Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde
Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador
Diretoria de Vigilância Epidemiológica
Coordenação Estadual de Imunização

Boletim Epidemiológico

Eventos Adversos Pós-Vacinação Associados à Vacina Febre Amarela (EAPV-VFA)

Minas Gerais, 2016 a 2018

Data da publicação: dezembro/2018

Introdução

Segundo o Ministério da Saúde (2014), Evento Adverso Pós-Vacinação (EAPV) é definido como qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico.

Os EAPV podem ser classificados de acordo com o tipo de manifestação: locais ou sistêmicos. Quanto à gravidade o EAPV pode ser Evento Adverso Grave (EAG), os quais precisam se enquadrar em alguns critérios, tais como: hospitalização por pelo menos 24 horas ou prolongamento de hospitalização já existente, ou aqueles que não necessitam de internação e são clinicamente relevantes ou potencialmente graves. Evento Adverso Não Grave (EANG) é aquele que se enquadra em outro evento que não esteja incluído nos critérios de EAG. Os Erros de Imunização (EI) podem estar relacionados à pratica profissional, aos produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientação verbal, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitorização e uso. [(1)]

Vale ressaltar que todos os eventos adversos graves e/ou inusitados devem ser notificados imediatamente ao nível hierárquico superior, com a finalidade de alertar a vigilância e obter orientações quanto a investigação, se necessário. O fluxo imediato deve ser feito dentro das primeiras 24 horas por meio de telefone ou e-mail. O tempo máximo para se iniciar uma investigação de campo em tempo oportuno é de 48 horas após a notificação. [(1)]

A vacina contra febre amarela (VFA) é a medida mais importante e eficaz para

prevenção e controle da doença, sendo altamente imunogênica (confere imunidade em 95% a 99% dos vacinados), bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves. É administrada pela via subcutânea e a manifestação local mais frequentemente referida é a dor no local de aplicação, de curta duração, autolimitada e de intensidade leve ou moderada. As manifestações sistêmicas mais frequentemente relatadas são: febre, cefaleia e mialgia. A combinação dos três sintomas foi atribuível a VFA em aproximadamente 4% dos primovacinados e em menos de 2% dos indivíduos revacinados, nos três primeiros dias após a vacinação. [1]

Os eventos adversos graves incluem as reações de hipersensibilidade, doença neurológica aguda (encefalite, meningite, doenças autoimunes com envolvimento do sistema nervoso central e periférico) e doença viscerotrópica aguda (infecção multisistêmica generalizada, semelhante às formas graves da doença). No Brasil, no período de 2007 a 2012, a incidência de EAG's relacionados à vacina febre amarela foi de 0,42 casos por 100 mil doses administradas. [1]

Reações de hipersensibilidade associadas à vacina febre amarela (anafilaxia e manifestações alérgicas) são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina. No Brasil, em estudos de pós-comercialização, a taxa de anafilaxia foi de 0,023 casos por 100 mil doses aplicadas, para o período de 1999 a 2009.[1]

O monitoramento dos EAPV deve primordialmente afastar as causas coincidentes e indevidamente atribuídas às vacinas. Muitos dos EAPV são meramente associações temporais e eventos independentes, como por exemplo intercorrências infecciosas, não se devendo à aplicação das vacinas. Assim, quando eles ocorrem, há necessidade de cuidadosa investigação, visando ao diagnóstico diferencial e possível tratamento. Se eles forem realmente causados pela vacina, são pontos a serem discutidos após a investigação.[1]

O objetivo deste Boletim Epidemiológico é descrever o perfil dos casos de Eventos Adversos Pós-Vacinação Febre Amarela (EAPV-VFA) notificados em Minas Gerais nos períodos de 2016 a 2018, após a aplicação de 7.176.096 doses de vacina neste período, segundo dados do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI).

