



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

NOTA TÉCNICA Nº 8/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS

1. ASSUNTO

1.1. Trata-se de orientações para a 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).

2. INTRODUÇÃO

2.1. Na luta contra a dengue no Brasil e no mundo, o desenvolvimento das vacinas é um marco extremamente importante e o Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), incorporou a vacina dengue tetravalente (atenuada) em dezembro de 2023, após extensa avaliação dos resultados dos ensaios clínicos realizados em diferentes países e da situação epidemiológica no país. É uma vacina recombinante de vírus vivo atenuado, composta por uma cepa atenuada do sorotipo 2 do vírus dengue (DENV-2), que também forma a estrutura genética comum dos componentes recombinantes (quimeras) que contêm proteínas de envelope e membrana dos outros três sorotipos (DENV-1, DENV-3 e DENV-4), oferecendo proteção contra todos.^{1,2}

2.2. A vacina foi considerada segura e eficaz na prevenção da dengue confirmada laboratorialmente em pessoas de 4 a 16 anos, independentemente da situação sorológica prévia para dengue. Os ensaios clínicos foram realizados em países endêmicos para dengue, onde foram avaliadas a imunogenicidade e a reatogenicidade da vacina. A vacinação é uma das ações de saúde pública mais eficazes para proteger o indivíduo e a população contra doenças imunopreveníveis, porém, como qualquer outro fármaco, não são isentas de reações adversas.³

2.3. Para garantir a segurança dos imunobiológicos, além dos estudos pré-clínicos e clínicos realizados durante o desenvolvimento das vacinas, é fundamental o monitoramento dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI), definidos como qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico, podendo ser qualquer evento desfavorável ou não intencional, sintoma, doença ou achado laboratorial anormal. A vigilância epidemiológica de ESAVI é uma das atividades da farmacovigilância de vacinas, cujo objetivo é a detecção oportuna e o provimento de respostas rápidas e adequadas à ocorrência destes eventos. A farmacovigilância também possibilita a avaliação contínua e sistemática da relação benefício *versus* risco dos imunobiológicos no país.^{4,5}

2.4. Em vacinas de plataformas de vírus vivo atenuado, a resposta imunológica que resulta na produção de anticorpos específicos contra a infecção alvo do produto é estimulada pela replicação das partículas do vírus atenuado no organismo do indivíduo. Esse processo é chamado de viremia e é semelhante àquela que ocorre em indivíduos infectados naturalmente pelo vírus selvagem, onde há o surgimento das manifestações clínicas da doença e durante a qual é possível identificar partículas do vírus no sangue. Após a vacinação com a vacina dengue tetravalente (atenuada), a viremia do vírus vacinal é caracterizada por uma replicação viral atenuada e de caráter autolimitado, que estimula a produção de anticorpos contra os quatro sorotipos do vírus dengue e pode levar a um quadro clínico semelhante ao quadro leve de uma infecção pelo vírus selvagem.^{3,4}

2.5. Segundo os dados dos estudos clínicos de imunogenicidade durante a fase pré-comercialização, a viremia em situações pós-vacinais pode ocorrer na segunda semana após a primeira dose da vacina em até 49% dos indivíduos que eram soronegativos e até 16% dos que eram soropositivos antes da vacinação, com duração média de quatro dias. Os sintomas são leves e transitórios, como febre baixa, dor de cabeça ou dor muscular, e são consideradas reações adversas comuns e esperadas, resolvendo-se espontaneamente em poucos dias após a vacinação. Estas manifestações raramente foram observadas após a segunda dose. Entretanto, em raras situações, é possível que a viremia pós-vacinal ocorra de forma exacerbada, podendo levar a um quadro de dengue grave. É importante destacar que, até o momento, nas evidências produzidas pelos estudos realizados durante o desenvolvimento da vacina não foram observados casos de dengue grave associados ao vírus vacinal.^{6,7}

2.6. Diante disso, faz-se necessário fortalecer a farmacovigilância da vacina dengue tetravalente (atenuada) no Brasil, por meio do monitoramento de ESAVI e erros de imunização realizados de forma detalhada e oportuna, para a segurança da vacinação. A partir da publicação desta Nota Técnica, no âmbito da vigilância de ESAVI, os casos confirmados de dengue grave com associação causal com a vacina dengue tetravalente (atenuada) serão denominados de dengue associada ao vírus vacinal (DAVV).

