



Monitoramento da segurança da vacina dengue atenuada, SE 9 de 2023 à SE 37 de 2024, Brasil

Coordenação-Geral de Farmacovigilância | Departamento do Programa Nacional de Imunizações
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | Ministério da Saúde | CGFAM/DPNI/SVSA/MS

Dezembro/2024

Este informe tem o objetivo de apresentar o monitoramento de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (Esavi), erros de imunização (EI) e eventos adversos de interesse especial (EAIE) para a vacina dengue tetravalente (atenuada) no Brasil. Os dados referentes à SE 9 de 2023 à SE 37 de 2023 – parcial (1/3/2023 a 12/9/2024) foram extraídos do e-SUS Notifica (módulo Esavi) em 12 de setembro de 2024.

Os EAIE foram localizados no banco de dados do e-SUS Notifica por busca de termos de interesse nas variáveis "reação/evento" e "descrição do caso", e busca algorítmica por *Standardized MedDRA Queries* (SMQ)¹. As SMQs são conjuntos padronizados de termos do dicionário *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Cada SMQ agrupa termos relacionados a uma condição ou conjunto de sintomas, facilitando a busca por eventos específicos em bancos de dados de farmacovigilância. Foram elegíveis os EAIE listados a seguir:

- dengue, dengue grave e/ou hospitalizado por dengue;
- anafilaxia/choque anafilático;
- miocardite/pericardite;
- trombose e tromboembolismo;
- 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 classificadas segundo as definições de Brighton Collaboration e World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance¹. A análise de erros de imunização considerou 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 de Esavi foram utilizadas as doses administradas da 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 imunização (Esavi)

Foram administradas, no período analisado, 3.404.877 doses da vacina dengue tetravalente (atenuada) no Brasil, sendo 2.630.892 (77,3%) primeiras doses e 773.985 (22,7%) segundas doses. Nesse mesmo período foram registradas 3.068 notificações relacionadas à referida vacina no e-SUS Notifica (módulo Esavi), o que corresponde a 90,1 notificações a cada 100 mil doses administradas. Entre as notificações registradas, 2.230 (72,7%) corresponderam a Esavi, e 838 (27,3%) foram erros de imunização (Tabela 1). Nesse período houve registro de um caso de Esavi grave com evolução a óbito. Esse caso foi discutido no Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos e classificado com causalidade C. Isso significa que o óbito não foi decorrente da vacinação, mas sim da condição de saúde preexistente do paciente (fibrose cística grave).

De forma geral, as maiores taxas de notificações estratificadas para primeira dose seguiram a mesma tendência das taxas de notificações gerais, por representarem a maior parte dos registros inseridos no banco (Tabela 1).

TABELA 1. Total de notificações de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (Esavi) e erros de imunização para a vacina dengue atenuada, proporção e taxa de notificação de Esavi por dose – Brasil, SE 9 de 2023 à SE 37 de 2024

Esavi	N.º absoluto			¹ TN/100 mil DA		
	Total	D1	D2	Total	D1	D2
Total de notificações	3.068	2.768	300	90,1	105,2	38,8
Erros de imunização ²	838	673	165	24,6	25,6	21,3
Esavi não grave	2.003	1.891	112	58,8	71,9	14,5
Esavi grave (não fatal)	227	204	23	6,7	7,8	3,0
Óbito ³	1	1	0	< 0,1	< 0,1	-

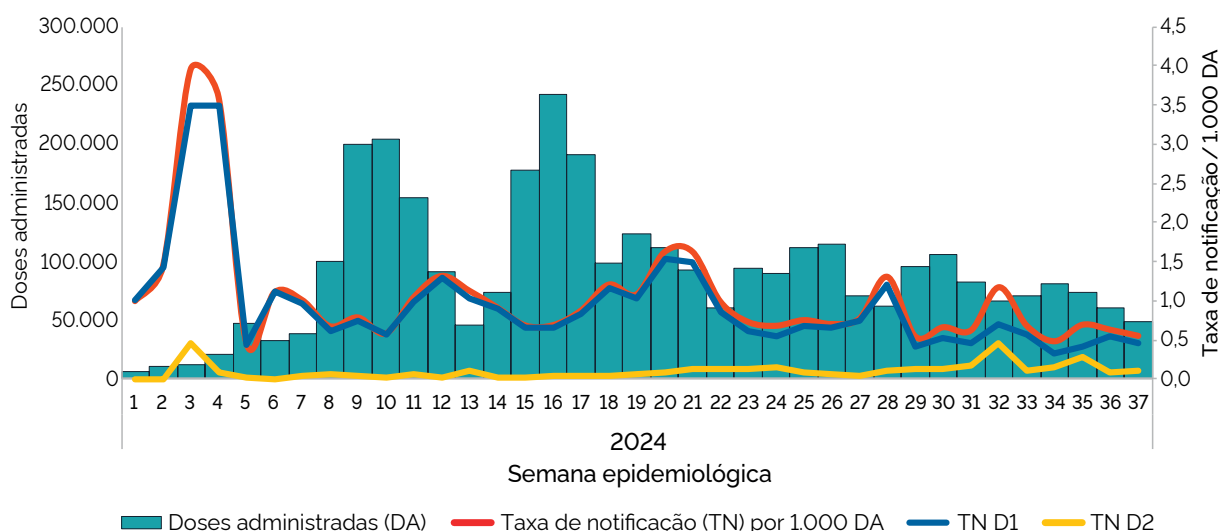
¹TN: taxa de notificação de Esavi a cada 100 mil doses administradas de vacina dengue atenuada; DA: doses administradas; D1: primeira dose; D2: segunda dose.

