

Documento Técnico

Estratégia de Vacinação contra a Dengue 2024

Divisão de Imunização
CVE/CCD/SES-SP



11 de abril de 2024



GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO

Secretaria da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac"
Divisão de Imunização

Documento Técnico
Estratégia de Vacinação contra a Dengue
2024

11 de abril de 2024
2ª edição

Estratégia de Vacinação contra a dengue - 2024

1. Introdução

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* que poderá progredir para quadros graves e até o momento não há um medicamento para tratamento. Dessa forma, o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra os quatro sorotipos virais (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) é um avanço no campo da imunização e um importante passo para ampliar as medidas integradas e efetivas para a prevenção e controle da doença, com base na vigilância epidemiológica e laboratorial, no manejo clínico e na comunicação efetiva.

Em março de 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) efetuou o registro da vacina dengue (atenuada), fabricada pela empresa IDT Biologika e fornecida pela Takeda Pharma LTDA.

A vacinação contra a dengue envolve as três esferas gestoras do SUS, contando com recursos da União, das Secretarias Estaduais (SES) e Municipais de Saúde (SMS). Este informe apresenta as diretrizes e orientações técnicas e operacionais para a organização da vacinação contra a dengue no país e fundamenta o processo de trabalho das Equipes estaduais e municipais, bem como orienta as ações de comunicação e mobilização social.

2. Dengue

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a dengue é o arbovírus com maior número de casos na Região das Américas, com epidemias a cada 3 a 5 anos. No Brasil a primeira epidemia de dengue foi registrada em 1981 em Boa Vista (Roraima), e desde então há registro de casos de forma continuada em todo o território nacional, com ocorrência de epidemias ocasionadas pela introdução/reintrodução dos diferentes sorotipos. Atualmente, são conhecidos quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 e cada qual com distintos genótipos e linhagens.

Em 2023, foi observado aumento de casos de dengue não apenas no Brasil, mas na Região das Américas. Os fatores que estão contribuindo para essa situação são: as mudanças climáticas, o aumento das temperaturas e a pluviosidade que favorecem a proliferação do mosquito, a introdução e/ou circulação de um ou mais sorotipos do vírus no país e o crescimento populacional desordenado.

A principal medida de controle e prevenção da transmissão de dengue é o **controle vetorial**. Desde o século XX, o controle do *Aedes aegypti* tem sido alvo de programas institucionais. Atualmente, além de ser o vetor transmissor do vírus da dengue e potencialmente transmissor do vírus da febre amarela no ciclo urbano, outros arbovírus emergentes como o Chikungunya e o Zika também têm o *Aedes Aegypti* como vetor transmissor, o que requer intensificação das ações

de controle e prevenção. Essas ações juntamente com o diagnóstico oportuno e a assistência adequada aos casos, auxiliam na redução da morbimortalidade por dengue.

O *Aedes aegypti* está amplamente distribuído no território nacional, com registro de infestação em 5.296 (91,7%) dos municípios do país. A elevada infestação pelo mosquito no Brasil é reflexo do crescimento desordenado dos centros urbanos e das fragilidades nos serviços de infraestrutura e saneamento básico. Os impactos das mudanças climáticas criam condições favoráveis à proliferação do vetor e a sua transmissão, dificultando o controle da doença.

Em 2023, o Ministério da Saúde discutiu, junto com os estados e municípios, novas estratégias e tecnologias de vigilância e controle vetorial para reduzir a infestação do mosquito e o risco de infecção, tais como: a estratificação de risco intramunicipal, o monitoramento entomológico por ovitrompas, borrifação residual intradomiciliar, utilização de estações disseminadoras de larvicidas e liberação de mosquitos infectados pela bactéria *Wolbachia*. A atuação dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e dos agentes de Combate às Endemias (ACE), juntamente com o envolvimento da sociedade, é fundamental para o sucesso destas novas estratégias, assim como das estratégias para o controle vetorial.

A incorporação da vacina dengue (atenuada) no SUS, é uma **medida adicional**, que em conjunto com as demais ações de controle e prevenção irá contribuir para a redução da incidência, hospitalização e mortes pela doença no Brasil. É importante ressaltar que todos os cuidados individuais e comunitários que visam o controle da proliferação do vetor *Aedes aegypti* devem ser mantidos. O controle da dengue é multisetorial e exige ações de infraestrutura e saneamento básico, além da mobilização da população para a redução dos focos de criadouros do mosquito.

O desenvolvimento e implementação de uma vacina segura e eficaz contra os quatro sorotipos da dengue será um passo importante na ampliação das medidas efetivas relacionadas ao controle da doença.

2.1. Vigilância epidemiológica e laboratorial da dengue

No Brasil, entre 2013 e 2022, foram notificados 10,1 milhões de casos prováveis de dengue, com 5.970 óbitos. Em 2023, foram notificados 1.659.816 casos prováveis de dengue no país, com coeficiente de incidência de 816,9 casos/100.00 habitantes, 1.094 óbitos e uma letalidade de 4,6%.

