



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento do Programa Nacional de Imunizações
Coordenação-Geral de Farmacovigilância

NOTA TÉCNICA Nº 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS

1. ASSUNTO

1.1. Dispõe sobre orientações para identificação, investigação e manejo da anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização pela vacina dengue tetravalente (atenuada).

2. ANÁLISE

2.1. INTRODUÇÃO

2.1.1. O Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Farmacovigilância do Departamento do Programa Nacional de Imunizações da Secretaria de Vigilância e Saúde e Ambiente (CGFAM/DPNI/SVSA/MS), coordena o Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI). O SNV-ESAVI possui três componentes principais: vigilância epidemiológica, vigilância sanitária e controle de qualidade dos produtos em saúde.

2.1.2. ESAVI é qualquer ocorrência médica indesejada ou não intencional após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos), isto é, sinais, sintomas, doenças, síndromes ou achados laboratoriais anormais. Os ESAVI graves são de notificação compulsória imediata para todos os profissionais de saúde em todo o país (Portaria de Consolidação nº 4/2017 - Anexo 1 do Anexo V).

2.1.3. A vacina dengue trivalente (atenuada) do laboratório *Takeda Pharmaceutical Company* foi autorizada para uso no Brasil em março de 2023 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Essa vacina foi introduzida no Sistema Único de Saúde (SUS) em dezembro de 2023, após uma rigorosa avaliação da sua eficácia, segurança e custo-efetividade, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Ato contínuo, a vacinação contra a dengue, enquanto ação de saúde pública, teve início em 9 de fevereiro de 2024 no país.

2.1.4. Diante da introdução de uma nova vacina, eventos adversos novos ou inesperados podem ser identificados a partir da farmacovigilância, uma vez que são vacinados centenas de milhares de pessoas em condições de vida real, diferentemente do que ocorre nos ensaios clínicos durante o desenvolvimento das vacinas. Evento inesperado é aquele cuja natureza, severidade, especificidade ou evolução clínica não é consistente com as informações disponíveis na bula nacional do imunobiológico em questão.

2.1.5. Em relação à vacina dengue tetravalente (atenuada), não houve registro de reações anafiláticas ou eventos de choque anafilático relacionados ao seu uso relatados durante os estudos clínicos (fases I, II e III) realizados no desenvolvimento do imunobiológico. Contudo, a partir da farmacovigilância (fase IV) da vacinação contra a dengue no Brasil, identificou-se um sinal de segurança para reações de hipersensibilidade e anafilaxia que, apesar de ser um evento raro, a ocorrência de casos se encontra acima do observado para outras vacinas.

2.2. SOBRE REAÇÕES DE ANAFILAXIA E HIPERSENSIBILIDADE

2.2.1. A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade aguda, que ocorre geralmente dentro de 15 minutos após a vacinação e, raramente, pode ocorrer mais tardiamente. Trata-se de um evento com envolvimento de múltiplos órgãos, que incluem o sistema cutâneo, cardiovascular, respiratório e

gastrointestinal, sendo os principais sinais e sintomas edema das vias aéreas, dispneia, hipotensão, náusea e vômito^{1,2}.

2.2.2. Estima-se que a anafilaxia ocorra a uma taxa de aproximadamente uma por 100.000 a uma por 1.000.000 de doses para as vacinas mais comumente administradas, entretanto, a verdadeira taxa ainda é desconhecida³. Embora raro, este evento tem importância clínica pelo risco de óbito, em situações em que o manejo clínico adequado não seja realizado em tempo oportuno^{2,4}.

2.2.3. Além do componente ativo, outros componentes alergênicos podem ser: proteína animal residual (proteína do ovo, proteína do leite), agentes antimicrobianos, conservantes, estabilizadores, adjuvantes, vestígios de compostos remanescentes do processo de fabricação e outros. Além disso, o látex, um componente da seringa ou que pode estar nas pontas das agulhas e nas rolhas dos frascos das vacinas, pode também ser um componente com potencial alergênico³.

2.2.4. As definições de casos para anafilaxia e reações de hipersensibilidade pós-vacinação, incluindo as orientações de manejo dos casos, estão contempladas no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (2021) do Ministério da Saúde⁵, todas em acordo com as definições de casos do grupo *Brighton Collaboration*.

2.2.5. Todos os casos suspeitos devem ser notificados no e-SUS Notifica, disponível no link <https://notifica.saude.gov.br>, e os ESAVI graves devem ser notificados em até 24 horas e sua investigação epidemiológica, para fins de farmacovigilância, ser iniciada em até 48 horas.

2.3. CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

2.3.1. Desde março de 2023 até o dia 4 de março de 2024, foram administradas no Brasil, entre serviços públicos e privados de vacinação, 365.610 doses de vacinas dengue.