²Corresponde a notificações que apresentaram somente erros de imunização sem ocorrência de Esavi.

³Óbito sem associação causal com a vacina.

Fonte: e-SUS Notifica (Módulo Esavi). Dados preliminares e sujeitos à alteração atualizados em 12/9/2024.

Na SE 6 de 2024, quando a vacinação contra a dengue começou nos serviços públicos de saúde, houve um aumento substancial e consistente das doses administradas, como indicado na Figura 1. Antes dessa semana epidemiológica, as doses administradas eram limitadas aos serviços privados de vacinação e administradas esporadicamente. 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. Essa mesma tendência pode ser observada para as notificações após a primeira dose da vacina.

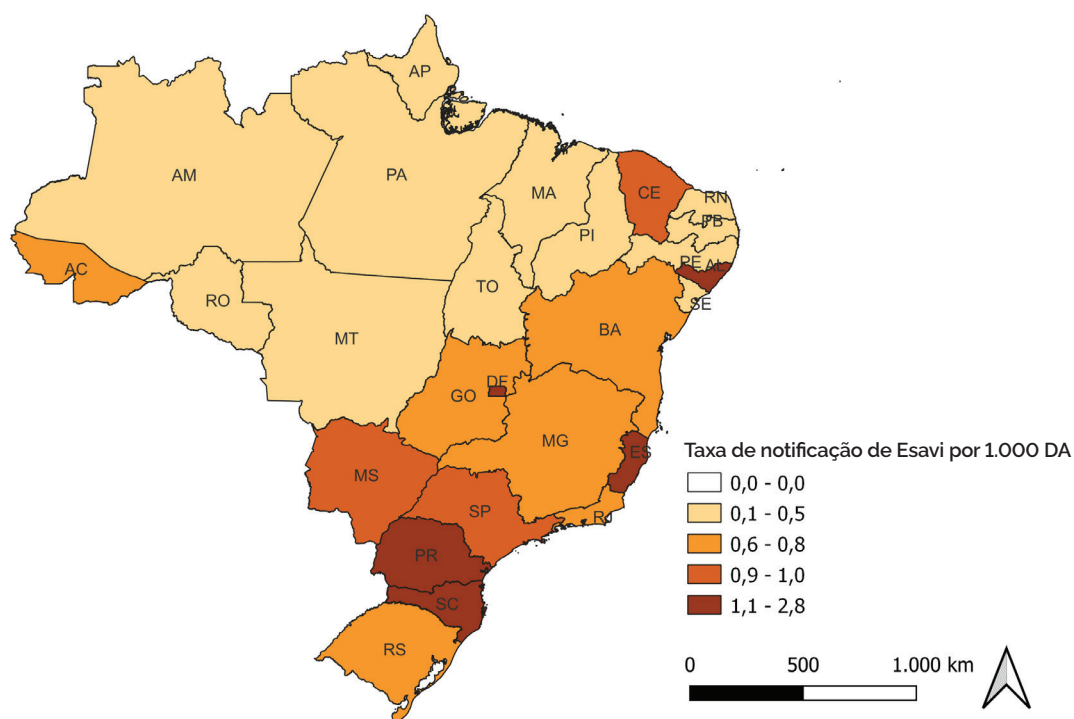


Doses administradas: primeiras e segundas doses administradas em serviços públicos e privados.

Fonte: e-SUS Notifica (Módulo Esavi). Dados preliminares e sujeitos à alteração atualizados em 12/9/2024.

