

PARANÁ

SECRETARIA DA SAÚDE

MANUAL DE NORMAS E PROCEDIMENTOS
PARA VACINAÇÃO - DENGUE

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Superintendência de Vigilância em Saúde
Centro de Vigilância Ambiental - CEVA
Centro de Epidemiologia - CEPI
Centro de Vigilância Sanitária - CEVS

MANUAL DE NORMAS E PROCEDIMENTOS PARA VACINAÇÃO - DENGUE

ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA DENGUE
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ

Elaboração

Cleide Aparecida de Oliveira
Erika Feller
Enéas Cordeiro de Souza Filho
Ivana Lucia Belmonte
João Luis Gallego Crivellaro
Júlia Valéria Ferreira Cordellini
Manoel Pires de Paiva
Mauricio Todeschi
Paulo Costa Santana
Raul Junior Bely
Ronaldo Trevisan
Silmara Aparecida Ferreira de Carvalho
Tânia Portella Costa
Vera Lucia Kobayashi
Vera Cristina Zanetti

Colaboração sobre a Vacina contra Dengue pela Sanofi Pasteur

Amanda Pinho
Sheila Homsani

Baseado em Fundamentos Imunobiológicos – Guia Ministério

1. Introdução

A dengue é uma doença de origem viral, que pode levar ao agravamento e ao óbito, especialmente nos indivíduos que apresentam fatores ou condições de risco para as complicações da infecção. A Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA) entendendo a necessidade de implementar ações que possam ajudar nesse enfrentamento, definiu introduzir a vacina da dengue como sendo mais uma ferramenta no combate a doença. A vacina contra a Dengue é uma estratégia inovadora e tem o propósito de reduzir a circulação viral, com diminuição da incidência da doença, complicações/hospitalizações e mortes na população.

Portanto, o Paraná realizará a vacinação da Dengue nos municípios onde esta vacina, de forma expressiva em médio prazo, poderá contribuir com a diminuição da circulação viral. No período de 13 de agosto a 03 de setembro de 2016 será a primeira etapa da Campanha de Vacinação contra Dengue, e o dia da grande mobilização estadual será 13 de agosto de 2016 (Dia D). A Mobilização da vacinação contra a Dengue será realizada no Estado, pelo Programa Estadual de Imunização, em parceria com as 10 Regionais de Saúde e os 30 municípios selecionados, contando também com a participação das sociedades de classe, conselhos de saúde, associações de moradores, entidades religiosas, com as diferentes mídias e a sociedade como um todo, visando à ampla cobertura vacinal da população-alvo.

Os 30 municípios foram selecionados baseados no perfil e critérios epidemiológicos. O público alvo representará 500 mil pessoas. Estima-se que a ação terá cerca de 290 salas de vacinação, com o envolvimento direto de 722 vacinadores e 164 Unidades de Saúde. Está prevista a distribuição de 500.000 doses da vacina contra dengue, produzida pela Sanofi Pasteur, para realização da primeira etapa de vacinação desse grupo alvo. O custo estimado é de aproximadamente R\$ 60 milhões (fonte tesouro do Estado).

Este Informe técnico apresenta as diretrizes, orientações técnicas e operacionais para organização da campanha, e fundamenta a necessidade dessa estratégia de vacinação, subsidiando o processo de trabalho das equipes municipais e outros órgãos interessados na capacitação dos recursos humanos envolvidos, bem como na orientação das ações da comunicação e mobilização social.

2. Situação Epidemiológica da Dengue no Mundo

A Dengue é uma doença transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, causada por quatro sorotipos de vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e representa um problema de saúde pública para cerca da metade da população mundial, aproximadamente 3,9 bilhões de pessoas em 128 países. A incidência da dengue aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos. É uma doença complexa, e faz-se necessária uma compreensão mais profunda das interações entre vírus, hospedeiro e vetor, e os custos da doença na saúde pública. A dengue pode afetar qualquer pessoa independentemente de idade, sexo, condição de saúde ou status socioeconômico. A distribuição geográfica dos quatro sorotipos da dengue varia imprevisivelmente ao longo do tempo, provocando risco contínuo de infecção em populações de áreas endêmicas, apesar das ações de controle de vetor. Epidemias e surtos promovem o aumento do número de casos, aumentando custos com cuidados médicos, que podem comprometer os sistemas de saúde. Como não existe tratamento específico, o desenvolvimento de uma vacina contra a dengue é, portanto, uma ferramenta fundamental para que se alcance o controle eficiente da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

