


Fatores associados à gravidade dos eventos adversos pós-vacinação contra a febre amarela durante o maior surto da doença registrado no Brasil, 2016-2017

doi: 10.5123/S1679-49742020000100017

Factors associated with severity of adverse events following yellow fever vaccination during the biggest outbreak of the disease recorded in Brazil, 2016-2017

Factores asociados a la gravedad de los eventos adversos posvacunación contra la fiebre amarilla durante el mayor brote de la enfermedad registrado en Brasil, 2016-2017

Adriana Regina Farias Pontes Lucena¹ -  orcid.org/0000-0003-3066-5911

Líbia Roberta de Oliveira Souza¹ -  orcid.org/0000-0003-1088-763X

Jadher Percio¹ -  orcid.org/0000-0002-3641-8105

Sandra Maria Deotti Carvalho¹ -  orcid.org/0000-0001-8944-7877

Alessandro Pecego Martins Romano¹ -  orcid.org/0000-0002-5047-033X

Carla Magda Allan Santos Domingues¹ -  orcid.org/0000-0003-1463-4939

¹Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

Resumo

Objetivo: analisar características, incidência e fatores associados aos eventos adversos graves (EAGs) pós-vacinação contra febre amarela durante surto da doença no Brasil (2016-2017). **Métodos:** estudo de caso-controle, com dados do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI); foram considerados casos os EAGs, e controles os eventos adversos não graves (EANGs). **Resultados:** foram analisados 135 casos de EAG e 1.058 controles; dos 135 EAGs, 79 (58,5%) eram homens, e a mediana de idade dos casos, 28 anos (intervalo interquartil: 9-49); a incidência de EAG em janeiro de 2017 chegou a 1,3 caso por 100 mil doses aplicadas; houve associação estatística com o sexo masculino (*odds ratio* [OR]=1,73; IC_{95%} 1,20;2,48), ser primovacinado (OR=1,65; IC_{95%} 1,01;2,71), e ter idade ≥60 anos, tomando-se por referência os menores de 5 anos (OR=4,4; p-valor <0,02). **Conclusão:** EAG pela vacina da febre amarela apresentou maior chance de ocorrer em homens, idosos e primovacinados.

Palavras-chave: Vacinas; Febre Amarela; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Imunização; Estudos de Casos e Controles.

Endereço para correspondência:

Adriana Regina Farias Pontes Lucena – Ministério da Saúde, SRTVN, Quadra 701, Via W5 Norte, Lote D, Edifício PO700, 6º andar, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70719-040
E-mail: adriana.lucena@saude.gov.br

Introdução

Febre amarela é uma doença febril aguda, imunoprevenível, provocada por um arbovírus do gênero *Flavivirus* e transmitida ao homem pela picada de insetos hematófagos da família *Culicidae*, especialmente dos gêneros *Haemagogus*, *Sabethes* e *Aedes*.¹ A transmissão da infecção pode se dar por dois ciclos, o urbano e o silvestre, embora a doença guarde, entre ambos os contextos, os mesmos aspectos clínicos, etiológicos, imunológicos e fisiopatológicos, diferindo-se tão somente pelos mosquitos transmissores e pelos principais hospedeiros vertebrados.^{2,3}

Para o ciclo urbano da febre amarela, os últimos registros de casos no Brasil deram-se em 1942, no então território, hoje estado do Acre.³ Entretanto, dada a ocorrência de casos silvestres, a presença do vetor urbano e as baixas coberturas vacinais, o risco de reurbanização da febre amarela no país existe, e exige a adoção de medidas de prevenção e controle que envolvam a vigilância das epizootias e a vacinação da população.⁴

A ocorrência de casos de febre amarela silvestre no Brasil acontece de forma endêmica na Região Amazônica. Na Região Extra-Amazônica, porém, são observados surtos da doença em períodos irregulares, desencadeados pela existência de condições favoráveis para sua transmissão, entre elas o elevado quantitativo de indivíduos suscetíveis à doença devido a baixas coberturas vacinais.⁵

No Brasil, desde 2005, o Evento Adverso Pós-vacinação passou a ser um agravo de notificação compulsória – e imediata, nos casos de eventos graves ou inusitados.

A vacina contra a febre amarela utilizada e distribuída no país é derivada da cepa 17D (subcepas 17DD BioManguinhos/Fiocruz), constituída por vírus da doença com virulência atenuada. Ela é altamente imunogênica e cerca de 90% dos indivíduos vacinados desenvolvem anticorpos neutralizantes no prazo de dez dias após a vacinação, chegando a 99% em 30 dias.⁶

No Brasil, no período de 1999 a 2013, ocorreram 405 casos de febre amarela, com uma letalidade de 44,9%.⁷ Entre julho de 2014 e dezembro de 2016, período de reemergência do vírus na Região Extra-Amazônica, foram confirmados 15 casos humanos, cujos locais prováveis de infecção (LPI) se encontravam nos estados de Goiás,

