



Monitoramento da segurança da vacina dengue atenuada, SE 1 de 2023 à SE 25 de 2024, Brasil

Departamento do Programa Nacional de Imunizações | Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | Ministério da Saúde | DPNI/SVSA/MS

Julho/2024

Este informe tem o objetivo de apresentar o monitoramento de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou à Imunização (Esavi) e os erros de imunização (EI) no Brasil registrados no e-SUS Notifica (módulo Esavi) entre 1/3/2023 e 18/6/2024 – semana epidemiológica (SE) 1 de 2023 à SE 25 de 2024. Para o cálculo das taxas e dos coeficientes utilizou-se o número de doses administradas, extraído da Rede Nacional de Dados em Saúde.

Os Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE) foram localizados no banco de dados do e-sus Notifica por meio da busca de termos de interesse nas variáveis "reação/evento" e "descrição do caso" e da busca algorítmica por *Standardized MedDRA Queries*¹. Foram elegíveis os EAIE:

- dengue, dengue grave e/ou hospitalizado por dengue;
- anafilaxia/choque anafilático;
- miocardite/pericardite;
- trombozes e tromboembolismos;
- meningite asséptica, encefalomielite aguda disseminada, encefalite aguda, mielite, síndrome de Guillain-Barré, paralisia de Bell, uveíte/retinite/neurite óptica, síndrome de Reye.

Os casos de EAIE foram classificados segundo as definições da Brighton Collaboration e da World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance¹. A análise de EI considerou os casos de administração para idade inadequada (< 4 e > 60 anos), contraindicação, exposição inadvertida na gravidez, utilização de vacina vencida ou com desvio de qualidade.

Para o cálculo das taxas e dos coeficientes foi utilizado o número de doses administradas encontrado na Rede Nacional de Dados em Saúde. A distribuição espacial da taxa de notificação de Esavi por mil doses administradas foi realizada utilizando-se o Qgis 3.22.9.

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Eventos supostamente atribuíveis à vacinação e/ou à imunização (Esavi)

Foram administradas, no período analisado, 2.162.364 doses da vacina dengue atenuada no Brasil, sendo 1.917.041 (88,7%) referentes à primeira dose e 245.323 (11,3%) à segunda dose. Nesse mesmo período foram registradas 2.270 notificações relacionadas à referida vacina no e-SUS Notifica (módulo Esavi), o que corresponde a 105,0 notificações a cada 100 mil doses administradas. Entre as notificações registradas, 1.587 (69,9%) corresponderam a Esavi, e 502 (22,1%) foram EI (Tabela 1). Até o momento não houve o registro de Esavi grave com evolução a óbito.

TABELA 1 Total de notificações de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou à Imunização (Esavi) para vacina dengue atenuada, proporção e taxa de notificação de Esavi – SE 1 de 2023 à SE 25 de 2024, Brasil

Esavi	Nº absoluto de notificações	%	TN ¹ /100 mil DA ²
Total de notificações	2.270	-	105,0
Erros de imunização*	502	22,1	23,2
Esavi não grave	1.587	69,9	73,4
Esavi grave (não fatal)	181	8,0	8,4
Esavi grave (fatal)	0	-	-

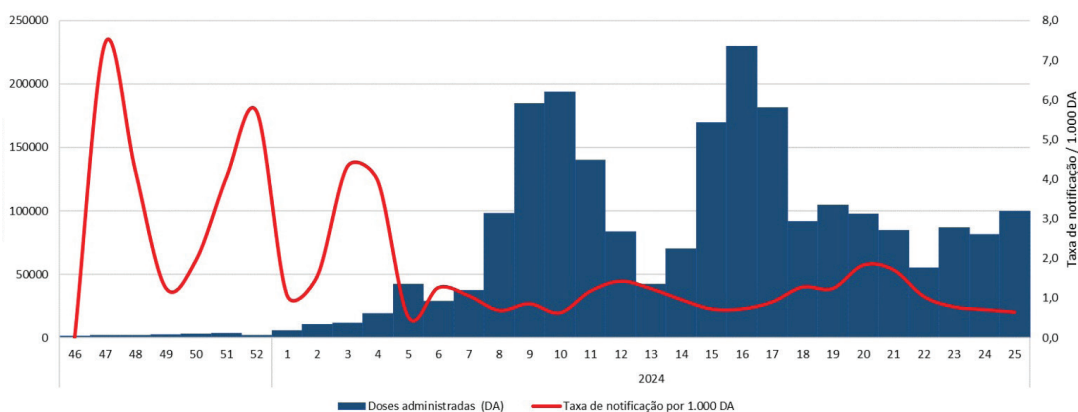
¹TN: taxa de notificação de Esavi a cada 100 mil doses administradas de vacina dengue atenuada;

²DA: doses administradas.

