1. Professora Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - FCM/UNICAMP - Campinas (SP) Brasil.

2. Médica Infectologista. Coordenadora de Especialidades da Secretaria Municipal de Saúde de Sumaré (SP) Brasil.

3. Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC - Campinas (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Maria Rita Donalisio. DMPS/FCM/UNICAMP. C. P. 6.111, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil. Tel 55 19 3521-8036.

E-mail: donalisi@fcm.unicamp.br

Recebido para publicação em 25/1/06. Aprovado, após revisão, em 1/6/06.

## Introdução

A vacinação para prevenção de infecções pelo *Streptococcus pneumoniae* em indivíduos de risco tem sido adotada como medida de saúde pública em vários países.<sup>(1,2)</sup> Estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que a vacina polissacarídea capsular contra 23 sorotipos do pneumococo é eficaz na prevenção de doença invasiva pelo pneumococo, com impacto na diminuição de internações e mortes por pneumonias em várias regiões.<sup>(3-5)</sup> Os antígenos disponíveis na vacina induzem a formação de anticorpos tipo específicos aumentando a opsonização e a fagocitose do *Streptococcus pneumoniae*. Alguns autores ressaltam a efetividade limitada da vacina em pacientes imunocomprometidos com resposta variada conforme a idade, fatores genéticos, nutricionais e situação clínica, além da pequena duração do seu efeito protetor.<sup>(6-8)</sup>

Mesmo diante de controvérsias sobre a efetividade do imunobiológico em algumas situações clínicas, a sua indicação tem sido sugerida em vários países, para grupos específicos de indivíduos.<sup>(1,9-12)</sup>

A vacina polissacarídea contra o pneumococo ainda é pouco utilizada em pacientes de risco no Brasil, embora seja disponível na rede pública de saúde e tenha indicação formal para pacientes portadores de doenças crônicas como diabetes, bronquite crônica, enfisema, cardiopatia, asplenia, síndrome da imunodeficiência adquirida, insuficiência renal e cirrose hepática.<sup>(1,11)</sup>

Embora existam preocupações quanto à ocorrência de eventos adversos em segundas doses em intervalos menores de cinco anos,<sup>(1,10,13)</sup> a maioria dos estudos considera a vacina segura e pouco reatogênica.<sup>(1,10,14)</sup> Há poucos dados publicados no país sobre a ocorrência de eventos adversos. O objetivo deste estudo é analisar a ocorrência desses eventos após vacinação contra o pneumococo em indivíduos com indicação clínica na microrregião de Sumaré (SP).

## Métodos

Foram investigados prospectivamente 152 indivíduos que compareceram à campanha de vacinação contra o pneumococo 23-valente e dupla adulto (antitetânica e antidiftérica), no Hospital Estadual Sumaré, referência clínica da microrregião de Sumaré (630.000 habitantes), no mês de novembro de 2004. A campanha durou dois dias e foi divul-

gada previamente na rede básica de saúde e em serviços médicos dos municípios da microrregião. Foram reforçadas informações técnicas e enviada bibliografia sobre a vacina antipneumocócica para clínicos e especialistas da rede de saúde na ocasião da campanha. Optou-se por ofertar também a vacina contra tétano e difteria, para não se perder a oportunidade de administração dessa vacina na ocasião do comparecimento ao serviço de saúde.

Os indivíduos que compareceram à campanha foram reavaliados quanto à indicação clínica do imunobiológico e foi obtido consentimento informado para posterior contato. Entre o quinto e sétimo dias após a vacinação os indivíduos foram contatados por telefone e visitas domiciliares, quando necessário, para investigação da ocorrência de eventos adversos sistêmicos e locais no braço esquerdo, possivelmente relacionados à vacina antipneumocócica.

As queixas no local da aplicação foram investigadas nos 152 indivíduos vacinados contra o pneumococo e os sintomas sistêmicos nos 78 que receberam somente esta vacina. Como foram oferecidas as vacinas antipneumocócica e a dupla adulto, foram desconsiderados os sintomas sistêmicos nos 74 indivíduos que receberam as duas vacinas. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, processo número 215/2005.