Pará, Mato Grosso do Sul, São Paulo e Amazonas.⁸ No final de 2016, em Minas Gerais, área sob recomendação de vacinação desde 2008, iniciou-se um surto da doença com abrangência sobre mais quatro estados (Espírito Santo, São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia), totalizando 777 casos confirmados e 261 óbitos até julho de 2017. Naquele período, foram distribuídas 35.033.385 doses da vacina.⁹

Anteriormente, o esquema vacinal adotado no país recomendava duas doses da vacina. Desde abril de 2017, porém, consoante com os parâmetros adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o Ministério da Saúde passou a recomendar dose única.¹⁰

A vacina febre amarela é considerada eficaz e segura. Contudo, ela pode provocar eventos adversos leves e até mesmo formas graves. Como consequência natural das estratégias de vacinação em massa, pode haver maior ocorrência de eventos adversos pós-vacinação (EAPVs), com aumento de eventos adversos graves em adultos sem imunidade prévia, uma vez que o risco é maior na primeira imunização.^{11,12}

O EAPV é uma ocorrência desfavorável, possível após o recebimento de uma vacina, sendo necessária investigação para estabelecimento ou não de uma relação causal.¹³ No Brasil, desde 2005, o EAPV passou a ser um agravo de notificação compulsória – e imediata, nos casos de eventos graves ou inusitados.¹²

Os EAPVs são classificados de acordo com a causalidade: (i) consistentes, quando é possível estabelecer a relação do evento com o imunobiológico aplicado; (ii) indeterminados, quando não é possível comprovar a relação do evento com o imunobiológico; (iii) inconsistentes/coincidentes, quando o evento se deve a outra causa e não ao imunobiológico; e (iv) inclassificáveis, quando as informações disponíveis na notificação não permitem a classificação do caso.¹² Os EAPVs podem se apresentar por manifestações locais e sistêmicas, como também serem classificados quanto à gravidade: evento adverso grave (EAG) e evento adverso não grave (EANG). A incidência de EAGs para a vacina febre amarela no Brasil, no período de 2007 a 2012, foi de 0,42 caso por 100 mil doses administradas.¹²

Estudos sobre a ocorrência de EAPV e fatores associados à sua gravidade fazem-se necessários, considerando-se a relevância e importância desses eventos, a necessidade de monitoramento das ocorrências e identificação de padrões e níveis de risco (incidência), além dos fatores associados aos casos graves, principalmente durante um surto da doença. Com a ampliação de estratégias

de vacinação em diversos estados do país, a maior ocorrência de eventos adversos não só era esperada como se confirmou.

O objetivo deste estudo foi descrever as principais características, a incidência, e analisar os fatores associados aos EAGs pós-vacinação contra a febre amarela durante o surto da doença registrado no Brasil entre 2016 e 2017.

Métodos

Realizou-se um estudo de tipo caso-controle, visando identificar os fatores associados à gravidade dos eventos adversos pós-vacinação contra a febre amarela notificados no Brasil entre julho de 2016 e junho de 2017, período de ocorrência do maior surto da doença no país.

Foram considerados os registros de EAPV notificados a partir da ficha de notificação/investigação de EAPV do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações, Módulo – Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV/SI-PNI).

Foram adotadas as seguintes definições, baseadas no manual de EAPV do Programa Nacional de Imunizações:¹²

a) Evento adverso grave

O EAG consistente que requereu hospitalização por mais de 24 horas, causou disfunção significativa no paciente e ocasionou risco de morte ou que resultou em óbito.

b) Evento adverso não grave

O EANG consistente que resultou em manifestações clínicas no paciente, mas não se enquadraram nos critérios do EAG.

Para caracterização dos EAGs e EANGs, as variáveis analisadas foram:

- a) faixa etária (em anos: menor de 1, 1 a 4, 5 a 9, 10 a 14, 15 a 19, 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 ou mais);
- b) sexo (masculino; feminino);
- c) raça/cor da pele (amarela, branca, parda, negra, não informada);
- d) Unidade da Federação (UF) de notificação;
- e) mês de aplicação da vacina;
- f) manifestações locais (calor, dor, edema, eritema/rubor, outras);
- g) manifestações sistêmicas (cefaleia, náuseas, vômitos, dispneia, outras);
- h) atendimento médico (sim, não, ignorado); e
- i) evolução (cura, óbito, ignorada).

Foram utilizadas medidas de frequência absoluta e

relativa, de tendência central e de dispersão, e taxa de incidência de eventos adversos por 100 mil doses aplicadas. Para o cálculo da incidência de EAPV, utilizou-se o número de eventos adversos graves e não graves por 100 mil doses aplicadas da vacina. O número de doses da vacina aplicadas foi obtido do Ministério da Saúde, no sítio eletrônico 'pni.datasus.gov.br'.

Foram considerados 'casos' os eventos adversos consistentes classificados como graves, e como 'controles' os eventos adversos consistentes definidos como não graves.

Na análise bivariada sobre os fatores associados à gravidade de EAPV pela vacina da febre amarela, foram avaliadas as variáveis sexo (masculino; feminino), gestação (sim; não), dose da vacina (dose única, primeira dose, revacinação), via de administração (subcutânea; outras vias) e faixa etária (em anos: menores de 5, 5 a 10, 11 a 19, 20 a 39, 40 a 59, 60 ou mais). Na ausência de dados para alguma variável, a observação do caso ou controle foi excluída da análise estatística.