3. Situação Epidemiológica da Dengue no Brasil

A Dengue é considerada pelo governo brasileiro como um importante problema de saúde pública. Atualmente as medidas de controle de vetor não têm sido suficientes para a redução do número de casos da doença. Novos casos têm sido notificados no país todo e a maioria dessa população vive em áreas de médio a alto risco para a doença. O Brasil é o primeiro país em número de casos notificados anualmente e somente no ano de 2015, foram registrados 1.649.008 casos prováveis

de dengue no país. Entre as semanas epidemiológicas 10 e 17 de 2015, foram notificados mais de 100.000 casos todas as semanas. De acordo com o boletim epidemiológico da semana 52 de 2015, foram confirmados 1.569 casos de dengue grave e 20.329 casos de dengue com sinais de alarme, enquanto no mesmo período de 2014, foram confirmados 764 casos de dengue grave e 8.436 casos de dengue com sinais de alarme. Foram confirmados 863 óbitos por dengue, o que representa um aumento no país de 82,5% em comparação com o mesmo período de 2014, quando foram confirmados 473 óbitos. Entre o grupo de 9 a 45 anos, 1.112.048 casos foram notificados, com 315.233 confirmados laboratorialmente, o que representa que 66% do total de casos em 2015 ocorreram na faixa etária que poderia se beneficiar com a vacina contra dengue (BRASIL, 2016).

Faz-se importante mencionar que os números que constam em boletins oficiais são subestimados, conforme já descrito em várias publicações. Isso ocorre por vários motivos, como subnotificações e também os casos assintomáticos que são responsáveis por 2/3 dos casos existentes no mundo (WHO, 2014).

A OMS publicou em seu boletim de 29 de julho de 2016 recomendações sobre a vacina de dengue da Sanofi Pasteur, única vacina registrada disponível para a prevenção da doença, disponível no site www.who.int/inmunization/position_paper_process.pdf.

Como posicionamento oficial, a OMS recomenda o uso da vacina para os países ou sub regiões, como estados/municípios endêmicos.

“A introdução da vacina contra a dengue deve ser parte de uma estratégia de controle da dengue, incluindo boa execução e controle do vetor sustentado, melhores práticas para cuidados clínicos de todos os pacientes com a doença e forte vigilância epidemiológica da dengue”.

O papel das vacinas é reconhecido pela OMS como a forma de prevenção de doenças mais efetiva existente após a água potável e, portanto, deve ser considerada por estados/ municípios que considerem a saúde pública uma prioridade (ANDRE, F. E. et al, 2016).

4. Situação Epidemiológica da Dengue no Paraná

Entre agosto de 2015 e até o dia 19 de julho de 2016, foram notificados no estado do Paraná 144.936 casos suspeitos de dengue, com 55.260 confirmados, 31.682 por laboratório, sendo 51.583 casos autóctones e 3.677 casos importados. Destes, 62.059 foram descartados (PARANÁ, 2016). Dentre esses casos foram identificados: 751 casos de dengue com sinais de alarme, 92 casos de dengue grave, 61 óbitos confirmados, gerando uma incidência média de 462,09 casos por 100.000 habitantes. É considerada situação de epidemia pelo Ministério da Saúde a incidência igual ou superior a 300 casos por 100.000 habitantes.

5. Custo da Doença no Brasil

Um estudo epidemiológico realizado no Brasil demonstra que o custo da doença é de 468 milhões de dólares americanos na perspectiva do pagador público e pode chegar a 1,2 bilhões de dólares americanos na perspectiva da sociedade (visão essa que inclui não só os custos diretos com hospitalizações, tratamentos, medicamentos, mas também inclui os custos indiretos como faltas ao trabalho e escola, por exemplo). Quando os custos do controle de vetor são incluídos na análise, a dengue pode custar cerca de 1,7 bilhões de dólares americanos anualmente. Essas estimativas não incluem todo o impacto observado e causado pelo colapso do sistema de saúde no momento de epidemias e surtos de dengue, nem o impacto no turismo. (MARTELLI, C. M. T. et al, 2016; BRASIL, 2008).

6. Custo da Doença no Paraná

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o impacto da dengue em termos de custo médico e dias de trabalho perdidos é significativo. Estudos apontam custo médio de US\$ 1.500 por paciente e 18,9 dias de trabalho perdidos (MOREIRA, A., 2016).