2.7. Esta Nota Técnica tem o objetivo de orientar o sistema de saúde quanto a detecção, a notificação, a investigação e avaliação de causalidade dos ESAVI graves temporalmente relacionados a vacina dengue tetravalente (atenuada).

3. DETECÇÃO

3.1. Um ESAVI grave é todo aquele que a) requeira hospitalização ou prolongue uma hospitalização existente; b) cause disfunção significativa e/ou incapacidade permanente; c) ocasione risco iminente de morte e que exija intervenção clínica imediata para evitar óbito; d) resulte em anomalia congênita; e) provoque abortamento ou óbito fetal; f) ocasione óbito. Diante disso, todo caso que seja atendido em uma unidade de urgência/emergência, esteja hospitalizado ou tenha evoluído à óbito até 30 dias após ter recebido uma vacina ou outro imunobiológico é considerado um ESAVI grave e deve ser notificado e investigado para que seja esclarecida a possível relação causal entre ambos. O mesmo cabe aos ESAVI graves após a vacina dengue tetravalente (atenuada).⁴

3.2. Em se tratando especificamente de casos de DAVV, como as manifestações clínicas se enquadram no espectro natural da doença causada pelo vírus dengue, porém ocorrendo em indivíduos vacinados, requerem investigação aprofundada e em tempo hábil para a confirmação do diagnóstico clínico e etiologia. Para isso, profissionais e estabelecimentos de saúde devem manter-se sensíveis à suspeita/detecção e notificação de pacientes (atendidos, hospitalizados ou óbitos) com manifestações de dengue grave ou dengue com sinais de alarme e que tenham registro ou relatem ter recebido a vacina dengue tetravalente (atenuada) em até 30 dias do início dos sintomas agudos.

Caso de ESAVI grave suspeito de DAVV:

Caso ou óbito suspeito de dengue grave ou dengue com sinais de alarme, ou de óbito por dengue, que tenha recebido, até 30 dias antes do início dos sintomas, a vacina dengue tetravalente (atenuada).

3.3. Aos núcleos hospitalares de epidemiologia (NHE), núcleos de segurança do paciente (NSP), instituições credenciadas na Rede Sentinela do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e serviços de verificação de óbitos (SVO), recomenda-se a busca ativa e notificação desses casos, contribuindo para o aumento da sensibilidade da vigilância de ESAVI pela vacina dengue tetravalente (atenuada) nos serviços de saúde, principalmente entre os pacientes oriundos dos municípios prioritários que fazem parte da população-alvo para a vacinação contra a dengue conforme as orientações do PNI.

Observação:

Esta Nota Técnica se refere aos procedimentos frente à casos suspeitos de dengue com antecedente de vacina dengue tetravalente (atenuada). Os casos suspeitos de dengue com histórico de outras vacinas até 30 dias antes do início dos sintomas devem ser conduzidos conforme a normatização de rotina estabelecida pelo SNV-ESAVI, com a notificação compulsória imediata (em até 24 horas) de ESAVI graves no sistema de informações online e-SUS Notifica (módulo ESAVI) - <https://notifica.saude.gov.br/>

4. NOTIFICAÇÃO

4.1. Frente a identificação de qualquer ESAVI pela vacina dengue tetravalente (atenuada), e visando o monitoramento adequado da segurança deste imunobiológico, aos profissionais de saúde, recomenda-se a notificação e registro no sistema de informação e-SUS Notifica (<https://notifica.saude.gov.br/>), conforme orientações abaixo:⁴

4.1.1. Todos os ESAVI, independente da classificação de gravidade, e erros de imunização devem ser notificados e registrados no e-SUS Notifica por qualquer profissional de saúde de qualquer estabelecimento, público ou privado;