Métodos

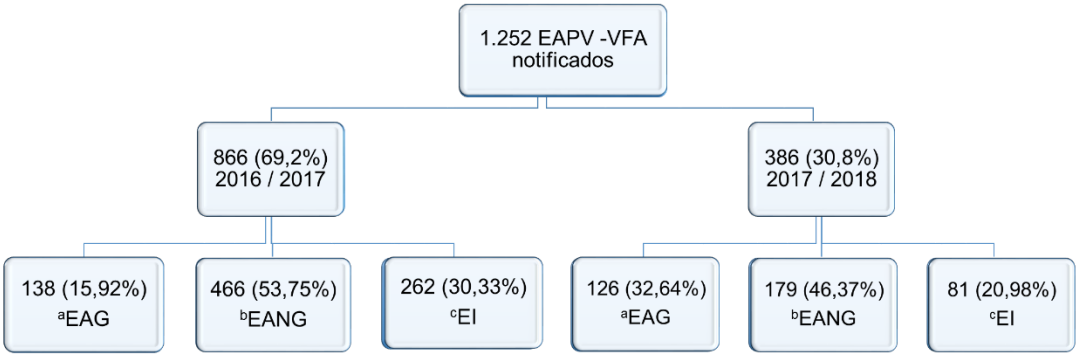
Trata-se de um estudo descritivo sobre o perfil clínico e epidemiológico das notificações dos casos suspeitos de EAPV-VFA em Minas Gerais a partir dos dados disponíveis no Sistema de Informações da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV), que é um módulo do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI), e consulta a bancos de dados da Coordenação Estadual de Imunização. O critério primordial para notificação no SI-EAPV foi a presença de sinais e sintomas clínicos até 30 dias após receber a vacina febre amarela.

Classificação dos EAPV-VFA quanto a gravidade

Foram notificados ao todo 1.252 casos suspeitos de EAPV-VFA nos períodos sazonais: 01 de julho de 2016 a 30 de junho 2017 e 01 de julho de 2017 a 30 de junho de 2018. Neste mesmo período, foram administradas 7.176.096 doses de vacina febre amarela.

No primeiro período sazonal (2016/2017) foram notificados 866 casos suspeitos de EAPV-VFA em Minas Gerais. Desses, 138(16,03%) foram classificados como EAG, 466(53,75%) como EANG e 262(30,22%) como EI. No segundo período sazonal (2017/2018), foram notificados 386 casos. Desses, 126(32,64%) foram classificadas como EAG, 179(46,37%) como EANG e 81 (20,98%) como EI. (Figura 1)

Figura 1. Classificação do tipo de evento adverso pós-vacinação febre amarela, Minas Gerais, 2016/2017 e 2017/2018.



[a]EAG – Evento adverso grave
[b]EANG – Evento adverso não grave
[c]EI – Erro de imunização

Fonte: http://sipni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11 /2018

A incidência de casos por 100 mil doses administradas foi maior nos EANG nos dois períodos estudados, sendo TI=8,18/100.000 doses em 2016/2017 e

TI=12,13/100.000 doses em 2017/2018. Em relação aos EAG, as taxas de incidência nos dois períodos foram 2,42/100.000 doses em 2016/2017 e 8,54/100.000 doses em 2017/2018.

Comparando os dois períodos, observamos uma diminuição no número absoluto de casos no período 2017/2018, podendo estar associado ao menor número de doses administradas. (Tabela 1)

Tabela 1. Distribuição de notificações de EAPV-VFA por período segundo a classificação e incidência por 100mil doses administradas, Minas Gerais, 2016/2017 e 2017/2018.