*Corresponde a notificações que apresentaram somente erros de imunização, sem ocorrência de Esavi.

Fonte: dados do e-SUS Notifica (módulo Esavi) atualizados em 18/6/2024.

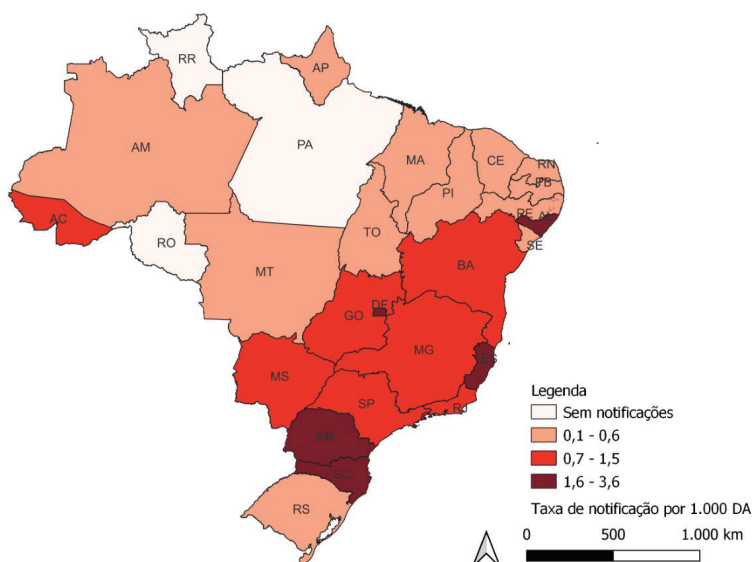
Na SE 6 de 2024, quando foi iniciada a vacinação contra a dengue nos serviços públicos de saúde, houve um aumento substancial e consistente nas doses administradas, como indicado na Figura 1. Antes dessa semana epidemiológica, as doses administradas nos serviços privados de vacinação eram limitadas e esporádicas. A taxa de notificação de Esavi a cada 100 mil doses administradas, representada pela linha vermelha, mostra alta variabilidade antes da SE 6 de 2024, mas se estabiliza e diminui após o início da vacinação como ação de saúde pública.



Fonte: dados do e-SUS Notifica (módulo Esavi) atualizados em 18/6/2024.

FIGURA 1 Número de doses administradas e taxa geral de notificação de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou à Imunização para vacina dengue atenuada segundo a semana epidemiológica de notificação – SE 46 de 2023 à SE 25 de 2024, Brasil

A distribuição espacial da taxa de notificação de Esavi por mil doses administradas da vacina dengue atenuada no Brasil revela variações significativas entre as unidades da Federação (Figura 2). Estados como Alagoas, Espírito Santo, Paraná e Santa Catarina apresentam as taxas mais altas, entre 1,8 e 3,6 notificações por mil doses administradas. Em contrapartida, os Estados do Pará, de Roraima e Rondônia não registraram notificações, o que pode refletir variações na qualidade da vigilância epidemiológica e no número de doses distribuídas, influenciando a capacidade de detecção e notificação desses eventos. Além disso, deve-se considerar que a distribuição das vacinas não ocorreu simultaneamente para os estados, tendo alguns iniciado a vacinação mais recentemente.



Fonte: dados do e-SUS Notifica (módulo Esavi) atualizados em 18/6/2024.

FIGURA 2 Taxa de notificação de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou à Imunização para vacina dengue atenuada por mil doses administradas por unidade Federada – SE 1 de 2023 à SE 25 de 2024, Brasil

Sabe-se que a notificação de Esavi não é, por si só, confirmatório de uma relação causal com a vacina. As notificações de Esavi permitem identificar possíveis preocupações de segurança, mas a presença de um evento temporariamente associado à administração da vacina não implica necessariamente que a vacina tenha causado o evento. Investigação adicional, incluindo análises detalhadas de casos e estudos epidemiológicos, é necessária para determinar se existe uma relação causal. Dessa forma, é necessária a avaliação de causalidade realizada pelos entes federados.

A avaliação de causalidade entre a vacina dengue atenuada e os Esavi graves no Brasil segue o método da Organização Mundial da Saúde (OMS)², com responsabilidade compartilhada entre a vigilância epidemiológica estadual e a federal. Dos 111 casos de Esavi grave avaliados até agora, 48 (43,2%) foram encerrados e classificados pelos estados como consistentes com a vacina, e 63 foram encerrados pelo nível federal com evento consistente com a vacina, totalizando um coeficiente de incidência de 2,9 casos de Esavi grave consistentes a cada 100 mil doses administradas da vacina dengue atenuada no Brasil (dados não apresentados em tabela).

Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE)

A partir do monitoramento de EAIE, detectou-se sinal de segurança relacionado à vacinação contra a dengue no Brasil. Os sinais de segurança tratam de uma informação de alerta sobre a possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo tal relação desconhecida ou previamente documentada de forma incompleta, ou ainda, um evento conhecido para o qual houve mudança no padrão de intensidade ou frequência³.

Sinal de segurança: reações de hipersensibilidade e anafilaxia

Conforme a Nota Técnica n.º 7/2014 – CGFAM/DPNI/SVSA/MS, a farmacovigilância de vacinas detectou o aumento da frequência de reações de hipersensibilidade e anafilaxia pós-vacinação contra a dengue no Brasil, caracterizando um sinal de segurança, aqui apresentado por um milhão de doses administradas devido à frequência esperada para essa ocorrência ser muito rara. Nesse período foram identificados 442 casos (204,4 por milhão de doses administradas) de Esavi notificados com termos sugestivos de reações de hipersensibilidade e anafilaxia. Após a revisão e a classificação dessas notificações de eventos segundo as definições de caso padronizadas internacionalmente, 342 (77,4%) foram considerados hipersensibilidade imediata, e cem casos foram de hipersensibilidade tardia. Entre os casos classificados como hipersensibilidade imediata, 63 (18,4%) foram considerados reações anafiláticas consistentes com a vacina (29,1 notificações por um milhão de doses administradas). Não foram registrados óbitos até o momento (Figura 2).

TABELA 2 Total de notificações de reações de hipersensibilidade e sua incidência por doses administradas – SE 1 de 2023 à SE 25 de 2024, Brasil

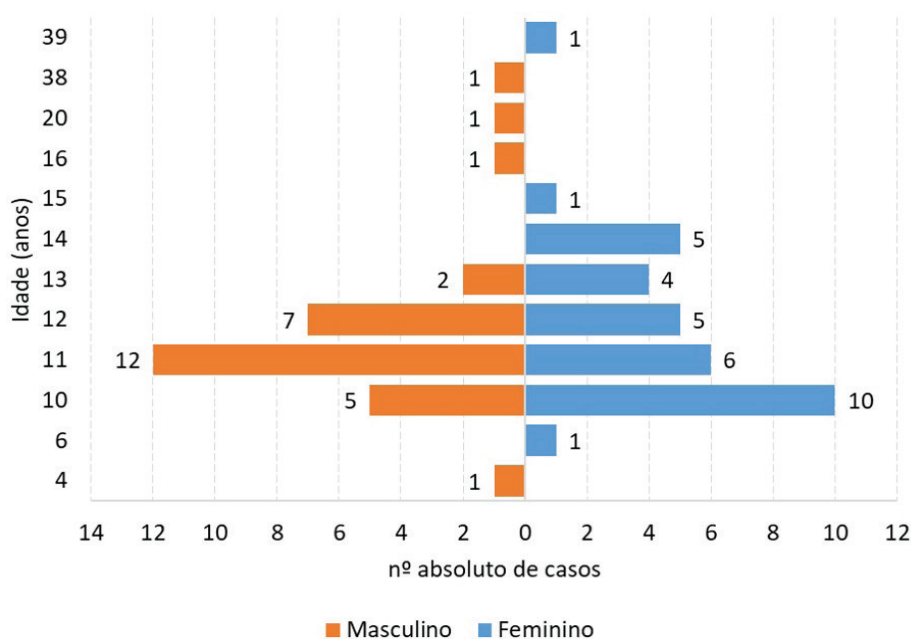
Diagnósticos	Nº de notificações	Incidência por 1 milhão de DA ¹
Reações de hipersensibilidade	442	204,4
Hipersensibilidade tardia	100	46,2
Hipersensibilidade imediata	342	158,2
Não anafilaxia	279	129,0
Anafilaxia	63	29,1
Choque anafilático	5	2,3

¹DA: doses administradas.

Fonte: dados do e-SUS Notifica (módulo Esavi) atualizados em 18/6/2024.