4.1.2. A notificação de ESAVI graves, como os casos suspeitos de DAVV, é obrigatória para os profissionais de saúde e deve ser feita pelo meio mais rápido possível (e-mail, telefone ou outros) para as autoridades de saúde pública, dentro de 24 horas após a suspeita/detecção. A notificação deve ser registrada no sistema de informação e-SUS Notifica (módulo ESAVI) e ter a investigação iniciada em até 48 horas após a notificação;

4.1.3. Os profissionais que atuam nos NHE, NSP, Rede Sentinela do SNVS (sistema Nacional de Vigilância Sanitária) ou serviços semelhantes devem realizar busca ativa de casos de ESAVI grave entre os pacientes atendidos/hospitalizados com suspeita de dengue. Os casos detectados devem ser notificados para a vigilância de ESAVI municipal e registrados no e-SUS Notifica (Módulo ESAVI);

4.1.4. Os SVO devem estar atentos para investigar os antecedentes vacinais dos casos que evoluíram ao óbito com suspeita de dengue grave, garantindo a coleta de vísceras para a realização de exames específicos conforme detalhado no item 1.1.1.

4.2. Importante ressaltar que, a farmacovigilância da vacina dengue tetravalente (atenuada) deve ser feita de forma integrada à vigilância epidemiológica de dengue, especialmente em se tratando de casos suspeitos de DAVV, os quais, por definição, são casos suspeitos de dengue e, portanto, devem ser notificados à vigilância de ESAVI e vigilância de arboviroses urbanas, de forma concomitante, e registrados em seus respectivos sistemas de informação.

4.3. A notificação de casos suspeitos de dengue deve ser realizada em formulário próprio no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan *On-line*). Considerando que não há no Sinan vigente, campo específico para registro dos dados de histórico vacinal na ficha de notificação/investigação de dengue e chikungunya, tais informações devem ser registradas no campo “observações adicionais”, de forma sucinta e objetiva, se foi vacinado e indicando qual a vacina, a(s) dose(s) (D1 e/ou D2), e as respectivas datas de administração, da vacina dengue tetravalente (atenuada).⁸

“Observações adicionais”:

Anotar se foi vacinado, vacina, dose(s), data(s) de administração.

5. INVESTIGAÇÃO DE ESAVI GRAVE SUSPEITO DE DAVV**5.4. Investigação clínica**

5.4.1. Considerando a semelhança da apresentação clínica de um caso suspeito de DAVV com uma dengue grave, além de outros processos infecciosos ou outras patologias que possam ocorrer de forma coincidente dentro da temporalidade de até 30 dias entre a vacinação e o evento, a investigação clínica do ESAVI após vacina dengue tetravalente (atenuada) deve visar uma avaliação completa e detalhada que possibilite um acurado diagnóstico clínico, incluindo:

- Avaliação de disfunções de um ou mais órgãos ou sistemas, assim como de respostas imunes ou inflamatórias atípicas;
- Identificação de fatores de risco para outras causas;
- Investigação de possíveis diagnósticos diferenciais.

5.4.2. Durante a investigação clínica, deve-se garantir a realização de todos os exames e coletas para diagnóstico laboratorial que possibilitem a classificação da gravidade e confirmação ou descarte de infecção por dengue, assim como dos diferenciais ou outras hipóteses secundárias, dos ESAVI graves e posterior avaliação da possível relação entre o evento e a vacina. Além disso, dados epidemiológicos, como ocorrência de dengue na região, exposição do indivíduo em áreas com aumento do número de casos, histórico de deslocamentos para áreas com registro de epidemias, período sazonal de transmissão, reemergência de sorotipos do vírus, entre outros, podem contribuir para a avaliação do caso.

5.4.3. É no estabelecimento de saúde de atendimento do paciente que deve ser garantida a coleta oportuna e adequada das amostras necessárias para a investigação laboratorial da suspeita de DAVV, inclusive amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) para os casos com manifestações neurológicas, conforme orientações da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/SVSA) e dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) (Quadro 1).

Quadro 1: Amostras e técnicas laboratoriais para o diagnóstico e identificação de vírus dengue na investigação laboratorial de pacientes hospitalizados.