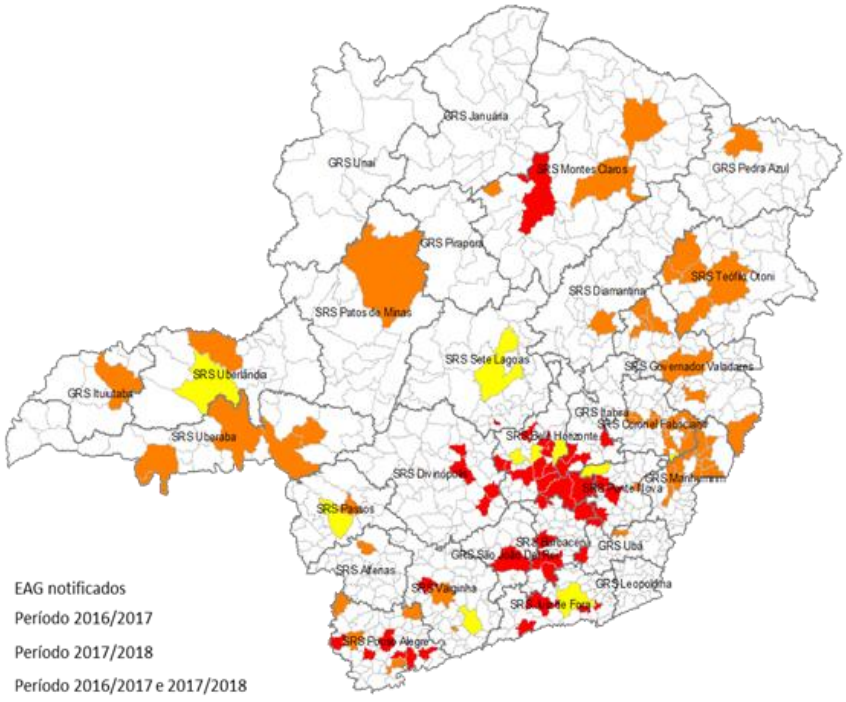
Período	EAG	INC	EANG	INC	EI	INC	Doses administradas
2016/2017	138	2,42	466	8,18	263	4,6	**5.700.234**
2017/2018	126	8,54	179	12,13	81	5,49	**1.475.862**

Fonte: http://sipni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11/2018

Distribuição de EAG-VFA

No primeiro período sazonal, os principais eventos adversos graves ocorreram principalmente em Manhumirim, com 44 casos (31,9%), Coronel Fabriciano, com 22 casos (15,9%) e Teófilo Otoni, com 15 casos (1,09%). No segundo período sazonal, a ocorrência foi majoritária na Região Metropolitana de Belo Horizonte, com 55 casos (43,7%). Barbacena registrou 18 casos (14,3%) e Juiz de Fora, 16 casos (12,7%) neste período. Foram justamente as principais regiões acometidas pela febre amarela tanto no primeiro período quanto no segundo, o que confere uma busca maior pela vacina, maior número de doses aplicadas e sensibilidade do sistema para notificação tanto da doença quanto dos eventos adversos pós-vacinação. (Figura 2 e Tabela 2).

Figura 2 – Distribuição de notificações de EAG-VFA por município e regionais, Minas Gerais, 2016/2017 e 2017/2018.



Fonte: http://sipni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11/2018

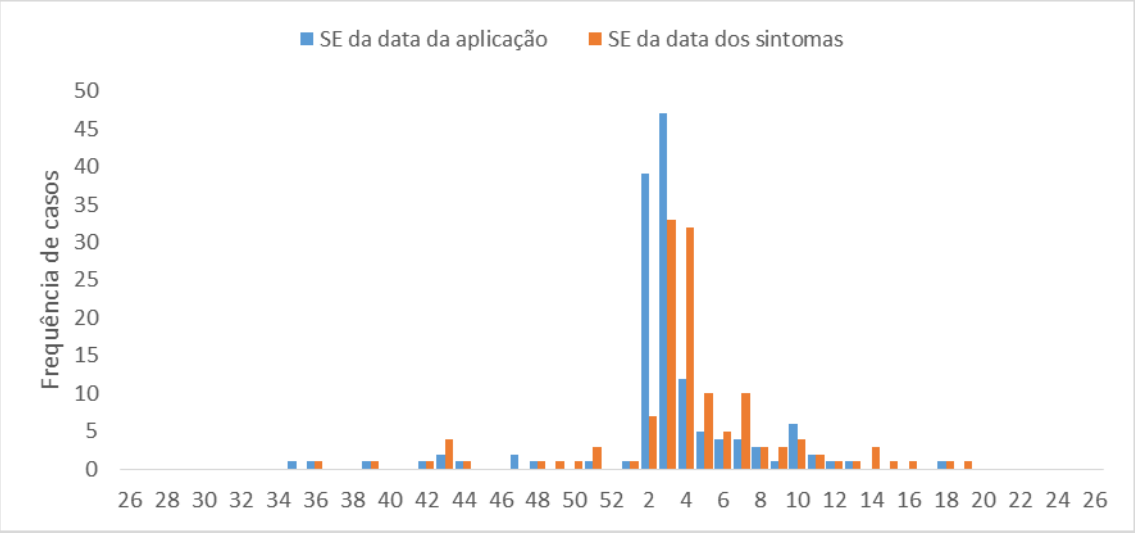
Tabela 2. Doses Aplicadas, Notificações de EAG-VFA e Incidência por 100.000 doses segundo Gerência/Superintendência Regional de Saúde – Minas Gerais, 2016-2018.