FIGURA 1. Número de doses administradas e taxa geral de notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização e erros de imunização para vacina dengue atenuada segundo a semana epidemiológica de notificação e dose – Brasil, SE 1 à SE 37 de 2024

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). O Distrito Federal, Paraná, Espírito Santo, Alagoas e Santa Catarina apresentaram as taxas mais altas, entre 1,1 e 2,8 notificações por mil doses administradas. Em contrapartida, Rio Grande no Norte e Rondônia apresentaram as menores taxas (0,1 notificações por mil doses administradas), o que pode refletir variações na qualidade da vigilância epidemiológica e no número de doses administradas, 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.



Esavi: eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização; DA: doses administradas.

Fonte: e-SUS Notifica (Módulo Esavi). Dados preliminares e sujeitos à alteração atualizados em 12/9/2024.

FIGURA 2. Taxa de notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização para vacina dengue atenuada por mil doses administradas por unidade federada – Brasil, SE 9 de 2023 à SE 37 de 2024

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 federal. Dos 250 casos de Esavi grave avaliados até agora, 168 (67,5%) foram encerrados e classificados pelos estados como consistentes com a vacina, totalizando um coeficiente de incidência de 4,9 casos de Esavi grave consistentes a cada 100 mil doses administradas da vacina dengue atenuada no Brasil (dados não apresentados em tabela). Adicionalmente, 15 casos (6,0%) foram considerados com associação indeterminada, 23 (9,2%) associação inconsistente ou coincidente, 1 (0,4%) inclassificável e 43 (17,2%) permanecem em investigação.

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.

A seguir são descritos os EAIE monitorados pela Coordenação-Geral de Farmacovigilância (CGFAM) para a vacina dengue atenuada. Destes, apenas "choque anafilático ou reação anafilática" apresentaram casos com diagnósticos confirmados e avaliação de causalidade consistente com a vacina registrados no sistema de informação (Tabela 2).

TABELA 2. Eventos adversos de interesse especial monitorados para a vacina dengue atenuada – Brasil, 2024

EAIE	Situação de monitoramento ¹	Evento notificado
Choque anafilático ou reação anafilática	Sinal segurança validado	124
Trombocitopenia hematopoiética	Não identificado	-
Neutropenia	Não identificado	-
Anemia aguda	Não identificado	-
Encefalites não infecciosas	Em avaliação	2
Hepatite aguda ou hepatite não infecciosa	Não identificado	-
Insuficiência renal aguda	Não identificado	-
Miocardite/pericardite não infecciosa	Em avaliação	1
Síndrome de Guillain-Barré	Em avaliação	5
Polineuropatia inflamatória	Não identificado	-
Dengue grave	Não identificado	-
Pancreatite aguda	Em avaliação	2

¹Situação do monitoramento: refere-se à identificação de eventos adversos de interesse especial (EAIE) nas notificações registradas no sistema de informação e-SUS Notifica. Sinal de segurança validado: indica que a relação causal com a vacina foi estabelecida; a situação do monitoramento "em avaliação" representa que o EAIE foi identificado, mas a relação causal com a vacina ainda está sendo analisada.

Fonte: e-SUS Notifica (Módulo Esavi). Dados preliminares e sujeitos à alteração atualizados em 12/9/2024.

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 aumento da frequência de reações de hipersensibilidade e anafilaxia pós-vacinação contra a dengue no Brasil, caracterizando um sinal de segurança, aqui apresentado por milhão de doses administradas devido à frequência esperada para essa ocorrência ser muito rara. Nesse período foram identificados 501 casos (147,1 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 do total de eventos, segundo as definições de caso padronizadas internacionalmente, 388 (77,4%) foram considerados hipersensibilidade imediata e 113 (22,6%) casos foram de hipersensibilidade tardia. Entre os casos classificados como hipersensibilidade imediata, 124 (32,0%) foram considerados reações anafiláticas consistentes com a vacina (36,4 notificações por milhão de doses administradas). Taxas de notificação semelhantes são observadas após a primeira dose da vacina dengue atenuada – 477 –, que representam 95,2% dos casos de reações de hipersensibilidade registrados (Tabela 3). Não foram registrados óbitos por anafilaxia ou reações anafiláticas até o momento.