Em 2023, foi detectada a circulação simultânea dos sorotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Apesar da predominância do sorotipo DENV-1, observou-se, a partir do segundo semestre de 2023, a inversão do sorotipo DENV-1 para DENV-2 nos estados da região Centro-Oeste e nos Estados do Tocantins, Sergipe, Paraíba e Rio Grande do Norte, com identificação recente do genótipo III do sorotipo DENV-2, também conhecida como linhagem asiático-americana.

Somente no monitoramento 2023/2024 (SE27/2023 a SE02/2024), entre as semanas epidemiológicas (SE) 27/2023 e 02/2024, foram registrados 305.190 casos prováveis de dengue, com coeficiente de incidência de 150,3 casos/100.000 habitantes, encontrando-se fora dos limites do canal endêmico. Quando comparando com o mesmo período de monitoramento 2022/2023, observa-se um aumento de 38,3% no número de casos.

A taxa de hospitalização por dengue no Brasil, no período de 2019 a 2023, considerando-se a faixa etária que a vacina dengue (atenuada) foi licenciada no país (4 a 59 anos de idade), demonstra que as maiores taxas ocorreram na população de 5 a 9 anos de idade no Brasil e na Região Nordeste, de 10 a 14 anos na Região Norte e de 55 a 59 anos de idade nas Regiões Sul, Sudeste e Centro Oeste.

Dentre a faixa etária recomendada pelo SAGE (6 a 16 anos), a maior taxa de hospitalizações permaneceu de 5 a 9 anos de idade no Brasil e na Região Nordeste e de 10 a 14 anos de idade para as demais Regiões do país. Considerando-se o número absoluto de hospitalizações por dengue no período, a faixa etária com maior proporção de casos é a de 10 a 14 anos de idade.

3. Vacinação contra a dengue

A incorporação de uma nova vacina no SUS leva em consideração não somente o impacto na morbimortalidade da doença, mas também se ela é custo-efetiva, ou seja, se traz benefícios à saúde e reduz os custos relacionados a esta doença (tratamento, hospitalização, dia de trabalho/estudo perdido do paciente e/ou de seus familiares, sua sobrevivência), além de seu impacto orçamentário.

Desta forma, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) passou a avaliar a incorporação da vacina dengue (atenuada), conforme o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, em outubro de 2023.

Todos os critérios sanitários, epidemiológicos e econômicos foram atendidos por esta vacina e, conseqüentemente, a sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) foi aprovada nesta comissão em 21 de dezembro de 2023.

O avanço da vigilância da dengue, tanto no fortalecimento das ações de prevenção e controle da doença, como no aprimoramento dos dados clínicos e epidemiológicos no Brasil, motivou as discussões com vários segmentos da sociedade científica, Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Câmara Técnica Assessora em Imunizações (CTAI), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS) e fabricante do imunobiológico, no que se refere à operacionalização da estratégia de vacinação contra a dengue no país, a fim de definir a melhor estratégia no âmbito epidemiológico, científico e social.

A OPAS por intermédio do Grupo Técnico Consultivo (TAG) sobre a imunização das Américas reiterou a recomendação do Grupo Estratégico

Consultivo de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS, sobre a introdução da vacina dengue (atenuada), para as pessoas de 6 a 16 anos de idade que vivem em ambientes com alta carga da doença e alta intensidade de transmissão.

Ainda, retificou as recomendações do SAGE, a saber: realização de avaliação e monitoramento da segurança e eficácia da vacina; seja realizado a introdução como um piloto acompanhado por um estudo de fase 4 (o acompanhamento da segurança e efetividade da vacina); que não seja implementado como uma estratégia nacional; e que o esquema não seja incorporado em adolescentes em países que não tenham uma política de vacinação para essa etapa de vida. Além disso, a população e os profissionais de saúde devem estar informados sobre os possíveis benefícios e riscos.

A CTAI considerou as recomendações do SAGE e da OPAS propondo a vacinação na faixa etária entre 6 e 16 anos de idade. Durante a discussão tripartite, Ministério da Saúde (MS), CONASS e CONASEMS, decidiram iniciar a vacinação contra dengue na faixa etária de 10 a 14 anos de idade, baseando-se nas taxas de hospitalização por dengue nos últimos 5 anos no Brasil. Além disso, definiram critérios para a escolha das regiões de saúde que serão contempladas pela vacinação. Tais decisões foram tomadas por conta do quantitativo restrito baseado na capacidade de produção e entrega do laboratório produtor.

3.1. Meta da vacinação

A vacinação contra a dengue tem como objetivo a redução das hospitalizações e óbitos decorrentes das infecções pelos vírus da dengue na população-alvo para a vacinação. A população alvo serão as crianças e adolescentes entre 10 e 14 anos de idade e a meta a ser atingida no país será de 90% para o esquema completo.