Regional	Doses Aplicadas 2016/2018	Notificações EAG-VFA	INC
ALFENAS	122705	1	0,81
BARBACENA	213618	18	8,43
BELO HORIZONTE	1959927	70	3,57
CORONEL FABRICIANO	403562	23	5,70
DIAMANTINA	121080	1	0,83
DIVINOPOLIS	357571	5	1,40
GOVERNADOR VALADARES	298583	9	3,01
ITABIRA	163125	7	4,29
ITUIUTABA	37497	1	2,67
JANUARIA	136159	0	0,00
JUIZ DE FORA	476975	18	3,77
LEOPOLDINA	84509	0	0,00
MANHUMIRIM	246111	44	17,88
MONTES CLAROS	343337	4	1,17
PASSOS	117621	4	3,40
PATOS DE MINAS	71904	1	1,39
PEDRA AZUL	107572	1	0,93
PIRAPORA	44151	0	0,00
PONTE NOVA	156889	7	4,46
POUSO ALEGRE	325616	11	3,38
SAO JOAO DEL REI	97380	1	1,03
SETE LAGOAS	167580	4	2,39
TEOFILO OTONI	285639	15	5,25
UBA	135446	3	2,21
UBERABA	196812	5	2,54
UBERLANDIA	264548	3	1,13
UNAI	57900	0	0,00
VARGINHA	284847	8	2,81

Fonte: http://sipni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11/2018

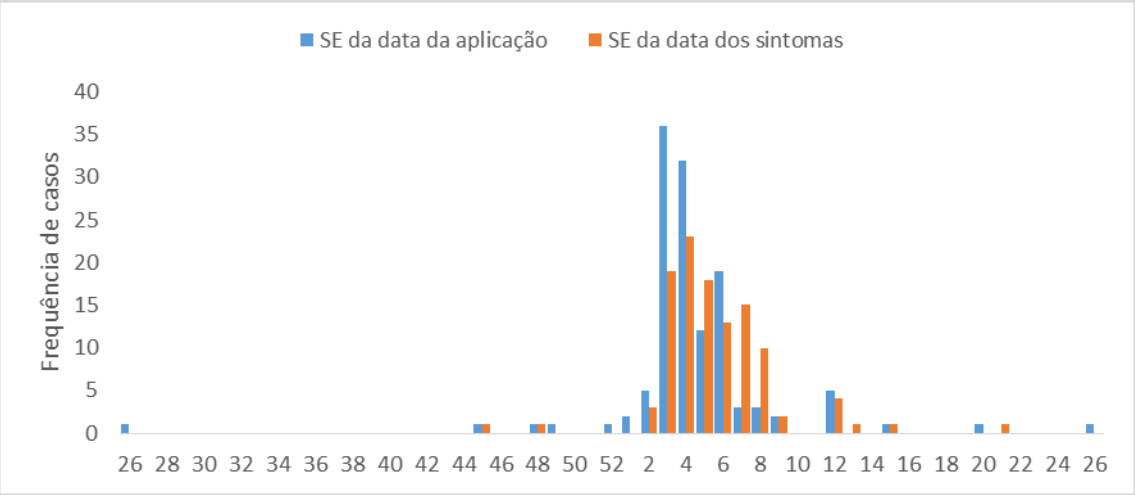
As maiores ocorrências de EAG-VFA ocorreram nas semanas epidemiológicas (SE) 2 a 4, em ambos períodos. (Figuras 3 e 4)

Figura 3. Distribuição dos casos de EAG segundo semana epidemiológica - Minas Gerais, 2016/2017.