Dos casos de anafilaxia pós-vacinação contra a dengue, 33 (52,4%) eram do sexo feminino. A idade mediana foi 11 anos (Q1: 10 e Q3: 13). Apenas cinco casos tinham relato de histórico conhecido de alergias prévias, e 11 apresentavam comorbidades. O uso concomitante de outras vacinas foi registrado em oito casos (HPV, DTP, covid-19 e meningocócica ACWY). O tempo mediano entre a vacinação e o início dos sintomas foi 23 minutos [3-240], com 25 (39,7%) casos iniciando os sintomas em até 15 minutos após a administração da vacina dengue atenuada.

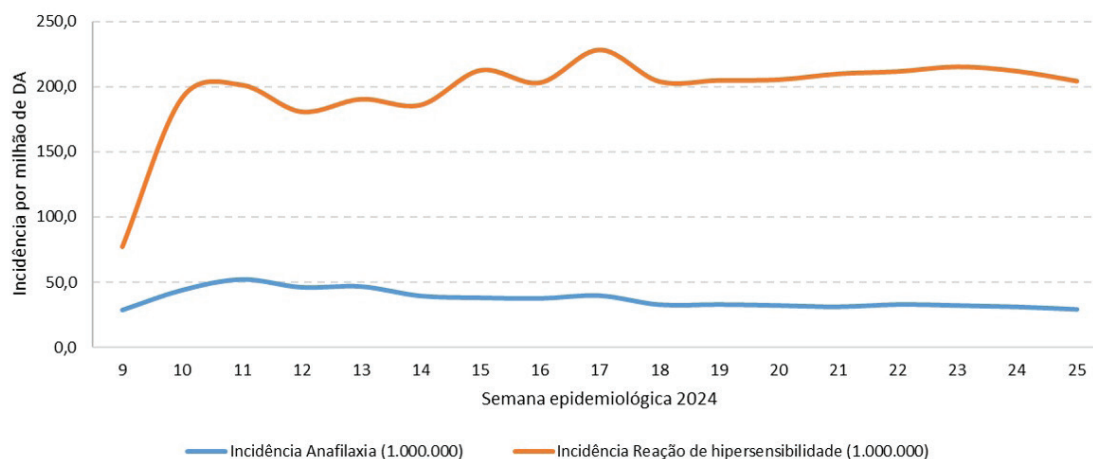
Não foram detectados conglomerados ou surtos relacionados a lotes e locais específicos de vacinação, uma vez que os casos estão distribuídos em pelo menos 14 unidades da Federação.



Fonte: dados do e-SUS Notifica (módulo Esavi) atualizados em 18/6/2024.

FIGURA 3 Número de notificações de anafilaxia por sexo e faixa etária – SE 1 de 2023 à SE 25 de 2024, Brasil

Observou-se que as taxas de notificação de reações de hipersensibilidade e reações anafiláticas permanecem constantes nas semanas epidemiológicas de 2024. As maiores taxas foram identificadas na SE 11, com 52,0 casos de anafilaxia por um milhão de doses administradas, e na SE 17, com 228,4 casos de reações de hipersensibilidade por um milhão de doses administradas (Figura 4).



DA : doses administradas.

Fonte: dados do e-SUS Notifica (módulo Esavi) atualizados em 18/6/2024.

FIGURA 4 Taxa de anafilaxia e reações de hipersensibilidade por um milhão de doses administradas por semanas epidemiológicas, 2024, Brasil

Erros de imunização

Foram notificados 513 EI (23,7 casos por 100 mil doses administradas), a distribuição por tipo de erro pode ser observada na Tabela 3.

TABELA 3 Total de notificações de erros de imunização para vacina dengue atenuada, proporção e taxa de notificação de erros de imunização – SE 1 de 2023 à SE 25 de 2024, Brasil

Tipo de erro	Nº absoluto de notificações	%	TN ¹ /100 mil DA ²
Administração de vacina dengue (atenuada) em idade não aprovada para uso pela Anvisa: menores de 4 anos e maiores de 60 anos.	14	2,7	0,6
Contraindicação à vacina.	39	7,6	1,8
Exposição à vacina na gravidez.	13	2,5	0,6
Utilização de vacina vencida.	1	0,2	0,0
Vacina com desvio de qualidade.	0	0	-
Total*	513	100	23,7

¹TN: taxa de notificação de Esavi a cada 100 mil doses administradas de vacina dengue atenuada;

²DA: doses administradas.

*Corresponde a notificações que apresentaram erros de imunização com e sem ocorrência de Esavi.

Fonte: dados do e-SUS Notifica (módulo Esavi) atualizados em 18/6/2024.