3.2. Esquema de vacinação

Nesse momento, a vacina dengue (atenuada) está indicada para crianças e adolescentes de 10 a 14 anos, 11 meses e 29 dias, independente de infecção prévia por dengue (soropositivos e soronegativos).

O esquema vacinal é de duas doses, com intervalo de três meses entre as doses.

Observação:

- Após a infecção pelo vírus da dengue é recomendado aguardar seis meses para o início do esquema vacinal.
- Nas situações que a infecção ocorra após o início da vacinação, não há necessidade de alteração do intervalo entre D1 e D2, desde que a D2 não seja aplicada com período inferior a 30 dias do início da doença. Esse intervalo não prejudica a resposta imunológica para a complementação do

esquema vacinal, não sendo necessário reiniciá-lo.

3.3. Estratégias de vacinação

Considerando-se as dimensões continentais do Brasil, a heterogeneidade de transmissão em cada região e o limitado quantitativo de doses disponíveis, foram selecionados municípios de grande porte (população maior ou igual a 100.000 hab.), com alta transmissão nos últimos dez anos, incluindo os demais municípios das suas regiões de saúde de abrangência, independentemente do porte populacional, ordenados pela predominância do sorotipo DENV-2 (reemergência recente) e pelo maior número de casos no monitoramento 2023/2024 (SE-27/2023 à SE-02/2024).

Considerando-se a faixa etária de recomendação da vacinação pelo SAGE/OMS, de seis a 16 anos de idade, as populações residentes das regiões de saúde selecionadas, foram estratificadas em recortes distintos: 6 a 16 anos de idade, 9 a 14 anos e 10 a 14 anos, selecionadas dentro do limite de doses disponíveis para 2024.

O recorte da faixa etária de 10 a 14 anos de idade, foi selecionado como o **melhor cenário** para iniciar a vacinação contra a dengue, conforme decisão conjunta do MS, do CONASS e do CONASEMS, por reunir o maior número de regiões de saúde e de municípios e incluir pelo menos um estado de cada uma das 5 Regiões geográficas do Brasil.

Municípios de alta transmissão: caracterizados pelo elevado contingente populacional (acima de 100 mil habitantes) e pela taxa de incidência anual média em 10 anos (2013 e 2022) acima da mediana das taxas dos municípios de grande porte, além das capitais. Conforme estes critérios, há 176 municípios que isoladamente concentram 48,2% dos casos prováveis de dengue no Brasil e 93,1% dos casos prováveis de dengue entre os municípios de grande porte no período de 2013 a 2022.

Está prevista a distribuição de 6,4 milhões de doses da vacina dengue (atenuada) para iniciar a vacinação da população-alvo em 2024.

Inicialmente, no estado de São Paulo (ESP), a estratégia de vacinação contra a dengue na região de saúde Alto do Tietê. Com a publicação da Nota Técnica nº 37/2024-CGIRF/DPNI/SVSA/MS o DPNI apresenta a estratégia de distribuição da 3ª remessa de vacina dengue (atenuada) e amplia as regiões de saúde do ESP que receberá a vacina: Aquífero Guarani, Região Metropolitana, São José do Rio Preto, além da Capital.

A população a ser vacinada e as doses distribuídas são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1- População e doses distribuídas segundo região de saúde e a Capital.

Região de saúde	População de 10 a 14 anos	Doses distribuídas
Capital	670.631	185.989
Aquífero Guarani	53.824	15.017
Metropolitana de Campinas	190.120	52.857
São José do Rio Preto	44.366	12.418
Alto do Tietê*	200.078	79.420
Total	1.159.019	345.697

Fonte: População - Censo IBGE 2022

Doses distribuídas – Nota Técnica nº 39/2024-CGIRF/DPNI/SVSA/MS

*Iniciou a vacinação a partir de 19 de fevereiro de forma escalonada.

Recomenda-se adotar a metodologia do Microplanejamento, que parte do reconhecimento da realidade local considerando as características sociodemográficas, econômicas, sociais e necessidades dos municípios e das suas menores divisões, como a área de abrangência de uma equipe da Estratégia da Saúde da Família e Unidade Básica de Saúde, fortalecendo a descentralização e a territorialização.

O DPNI em seu Ofício Circular nº 100/2024/SVSA/MS, publicado em 01 de abril de 2024, recomenda **enfaticamente** que as ações extramuros de vacinação contra a dengue sejam **evitadas**, incluindo a vacinação nas escolas, a fim de mitigar os riscos potenciais para a população.

4. Vacina dengue

4.1. Especificações da vacina

A vacina dengue (atenuada), sob o **registro Anvisa 1.0639.0307**, é uma solução injetável, composta pelos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue atenuado.