No Período 2015/2016 o Paraná apresentou até a semana 28:

- 55.260 casos confirmados: aproximadamente R\$ 332 milhões

 - $55.260 \times \text{US\$ } 1.500 = \text{cerca de } 83 \text{ milhões de dólares}$

7. Definição de critérios e faixa etária para Introdução da Vacina no Paraná

Após a avaliação de uma série histórica de dados de 2010 a 2016, com corte na semana epidemiológica 28/2016, foram elaborados critérios para definição dos municípios no estado do Paraná que serão alvo da vacinação.

Os seguintes critérios foram definidores dos municípios e faixa etária para vacinação:

1. Municípios com 3 ou mais epidemias nos últimos 5 períodos e incidência atual com corte acima de 500/100.000 habitantes (Fonte Boletim Epidemiológico de Dengue nº 33 – período 2015-2016), faixa etária de 15 a 27 anos:

- a. 2010/2011,
- b. 2011/2012,
- c. 2012/2013,
- d. 2013/2014,
- e. 2014/2015;

2. Municípios epidêmicos no período epidemiológico atual (2015-2016, semana 28), com incidência acima de 8.000 casos/100.000 habitantes (Fonte Boletim Epidemiológico de Dengue nº 33 – período 2015-2016) faixa etária de 9 a 44 anos;

3. Número de hospitalização por dengue grave (SIHSUS);

4. Número de hospitalização por dengue (SIHSUS);

5. Distribuição etária dos casos de dengue no período atual (demonstrou a faixa etária de maior ocorrência e definiu o público alvo).

Sendo assim, 30 municípios distribuídos em 10 Regionais de Saúde (RS), foram identificados dentro dos critérios acima estabelecidos, conforme QUADRO 1.

Quadro 1 – Municípios por Regional de Saúde onde ocorrerá a vacinação contra a dengue:

Regional de Saúde	Municípios
1ª RS – Paranaguá	1- Paranaguá
9ª RS – Foz do Iguaçu	2- Foz do Iguaçu 3- Santa Terezinha de Itaipu 4- São Miguel do Iguaçu
10ª RS – Cascavel 5	- Boa Vista da Aparecida
12ª RS – Umuarama 6	- Tapira
14ª RS - Paranavaí	7- Cruzeiro do Sul 8- Santa Izabel do Ivaí
15ª RS – Maringá	09- Iguaçu 10- Marialva 11- Mandaguari 12- Maringá 13- Munhoz de Melo 14- Paiçandu 15- Santa Fé 16- São Jorge do Ivaí 17- Sarandi
17ª RS – Londrina	18- Assaí 19- Bela Vista do Paraíso 20- Cambé 21- Ibiporã 22- Jataizinho 23- Londrina 24- Porecatu 25- Sertanópolis
18ª RS – Cornélio Procópio	26- Itambaracá 27- Leopólis 28- São Sebastião da Amoreira
19ª RS – Jacarezinho	29- Cambará
20ª RS – Toledo	30- Maripá

A Vacina da Dengue foi aprovada/registrada pela Anvisa para aplicação na população entre 9 e 45 anos. Após estudos técnicos feitos pela Secretaria de Estado da Saúde foi definido que:

- Em 28 dos municípios paranaenses priorizados para a campanha, a população a ser vacinada abrange a faixa etária entre 15 e 27 anos, faixa etária de maior ocorrência de casos, concentrando 30% do total de número de casos nesta faixa etária.
- Nos municípios de Paranaguá (1ª RS) e Assaí (17ª RS) a vacina será dirigida à faixa etária de 9 a 44 anos, 11 meses e 29 dias, devido estes municípios terem atingido incidência acima de 8000 /100.000 habitantes.
- A incidência dos municípios no período atual foi considerada até a semana 28 de 2016.
- O total de casos de Dengue com Sinais de Alarme (DSA), distribuídos nos 30 municípios elencados para receber a vacina é de 686 casos que representam 91,3% dos casos de DSA no Estado do Paraná.

- O total de casos de Dengue Grave (DG) distribuídos nos 30 municípios elencados para receber a vacina é de 76 casos de DG, que representam 82,6% do total de casos de DG no Estado do Paraná.
- O total de óbitos por Dengue distribuídos nos 30 municípios elencados para receber a vacina é de 50 óbitos, que representam 82% do total de óbitos no Estado do Paraná.
- A população preconizada a ser vacinada é de 500.000 pessoas nos 30 municípios. Definiu-se como meta mínima atingir 80% deste grupo, o que corresponde a 400.000 pessoas.