A medida de associação utilizada foi a *odds ratio* (OR), considerando-se um intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}). Para análise da faixa etária, foi tomado como referência o grupo de menores de 5 anos e realizado o teste do qui-quadrado de tendência. As variáveis categóricas foram analisadas utilizando-se o teste exato de Fisher, com nível de significância de 5% (p≤0,05). Para análise dos dados, foram utilizados os programas Epi Info™ 7, Microsoft Access 2013 e QGIS 2.18.

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde em 3 de março de 2018: Parecer CNS nº 2.522.831.

Resultados

No período de estudo, foram notificados 2.540 EAPVs pela vacina febre amarela, e desses, 2.092 (82,4%) foram considerados consistentes, 121 (4,7%) inconsistentes, 317 (12,5%) inclassificáveis e 10 (0,4%) indeterminados.

Entre os EAPVs consistentes, 135 (6,5%) foram considerados graves e 1.058 (50,6%) não graves; 899 (42,9%) representaram erros de imunização, decorrentes do não cumprimento das normas e técnicas estabelecidas, embora não tenham ocasionado manifestações clínicas nos vacinados.

Observou-se maior incidência de EAG no mês de janeiro de 2017, coincidindo com o mês de início da ampliação do bloqueio vacinal, com a ocorrência de 1,3 caso por 100 mil doses aplicadas. Quanto aos EANGs,

houve uma oscilação nos registros entre os meses: a maior incidência correspondeu a março de 2017 (Figura 1).

Foram notificados EAGs em sete UF's e EANGs em 22 UF's. As maiores frequências de EAG ocorreram nos estados de Minas Gerais (36,3%), Rio de Janeiro (23,0%) e Espírito Santo (23,0%). Entre os EANGs, Rio de Janeiro, Minas Gerais e São Paulo apresentaram as maiores proporções, 37,7%, 23,0% e 13,3%, respectivamente; estes também foram os estados com maior número de doses aplicadas no período - Minas Gerais com 6.176.544, Rio de Janeiro com 4.837.226 e São Paulo com 2.529.915, seguidos do Espírito Santo, com 2.348.252 doses aplicadas (Figura 2).

As maiores incidências de EAG foram observadas no Espírito Santo (1,4 por 100 mil doses aplicadas), São Paulo (0,8 por 100 mil doses aplicadas) e Minas Gerais (0,8 por 100 mil doses aplicadas). As incidências de eventos adversos não graves foram maiores nos estados de Santa Catarina, Paraná e Rio de Janeiro, com 10,4, 8,3 e 8,2 eventos por 100 mil doses aplicadas, respectivamente (Figura 2).

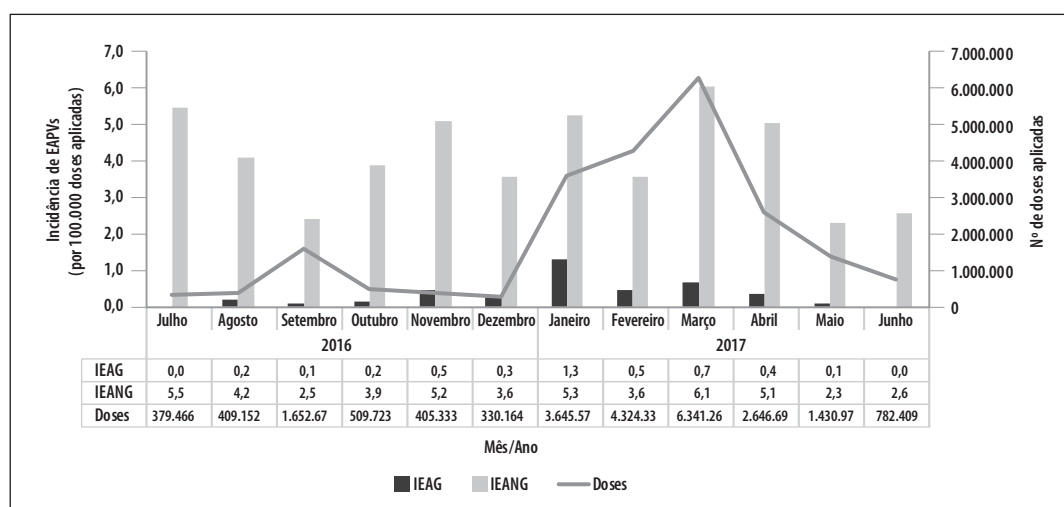
As principais características dos EAPVs foram: entre os EAGs, a predominância do sexo masculino (58,5%) e da faixa etária de 50 a 59 anos (15,6%), além da mediana de idade de 28 anos (intervalo interquartil: 9 a 49 anos). Entre os EANGs, a maior ocorrência foi entre mulheres (55,1%) e na faixa etária entre 1 e 4

anos (19,3%), sendo a mediana de idade de 25 anos (intervalo interquartil: 7 a 42 anos).