Fonte: http://sipni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11 /2018

Figura 4. Distribuição dos casos de EAG segundo semana epidemiológica - Minas Gerais, 2017/2018.



Fonte: http://sipni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11 /2018

Entre os casos suspeitos de EAG-VFA notificados, a faixa etária mais acometida foi a de 15 a 59 anos de idade, com 89(64,5%) e 95(77%) casos nos períodos 2016/2017 e 2017/2018 respectivamente, bem como um maior impacto no sexo masculino. A primeira dose foi relacionada com mais de 70% dos casos em ambos períodos. O intervalo entre a vacinação e o início dos sintomas foi, em média, de 3 a 4 dias, com mínimo de 0 e máximo de 29 dias. (Tabela 3)

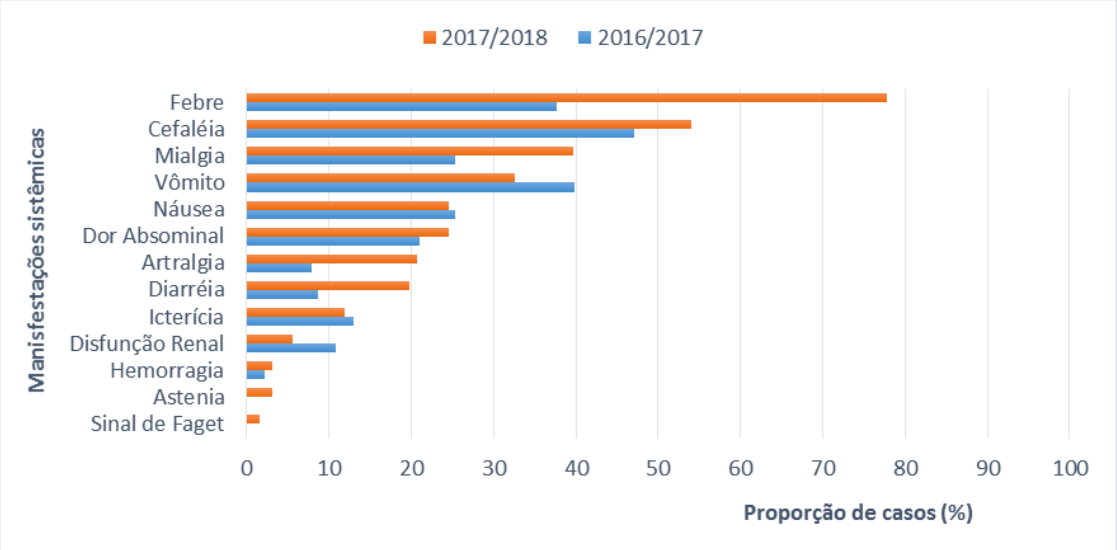
Tabela 3 - Distribuição dos casos notificados de EAG, por faixa etária, sexo e dose – Minas Gerais, 2016/2017 e 2017/2018.

	Período 1		Período 2	
Variáveis	**n**	**%**	**n**	**%**
Faixa etária				
<1ano	0	0	0	0
1 a 4 anos	13	9,4	10	0
5 a 9 anos	9	6,5	0	0
10 a 14 anos	4	2,9	0	0
15 a 59 anos	89	64,5	95	77
60 anos +	23	16,7	21	23
Sexo				
Feminino	40	29,0	45	38
Masculino	98	71,0	81	62
Dose				
1ª dose	101	73,2	125	100
Revacinação	37	26,8	1	0
Total	138		126	
Tempo entre aplicação e início de sintomas	Mediana	Min-Max	Mediana	Min-Max
	4	0-29	3	0-29

Fonte: http://sipni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11/2018

As manifestações sistêmicas mais comuns dos casos suspeitos de EAG-VFA notificados foram febre, cefaleia, mialgia e vômitos, em ambos períodos (Figura 5).