8. Características da Vacina contra Dengue Sanofi-Pasteur: Dengvaxia® (recombinante e atenuada)

Apresentação



A vacina da dengue é apresentada em frasco-ampola de pó liofilizado injetável, além de solução diluente. A vacina será distribuída em cartucho contendo 5 frascos-ampola com cinco doses + 5 frascos-ampola com 2,5mL de diluente.

Composição

É constituída de:

- Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 1 *... 4,5 – 6,0 log₁₀ DICC50/dose**
- Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 2 *... 4,5 – 6,0 log₁₀ DICC50/dose**
- Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 3 *... 4,5 – 6,0 log₁₀ DICC50/dose**
- Vírus quimérico febre amarela – dengue sorotipo 4 *... 4,5 – 6,0 log₁₀ DICC50/dose**

* Produzido em células Vero sem soro. Cada um dos quatro sorotipos do vírus da dengue contidos na vacina foi obtido separadamente por tecnologia de DNA recombinante, combinando o vírus atenuado da vacina febre amarela (17D204) e os quatro sorotipos dos vírus selvagens da dengue.

** DICC50: Dose Infectante para 50% das Culturas Celulares.

Excipientes:

Não são adicionados adjuvantes ou conservantes.

Liofilizado: aminoácidos essenciais, incluindo fenilalanina, aminoácidos não essenciais, cloridrato de arginina, sacarose, trealose di-hidratada, sorbitol, trometamol e uréia.

Indicações

A Dengvaxia®, vacina dengue quadrivalente 1, 2, 3 e 4 (recombinante e atenuada) é indicada para a prevenção da dengue causada pelos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em indivíduos dos

9 aos 45 anos de idade que moram em áreas endêmicas.

Contraindicação

Este medicamento é contraindicado para:

- Indivíduos com história de reação alérgica grave a qualquer componente da Dengvaxia® ou que tenham apresentado reação alérgica grave após a administração prévia da Dengvaxia® ou de vacinas que contenham os mesmos componentes;
- Para deficiência imunológica congênita ou adquirida que comprometa a imunidade mediada por célula, incluindo leucemia, linfoma ou outra doença neoplásica maligna que afete a medula óssea ou sistema linfático e/ou pessoas que recebam terapias imunossupressoras, como radioterapia, quimioterapia ou doses elevadas de corticosteróides sistêmicos por 2 semanas ou mais;
- Para o imunodeprimido por infecção por HIV sintomática, ou com infecção por HIV assintomática quando acompanhada de evidências de função imunológica comprometida;
- Mulheres grávidas;
- Mulheres que estão amamentando.

Advertências e Precauções

- A administração deste medicamento deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença aguda ou doença febril moderada a grave.
- Como ocorre com qualquer vacina, a vacinação com a Dengvaxia® pode não proteger 100% dos indivíduos vacinados.
- Recomenda-se continuar as medidas de proteção contra as picadas do mosquito após a vacinação.
- Em indivíduos com história de reações graves ou severas nas 48 horas seguintes à administração prévia da Dengvaxia® ou de uma vacina com componentes semelhantes, os riscos e os benefícios da administração da Dengvaxia® devem ser cuidadosamente considerados.
- Antes da administração de qualquer produto biológico, a pessoa responsável pela administração deve tomar todas as precauções para prevenir reações alérgicas ou outras reações. Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médico adequado devem sempre estar prontamente disponíveis no caso de uma reação anafilática após a administração da vacina. A epinefrina (1:1000) e outros agentes adequados utilizados para controlar reações alérgicas imediatas devem estar disponíveis para tratar eventos inesperados como a anafilaxia.
- Pode ocorrer síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como resposta psicogênica à injeção com uma agulha. Devem estar em vigor procedimentos para prevenir lesões por queda e lidar com as reações de síncope.
- Para os pacientes que receberam tratamento com doses elevadas de corticosteróides sistêmicos administrados por 2 semanas ou mais (recebimento diário de 20mg ou 2mg/kg de peso corpóreo de prednisona ou equivalente é considerado uma dose potencialmente imunossupressora), aconselha-se esperar até a função imunológica estar restaurada, ou seja, por, no mínimo, 4 semanas após a interrupção do tratamento, antes de administrar a Dengvaxia®. A vacina pode ser utilizada em caso de tratamento com baixas doses de corticosteróides sistêmicos ou em caso de uso tópico de corticosteróides.