Técnica de diagnóstico	Tipo de Amostra	Coleta	Período para coleta
Isolamento viral	Soro	5 ml de sangue para obtenção de 2 a 3 ml de soro (s/ anticoagulante)	Soro até o 5º dia a partir do início dos sintomas
	Líquido cefalorraquidiano (LCR)	Punção de 1 ml de LCR	LCR até 15 dias após o início dos sintomas
RT-PCR	Sangue, soro/plasma	5 ml de sangue para obtenção de 2 a 3 ml de:	Sangue/soro/plasma até o 5º dia a partir do início dos sintomas

Técnica de diagnóstico	Tipo de Amostra	Coleta	Período para coleta
Sequenciamento genético		<ul style="list-style-type: none"> • Soro (s/ anticoagulante) • Plasma (c/ EDTA) 	
	Líquido cefalorraquidiano (LCR)	Punção de LCR: <ul style="list-style-type: none"> • 1 ml em crianças • 3 ml em adultos 	LCR até 15 dias após o início dos sintomas

Fonte: adaptado do "Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública" (<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/comunicacao/guia-para-diagnostico-laboratorial-em-saude-publica.pdf/view>)

5.4.4. Recomenda-se que, durante a investigação clínica, sejam observados sinais indicativos de imunocomprometimento do paciente, como: histórico de infecções recorrentes, atípicas ou incomumente graves ou prolongadas, resultados laboratoriais de leucopenia e/ou linfopenia, perda ponderal, atraso de desenvolvimento em crianças, entre outros. Nesses casos, pode-se estar à frente de uma vacinação inadvertida à um paciente imunocomprometido, diagnosticado ou não, sendo mandatório o encaminhamento do paciente a um especialista ou Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para cuidadosa avaliação.²

<p>Importante:</p> <p>Nos casos suspeitos de dengue (não grave) até 30 dias após a vacinação, notificar como suspeito de dengue (Sinan Online) e ESAVI não grave (e-SUS Notifica), proceder a investigação laboratorial recomendada pela vigilância epidemiológica da dengue quanto a identificação do sorotipo, não sendo necessário o sequenciamento genético para diferenciar viremia pelo vírus selvagem ou vacinal.</p> <p>Deve-se levar em consideração as características clínicas e epidemiológicas que diferenciam a apresentação de dengue pelo vírus selvagem (quadro agudo e intenso com duração de até 7 dias em pessoas que vivem ou tenham viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue) em relação ao vírus atenuado vacinal (quadro leve com duração de até 4 dias que teve início em torno de 14 dias após a vacinação contra a dengue).</p>
--

5.5. Investigação *post-mortem* de ESAVI grave com suspeita de DAVV

5.5.1. A investigação *post-mortem* é a última oportunidade para definição da etiologia do ESAVI grave naqueles casos que evoluíram ao óbito e para os quais não houve tempo hábil para uma investigação clínica completa. Essa investigação deve ser feita por meio de necropsia, realizada, preferencialmente, por SVO ou Instituto Médico-Legal (IML), conforme fluxo estabelecido localmente, onde deve ser feita, além da avaliação macroscópica externa e interna, a coleta das amostras necessárias para o diagnóstico *post-mortem* de dengue e outras arboviroses, assim como outras que se fizerem necessárias conforme as manifestações clínicas do paciente e/ou os achados no momento da necropsia (Quadro 2).

Quadro 2: Amostras e técnicas laboratoriais para o diagnóstico e identificação de vírus dengue em investigação *post-mortem*.

Técnica de diagnóstico	Tipo de Amostra	Coleta	Período para coleta
Isolamento viral RT-PCR Sequenciamento genético	Fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, musculo- esquelético)	2 cm ³ de fragmentos a fresco (sem formalina)	Tão logo possível e até no máximo 48h após o óbito
Histopatologia Imuno-histoquímica	Fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, musculo- esquelético)	2 cm ³ de fragmentos em formalina tamponada a 10%	Tão logo possível e até no máximo 48h após o óbito

Fonte: adaptado do "Guia para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública" (<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/comunicacao/guia-para-diagnostico-laboratorial-em-saude-publica.pdf/view>)