Quanto à raça/cor da pele, tanto nos EAGs como nos EANGs, o campo dessa variável se encontrou, em sua maioria, como não informado: 51 (37,8%) e 433 (40,9%) registros, respectivamente. Entre os registros que apresentaram essa informação, a maior ocorrência foi de pessoas de raça/cor da pele branca, com 41 EAGs (30,4%) e 322 EANGs (30,4%) (Tabela 1).

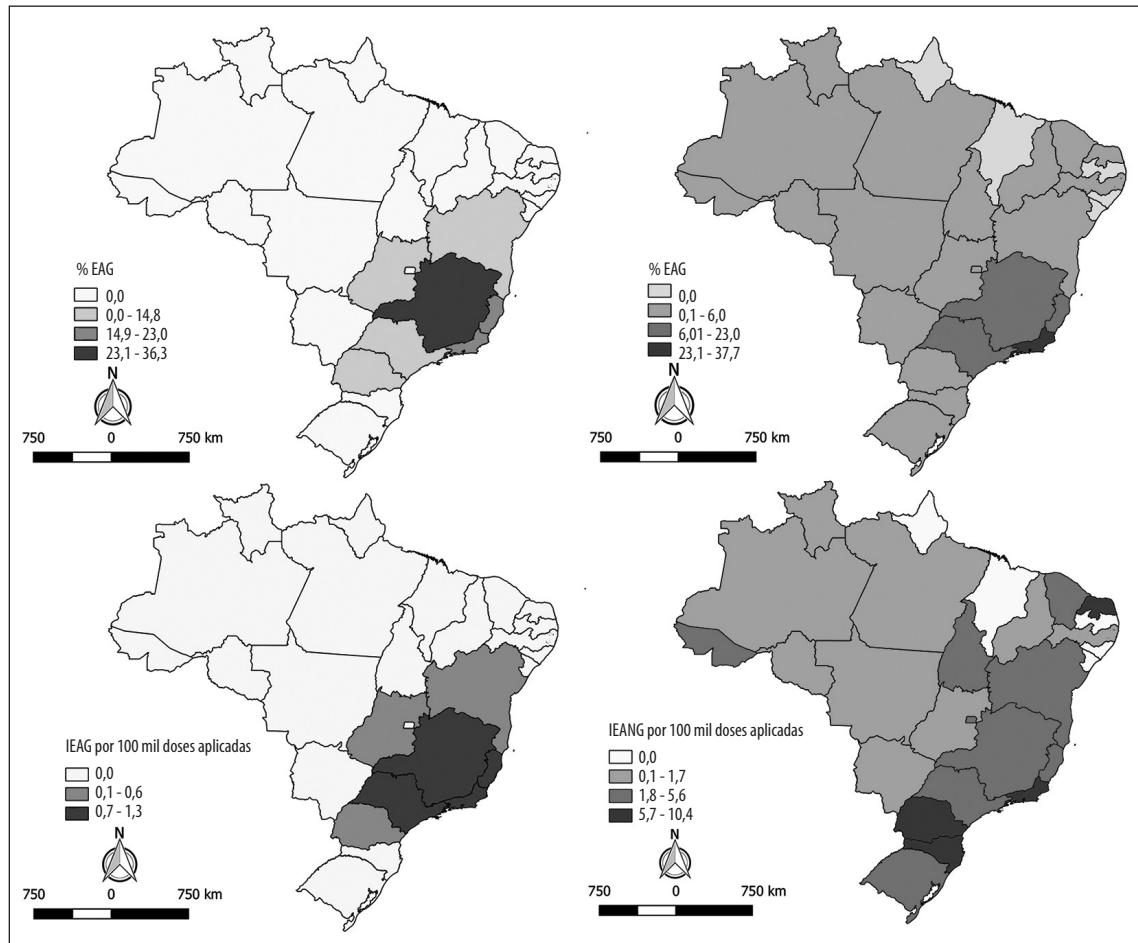
Sobre as manifestações locais apresentadas nos EAGs, a dor foi registrada em 6 (4,4%) e o edema local em 4 (3,0%) eventos. Já entre os EANGs, as manifestações locais mais frequentes foram dor, com 162 (15,3%), e eritema/rubor, com 151 (14,3%) eventos.

Das manifestações sistêmicas nos EAGs, as mais frequentes foram cefaleia e vômitos, com 44 (32,6%) e 41 (30,4%) eventos, respectivamente. Quanto aos EANGs, as manifestações sistêmicas mais frequentes foram cefaleia (17,1%) e náuseas (11,2%). No que compete ao atendimento médico, 135 (100%) EAGs e 799 (75,5%) EANGs tiveram registro dessa assistência. De acordo com a evolução, 87 (64,4%) EAGs tiveram cura e 6 (4,5%) foram a óbito, enquanto para 42 (31,1%) a evolução foi ignorada; entre os EANGs, 857 (81,0%) tiveram cura, e para 201 (19,0%) a evolução se apresentava como ignorada nos registros consultados.



EAPV: eventos adversos pós-vacinação.
IEAG: incidência de evento adverso grave.
IEANG: incidência de evento adverso não grave.