- Não foram realizados estudos da interferência da Dengvaxia® com exames laboratoriais e/ou diagnósticos.

- As mulheres em idade fértil devem evitar ficar grávidas por 4 semanas após o recebimento de qualquer injeção de Dengvaxia®. Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva. Os estudos de toxicidade ao desenvolvimento e reprodutivo em coelhos e camundongos com Dengvaxia® não apresentaram potencial teratogênico ou efeito no desenvolvimento pré ou pós-natal. Nenhum estudo específico foi realizado para a vacina em mulheres grávidas. Um número limitado de casos de exposição inadvertida durante a gravidez foi relatado durante os estudos clínicos. Foram observados desfechos adversos de gravidez isolados (natimorto, morte intrauterina, aborto espontâneo e ovo cego) nestas gravidezes expostas, com frequências e natureza similares nos indivíduos vacinados em comparação ao grupo controle, e com fatores de risco identificados para todos os casos. No entanto, estes dados não são suficientes para concluir sobre a ausência de efeitos potenciais de Dengvaxia® na gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto e desenvolvimento pós-natal.

- Não se sabe se a Dengvaxia® é excretada no leite humano. O efeito em bebês amamentados por mulheres vacinadas com Dengvaxia® ainda não foi estudado. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à lactação.

- Não foram realizados estudos específicos de fertilidade em humanos. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais com relação à fertilidade feminina.

- Caso alguma outra vacina ou produto farmacêutico seja administrado(a) concomitantemente, devem ser usadas seringas e agulhas diferentes, locais de administração diferentes e, preferencialmente, membros diferentes. Não foram realizados estudos específicos sobre a administração concomitante da Dengvaxia® com qualquer outra vacina ou outro produto farmacêutico em indivíduos dos 9 aos 45 anos de idade que moram em áreas endêmicas.

- Foram coletados dados clínicos limitados sobre a administração seqüencial de outras vacinas e Dengvaxia® na fase inicial de desenvolvimento: a administração prévia de vacina contra febre tifoide (42 indivíduos dos 2 aos 45 anos de idade), vacina inativada contra a encefalite japonesa (32 indivíduos dos 18 aos 45 anos de idade) ou vacina contra a febre amarela (42 indivíduos dos 2 aos 45 anos de idade) 3 a 4 meses antes da administração de Dengvaxia® não levou a quaisquer preocupações de segurança.

- Para os pacientes que recebem tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, como sangue ou plasma, aconselha-se esperar, no mínimo, 6 semanas e, preferencialmente, 3 meses após o fim do tratamento antes de administrar a Dengvaxia®, para evitar a neutralização dos vírus atenuados contidos na vacina.

9. Esquema, dose e volume

O esquema de vacinação primária consiste de 3 injeções de uma dose reconstituída (0,5mL) a ser administrada em intervalos de 6 meses (0, 6 e 12 meses).

Nota:

- A Dengvaxia® não deve ser misturada com nenhuma outra vacina ou produto farmacêutico injetável. Recomenda-se que o intervalo entre as doses da vacina da dengue e outras vacinas seja de 28 dias (antes ou após).

10. Administração

10.1. Via de administração

A vacina contra dengue é administrada por VIA SUBCUTÂNEA (SC).

A Dengvaxia® não deve ser administrada por injeção intravascular em nenhuma circunstância. Não administrar por injeção intravascular.

Nota:

- Na campanha do Paraná será padronizada a aplicação na região do deltoideana do braço esquerdo.

10.2. Procedimentos no preparo da vacina

- Higienize as mãos com água e sabão, conforme orientação do Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação do Ministério da Saúde, 2014, na Parte III, no tópico 6.1.1.
- Organize todo o material (seringa e agulha apropriadas e outros insumos) conforme orientação dada no Manual acima citado, na Parte III, tópicos 3.3.3 e 6.3.2.2.
- Retire a vacina e o diluente da caixa térmica de uso diário na sala de vacina, verificando o seu nome, a integridade dos frascos e os aspectos dos volumes. Além disso, certifique-se do prazo de validade.

Nota:

- Armazenar em refrigerador (+2°C a +8°C). Não congelar. Armazenar na caixa para protegê-la da luz.