A vacina aplicada foi a *Pneumo23*<sup>®</sup> (Aventis Pasteur, Espanha) lote X0056-1, na dose de 0,5 mL intramuscular no braço esquerdo e a dupla adulto, no direito. A variável de estudo foi a queixa de pelo menos um sintoma relacionado à vacinação. Foram valorizados os sintomas locais no braço esquerdo com nexo temporal com a vacinação, isto é, nas primeiras 48 h após a aplicação.<sup>(1)</sup> As co-variáveis investigadas foram: idade, sexo, local de moradia, indicação clínica da vacina e referência de doenças crônicas.

Os sintomas locais foram classificados como de intensidade fraca, média e forte, de acordo com a referência do paciente. Foram valorizados o grau de incômodo para a realização de atividades cotidianas, o uso de medicação e a procura por serviços de saúde, embora estas percepções possam variar segundo condições sociais e culturais dos indivíduos.

A associação estatística entre a ocorrência de sintomas e as co-variáveis foi efetuada utilizando-se o teste Qui-quadrado, considerando-se

o nível de significância de 5%. Após análise bivariada, foi ajustado o modelo de regressão logística múltipla considerando-se como variável dependente a ocorrência de pelo menos um sintoma e testadas progressivamente (stepwise) as co-variáveis no modelo.<sup>(15)</sup> Para montagem do banco de dados utilizou-se o programa Epi Info™ versão 6.04 e para a análise múltipla o procedimento Proc Logistic do programa Statistics Analysis System, SAS.

## Resultados

Foram investigados 152 indivíduos, 76% dos 200 que compareceram à campanha, dentre os quais, 47 não foram encontrados em três tentativas e 1 se recusou a responder ao questionário. Todos receberam a vacina antipneumocócica e, dentre eles, 78 receberam somente esta vacina. Notificou-se pelo menos um sintoma no local da aplicação, possivelmente relacionado com a vacina antipneumocócica em 36 indivíduos (23,7%). Os sintomas referidos foram: dor local, eritema e edema. O perfil dos indivíduos estudados está apresentado na Tabela 1. Sintomas sistêmicos foram referidos por 10 pacientes (12,8%).

**Tabela 1** - Perfil dos pacientes vacinados e investigados durante campanha no Hospital Estadual Sumaré, 2004.

	n	%
Sexo		
Feminino	82	53,9
Masculino	69	45,4
Faixa etária (anos)		
<20	4	2,6
20-29	4	2,6
30-39	3	2,0
40-49	19	12,5
50-59	20	13,2
60-69	57	37,5
70-79	39	25,7
≥80	6	3,9
Co-morbidades		
Hipertensão arterial	82	53,9
Cardiopatias	46	30,3
<i>Diabetes Mellitus</i>	37	24,3
Pneumopatias*	25	16,4
DPOC	16	10,5
Insuficiência renal	1	0,7
Outras	24	15,8

Mais de uma doença foi referida por indivíduo; \*excluindo-se DPOC; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Nota-se que a maior parte dos vacinados foi do sexo feminino, 82 indivíduos (53,9%), e a faixa etária predominante foi de 60 a 69 anos, com 57 indivíduos (37,5%). A idade da população estudada variou de 5 a 86 anos, com média de 61,8 anos. A maioria dos indivíduos foi encaminhada por clínicos da rede básica e de ambulatórios de especialidade da região (61%).

Dentre as co-morbidades referidas, a de maior prevalência na população estudada foi a hipertensão arterial sistêmica, que acometeu 82 pacientes (53,9%), seguida pelas cardiopatias, observadas em 46 casos (30,3%). A doença pulmonar obstrutiva crônica e outras pneumopatias foram referidas por, respectivamente, 16 (10,5%) e 25 (16,4%) dos indivíduos vacinados e apenas 1 paciente era portador de insuficiência renal. Outras doenças como a cirrose e a fibrose hepática foram referidas por 2 indivíduos (1,4%), e também algumas que não indicam formalmente a vacinação anti-pneumocócica: vasculopatias, doenças mentais, doenças de próstata e outras perfazendo 14,4% (Tabela 1).