Figura 5 – Distribuição dos sinais e sintomas dos casos suspeitos de EAG-VFA – Minas Gerais, 2016/2017 e 2017/2018.



Fonte: http://pni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11 /2018

No período 2016/2017 foram notificados 21 óbitos suspeitos de Evento Adverso Grave Associado à Vacina Febre Amarela, representando 15,2% dos casos graves. No período 2017/2018, foram notificados 13 óbitos, representando 10,3 % dos casos graves. A faixa etária mais acometida foi a de 15 a 59 anos de idade, com 16(76,2%) e 10(76,9%) casos nos períodos 2016/2017 e 2017/2018 respectivamente, com maior impacto no sexo masculino. A primeira dose foi relacionada em mais de 80% dos óbitos no primeiro período. O intervalo entre a vacinação e o início dos sintomas foi, em média, de 3 a 4 dias nos dois períodos, com mínimo de 0 e máximo de 15 dias. (Tabela 4)

Tabela 4 - Descrição dos óbitos suspeitos de EAG-VFA notificados - Minas Gerais, 2016/2017 e 2017/2018.

	2016/2017		**2017/2018**	
Variáveis	**n**	**%**	**n**	**%**
Faixa etária				
<1ano	-		-	
1 a 4 anos	-		-	
5 a 9 anos	-		-	
10 a 14 anos	-		-	
15 a 59 anos	16	76,2	10	76,9
60 anos +	5	23,8	3	23,1
Sexo				
Feminino	7	33,3	5	38,5
Masculino	14	66,7	8	61,5
Dose				
1ª dose	17	81,0	13,0	100,0
Revacinação	4	19,0	-	-
Total	**21**	**15,2%**	**13**	**10,3%**
	Mediana	Min-Max	Mediana	Min-Max
Tempo entre aplicação e início de sintomas	4	0-15	3	0-10

Fonte: http://pni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11 /2018

Encerramento dos casos suspeitos de EAG-VFA

É de fundamental importância tentar excluir os diagnósticos que possam justificar o quadro clinico apresentado, afastando as causas coincidentes e

indevidamente atribuídas à vacina febre amarela. Para isso, é necessária uma investigação clínica e laboratorial com um diagnóstico diferencial pertinente.

A comprovação laboratorial das infecções pelo vírus da febre amarela é realizado através da pesquisa viral - Isolamento Viral ou Biologia Molecular (RT-qPCR) - ou pelo emprego de métodos sorológicos que demonstram a presença de anticorpos da classe IgM (Mac-Elisa). No caso de EAPV-VFA, é essencial distinguir entre evento adverso associado à vacina e a infecção do tipo selvagem. Essa diferenciação somente é possível ser realizada em amostras em que o exame de Biologia Molecular (RT-qPCR) seja detectável para vírus da Febre Amarela, podendo ser realizada por RT-qPCR por diferenciação intratípica ou sequenciamento genético. O resultado detectável inicial é necessário porque os exames que fazem a diferenciação entre o vírus selvagem e vacinal necessitam da presença do material genético viável do vírus da febre amarela. O prazo para coleta das amostras é importante, podendo-se coletar o sangue até o 5°(quinto) dia do aparecimento dos primeiros sintomas. [3]

A Fiocruz-RJ, em conjunto com a FUNED-MG, tem realizado o RT-qPCR por diferenciação intratípica de amostras de casos suspeitos de eventos adversos graves associados a vacina febre amarela nos períodos de 2016 a 2018. Foram selecionadas apenas as amostras detectáveis para vírus da Febre Amarela, conforme explicação anterior.