- **Laboratório Fornecedor:** Takeda Pharma
- **Apresentação:**
 - Frasco-ampola pó liofilizado, uma seringa preenchida com 0,5 ml de diluente e 2 agulhas.
 - Frasco-ampola com pó liofilizado+frasco- ampola com 0,5 ml de diluente.
- **Composição:** Após a reconstituição, cada dose de 0,5 mL contém:
 - Sorotipo 1 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ UFP**/dose;
 - Sorotipo 2 do vírus da dengue (vivo, atenuado)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ UFP**/dose;
 - Sorotipo 3 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ UFP**/dose;

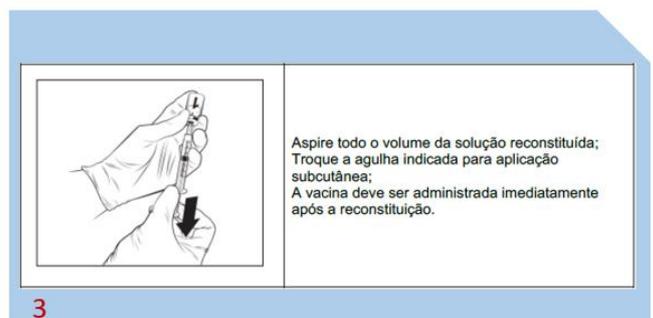
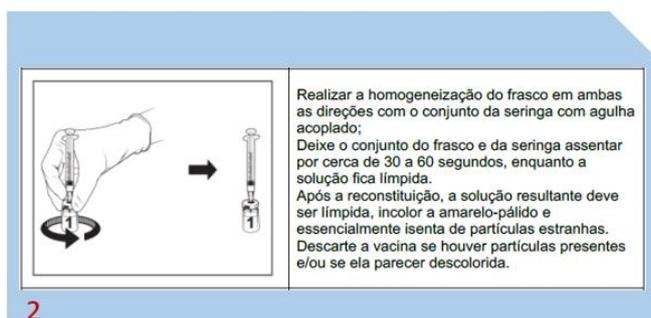
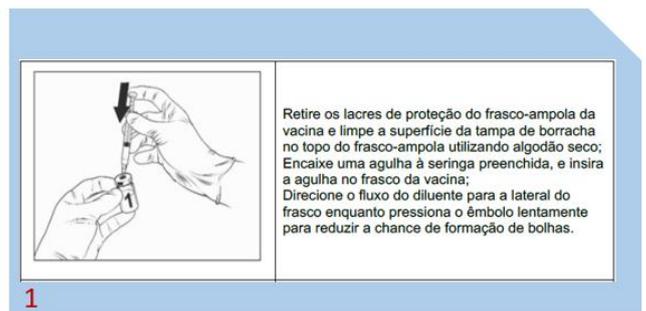
- Sorotipo 4 do vírus da dengue (vivo, atenuado)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ UFP**/dose.
*Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante. Genes de proteínas de superfície específicas do sorotipo introduzidos no arcabouço do dengue tipo 2. Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs). #Produzido em células Vero por tecnologia de DNA recombinante.
**UFP = unidades formadoras de placas.
- Excipientes: trealose di-hidratada, poloxaleno, albumina sérica humana, fosfato de potássio monobásico, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, cloreto de potássio e cloreto de sódio.
- Diluente: cloreto de sódio e água para injetáveis.

4.2. Via de administração: exclusivamente pela via subcutânea

4.3. Prazo de validade e conservação: a vacina deve ser armazenada entre +2°C e +8°C (refrigeração). A validade é de 18 meses a partir da data de fabricação, se mantida sob refrigeração. Após a abertura do frasco, se mantida sob refrigeração, utilizar em 2 horas.

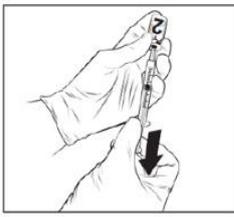
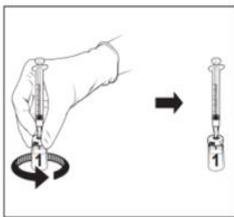
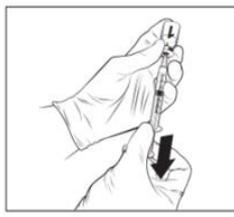
4.4. Instruções para reconstituição: para reconstituição da vacina, utilizar apenas o diluente fornecido com a vacina. E considerando-se as características climáticas do país, a vacina deve ser reconstituída e aplicada imediatamente após a retirada do frasco da vacina e o diluente da câmara refrigerada.

4.4.1. Diluição para a apresentação da vacina com o diluente apresentado em seringa preenchida



Fonte: Bula da vacina dengue (atenuada) /2024. O frasco 1 corresponde o lífilo, enquanto a seringa contém o diluente.