Figura 1 – Incidência de eventos adversos graves (N=135), eventos adversos não graves (N=1.058) e doses administradas da vacina febre amarela (atenuada) (N=22.857.762) segundo o mês de administração, Brasil, julho de 2016 - junho de 2017



EAG: eventos adversos pós-vacinação.
 IEAG: incidência de evento adverso grave.
 IEANG: incidência de evento adverso não grave.

Figura 2 – Distribuição das frequências e incidências dos eventos adversos graves (EAGs) e eventos adversos não graves (EANGs) pós-aplicação da vacina febre amarela (atenuada) segundo Unidades da Federação, Brasil, julho de 2016 - junho de 2017

Em relação aos fatores associados à gravidade, a razão entre casos e controles foi de 1:8. Na análise bivariada, encontrou-se associação estatística para (i) sexo masculino e (ii) ter tomado dose única/primeira dose da vacina. Os casos de EAGs (casos) tiveram chance 73% maior de ser do sexo masculino e 65% maior de ter tomado dose única/primeira dose da vacina, quando comparados aos EANGs (controles). A via de administração e a condição de gestante não apresentaram diferenças estatísticas significativas, entre casos e controles (Tabela 2).

Na comparação dos eventos por idade, tendo-se como referência os menores de 5 anos, quanto maior a faixa etária, maior a chance de desenvolver EAG, sendo que os casos tiveram 4,4 vezes a chance de ter 60 anos ou mais de idade em comparação aos controles (p-valor < 0,02) (Figura 3).

Discussão

O estudo revelou maior frequência dos EAGs entre homens, adultos de 50 a 59 anos e indivíduos não vacinados, submetidos à primeira dose de vacinação contra a febre amarela. Os registros predominaram entre os meses de janeiro e março de 2017, período de intensificação da vacinação – adotada de forma seletiva – para contenção do surto da doença.¹⁴ Os estados com maior frequência de EAG foram Minas Gerais, Rio de Janeiro e Espírito Santo. Em se tratando da incidência, Espírito Santo, São Paulo e Minas Gerais foram os mais incidentes. Merece especial destaque o Espírito Santo, estado que não se categorizava como área de recomendação de vacinação, mas, durante o surto, intensificou as ações de vacinação da população que ainda não recebera dose da vacina.

Tabela 1 – Caracterização dos eventos adversos pós-aplicação da vacina febre amarela (atenuada) consistentes, segundo sexo, condição de gestante, raça/cor da pele, faixa etária e mediana de idade, entre casos e controles, Brasil, julho de 2016 - junho de 2017

Características	EAG ^a (n=135)		EANG ^b (n=1.058)	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	79	58,5	475	44,9
Feminino	56	41,5	583	55,1
Gestante				
	n=25		n=329	
Sim	2	8,0	19	5,8
Não	23	92,0	310	94,2
Raça/cor da pele				
Amarela	17	12,6	110	10,4
Branca	41	30,4	322	30,4
Não informada	51	37,8	433	40,9
Negra	7	5,2	30	2,8
Parda	19	14,1	163	15,4
Faixa etária (em anos)				
<1 ^c	–	–	1	0,1
1-4	18	13,3	204	19,3
5-9	18	13,3	130	12,3
10-14	11	8,1	83	7,8
15-19	7	5,2	61	5,8
20-29	15	11,1	108	10,2
30-39	15	11,1	167	15,8
40-49	18	13,3	133	12,6
50-59	21	15,6	140	13,2
≥60	12	8,9	31	2,9
		Mediana		Intervalo interquartil
Idade do vacinado com EAG (em anos)		28		9 a 49
Idade do vacinado com EANG (em anos)		25		7 a 42

a) EAG: evento adverso grave.

b) EANG: evento adverso não grave.

c) A menor idade do vacinado foi de 11 meses.

Sobre o estudo, é importante considerar a diferença de sensibilidade das vigilâncias e dos profissionais de saúde para notificação dos eventos atendidos, o que pode levar a subnotificação ou imprecisão na estimativa e comparação entre os estados, de forma que esta análise deve ser interpretada com cautela.

Um estudo realizado em oito países africanos, entre 2007 e 2010, quando se conduziu uma campanha de vacinação em larga escala, envolvendo mais de 38 milhões de pessoas, registrou incidência de EAG de 0,43 caso por 100 mil pessoas vacinadas,¹⁵ abaixo da incidência encontrada para algumas UFs neste trabalho.