5.6. Investigação laboratorial

5.6.1. A investigação laboratorial é indispensável para, juntamente com o diagnóstico clínico, fornecer o suporte para exclusão e/ou confirmação das etiologias suspeitas e garantir a identificação do envolvimento do vírus dengue selvagem ou do vírus atenuado vacinal, para os casos de DAVV. Para isso, são necessárias as técnicas de isolamento viral ou detecção de partículas virais por meio da transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR),

e posterior identificação do vírus e sorotipo por meio de sequenciamento genético.^{8,9}

5.6.2. As áreas de abrangência dos laboratórios de referência, conforme o tipo de diagnóstico, assim como as orientações completas dos procedimentos a serem seguidos estão descritas no Guia Para o Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública da CGALAB/SVSA (Quadro 3).⁹

Quadro 3: Lista de laboratórios de referência para o sequenciamento genético de arbovírus.

LABORATÓRIO	ENDEREÇO	TELEFONE
Instituto Evandro Chagas (IEC) Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas	BR-316, km 07, s./n Bairro Levilândia, CEP: 67030-000 Ananindeua - PA	(91) 3214-2049
Instituto Ageu Magalhães - Fiocruz/PE	Campus da UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, S/N	(81) 2101-2500
LABORATÓRIO	ENDEREÇO	TELEFONE
Departamento de Virologia e Terapia Experimental	Bairro Cidade Universitária CEP: 50740-465, Recife - PE	(81) 2101-2600
Instituto Adolfo Lutz (IAL)	Av. Dr. Arnaldo, 355, Prédio Central Bairro Cerqueira Cesar, CEP: 01246-902 São Paulo - SP	(11) 3068-2802 (11) 3068-2801/2802
Instituto Carlos Chagas - Fiocruz/PR Laboratório de Virologia Molecular	R. Professor Algacyr Munhoz Mader, 3.775 Bairro CIC, CEP: 81350-010 Curitiba - PR	(41) 3316-3230 (41) 2104-3452 (41) 2104-3460
Fiocruz/RJ Laboratório de arbovírus e febres hemorrágicas	Av. Brasil, 4.365, Bairro Mangueiros CEP: 21040-900, Rio de Janeiro - RJ	(21) 2562-1707

6. AVALIAÇÃO DE CAUSALIDADE (ESAVI) E ENCERRAMENTO

6.1. Causalidade é a relação de causa e efeito entre o imunobiológico utilizado e o evento em avaliação, onde, em muitos casos, pode haver múltiplos fatores envolvidos e funcionando como cofatores na precipitação do evento. Desta forma, a avaliação da causalidade é um componente vital da avaliação do risco de ocorrência do evento em questão, assim como da avaliação de benefício *versus* risco do imunobiológico envolvido de forma a apoiar a tomada de decisões pelo programa de imunização local.¹⁰

6.2. Sendo a vacinação uma ocorrência marcante na vida de uma pessoa, e considerando o fato de que, em geral, ela está aparentemente saudável naquele momento, existe a tendência de se associar qualquer acontecimento posterior a vacinação ao produto recebido. Entretanto, o fato de uma vacina ter sido administrada antes da ocorrência de um evento não indica, automaticamente, que ela o tenha causado ou contribuído para sua ocorrência. Frequentemente, ocorrem afecções subjacentes coincidentes à administração da vacina, como processos infecciosos e até doenças congênitas e/ou hereditárias, muitas vezes desconhecidas pelo próprio paciente, sendo importante considerar todas as explicações possíveis, assim como o grau de plausibilidade de cada uma, antes de se atribuir o evento à vacina, mesmo quando existem evidências científicas de uma associação causal entre aquele tipo de evento e a vacina suspeita de causá-lo.¹⁰

6.3. Diante disso, para uma avaliação de causalidade adequada, é imprescindível aprofundar e sanar todos os pontos da investigação, caso contrário, não será possível se chegar a uma conclusão. Vale ressaltar que é de extrema importância buscar esclarecer todos os questionamentos e dados incompletos enquanto houver possibilidade, mesmo que o ESAVI já tenha sido encerrado, visto que a classificação de causalidade não é imutável e pode ser reavaliada à luz de novas informações e/ou resultados.