4.4.2. Diluição para a apresentação da vacina com o diluente em frasco

	<p>Retire as tampas de ambos os frascos e limpe a superfície das na parte superior dos frascos com algodão seco; Conecte uma agulha estéril a uma seringa estéril de 3mL e insira a agulha no frasco do diluente; Pressione lentamente o êmbolo completamente para baixo; Vire o frasco para baixo, aspire todo o conteúdo do frasco-ampola;</p>
	<p>Insira o conjunto agulha e seringa com o diluente no frasco da vacina liofilizada; Direcione o fluxo do diluente em direção a lateral do frasco, pressione lentamente o êmbolo para reduzir a possibilidade de formação de bolhas.</p>
	<p>Homogeneíze suavemente o frasco em ambas as direções com o conjunto da seringa com agulha acoplado; Deixe o conjunto do frasco-ampola e da seringa assentar por cerca de 30 a 60 segundos, enquanto a solução fica límpida; Após a reconstituição, a solução resultante deve ser límpida, incolor a amarelo-pálido e essencialmente isenta de partículas estranhas. Descarte a vacina se houver partículas presentes e/ou se ela parecer descolorida;</p>
	<p>Aspire todo o volume da solução reconstituída; Troque a agulha indicada para aplicação subcutânea; A vacina deve ser administrada imediatamente após a reconstituição;</p>

Fonte: Bula da vacina dengue (atenuada) /2024. O frasco 1 corresponde o líofilo, enquanto a seringa contém o diluente

4.5. Administração simultânea com outras vacinas

Recomenda-se evitar a concomitância da vacina dengue tetravalente (atenuada) com outras vacinas, sendo:

- vacinas inativadas e outras:** podem ser administradas a partir de **24 horas** após a vacinação contra a dengue;
- vacinas atenuadas:** podem ser administradas após **30 dias** da vacinação contra a dengue.

4.6. Precauções e interações medicamentosas

- Intercambialidade: nesse momento, não é recomendada a combinação de vacinas de dengue de diferentes laboratórios produtores, pois ainda não há dados disponíveis de imunogenicidade e segurança.
- Doença febril aguda: deverá ser adiada na presença de quadro clínico moderado ou grave, com o objetivo de não atribuir à vacina as manifestações da doença. A presença de uma infecção leve, como resfriado, a vacina poderá ser aplicada.
- Pessoas com condições crônicas médicas: os dados disponíveis sobre a segurança da vacina nesses grupos são insuficientes ou limitados, devendo-se avaliar cada caso o benefício-risco da vacinação.
- Pessoas com problemas de coagulação (trombocitopenia, coagulopatias): a aplicação da vacina requer cautela para evitar sangramento local.
- Reação de ansiedade associada à vacinação ou estresse desencadeado em resposta à vacinação (EDRV): essas reações podem se manifestar

imediatamente antes, durante ou depois da vacinação, como uma resposta "psicogênica" à injeção. As medidas preventivas devem ser tomadas para evitar lesões causadas por desmaio em pessoas com histórico de reações relacionadas à ansiedade. Neste sentido, para reduzir risco de quedas e permitir pronta intervenção caso ocorra, o adolescente deverá ser vacinado e permanecer sentada sob observação por aproximadamente 15 minutos após a administração da vacina.

- Para as adolescentes (a partir da primeira menstruação), a exemplo de outras vacinas atenuadas, deve-se evitar a gravidez por pelo menos um mês após a vacinação.
- Anafilaxia: durante os estudos realizados com essa vacina não foi constatado nenhum caso de reação anafilática. De qualquer modo, os serviços de vacinação devem estar preparados para responder de forma rápida e oportuna às reações de hipersensibilidade pós-vacina.
- Superdose: nenhum caso de superdosagem foi relatado até o momento, no entanto é recomendado que a dosagem seja de acordo com as recomendações do laboratório produtor.
- Tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados como sangue ou plasma: é recomendado aguardar um período de três meses para a vacinação contra a dengue. Quando não for possível aguardar esse prazo, considerar um período mínimo de seis semanas, antes de aplicar vacina dengue para evitar a neutralização do produto aplicado.
- Falha vacinal (primária ou secundária): uma resposta imunológica efetiva pode não ser alcançada em todas as pessoas que foram vacinadas contra os quatro sorotipos do vírus da dengue, e essa imunidade pode diminuir ao longo do tempo. Atualmente, não se tem certeza se a diminuição da eficácia da vacina poderia resultar em um aumento da gravidade da dengue durante uma infecção subsequente à vacinação.

A vacinação deve ser iniciada com uma análise da pessoa que será vacinada, incluindo uma revisão do histórico médico (alergias, situação de saúde, comorbidades etc.) e de vacinação anterior (reações de hipersensibilidade, psicogênicas ou outras manifestações que ocorreram após as vacinas anteriormente administradas).