Para o encerramento desses casos no SI-EAPV, é necessário classificá-los segundo a causalidade. Casos suspeitos com informações adequadas disponíveis, tais como, resultado do RT-qPCR por diferenciação intratípica detectável para vírus de origem selvagem e/ou informações adequadas nos prontuários médicos que possam excluir a relação causal com vacina foram encerrados como *"C1. Condições causadas por outros fatores e não por vacinas"*. Os casos em que o resultado do RT-qPCR por diferenciação intratípica foi detectável para vírus de origem vacinal, foram encerradas como "*A1. Reações inerentes ao produto, conforme a literatura*". Casos com ausência de informações adequadas para a classificação, tais como aqueles em que não foi possível realizar o RT-qPCR por diferenciação intratípica, seja por falta de amostras, amostras coletadas em prazo inoportuno, amostras não detectáveis para o vírus da febre amarela ou informações inadequadas nos prontuários, foram encerradas como *"D. Inclassificável"*. (Quadro1).

Quadro 1 - Classificação segundo causalidade dos casos suspeitos de EAPV

	Consistente	Indeterminada	Inconsistente/Coincidente
Informação adequada disponível	A1. Reações inerentes ao produto, conforme literatura.	B1. Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para se estabelecer relação causal	C1. Condições preexistentes ou reemergentes
	A2. Reações inerentes à qualidade do produto.	B2. Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	C2. Condições causadas por outros fatores e não por vacinas
	A3. Erros de Imunização		
	A4. Reações de ansiedade relacionadas à imunização		
Informação adequada indisponível	D. Inclassificável Especificar informações adicionais necessárias para a classificação		

Fonte: Tradução CIOMS/OMS Publications, 2012

Dos 264 casos suspeitos de evento adverso Grave no período de 2016 a 2018, 113(42,8%) foram encerrados como "*C2. Condições causadas por outros fatores e não vacinas"*, 138(52,3%) como *"D. Inclassificável*", 1(0,4%) foi encerrado como "*A1. Reações inerentes ao produto, conforme literatura" e* 12 (4,5%) permanecem pendentes aguardando resultados laboratoriais. (Tabela 6).

Tabela 6 – Encerramento no SIEAPV segundo causalidade dos casos de EAG-VFA - Minas Gerais, 2016 a 2018.

Classificação segundo causalidade	2016/2018	
Encerramento no SI-EAPV	n	%
C2. Condições causadas por outros fatores e não vacinas	113	42,8
A1. Reações inerentes ao produto, conforme literatura	1	0,4
D. Inclassificável	138	52,3
Pendentes	12	4,5
Total	**264**	**100,0**

Fonte: http://sipni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11 /2018 – Dados preliminares, sujeitos à alteração.

O caso classificado como *"A1. Reações inerentes ao produto, conforme literatura"*, foi assim encerrado de acordo com a confirmação laboratorial (RT-qPCR por diferenciação intratípica detectável para vírus de origem vacinal) e se refere a um indivíduo do sexo masculino, 30 anos de idade, município de nascimento Caxias do Sul/RS que estava de passagem por Barbacena/MG. O paciente foi vacinado dia 02/03/2018 e os sintomas de febre, mialgia, cefaleia, vômitos e dor abdominal se

iniciaram três dias após a vacinação. Ficou em observação por menos de 24 horas no Hospital Regional de Barbacena, sendo, portanto, classificado como evento adverso não grave. O paciente teve alta no mesmo dia e evoluiu para cura.

Dos 34 casos que evoluíram para óbito no período de 2016 a 2018, 17(50%) foram encerrados como C2 (Condições causadas por outros fatores e não por vacinas), 12(35,3%) como D (Inclassificável) e 5(17,7%) estão pendentes aguardando resultados laboratoriais. (Tabela 5)

Tabela 5 – Encerramento no SIEAPV segundo causalidade dos óbitos suspeitos de EAG-VFA, Minas Gerais, 2016 a 2018.