A Tabela 2 indica o tipo e a intensidade dos principais sintomas no local de aplicação referidos pelos 36 pacientes. A maior incidência foi de sintomas locais de fraca intensidade. Apenas 5 pacientes referiram algum sintoma local de grande intensidade: dor (2), eritema (2) ou edema (1). A dor local foi o sintoma mais prevalente, referida por 35 indivíduos, sendo de fraca intensidade em 25 casos (15,8% dos indivíduos vacinados). Embora presentes, o eritema e o edema no braço esquerdo

**Tabela 2** - Sintomas locais referidos após aplicação da vacina antipneumocócica 23-valente, Hospital Estadual Sumaré, 2004.

Sintomas	Intensidade	n	%
Dor no braço E	Fraca	25	71,4
	Média	8	22,9
	Alta	2	3,7
	Subtotal	35	100 (97,2)*
Eritema no braço E	Fraca	7	70
	Média	1	10
	Alta	2	20
Subtotal	10	100 (6,6)*	
Edema no braço E	Fraca	4	50
	Média	3	37,5
	Alta	1	12,3
	Subtotal	8	100 (5,5)*

Mais de um sintoma foi referido por alguns indivíduos; \*percentual obtido considerando-se o total de indivíduos com sintomas locais (n = 36); E: esquerdo.

foram menos freqüentes, apontados por, respectivamente, 10 (6,6%) e 8 (5,3%) pacientes.

Dos 36 indivíduos que referiram alguma queixa local após a vacina, 11 disseram ter feito uso de medicamentos no domicílio (30,6%). Apenas 1 indivíduo procurou o serviço de saúde devido a febre e mal estar após a vacinação.

Nos casos de queixas de eventos adversos locais, foi pesquisada a duração dos sintomas apresentados. A Tabela 3 mostra que a maior parte dos pacientes relatou sintomas durante um curto período de tempo, em média 1,5 dias após a vacinação, não ultrapassando dois dias de duração em 83,3% dos casos. Houve apenas 1 relato de persistência prolongada da dor no local da aplicação da vacina, durando mais de seis dias (2,8%).

Entre os 78 pacientes que só tomaram a vacina contra o pneumococo, 10 referiram sintomas gerais após vacinação (12,8%), mostrados na Tabela 4. Em 59% dos casos os sintomas foram referidos por indivíduos maiores de 65 anos. Em 3 casos (3,8%) houve relato de queixas locais e sistêmicas: em um homem de 73 anos, a dor e edema local foram intensos e associados com mal estar e calafrios; em outro, com 40 anos, a dor no local da aplicação foi de fraca intensidade, mas associada com cefaléia e náusea; no terceiro, a dor e o eritema foram de fraca intensidade, mas associados com febre, porém sem uso de medicação.

A análise bivariada não mostrou nenhuma associação entre a ocorrência de qualquer evento adverso local ou sistêmico com as co-variáveis pesquisadas ( $p > 0,20$ ) (Tabela 5), o que foi confirmado na análise logística múltipla.

## Discussão

Embora o comparecimento à campanha tenha sido restrito, foram estudados pacientes em segui-

**Tabela 3** – Duração dos sintomas locais após vacinação com vacina antipneumocócica 23-valente (n = 36), Hospital Estadual Sumaré, 2004.

Duração da dor (dias após vacina)	n	%
<1 dia	7	19,4
1	13	36,1
2	10	27,8
3	5	13,9
6	1	2,8
Total	36	100,0

**Tabela 4** – Sintomas sistêmicos referidos por indivíduos que receberam somente a vacina antipneumocócica 23-valente (n = 78), Hospital Estadual Sumaré, 2004.

Sintomas*	n	%
Pelo menos um sintoma	10	12,8
Mal estar	5	6,4
Febre	2	2,6
Dor no corpo	1	1,3
Calafrio	1	1,3
Cefaléia	3	3,8
Náusea	1	1,3
Desânimo e/ou sonolência	2	1,3

\*Mais de um sintoma foi referido por alguns indivíduos.

mento clínico da rede básica e de especialidades na microrregião nunca vacinados contra o pneumococo. Esse fato sugere baixa cobertura vacinal, pois na ocasião das campanhas anuais de vacinação contra a influenza, quando a antipneumocócica é oferecida, as doses aplicadas não atingiram 10% da população que compareceu aos serviços, até 2005. Não há dados disponíveis no Brasil sobre coberturas da vacina antipneumocócica. Embora a cobertura da vacina contra o vírus da influenza seja adequada e crescente, a antipneumocócica ainda é pouco utilizada no país, como em outras regiões do mundo.<sup>(7)</sup> Em um estudo sobre os motivos de não comparecimento à vacinação, um dos mais freqüentes tem sido o medo da ocorrência de eventos adversos, além da não indicação formal por parte do médico.<sup>(16)</sup>