4.7. Contraindicações

- Crianças menores de 4 anos de idade e as pessoas com 60 anos ou mais de idade;
- Anafilaxia à substância ativa ou a qualquer excipiente listado na seção composição da vacina ou a uma dose anterior dessa vacina;
- Pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida, incluindo aqueles recebendo quimioterapia ou corticoides sistêmicos em doses elevadas (por exemplo 20 mg/dia ou 2 mg/kg/dia de prednisona por duas semanas ou mais), dentro de quatro semanas anteriores à vacinação;

- Pessoas com infecção por HIV sintomáticas ou com infecção por HIV assintomática com função imunológica comprometida;
- Gestantes;
- Mulheres amamentando (lactantes);

Observação: 1) nas situações de vacinação inadvertida em mulheres amamentando as crianças com até seis meses de idade, o aleitamento deverá ser suspenso por 15 dias com acompanhamento do Serviço de Banco de Leite de referência. Essa situação deve ser notificada como erro de imunização.

2) nas situações de vacinação de mulheres grávidas, mesmo aquelas que não sabiam que estavam gestantes, notificar como erro imunização.

5. Farmacovigilância

As informações baseadas em um estudo de fase III com seguimento de longo prazo dos vacinados com a vacina dengue (atenuada), totalizando 4,5 anos de acompanhamento, observou-se um bom perfil de segurança desse imunobiológico. (Tricou V, Yu D, Reynales H; 2024). Entre os eventos adversos que foram avaliados durante os estudos, tanto as reações locais quanto as reações sistêmicas foram mais frequentemente observadas após a primeira dose da vacina, tipicamente com manifestações leves, com melhora entre um e quatro dias após a vacinação. Não foram observadas maiores incidências de eventos adversos graves nos vacinados em comparação àqueles que foram incluídos no grupo placebo, não tendo sido observadas reações anafiláticas relacionados ao seu uso durante os estudos clínicos (fases I, II e III) realizados no desenvolvimento do imunobiológico.

5.1. Manifestações locais

Dor no local da aplicação foi o evento mais comum, chegando a aproximadamente um terço dos vacinados, seguido por vermelhidão e edema em frequências mais baixas. Esses eventos foram mais observados após a primeira dose, mais frequentemente apresentando intensidade leve, e resolução dentro em 1 a 3 dias.

5.2. Manifestações sistêmicas

A cefaleia foi o evento mais comum após a vacinação, apresentando maior frequência após a primeira dose da vacina, alcançando até um quarto dos vacinados. Entre as manifestações mais comumente observadas, inclui-se também a mialgia, fadiga e astenia. Entre a faixa etária pediátrica abaixo dos 6 anos, observou-se também irritabilidade, sonolência e perda de apetite com menor frequência. A febre foi um evento menos frequente. Essas manifestações foram mais observadas após a primeira dose da vacina, com intensidade de apresentação leve, e tipicamente apresentando resolução em 3 a 4 dias.

5.3. Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI)

A farmacovigilância pós-comercialização de vacinas (estudos de fase IV) é realizada de forma contínua e sistemática pelo Sistema Nacional de Vigilância (SNV) de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI). O SNV-ESAVI possui três componentes: 1) vigilância epidemiológica (pessoas vacinadas) pelo Programa Nacional de Imunização (PNI); 2) vigilância sanitária (produtos e insumos), pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); e 3) controle de qualidade de imunobiológicos, realizada pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Osvaldo Cruz (INCQS/Fiocruz).

O SNV-ESAVI é operacionalizado por todas as esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) – federal, estadual e municipal – de acordo com as suas atribuições. Esse sistema tem como objetivo avaliar de forma contínua questões relacionadas à segurança dos imunobiológicos, trazendo respostas de forma rápida e oportuna, com o objetivo de promover uma vacinação segura.

Mesmo que os estudos de fase III tenham demonstrado que a vacina de dengue é segura e eficaz, por se tratar de uma vacina nova, cabe um monitoramento contínuo dessa situação após a implementação da vacinação em massa. Assim, todos os ESAVI relacionados temporalmente à vacina de dengue, incluindo os erros de imunização, deverão ser notificados, com priorização da realização de investigação e avaliação de causalidade para os casos graves.

Orientações específicas da notificação e investigação dos ESAVI dentro do contexto da vacina da dengue estão detalhados na Nota técnica Nº 8/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS, 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/view#:~:text=Trata%2Dse%20de%20orienta%C3%A7%C3%B5es%20para,vacina%20dengue%20tetravalente%20\(atenuada\).](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-8-2024-cgfam-dpni-svsa-ms/view#:~:text=Trata%2Dse%20de%20orienta%C3%A7%C3%B5es%20para,vacina%20dengue%20tetravalente%20(atenuada).)

As definições de ESAVI grave, não grave e inesperado, incluindo as orientações para investigação e avaliação de causalidade entre as vacinas e os eventos, podem ser encontradas no Manual de Vigilância de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI). Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf/view

A notificação dos casos de ESAVI deve ser realizada no sistema de informações online **e-SUS Notifica** (módulo ESAVI): <https://notifica.saude.gov.br/>.