2.3.2. A base de dados do sistema de informação do SNV-ESAVI, e-SUS Notifica (Módulo ESAVI), conta atualmente com 529 notificações referentes ao período analisado, das quais 65 (12,29%) foram erros de imunização, 431 (79,8%) ESAVI não graves e 33 (6,24%) ESAVI graves, sem óbitos notificados (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos eventos relacionadas às vacinas dengue notificados. Brasil, março de 2023 a março de 2024.

TIPOS DE ESAVI	n	%	COEFICIENTE DE NOTIFICAÇÃO POR 100.000 DOSES APLICADAS
Total	529	100,00	144,69
Erros de imunização	65	12,29	17,78
ESAVI não grave	431	81,47	117,89
ESAVI grave (não fatal)	33	6,24	9,03
ESAVI grave (fatal)	0	-	-

Fonte: e-SUS Notifica (Módulo ESAVI). Dados tabulados em 04/03/2024 e sujeitos à atualização.

2.3.3. Dentre as notificações de ESAVI, independentemente da classificação de gravidade, foram observadas 70 reações de hipersensibilidade (19,15/100.000 DA), entre elas 16 casos de anafilaxia (4,38/100.000 DA) com três casos de choque anafilático (0,82/100.000 DA). A maioria dos casos de anafilaxia apresentou manifestações clínicas envolvendo, além de pele e mucosas, o sistema respiratório (n=9), seguido dos sistemas circulatório (n=4) e gastrointestinal (n=4). Nenhum dos casos evoluiu ao óbito (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição das reações de hipersensibilidade associadas às vacinas dengue notificadas. Brasil, março de 2023 a março de 2024.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE	n	INCIDÊNCIA/100.000 DOSES APLICADAS
-------------------------------	---	------------------------------------

Total	70	19,15
Hipersensibilidade imediata	28	7,66
Reações locais	11	3,01
Anafilaxia	16	4,38
Choque anafilático	3	0,82
Urticária	10	2,74
Hipersensibilidade tardia	5	1,37

Fonte: e-SUS Notifica (Módulo ESAVI). Dados tabulados em 04/03/2024 e sujeitos à atualização.

2.3.4. Todos os casos aqui descritos foram investigados, avaliados e encerrados pelo SNV-ESAVI, conforme as atribuições administrativas das esferas de gestão do SUS, com o apoio do Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CIFAVI).

2.4. RECOMENDAÇÕES

2.4.1. Diante do sinal de segurança detectado para anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade pela farmacovigilância pós-comercialização da vacina dengue tetravalente (atenuada), e, após reunião conjunta da Câmara Técnica de Assessoramento em Imunização (CTAI) e do Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e Outros Imunobiológicos (CIFAVI), o Ministério da Saúde recomenda a adoção das seguintes ações que compõem as boas práticas para vacinação segura:

I - **Triagem:** antes de administrar uma vacina, é importante realizar uma anamnese cuidadosa da pessoa a ser vacinada para identificar histórico de alergias graves, especialmente a componentes da vacina ou vacinação prévia. Vale ressaltar que episódios de anafilaxia podem ocorrer mesmo sem histórico de hipersensibilidade.

II - **Observação pós-vacinação:** recomenda-se que as pessoas vacinadas sejam observadas por um período após a vacinação:

- a) Com histórico de reações alérgicas graves: 30 minutos
- b) Sem histórico de reações alérgicas graves: 15 minutos

III - **Identificação de sintomas:** profissionais de saúde devem estar familiarizados com os sinais e sintomas de anafilaxia, que podem incluir dificuldade respiratória, edema, urticária generalizada, queda da pressão arterial, vômitos, diarreia e/ou outros sintomas graves.

IV - **Diferenciação de outras manifestações clínicas:** episódios de ansiedade, respostas vasovagais, reações locais no local da injeção (imediatas ou retardadas) e síndrome óculo-respiratória (SRO)³. Essa diferenciação antes da notificação ou durante a investigação é crucial para uma melhor análise de segurança da vacina.

V - **Suporte de vida:** os profissionais que atuam nos serviços de vacinação devem estar aptos para o manejo da anafilaxia e ressuscitação cardiopulmonar para que possam responder rapidamente em caso de anafilaxia.

VI - **Disponibilidade de medicamentos:** deve haver acesso imediato a medicamentos essenciais para o tratamento da anafilaxia, como epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e corticosteroides.

VII - **Comunicação:** as pessoas devem ser informadas sobre os possíveis riscos e instruídas a procurar assistência médica imediatamente se desenvolverem sintomas de hipersensibilidade após a vacinação.