A respeito dos EAGs, as manifestações locais mais comuns foram dor e edema local, e as sistêmicas, cefaleia e vômitos. Segundo um estudo realizado no Japão, a maior frequência foi de eritema (vermelhidão), em 20,0%, seguido de inchaço em 19,2%, como manifestações

locais; e as manifestações sistêmicas mais frequentes foram mal-estar em 27,5% e febre em 12,3%.¹⁶

Na descrição da evolução dos casos, a maioria alcançou cura. Porém, destaca-se o elevado quantitativo de dados ignorados, o que não permitiu analisar a evolução de todos os eventos adversos. Na análise dos fatores associados à gravidade dos eventos, encontrou-se associação com o sexo masculino, ter tomado a primeira dose/dose única da vacina e contar com a idade de 60 anos ou mais. Estudo sobre avaliação da idade avançada como fator de risco para eventos adversos graves da vacina da febre amarela revelou taxas de notificação de EAG significativamente mais altas entre os vacinados com idade ≥60 anos, na comparação com aqueles de 19-29 anos de idade (IEAG=5,9); também foram realizadas análises com outras vacinas, sem que se observasse significância para o fator 'idade', sugerindo que a maior taxa de EAG pela vacina da febre amarela em pessoas

Tabela 2 – Análise bivariada para fatores associados à gravidade de eventos adversos pós-aplicação da vacina febre amarela (atenuada) (N=1.193), Brasil, julho de 2016 - junho de 2017

Fatores associados	EAG ^a		EANG ^b		OR ^c (IC _{95%} ^d)	Valor p ^e
	n	%	n	%		
Sexo						
Masculino	79	58,5	475	44,9	1,73 (1,20;2,48)	<0,01
Feminino	56	41,5	583	55,1		
Dose						
Dose única/primeira dose	115	85,2	822	77,7	1,65 (1,01;2,71)	<0,05
Revacinação	20	14,8	236	22,3		
Gestante						
	N=25		N=329			
Sim	2	8,0	19	5,8	1,42 (0,31;6,46)	0,65
Não	23	92,0	310	94,2		
Via de administração						
Outras vias ^f	9	7,1	50	4,9	1,47 (0,71;3,07)	0,30
Subcutânea	118	92,9	965	95,1		

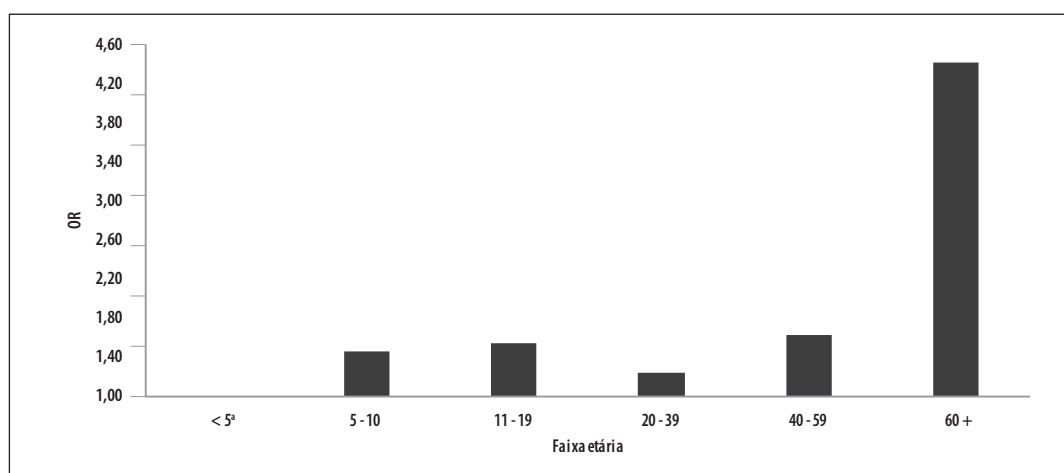
a) EAG: evento adverso grave.

b) EANG: evento adverso não grave.

c) OR: *odds ratio* (razão de probabilidade).d) IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%.

e) Teste exato de Fisher.

f) Vias intramuscular, intradérmica e endovenosa, considerando-se que a via de administração correta é a subcutânea.



a) Idade de referência = 11 meses a <5 anos.

Figura 3 – Distribuição de *odds ratio* (OR) para gravidade de eventos adversos pós-aplicação da vacina febre amarela (atenuada) (N=1.193), segundo faixa etária, Brasil, julho de 2016 - junho de 2017

de idade avançada seria real, e esse aumento, biologicamente plausível: de fato, há um risco acrescido de desenvolver doença grave em pessoas de idade mais avançada, após a infecção pelo vírus selvagem da febre amarela.¹⁷

Mais um estudo sobre esses eventos adversos digno de menção, este realizado nos Estados Unidos entre 2007 e 2013, identificou maior ocorrência de EAG durante a primeira dose da vacina, em 64,3% dos casos,¹⁸ confirmando os achados deste estudo, particularmente

a incidência de EAG no estado do Espírito Santo, área que não era objeto de recomendação para vacinação e chegou a 1,4 caso por 100 mil doses aplicadas.