TABELA 3. Total de notificações de reações de hipersensibilidade e sua incidência por doses administradas – Brasil, SE 9 de 2023 à SE 37 de 2024

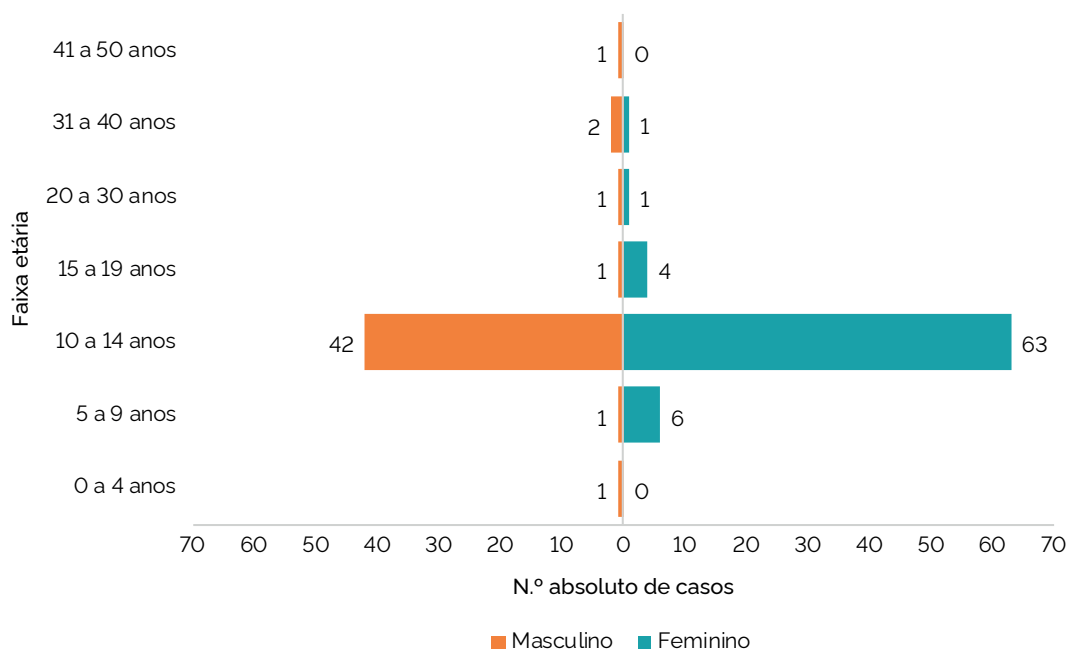
Diagnósticos	Nº de notificações	Incidência por 1 milhão de DA		
		Total	D1	D2
Reações de hipersensibilidade	501	147,1	181,3	31,0
Hipersensibilidade tardia	113	33,2	40,3	9,0
Hipersensibilidade imediata	388	114,0	141,0	22,0
Não anafilaxia	264	77,5	96,5	12,9
Anafilaxia	124	36,4	44,5	9,0

DA: doses administradas; D1: primeira dose; D2: segunda dose.

Fonte: e-SUS Notifica (Módulo Esavi). Dados preliminares e sujeitos à alteração atualizados em 12/9/2024.

Dos 124 casos de anafilaxia pós-vacinação contra a dengue, 117 (94,4%) ocorreram após a primeira dose. A idade mediana foi de 11 anos (Q1: 10 e Q3: 11,5) e 75 (60,5%) eram do sexo feminino. Do total, 13 (10,5%) casos tinham relato de histórico conhecido de alergias prévias e 33 (26,6%) apresentavam comorbidades. O uso de outras vacinas concomitantemente foi registrado em nove casos (HPV, DTP, Covid-19 Pfizer pediátrica e Meningo ACWY). O tempo mediano entre a vacinação e o início dos sintomas foi de 25 minutos (Q1: 15 e Q3: 40); 43 (34,7%) casos tiveram início dos sintomas entre 15 e 30 minutos após a administração da vacina dengue atenuada.

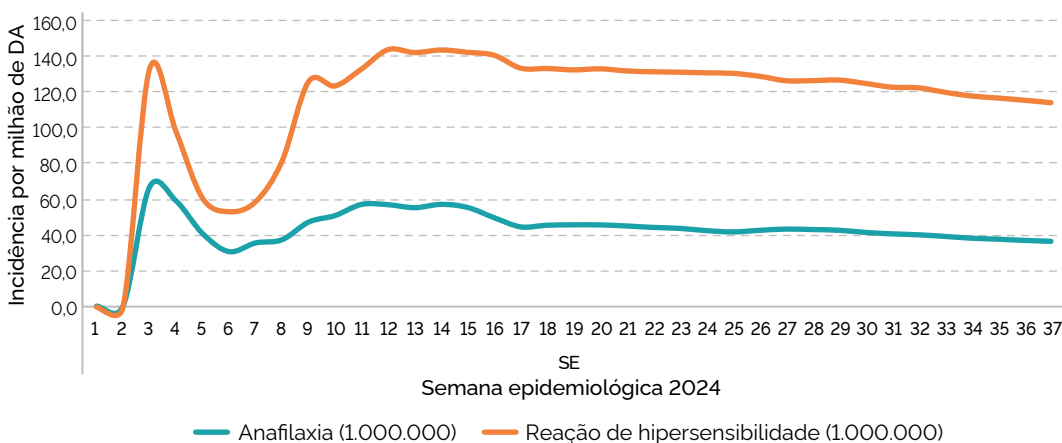
Não foram detectados conglomerados ou surtos relacionados a lotes e locais específicos de vacinação. Os casos estão distribuídos nas 27 unidades da Federação.