A ocorrência de eventos adversos locais em 23,7% dos indivíduos estudados foi semelhante ao encontrado por alguns autores<sup>(17)</sup> e inferior ao apontado por outros, que registraram percentual de 30% a 50% dos casos.<sup>(10,14,18)</sup> Estas cifras podem sofrer a interferência de fatores demográficos, sociais e culturais da população estudada, bem como da

**Tabela 5** – Análise bivariada sobre a ocorrência de sintomas locais após vacina antipneumocócica 23-valente e co-variáveis, Hospital Estadual Sumaré, 2004.

Variável	$\chi^2$	p	GL
Sexo	0,07	0,78	2
Faixa etária	2,85	0,72	5
Co-morbidade	0,66	0,42	2
Dupla adulto	0,02	0,89	2
Município	6,77	0,75	10
Sintomas gerais	0	0,97	2

$\chi^2$ : teste Qui-quadrado; e GL: graus de liberdade.

composição do lote específico da vacina. Um dado relevante é que não foram encontradas reações adversas graves entre os pacientes investigados, o que corrobora registros da literatura de que elas são raras.<sup>(1,18,19)</sup>

A maioria das reações adversas locais foi referida como leve, sem interferir nas atividades cotidianas dos pacientes. A maioria dos eventos locais e sistêmicos teve início nas primeiras 24 h após a aplicação e não duraram mais de 48 h. Este padrão tem sido descrito em outros estudos.<sup>(1,13)</sup>

A ocorrência de queixas sistêmicas após vacinação encontrada de 12,8% assemelha-se ao apontado por outro estudo<sup>(17)</sup> em revacinados, 11,30%, e supera os achados de outro ainda, ao redor de 2%.<sup>(14)</sup> Vale destacar que os sintomas sistêmicos notificados nestes pacientes foram, na sua maioria, inespecíficos (mal estar, sonolência e desânimo), leves e referidos na maioria das vezes por indivíduos com mais de 65 anos e portadores de doença crônica. Pode ter ocorrido atribuição excessiva de sintomas gerais à vacinação antipneumocócica por parte dos indivíduos investigados. Por outro lado, a febre, que é um sintoma mais específico, foi referida por 2,60% dos indivíduos, percentual semelhante ao encontrado por outros autores.<sup>(17)</sup> Náusea tem sido registrada como possível evento pós-vacinal em outras investigações.<sup>(17)</sup>

A quase totalidade dos pacientes atendidos nesta campanha recebeu a primeira dose da vacina. Alguns autores relataram maior frequência de reações adversas locais em revacinados, particularmente em intervalos menores de cinco anos.<sup>(6,20)</sup> Mesmo assim, é consenso que a ocorrência de sintomas possivelmente relacionados com a vacinação ou revacinação não contra-indicam o imunobiológico, frente aos seus benefícios.<sup>(1,6,13,18)</sup>

Particularmente entre indivíduos imunocomprometidos, alguns autores, em revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, identificaram baixa efetividade da vacina em pacientes de “alto risco”, isto é, portadores de insuficiência renal, câncer hematológico, síndrome nefrótica, lúpus eritematoso sistêmico e alcoolistas. Por outro lado, entre diabéticos, idosos, portadores de doença pulmonar crônica e cardiopatas a resposta imunológica tem sido avaliada como adequada ou compensadora, devido ao impacto na prevenção da morbimortalidade por doença invasiva pelo *Streptococcus pneumoniae*.<sup>(13,14,21-23)</sup>

Entre os pacientes analisados não foi possível comparar os resultados entre vacinados e revacinados, já que apenas um indivíduo foi revacinado na ocasião da campanha, tendo recebido a primeira dose havia mais de cinco anos. Este resultado sugere indiretamente a baixa cobertura da vacinação contra o pneumococo entre pacientes portadores de doenças crônicas em seguimento clínico e com indicação formal da vacina na região de Sumaré.