Segundo o presente relato, a gravidade do evento não esteve relacionada à gestação, tal como concluiu um estudo de revisão sistemática sobre vacinação em gestantes, as quais não apresentaram EAGs, apesar de o autor destacar que, devido ao número de eventos originados da vigilância passiva serem pequenos, nenhuma conclusão seria possível.¹⁹

Uma revisão da literatura, realizada em 2012, citou um estudo sobre riscos e benefícios da vacina febre amarela. Seu autor concluiu que (i) há um risco mínimo de infecção congênita após a vacinação com 17D, e que (ii) mulheres grávidas com alto risco de exposição à febre amarela devem receber a vacina, ao passo que esta deve ser evitada, ou adiada, em outros casos.²⁰ São necessários mais estudos sobre vacinação contra febre amarela em gestantes, para se avaliar os riscos associados à gravidade relacionada com a gestação, mesmo diante da vigência de surtos da doença.¹² Contudo é importante ressaltar, independentemente da possibilidade de ocorrência de eventos adversos, o fato de a vacinação contra febre amarela ser a melhor maneira de evitar a doença.²¹

Algumas limitações à realização deste estudo devem ser consideradas na caracterização dos EAPVs, avaliação de sua gravidade e fatores associados. A elevada frequência de variáveis 'ignoradas', por exemplo, pode ter influenciado na obtenção dos resultados para algumas características dos eventos. Outrossim, a possibilidade de um viés de classificação, tendo em vista a definição de gravidade do evento notificado basear-se não apenas na sintomatologia apresentada, mas, também, na informação de hospitalização por mais de 24 horas, não permite concluir, sobre todos os registros, quais as manifestações graves no paciente. Por conseguinte, é possível que tenha havido superestimação dos EAGs considerados neste estudo. Tampouco havia como desenvolver uma análise abrangente sobre as gestantes vacinadas, incluindo exposição em áreas com ocorrência de surto e indicação para vacinação. Outra limitação do estudo está relacionada à falta de informação sobre o número de doses recebidas (primovacinação ou revacinação) e o sexo, pois a maior ocorrência de EAG em homens poderia estar relacionada ao maior número de doses administradas (em relação às mulheres), como também a uma maior ocorrência de primovacinação entre eles, embora a confirmação desta segunda hipótese fosse impossível pela ausência de dados. A falta de informações sobre doenças associadas ou condições capazes de levar o indivíduo à imunodepressão, somada aos demais fatores com potencial de associação com a ocorrência de gravidade do evento, representam mais limitações à análise de associação de EAG com outras variáveis. Como última limitação a registrar, está o percentual de eventos considerados inclassificáveis ou indeterminados, por falta de dados que permitissem sua adequada classificação.

Diante dessas situações, o estudo limitou-se a realizar análise bruta, com dados disponíveis no sistema, não sendo possível uma análise mais robusta dos diversos fatores relacionados aos pacientes e capazes de influenciar a ocorrência de EAG. Tal fato desperta a atenção para a importância de melhorar a investigação dos EAPVs, cuja qualidade dos registros de notificação e investigação junto aos sistemas nacionais de informações contribui para a consecução de avaliações adequadas, sobretudo em situações de surto, quando análises oportunas devem ser realizadas.

A manutenção de uma vigilância atuante e o monitoramento sistemático e oportuno dos EAPVs é essencial para garantir a qualidade e segurança no uso da vacina febre amarela, principalmente nas áreas onde há surto e são necessárias estratégias de intensificação e ampliação da vacinação.

É importante implementar ações de orientação aos profissionais de saúde quanto à intensificação da vigilância dos eventos adversos. Durante epidemias de febre amarela, ampliam-se as estratégias de vacinação e, conseqüentemente, a ocorrência de EAPVs. Nesses momentos, é imprescindível sensibilizar o profissional de saúde sobre a importância do preenchimento das fichas de notificação e investigação dos EAPVs, com completude e qualidade, bem como seu registro no sistema de informações. Igualmente importante é a implantação, nas salas de vacinas, do sistema de informações nominal, permitindo uma melhor caracterização demográfica da população imunizada.

Finalmente, recomenda-se aos profissionais de saúde uma avaliação cuidadosa antes da indicação da vacina febre amarela para situações mais sensíveis, caso de gestantes e idosos (primovacinação), tendo em mente seus benefícios e riscos.

Contribuição dos autores

Lucena ARFP participou da concepção e delineamento do estudo, tabulação, análise e interpretação dos dados, e foi responsável por todos os aspectos do trabalho. Souza LRO, Percio J, Carvalho SMD, Domingues CMAS e Romano APM participaram da concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados. Todos os autores participaram da revisão crítica do conteúdo intelectual do manuscrito, aprovaram sua versão final e declaram-se responsáveis por sua precisão e integridade.