Os ESAVI graves, independentemente da existência de uma relação causal, devem ser notificados imediatamente **(em até 24 horas), com investigação iniciada em até 48 horas da notificação**. A notificação pode ser realizada por qualquer profissional de saúde, sem levar em consideração o tipo de serviço de saúde (público, privado, filantrópico, civil ou militar) que atendeu o paciente.

Os erros de imunização devem ser notificados no e-SUS notifica (módulo ESAVI). Serão priorizados o monitoramento, supervisão e avaliação, devido ao maior risco de ESAVI relacionado, os seguintes erros de imunização:

1. Administração de vacina dengue (atenuada) em idade não aprovada para uso pela Anvisa: menores de quatro anos e maiores do que 60 anos;
2. Contraindicação à vacina;
3. Exposição à vacina durante a gravidez e lactação;
4. Utilização de vacina vencida; e
5. Vacina de baixa qualidade administrada.

A notificação dos erros de imunização deve ser realizada no sistema de informações online e-SUS Notifica (módulo ESAVI): <https://notifica.saude.gov.br/>.

As gestantes vacinadas inadvertidamente deverão ser acompanhadas pela vigilância epidemiológica até o desfecho da gravidez. O resultado final do monitoramento deverá ser atualizado nos campos destinados para a investigação do caso notificado no e-SUS (módulo ESAVI).

5.4. Eventos Adversos de Interesse Especial

Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE) são agravos de preocupação científica em relação a um determinado produto ou classe de produtos específicos, ou mesmo a programas de imunização, implicando a necessidade de monitoramento contínuo e enfoque especial pela vigilância epidemiológica, visando a detecção oportuna de sinais de segurança.

Foram relacionados os seguintes EAIE para a vacina dengue:

- Anafilaxia/choque anafilático
- Doença exacerbada dependente de anticorpos (ADE, sigla em inglês), por meio dos casos de dengue grave pós-vacinação (vigilância integrada: imunização X dengue)
- Miocardite/ Pericardite
- Síndrome de Guillain-Barré
- Polineuropatia inflamatória
- Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)
- Mielite transversa
- Encefalites, Mielites, Encefalomielites
- Dengue grave (hospitalizações e mortes)

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.

5.4.1. Sobre a reação de anafilaxia e hipersensibilidade

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.

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 desconhecida. 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.

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 alergênico.

5.4.1.1. Contexto epidemiológico

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.

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 (Quadro 2).

Quadro 2- Distribuição dos eventos relacionadas à vacina dengue notificados. Brasil, março de 2023 a março de 2024.

Tipos de ESAVI	N	%	Coefficiente de notificação por 100 mil 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.

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 (Quadro 3).

Quadro 3- Distribuição das reações de hipersensibilidade associadas às vacinas dengue notificadas. Brasil, março de 2023 a março de 2024.

Reações de hipersensibilidade	N	Incidência/100 mil 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.

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).

5.4.1.2. Recomendação

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:

- **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.
- **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
- **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.

- **Diferenciação de outras manifestações clínicas:** episódios de ansiedade, respostas vasovagais, reações locais no local da injeção (imediatas ou retardadas) e síndrome óculo-respiratória (SRO). Essa diferenciação antes da notificação ou durante a investigação é crucial para uma melhor análise de segurança da vacina.
- **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.
- **Disponibilidade de medicamentos:** deve haver acesso imediato a medicamentos essenciais para o tratamento da anafilaxia, como epinefrina (adrenalina), anti-histamínicos e corticosteroides.
- **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.
- **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).
- **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.
- **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.
- **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.

5.5. Investigação de ESAVI em situação epidemiológica de elevado número de casos de dengue

Por definição, um ESAVI representa qualquer ocorrência médica indesejada temporalmente associada à vacinação ou imunização, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou imunobiológico. Portanto, com frequência muito comum, os ESAVI não possuem associação causal com as vacinas aplicadas, mas sim com outros fatores, e uma análise inadequada dos casos pode levar a uma interpretação errônea de causalidade.

Isso é exemplificado na situação da implementação da vacinação em situação epidemiológica de elevado número de casos de dengue. Pode-se esperar, de maneira coincidente, que haja indivíduos que venham a receber a vacina e nos dias seguintes sejam picados pelo mosquito *Aedes aegypti*, vindo eventualmente a desenvolver um quadro de doença pela dengue. Os estudos de eficácia da vacina avaliaram a prevenção de casos de dengue no período de 30 dias após a aplicação das duas doses, portanto, espera-se menor proteção no período anterior a esse. (Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X; 2019) Avaliando esse cenário hipotético, um caso com investigação incompleta que se enquadre nessa situação pode vir a ser interpretado erroneamente como uma reação vacinal, se tratando, porém, de um caso de dengue. No início de 2024, tem sido observada uma situação epidemiológica bastante peculiar, com um aumento substancial do número de casos de dengue, representando mais do que o dobro registrado no estado de São Paulo no ano de 2023, conforme a Figura 1.