6.4. A avaliação de causalidade dos ESAVI graves ocorridos após a vacina dengue tetravalente (atenuada) deve ser realizada pela esfera estadual, por meio dos Comitês Estaduais de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CEFAVI), e em conjunto com a esfera federal, por meio Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CIFAVI), onde serão discutidos e avaliados os dados coletados nas investigações pelas vigilâncias de ESAVI municipais, com apoio das vigilâncias estaduais.

6.5. Quanto aos encerramentos das notificações no e-SUS Notifica relacionadas à vacina dengue tetravalente (atenuada), orienta-se:

- Os erros de imunização devem ser notificados e encerrados, com as devidas condutas incluídas, pela esfera municipal/local;
- Os ESAVI não graves devem ser investigados e encerrados pelas esferas municipal ou estadual;
- Os ESAVI graves devem ser investigados pela esfera municipal, avaliados pela esfera estadual, com apoio do CEFAVI naquelas UF onde estiverem implantados, e, por fim, serão revisados e discutidos pela esfera federal, com apoio do CIFAVI.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1. A vacina dengue tetravalente (atenuada) que foi incorporada no SUS passou por rigorosos estudos clínicos e demonstrou ser segura e eficaz na prevenção de dengue. A ocorrência de viremia após a vacinação é um aspecto esperado e faz parte do processo imunológico desencadeado pela presença do vírus, mesmo que atenuado.

7.2. É essencial que a vacinação seja realizada em conformidade com as orientações e recomendações de procedimentos das autoridades de saúde, levando em consideração os grupos populacionais elegíveis e as condições epidemiológicas locais.

7.3. Todas as etapas da vigilância epidemiológica (detecção, notificação, investigação, classificação de causalidade, encerramento, monitoramento) de ESAVI, principalmente os graves, devem ser realizados de forma oportuna e contínua para garantir a segurança e efetividade das vacinas em uso no país, visto que a avaliação do benefício da vacinação na prevenção da dengue *versus* o risco extremamente baixo de complicações graves pela vacina deve ser continuamente ponderado.

7.4. É importante ratificar que a vacina dengue tetravalente (atenuada) não substitui as medidas de prevenção já conhecidas, como o combate ao mosquito *Aedes aegypti*, através da eliminação de criadouros, da vedação de reservatório de água e da desobstrução de calhas, lajes e ralos, além do uso de calça e blusa de mangas compridas e de repelentes. A vacina deve ser utilizada como uma ferramenta complementar no controle da doença.

8. REFERÊNCIAS

1. Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? *npj Vaccines* [Internet]. 2023;8(1):6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10105158/#CR83>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. INFORME TÉCNICO OPERACIONAL DA ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA A DENGUE EM 2024. [Internet]. Brasília; 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/arbviroses/publicacoes/estrategia-vacinacao-dengue>
3. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2024;12(2):e257–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00522-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00522-3)
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. [Internet]. 4. ed. atu. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 340 p. : il. 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
5. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). CIOMS Cumulative Glossary, with a focus on pharmacovigilance [Internet]. Geneva; 2022 Sep. Available from: <https://cioms.ch/publications/product/cioms-cumulative-pharmacovigilance-glossary/>
6. European Medicines Agency. Dengue Tetravalent Vaccine (Live, Attenuated) Takeda: Product Information. [Internet]. European Medicines Agency; 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-product-information/dengue-tetravalent-vaccine-live-attenuated-takeda-product-information_en.pdf
7. Munjal S. EU Risk Management Plan for Dengue Tetravalent Vaccine (Live, Attenuated) [Internet]. 2022. (RISK MANAGEMENT PLAN). Report No.: 1.0. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/qdenga-epar-risk-management-plan_en.pdf
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Articulação Estratégica em Saúde e Ambiente. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2. [Internet]. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_v2_6ed.pdf
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia para diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública: Orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 363 p. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/comunicacao/guia-para-diagnostico-laboratorial-em-saude-publica.pdf/view>
10. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2019. 72 p.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. [Internet]. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. 80 p. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-diagnostico-e-manejo-clinico-adulto-e-crianca>