VIII - **Notificação e investigação:** qualquer suspeita de anafilaxia pós-vacinação deve ser imediatamente (em até 24 horas) notificada às autoridades de saúde locais e registrada no sistema de informações e-SUS Notifica (módulo ESAVI) - <https://notifica.saude.gov.br> - por qualquer profissional de saúde,

independentemente da vacina ter sido administrada em serviço público ou privado. Deve-se iniciar a investigação do caso com o registro detalhado do caso, incluindo sinais e sintomas, história clínica pregressa de hipersensibilidade, histórico vacinal e tratamento da anafilaxia (condutas farmacológicas e não farmacológicas).

IX - **Orientação individualizada:** em casos de reações graves de hipersensibilidade e anafilaxia à vacina ou seus componentes, contraindica-se a administração de uma dose subsequente da mesma vacina. Em casos de reações leves a moderadas é importante realizar uma avaliação individualizada do risco *versus* benefício da vacinação e, se necessário, fornecer medidas preventivas adicionais como a vacinação supervisionada em local com suporte adequado para o monitoramento pós-vacinação.

X - **Ações de vacinação extramuros (inclusive vacinação em ambiente escolar):** a vacinação contra a dengue deve ser evitada nas atividades praticadas fora da sala de vacinação até que mais informações estejam disponíveis.

XI - **Vacinação concomitante:** recomenda-se evitar a concomitância da vacina dengue tetravalente (atenuada) com outras vacinas, sendo:

a) vacinas inativadas e outras: podem ser administradas a partir de 24 horas após a vacinação contra a dengue;

b) vacinas atenuadas: podem ser administradas após 30 dias da vacinação contra a dengue.

3. CONCLUSÃO

3.1. A confiança nas vacinas e a confiabilidade na vacinação são alicerces fundamentais do PNI. O SNV-ESAVI permite o monitoramento e avaliação da segurança da vacinação em todo o país. A vacina dengue tetravalente (atenuada), recentemente introduzida no SUS, é considerada segura e eficaz na prevenção da doença. Por se tratar de uma nova vacina, eventos adversos novos ou inesperados podem ser identificados após a vacinação em massa.

3.2. A partir do monitoramento da segurança da vacina dengue tetravalente (atenuada) foi identificado um sinal de alerta para anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade pós-vacinação. Apesar de ser um evento raro, a ocorrência desses eventos se encontra acima do observado para outras vacinas.

3.3. Esses resultados devem ser analisados considerando as limitações e possíveis vieses da farmacovigilância, incluindo a subestimação do denominador (doses administradas) registradas nos sistemas de informações, podendo superestimar a incidência do evento e o efeito Weber, caracterizado pela maior sensibilidade da farmacovigilância para detecção de eventos adversos logo após a introdução de um novo medicamento no mercado.

3.4. As medidas de prevenção e/ou precaução apresentadas ajudam a garantir uma resposta rápida e efetiva no caso de anafilaxia pós-vacinação, minimizando o risco para as pessoas vacinadas e contribuindo para a segurança da vacinação em geral.

3.5. Ressalta-se que mantém a recomendação de continuidade da vacinação contra a dengue no Brasil, dentro das indicações descritas no informe técnico e demais documentos do PNI, uma vez que, até o momento, os benefícios superam os riscos.

4. REFERÊNCIAS

4.1. 1. McNeil MM. Vaccine-Associated Anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy* [Internet]. 2019 Sep 17;6(3):297–308. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40521-019-00215-0>

4.2. 2. Health Protection NSW. Anaphylaxis after vaccination [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 6]. p. 3. Available from: <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/covid-19/vaccine/Pages/management-of-anaphylaxis.aspx>

4.3. 3. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards

KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. World Allergy Organization Journal [Internet]. 2016;9:32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939455119301851>

4.4. 4. Department of Health and Aged Care. Table. Clinical features that may help differentiate between a vasovagal episode and anaphylaxis [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 6]. Available from: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/resources/tables/table-clinical-features-that-may-help-differentiate-between-a-vasovagal-episode-and-anaphylaxis>

4.5. 5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis [Internet]. 4th ed. Atual. Brasília: DF: Ministério da Saúde; 2021. 340 p. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos-adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf



Documento assinado eletronicamente por **Eder Gatti Fernandes, Diretor(a) do Departamento do Programa Nacional de Imunizações**, em 07/03/2024, às 20:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jadher Percio, Coordenador(a)-Geral de Farmacovigilância**, em 07/03/2024, às 20:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ethel Leonor Noia Maciel, Secretário(a) de Vigilância em Saúde e Ambiente**, em 07/03/2024, às 21:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0039352564** e o código CRC **3338E093**.

Referência: Processo nº 25000.031534/2024-94

SEI nº 0039352564

Coordenação-Geral de Farmacovigilância - CGFAM
SRTVN 701, Via W5 Norte Edifício PO700, 6º andar - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719-040
Site - saude.gov.br