Neste estudo, a vacina antipneumocócica 23-valente mostrou-se pouco reatogênica na primeira dose, e pouco indicada na região de estudo. A divulgação de experiências que reforçam a baixa reatogenicidade e segurança da vacina contra o pneumococo pode incentivar a vacinação de indivíduos com indicação clínica, acompanhados na rede básica de saúde e em ambulatórios de especialidades. Dada a importância da indicação formal do imunobiológico pelo médico, uma maior divulgação entre as equipes de saúde pode ampliar as coberturas vacinais. A implantação de estratégias de captação destes pacientes em serviços de pronto-atendimento e hospitais pode favorecer o aumento da proteção específica em grupos de risco.<sup>(24)</sup>

## Referências

1. Center for Disease Control and Prevention. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1997;46(RR-8):1-24.
2. Toniolo-Neto J, Weckx LW, Halker E, Lopes CH, de Menezes Succi RC, de Paiva TM, et al. Safety of simultaneous pneumococcal and influenza vaccination in elderly patients in Brazil. *Drugs Aging*. 1999;15 Suppl 1:43-5.
3. Shapiro E, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1999;325(21):1453-60.
4. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Örqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet*. 2001;357(9261):1008-11.
5. Gomes L. Fatores de risco e medidas profiláticas nas pneumonias adquiridas na comunidade. *J Pneumol*. 27(2): 97-114.
6. Rubins J, Janoff EN. Pneumococcal disease in the elderly: what is preventing vaccine efficacy? *Drugs Aging*. 2001;18(5):301-11.
7. Wagner C, Popp W, Posch M, Vlasich C, Rosenberger-Spitzy A. Impact of pneumococcal vaccination on morbidity and mortality of geriatric patients: a case-controlled study. *Gerontology*. 2003;49(4):246-50.
8. Watson L, Wilson B, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine*. 2003;20(17-18):2166-73.



9. Guerrero M, Kruger S, Saitoh A, Sorvillo F, Cheng KJ, French C, Beall G. Pneumonia in HIV-infected patients: a case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS*. 1999;13(14):1971-5.
10. Whitney CG. Preventing pneumococcal disease. ACIP recommends pneumococcal polysaccharide vaccine for all adults age > or = 65. *Geriatrics*. 2003; 58(10):20-2, 25.
11. Zimmerman RK, Middleton DB, Smith NJ. Vaccines for persons at high risk due to medical conditions, occupation, environment, or lifestyle, 2003. *J Fam Pract*. 2003;52(1 Suppl):S22-35.
12. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly person with chronic lung disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(20):2437-42.
13. Töring J, Hedlund J, Konradsen HB, Örtqvist A. Revaccination with the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated from pneumonia. *Vaccine*. 2003; 22(1):96-103.
14. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. *Arch Intern Med*. 1994;154(23): 2666-77.
15. Daniel WW. *Biostatistics. A foundation for analysis in the health sciences*. 6th ed. New York: Wiley, 1995.
16. Moura M, Silva LJ. Pesquisa de opinião sobre as campanhas de vacinação contra a influenza no estado de São Paulo. *Bol Epidemiol Paul*. 2004;4(1):8-10.
17. Lackner TE, G Hamilton R, J Hill J, Davey C, Guay DR. Pneumococcal polysaccharide revaccination: immunoglobulin g seroconversion, persistence, and safety in frail, chronically ill older subjects. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(2):240-5.
18. Moylett EH, Hanson IC. Mechanistic actions of the risks and adverse events associated with vaccine administration. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1010-20; quiz 1021.
19. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, Butler JC, Thompson RS, Chen RT, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 1999;281(3):243-8.
20. Sankilampi U, Honkanen PO, Pyhala R, Leinonen M. Associations of prevaccination antibody levels with adverse reactions to pneumococcal and influenza vaccines administered simultaneously in the elderly. *Vaccine*. 1997;15(10):1133-7.
21. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1453-60.
22. Fletcher TJ, Tunnicliffe WS, Hammond K, Roberts K, Ayres JG. Simultaneous immunization with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic respiratory disease. *BMJ*. 1997;314(7095):1663-5.
23. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(1):95-108.
24. Stack SJ, Martin DR, Plouffe JF. An emergency department-based pneumococcal vaccination program could save money and lives. *Ann Emerg Med*. 1999;33(3):299-303.