Referências

1. Vasconcelos PFC. Febre amarela. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2003 mar-abr [citado 2019 nov 18];36(2):275-93. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n2/a12v36n2.pdf>. doi: 10.1590/S0037-86822003000200012
2. Vasconcelos PFC. Febre amarela: reflexões sobre a doença. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2002 dec [citado 2019 nov 18];5(3):244-58. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v5n3/04.pdf>. doi: 10.1590/S1415-790X2002000300004
3. Tauil PL. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2010 jun [citado 2019 nov 18];44(3):555-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n3/1665.pdf>. doi: 10.1590/S0034-89102010005000014
4. Cavalcante KRLJ, Tauil PL. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2017 jul-set [citado 2019 nov 18];26(3):617-20. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v26n3/2237-9622-ress-26-03-00617.pdf>. doi: 10.5123/S1679-49742017000300018
5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela: guia para profissionais de saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2019 nov 18]. 67 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/febre_amarela_guia_profissionais_saude.pdf
6. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Nov 18];44(6):850-6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/44/6/850/363011>. doi: 10.1086/511869
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância epidemiológica da febre amarela e a importância do monitoramento no período sazonal, Brasil, 2014-2015. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2015 [citado 2019 nov 18];46(23):1-8. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/07/2015-008--FA.pdf>
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da febre amarela no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [201-] [citado 2019 nov 18]. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febreamarela>
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Emergência epidemiológica de febre amarela no Brasil, no período de dezembro de 2016 a julho de 2017. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2017 [citado 2019 nov 18];48(28):1-22. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/06/2017_027.pdf
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa nº 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST. Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/nota-ms-fa-170410.pdf>
11. Saad LDC, Barata RB. Surtos de febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2016 jul-set [citado 2019 nov 18];25(3):531-40. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v25n3/2237-9622-ess-25-03-00531.pdf>. doi: 10.5123/S1679-49742016000300009
12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [Internet]. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 2019 nov 18]. 250 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf
13. World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2019 Nov 18]. 109 p. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_revised_12102015.pdf?ua=1
14. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Febre Amarela. Informe 34, 2017: monitoramento dos casos e óbitos de febre amarela no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2019 nov 18]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/31/COES-FEBRE-AMARELA-INFORME-34.pdf>
15. Breugelmans JG1, Lewis RF, Agbenu E, Veit O, Jackson D, Domingo C, et al. Adverse events following yellow fever preventive vaccination campaigns in eight African countries from 2007 to 2010. *Vaccine* [Internet]. 2013 Apr [cited 2019 Nov 18];31(14):1819-29. Available from: <https://www>

ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395587. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.01.054

16. Tanizaki R, Ujiie M, Hori N, Kanagawa S, Kutsuna S, Takeshita N, et al. Comparative study of adverse events after yellow fever vaccination between elderly and non-elderly travellers: questionnaire survey in Japan over a 1-year period. *J Travel Med* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Nov 18];23(3):pii: taw012. Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article/23/3/taw012/2580690>. doi: 10.1093/jtm/taw012
17. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Nov 11];23(25):3256-63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X05001283?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.01.089
18. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007–13. *J Travel Med* [Internet]. 2016 Jul [cited 2019 Nov 18];23(5). Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article/23/5/taw045/2579333>. doi: 10.1093/jtm/taw045
19. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The safety of yellow fever vaccine 17D or 17DD in children, pregnant women, HIV+ individuals, and older persons: systematic review. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2012 Feb [cited 2019 Nov 18];86(2):359-72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3269291>. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0525
20. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Nov 18];11(4):427-88. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erv.12.6>. doi: 10.1586/erv.12.6
21. Martins RM, Leal MLE, Homma A. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Nov 18]; 11(9):2183–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635904>. doi: 10.1080/21645515.2015.1022700

Abstract

Objective: to analyze characteristics, incidence and factors associated with serious adverse events (SAE) following yellow fever vaccination during an outbreak of the disease in Brazil (2016-2017). **Methods:** this was a case-control study using data from the National Immunization Program Information System (SI-PNI); SAE were considered to be cases, and non-serious adverse events (NSAE) were considered to be controls. **Results:** we analyzed 135 SAE cases and 1,058 controls; of the 135 SAE, 79 (58.5%) were males and median age was 28 years [09-49]; incidence in January 2017 reached 1.3 case per 100,000 vaccine doses administered; there was statistical association with males (Odds Ratio [OR]=1.73 – 95%CI 1.20;2.48), primary vaccination (OR=1.65 – 95%CI 1.01;2.71), and being 60 years of age or older taking as reference those aged under 5 (OR=4.4; p-value <0.02). **Conclusion:** SAE owing to yellow fever vaccine showed a greater chance of occurring in men, the elderly and primary vaccination.

Keywords: Vaccines; Yellow Fever; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Immunization; Case-Control Studies.

Resumen

Objetivo: analizar características, incidencia y factores asociados a eventos adversos graves (EAG) posvacunación contra la fiebre amarilla durante brote de la enfermedad en Brasil (2016-2017). **Métodos:** estudio de caso-control, con datos del Sistema de Informaciones del Programa Nacional de Inmunizaciones (SI-PNI); se consideraron casos los EAG, y controles los eventos adversos no graves (EANG). **Resultados:** se analizaron 135 casos de EAG y 1.058 controles; de los 135 EAG, 79 (58,5%) eran hombres, con edad promedio de 28 años [rango intercuartílico: 9-49]; la incidencia en enero de 2017 llegó a 1,3 caso por 100 mil dosis aplicadas; ocurrió asociación estadística con el sexo masculino (odds ratio [OR]=1,73 – IC95% 1,20;2,48), ser primovacunado (OR=1,65 – IC95% 1,01;2,71), y tener ≥60 años de edad tomando como referencia a los menores de 5 años (OR=4,4; p-valor <0,02). **Conclusión:** EAG por la vacuna de la fiebre amarilla presentó mayor probabilidad de ocurrir en hombres, ancianos y primovacunados.

Palabras clave: Vacunas; Fiebre Amarilla; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Inmunización; Estudios de Casos y Controles.

Recebido em 01/10/2018
Aprovado em 23/10/2019