Fonte: e-SUS Notifica (Módulo Esavi). Dados preliminares e sujeitos à alteração atualizados em 12/9/2024.

FIGURA 3. Número de notificações de anafilaxia por sexo e faixa etária – Brasil, SE 9 de 2023 à SE 37 de 2024

Observou-se que as taxas de notificação de reações de hipersensibilidade e reações anafiláticas permanecem constantes a partir da semana epidemiológica 27 de 2024. As maiores taxas foram identificadas na SE 11, com 52,0 casos de anafilaxia por milhão de doses administradas, e na SE 17, com 228,4 casos de reações de hipersensibilidade por milhão de doses administradas (Figura 4).



DA: doses administradas.

Fonte: e-SUS Notifica (Módulo Esavi). Dados preliminares e sujeitos à alteração atualizados em 12/9/2024.

FIGURA 4. Taxa de incidência de anafilaxia e reações de hipersensibilidade por milhão de doses administradas segundo a semana epidemiológica – Brasil, 2024

Erros de imunização

Foram notificados 747 erros de imunização (EI) (21,9 casos por 100 mil doses administradas, sendo 24,3 por 100 mil doses administradas para a primeira dose e 13,9 por 100 mil doses administradas para a segunda dose). Desse total, 731 correspondem a notificações que apresentaram somente EI sem ocorrência de Esavi. A distribuição por tipo de erro com maior risco de ocorrência de Esavi vacina da dengue atenuada pode ser observada na Tabela 4.

TABELA 4. Total de notificações de erros de imunização para vacina dengue atenuada, proporção e taxa de notificação de erros de imunização – Brasil, SE 9 de 2023 à SE 37 de 2024

Tipo de erro de imunização	n	Taxa de notificação por 1 milhão de DA		
		Total	D1	D2
Administração de vacina em idade não aprovada para uso pela Anvisa: menores de 4 anos e maiores de 60 anos	16	0,5	0,6	-
Contraindicação à vacina	45	1,3	1,7	0,1
Exposição à vacina na gravidez	25	0,7	0,9	0,1
Utilização de vacina vencida	1	< 0,1	< 0,1	-
Vacina com desvio de qualidade	0	-	-	-

DA: doses administradas; D1: primeira dose; D2: segunda dose.

*Notificações que apresentaram erros de imunização com e sem ocorrência de Esavi.

Fonte: e-SUS Notifica (Módulo Esavi). Dados preliminares e sujeitos à alteração atualizados em 12/9/2024.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

Os casos de anafilaxia, embora graves, tiveram boa evolução, sem óbitos. 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 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 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, acesse:

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://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf. Acesso em: 9 dez. 2024.

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, acesse:**

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 jun. 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. Acesso em: 7 jun. 2024. 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 et al. 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 Immunol*. 2024;8(1):54-64.

Informe: Monitoramento da segurança da vacina dengue atenuada, SE 9 de 2023 à SE 37 de 2024, Brasil

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

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

Ministra de Estado da Saúde:

Nísia Verônica Trindade Lima.

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:

Ethel Leonor Noia Maciel.

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 (CGFAM/DPNI/SVSA):
Roberta Mendes Abreu Silva, Paulo Henrique Santos Andrade,
Andrés Mello López, Martha Elizabeth Brasil da Nóbrega,
Carla Dinamerica Kobayashi, Monica Brauner de Moraes,
Cibelle Mendes Cabral, Jadhier Percio.

Editoria técnico-científica:

Coordenação-Geral de Análise Técnico-Científica em Vigilância em Saúde (CGEVSA/Daevs/SVSA): Antônio Ygor Modesto de Oliveira.

Revisão:

Yana Palankof (CGEVSA/Daevs/SVSA).

Diagramação:

Sabrina Lopes (CGEVSA/Daevs/SVSA).