9. ANEXOS

9.1. Definições de caso de dengue

Caso suspeito de dengue	Pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de <i>Ae.aegypti</i> que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaleia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.
Dengue com sinais de alarme	A maioria dos sinais de alarme é resultante do aumento da permeabilidade vascular, que marca o início da deterioração que marca o início da deterioração clínica do paciente e sua possível evolução para o choque por extravasamento plasmático, sendo eles: <ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua • Vômitos persistentes • Acúmulo de líquidos (ascites, derrame pleural, derrame pericárdico) • Hipotensão postural e/ou lipotímia • Hepatomegalia >2 cm abaixo do rebordo costal • Letargia/irritabilidade (craças) • Sangramento de mucosa
Dengue grave	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do hematócrito (quanto mais elevado, maior a gravidade) • Choque ou desconforto respiratório em função do severo extravasamento plasmático • Derrame pleural e/ou ascite clinicamente detectáveis • Sangramento vultoso • Comprometimento de órgãos (coração, pulmões, rins, fígado, sistema nervoso central (SNC))
Choque	Geralmente ocorre entre 4º e 5º dia de doença, com intervalo entre 3º e 7º, precedido por sinais de alarme, e leva 24 a 48 horas, evidenciado por: <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia, pulso débil ou indetectável, taquicardia, extremidades frias e tempo de perfusão capilar >2 segundos, e pressão diferencial convergente <20 mmHg, indicando hipotensão em fase tardia • Sangramento grave segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa e sangramento do sistema nervoso central) • Comprometimento grave de órgãos, a exemplo de dano hepático importante (AST/ ALT>1.000 U/L), do sistema nervoso central (alteração da consciência), do coração (miocardite), ou de outros órgãos • Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), pneumonites e sobrecargas de volume.

Fontes: adaptado de "Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança"¹¹ e "Guia de Vigilância em Saúde (Volume 2)"⁸

9.2. Exames complementares para estadiamento de caso suspeito de dengue

Exames complementares obrigatórios	Exames de imagem recomendados	Outros exames (se necessários)
Hemograma completo com contagem de plaquetas Dosagem de albumina sérica e transaminases	Radiografia de tórax (PA, perfil e incidência de Hjelm-Laurell) Ultrassonografia de abdômen	Glicemia Uréia e creatina Eletrólitos Gasometria
Exames complementares obrigatórios	Exames de imagem recomendados	Outros exames (se necessários)
		Tempo de atividade de protrombina (Tpa) Ecocardiograma