Óbitos: Classificação segundo causalidade	**2016/2018**	
Encerramento no SI-EAPV	**n**	**%**
C2. Condições causadas por outros fatores e não vacinas	17	50,0
A1. Reações inerentes ao produto, conforme literatura	0	0,0
D. Inclassificável	12	35,3
Pendentes	5	14,7
Total	**34**	100,0

Fonte: http://sipni.datasus.gov.br – Atualizado em 22/11/2018

Considerações Finais

O presente estudo se propôs a avaliar os dados de EAPV-VFA registrados em 2016 a 2018 no SI-EAPV *on-line,* em conjunto com bancos de dados da Coordenação Estadual de Imunização. Os EAG mais notificados em 2016/2017 ocorreram em Manhumirim, Coronel Fabriciano e Teófilo Otoni. Em 2017/2018, a maior ocorrência foi em Belo Horizonte, Barbacena e Juiz de Fora. Este fato corrobora a situação epidemiológica da doença nestas regiões, significando também um maior número de doses aplicadas.

Por sua vez, o coeficiente de incidência dos casos suspeitos de EAG-VFA foi de **3,67 casos por 100.000 doses aplicadas no período de 2016 a 2018**. Em nenhum momento da história foi aplicado um número tão grande de doses de vacina febre amarela em um curto intervalo de tempo, o que predispõe ao aumento de EAPV. No que concerne à gravidade, a maioria dos EAPV notificados foi não grave.

As maiores ocorrências de EAG-VFA foram nas semanas epidemiológicas (SE) 2 a 4 em ambos períodos, momento em que a vigilância estava mais atenta a suspeição de

casos humanos e à ocorrência de epizootias, e consequentemente houve aumento do número de doses aplicadas. Estratégias de vacinação em massa constituem situação potencialmente favorável ao aumento de notificação de eventos adversos em relação a vacina, justamente pela maior sensibilidade dos profissionais e da própria população.

Nos dois períodos, a faixa etária mais acometida foi a de 15 a 59 anos de idade, bem como, um maior impacto no sexo masculino. O intervalo entre a vacinação e o início dos sintomas foi, em média, de 3 e 4 dias.

Corroborando com a literatura, as manifestações sistêmicas mais comuns dos casos suspeitos de EAG-VFA notificados foram febre, cefaleia, mialgia e vômitos em ambos os períodos.

Um fator importante que interferiu no encerramento dos casos suspeitos de EAPV está relacionado a problemas estruturais (Sistema e qualidade dos registros). Mais da metade dos EAG notificados foram encerrados como inclassificáveis, o que leva a inferir problemas na qualidade da informação inserida no SI-EAPV, como a incompletude dos dados digitalizados e informações dos casos, dificultando um encerramento adequado. Tais fatores podem comprometer a adoção de medidas adequadas e oportunas diante de casos de EAPV, além de favorecer o descrédito da vacinação, o que pode atribuir às vacinas eventos que não lhes são devidos ou que significam apenas uma associação temporal. [(1)]

Dessa forma, destacam-se como limitações desse estudo que levaram ao comprometimento da compreensão da real situação dos EAPV no Estado de Minas Gerais: a qualidade da informação disponibilizada pelo SI-EAPV (é preciso preencher a ficha de investigação de forma mais adequada e oportuna), prontuários incompletos e problemas que impediram os resultados laboratoriais.

Reforça-se que a vacina contra a febre amarela é considerada segura, sendo a medida mais eficaz para a proteção contra a doença. Destaca-se também a importância da vacinação diante do baixo número detectado de EAG-VFA em relação ao número de doses aplicadas, bem como a evolução favorável dos casos.

REFERÊNCIAS

---

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3ª edição Brasília (DF): Ministério da Saúde. 2014.

2. SIPNI – Sistema de Informação Programa Nacional de Imunizações - http://sipni.datasus.gov.br/sipni-web/faces/inicio.jsf;

3. NOTA TÉCNICA SVR Nº 002/2017 – Divisão de Epidemiologia e Controle de Doenças – DECD – Serviço de Virologia e Riquetsioses – SVR – Instituto Octávio Magalhães-Laboratório Central de Saúde Pública de Minas Gerais – 2017