Considerações finais e recomendações

A vacina dengue atenuada contra a dengue foi aprovada pela Anvisa em março de 2023 e incorporada ao SUS em dezembro desse mesmo ano. A vacinação começou em fevereiro de 2024, com monitoramento intensificado de Esavi. Durante ensaios clínicos, não foram observados casos de anafilaxia, mas, após a vacinação em massa, foram identificadas reações de hipersensibilidade, embora raras, com frequência maior que o esperado^{4,5}, destacando-se a necessidade de monitoramento contínuo. Casos de anafilaxia, embora graves, tiveram boa evolução sem óbitos, demonstrando que poderia estar relacionado à qualidade da assistência à saúde no Brasil. Erros de imunização reforçam a necessidade de adesão rigorosa aos protocolos de vacinação segura. Recomendações incluem a realização de triagem das pessoas a serem vacinadas, comunicação clara sobre indicações e contraindicações, controle de estoque e da cadeia de frio, além de monitoramento para prevenção de Esavi grave. O Ministério da Saúde recomenda a vacinação contra a dengue, mas enfatiza a importância de medidas complementares para o controle da doença no Brasil.

► Mais informações sobre a vacinação contra a dengue podem ser encontradas em:

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe técnico operacional da estratégia de vacinação contra a dengue em 2024**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arboviroses/publicacoes/estrategia-vacinacao-dengue/view>. Acesso em: 19 jun. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica n.º 7/2024 CGFAM/DPNI/SVSA/MS**. Dispõe sobre orientações para identificação, investigação e manejo da anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade supostamente atribuíveis à vacinação ou à imunização pela vacina dengue tetravalente (atenuada). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-7-2024-cgfam-dpni-svsa-ms>. Acesso em: 19 jun. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica n.º 8/2024 CGFAM/DPNI/SVSA/MS**. Trata-se de orientações para detecção, notificação, investigação, avaliação de causalidade e encerramento de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (Esavi) suspeitos de dengue grave associada à vacina dengue tetravalente (atenuada). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-8-2024-cgfam-dpni-svsa-ms>. Acesso em: 19 jun. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica n.º 13/2024 CGFAM/DPNI/SVSA/MS**. Orientações técnicas referentes ao registro de imunobiológico e reação na notificação e investigação dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação e/ou à imunização (Esavi) temporalmente relacionados às vacinas dengue utilizadas no Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-13-2024-cgfam-dpni-svsa-ms.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2024.

► Para mais informações sobre farmacovigilância de vacinas e vigilância de Esavi, acessar:

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação** [recurso eletrônico]. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 340 p. il. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf.

BRASIL. Universidade Aberta do SUS (UNA-SUS). **Curso de Capacitação em Vigilância de Esavi**. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/cursos/curso/47006>. Acesso em: 17 jun. 2024.

► Para encontrar informações confiáveis sobre as vacinas, incluindo o desmascaramento de desinformações, acessar:

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde com ciência**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-com-ciencia>. Acesso em: 17 jun. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde lança assistente virtual no WhatsApp com informações oficiais sobre a vacinação [Chatbot]**. Disponível em: https://api.whatsapp.com/send/?phone=5561993818399&text&type=phone_number&app_absent=0. Acesso em: 17 jun. 2024.

Referências

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [Internet]. Disponível em: <https://www.meddra.org/>. Acesso em: [18 de jun de 2024].
2. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification [Internet]. 2nd ed. Geneva: WHO; 2018 [cited 2024 Jun 7]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_manual.pdf.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [Internet]. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 340 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf.
4. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3): 868-78.
5. Hernandez DD, Kalil J, Kobayashi CD, Marinho AKBB. Incidência de anafilaxia relacionada às vacinas do Programa Nacional de Imunizações. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2024;8(1):54-64.

Informe: Monitoramento da segurança da vacina dengue atenuada, SE 1 de 2023 à SE 25 de 2024, Brasil.

©2024. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Comitê editorial:

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA
Ethel Leonor Noia Maciel

Departamento do Programa Nacional de Imunizações – DPNI
Eder Gatti Fernandes

Equipe editorial: Coordenação-Geral de Farmacovigilância – Roberta Mendes Abreu Silva, Paulo Henrique Santos Andrade, Martha Elizabeth Brasil da Nóbrega, Leon Capovilla, Carla Dinamerica Kobayashi, Monica Brauner de Moraes, Cibelle Mendes Cabral, Jadher Percio.

Editoria técnico-científica: Paola Barbosa Marchesini – Coordenação-Geral de Análise Técnico-Científica em Vigilância em Saúde (CGEVSA/Daevs/SVSA).

Revisão: Yana Palankof – CGEVSA/Daevs/SVSA.

Diagramação: Sabrina Lopes – CGEVSA/Daevs/SVSA.