9.3. Diagnósticos diferenciais

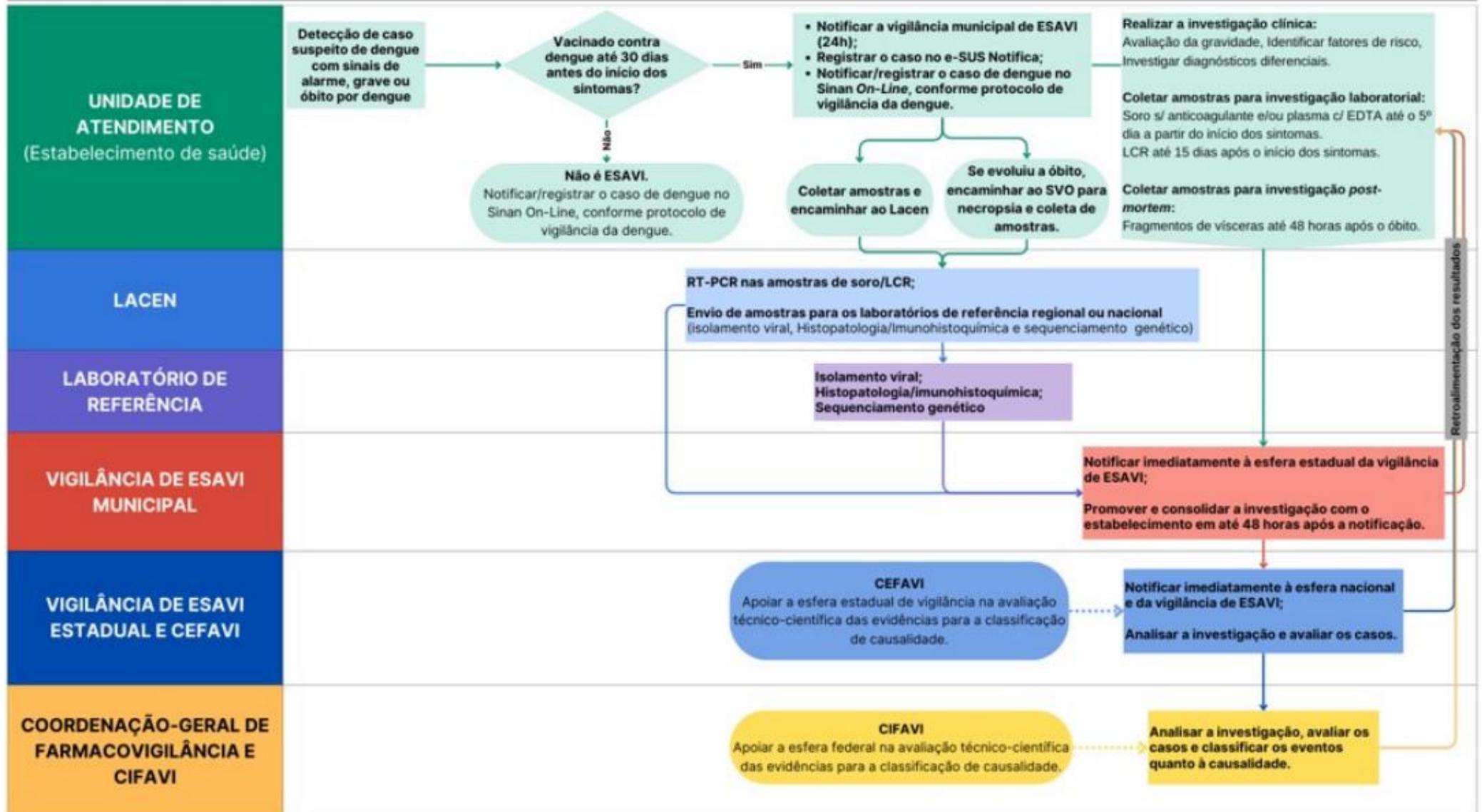
Fonte: adaptado de "Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança"¹¹

9.3.1. Os diagnósticos diferenciais são extremamente importantes para se descartar outras hipóteses possíveis, mas devem ser avaliados considerando as manifestações clínicas e a epidemiologia local ou regional.

Síndromes clínicas	Hipóteses
Síndromes febris	Enterovirose, influenza, covid-19 e outras viroses respiratórias, hepatites virais, malária, febre tifoide, chikungunya e outras arboviroses (oropouche, Zika)
Síndromes exantemáticas febris	Rubéola, sarampo, escarlatina, eritema infeccioso, exantema súbito, enterovirose, mononucleose infecciosa, parvovirose, citomegalovirose, farmacodermias, doença de Kawasaki, púrpura de Henoch-Schonlein (PHS), Zika e outras arboviroses
Síndromes hemorrágicas febris	Hantavirose, febre amarela, leptospirose, riquetsioses (febre maculosa) e púrpuras
Síndromes dolorosas abdominais	Apendicite, obstrução intestinal, abscesso hepático, abdome agudo, pneumonia, infecção urinária, colecistite aguda, entre outras
Síndromes de choque	Meningococemia, septicemia, febre purpúrica brasileira, síndrome do choque tóxico e choque cardiogênico (miocardites)
Síndromes meníngeas	Meningites virais, meningite bacteriana e encefalite

Fonte: adaptado de "Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança"¹¹

Fluxo de notificação e investigação suspeito de DAVV grave





Documento assinado eletronicamente por **Eder Gatti Fernandes, Diretor(a) do Departamento do Programa Nacional de Imunizações**, em 11/03/2024, às 17:54, 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 **Jadher Percio, Coordenador(a)-Geral de Farmacovigilância**, em 12/03/2024, às 08:47, 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 13/03/2024, às 23:55, 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 **0039391762** e o código CRC **940F5039**.

Referência: Processo nº 25000.032583/2024-44

SEI nº 0039391762

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