Dentro desse contexto, e objetivando uma melhor interpretação dos casos de ESAVI que se apresentem como suspeitas de casos de dengue, reforça-se a importância de uma investigação oportuna, com destaque para a investigação laboratorial. Os exames sorológicos apresentam limitada capacidade de interpretação dentro desse contexto, podendo resultar positivo tanto em indivíduos vacinados ou com quadros de dengue. Os testes moleculares (PCR, eventualmente com realização de sequenciamento genético) são os exames de escolha dentro desse contexto, possibilitando a identificação adequada do vírus da dengue em indivíduos que apresentem essa doença.

Dessa maneira, em casos de ESAVI com apresentação clínica de dengue que tenham uma relação temporal consistente com a vacinação (**dentro de um período de 30 dias**), sugere-se que, de forma complementar à investigação já estabelecida para casos de suspeita de dengue, haja também a coleta de amostras de sangue para envio ao Instituto Adolfo Lutz, preferencialmente dentro dos **primeiros 4 dias do início dos sintomas** (período de melhor aproveitamento para realização de testes moleculares). Foi estabelecido um fluxograma específico para cadastro das amostras que se enquadrem nessa situação, com preenchimento dos campos no GAL conforme ilustrado na Figura 2. Amostras coletadas durante o **final de semana** poderão ser armazenadas por até **48 horas em temperatura a -20°C**.

Por fim, destaca-se a importância da qualidade da notificação dos casos

suspeitos de dengue, em especial nas regiões de incorporação da vacina pelo PNI. Recomenda-se que os casos notificados nessas regiões contemplem o preenchimento da informação do número do cartão SUS, conforme demonstrado na Figura 3, de modo a facilitar as análises dos bancos de dados das localidades de utilização da vacina de dengue.

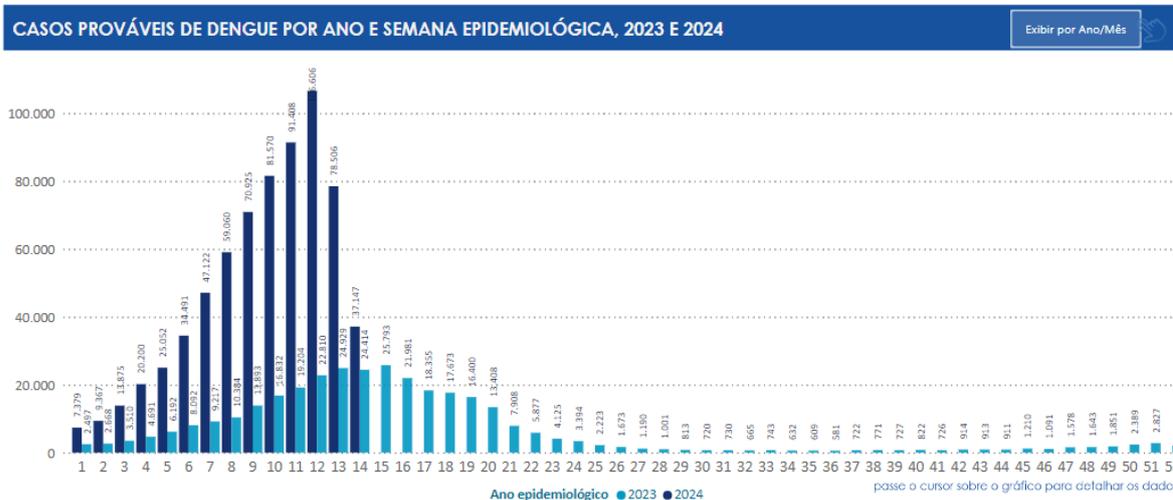


Figura 1- Número de casos prováveis de dengue notificados nos anos de 2023 e 2024, no estado de São Paulo.

Figura 2: Fluxograma de cadastro de amostras no GAL para investigação de casos de ESAVI com sintomatologia de dengue.

SINAN

República Federativa do Brasil **SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO**
Ministério da Saúde **FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA** Nº

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 *Ae. aegypti* que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaléia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

Caso suspeito de Chikungunya: febre de início súbito e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicado por outras condições, que resida ou tenha viajado para áreas endêmicas ou epidêmicas até 14 dias antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com um caso importado confirmado.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual	
	2 Agravado/doença	1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data dos Primeiros Sintomas
Notificação Individual	8 Nome do Paciente	9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante
	14 Escolaridade	13 Raça/Cor	
	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe	

Figura 3: Ficha de notificação de casos suspeitos de dengue, com destaque para o campo "Número do Cartão SUS".

5.6 Conclusão

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.

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.

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.

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. 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.

Documento Base

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização. Informe Técnico Operacional da Estratégia de Vacinação Contra a Dengue em 2024
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização. Nota Técnica nº 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS.

REFERÊNCIAS

1. 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 Health*. 2024 Feb;12(2):e257–70.
2. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2009–19.