- A Dengvaxia® é reconstituída pela transferência de todo o diluente (solução de cloreto de sódio a 0,9%) fornecido no frasco-ampola de 5 doses (com lacre cinza escuro) para o frasco-ampola de 5 doses do pó liofilizado (com lacre marrom), utilizando seringa e agulha estéreis. O frasco-ampola é, então, delicadamente agitado com movimentos circulares. Após a dissolução completa, uma dose de 0,5 mL da suspensão reconstituída é retirada com uma seringa estéril. Uma seringa e uma agulha estéreis novas devem ser usadas para retirar cada uma das 5 doses.
- A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração.
- Antes de cada injeção, a suspensão reconstituída deve ser novamente delicadamente agitada com movimentos circulares.
- Aspire o volume a ser administrado, verificando na graduação da seringa se a dosagem esta correta.
- Após a reconstituição com o diluente fornecido, a Dengvaxia® deve ser imediatamente. Qualquer dose restante da vacina deve ser descartada no fim da sessão de vacinação ou em até 6 horas da reconstituição, o que ocorrer primeiro.

- Um frasco-ampola multidoses parcialmente utilizado deve ser desprezado imediatamente se:
- A retirada estéril da dose não for inteiramente garantida.
- Não foram usadas seringas e agulhas estéreis novas para a reconstituição e a retirada de cada uma das doses anteriores.
- Houver alguma suspeita de que o frasco-ampola usado parcialmente foi contaminado.
- Houver evidências visíveis de contaminação, como uma alteração de aspecto.

NOTA

- Quando utilizar o frasco multidose, ao aspirar cada dose, perfure a borracha em locais diferentes, evitando a parte central da tampa.
- Antes de aspirar cada dose, faça movimentos rotatórios com o frasco da vacina em sentido único, para sua homogeneização, evitando, assim, eventos adversos locais mais intensos. Antes da reconstituição, a vacina é um pó liofilizado branco e homogêneo com possível retração na base e pode formar um bolo anelado. O diluente é um líquido límpido e incolor. Após a reconstituição, a Dengvaxia® é um líquido límpido e incolor com a possível presença de partículas brancas a translúcidas (de natureza endógena).
- Utilize na administração da vacina a mesma agulha que foi usada na aspiração da dose.
- O prazo de validade da vacina é 36 meses. Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem (CAIXA). Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
- Após a reconstituição com o diluente fornecido, a Dengvaxia® deve ser usada assim que possível e descartada no fim da sessão de vacinação ou em **até 6 horas**, o que ocorrer primeiro. Durante este período, a Dengvaxia® deve ser mantida entre +2°C e +8°C, (sendo ideal +5°C) ou seja, em refrigerador, e protegida da luz.
- O contato com desinfetantes deve ser evitado, uma vez que essas substâncias podem inativar os vírus da vacina.
- A data e o horário de abertura do frasco devem ser anotados e fixados no frasco de maneira que não comprometam as informações do rótulo, principalmente quando o prazo de utilização após a abertura do frasco for mais longo.
- Vencido o prazo, despreze a sobra da vacina, conforme orientação dada no Manual do Ministério da Saúde, na Parte III, tópico 4.1.
- O número de doses desprezadas deve ser anotado no impresso utilizado para registro das atividades diárias, com o objetivo de subsidiar a avaliação de perdas de vacinas.

10.3. Procedimentos para a administração da vacina

- Introduza a agulha conforme orientação dada para injeção subcutânea (na Parte III, tópico 6.3.2.2, do Manual do Ministério da Saúde, 2014).
- Injete a solução lentamente.
- Retire a seringa e a agulha com um movimento firme e único.
- Faça suave compressão no local de administração da vacina com algodão seco.

- A Dengvaxia® não deve ser misturada a nenhuma outra vacina ou produto farmacêutico injetável.

10.4. Procedimentos após administração da vacina

- Despreze a seringa e a agulha na caixa coletora de perfurocortante, conforme orientação dada no Manual do Ministério da Saúde, 2014, na Parte III, tópico 4.1.
- Higienize as mãos com água e sabão, conforme orientação dada no Manual do Ministério da Saúde, 2014, na Parte III, tópico 6.1.1.
- Observe a ocorrência de eventos adversos pos-vacinação.
- Informe ao usuário vacinado, aos pais e/ou aos responsáveis a possibilidade do aparecimento das reações consideradas mais comuns e que as vacinas, como qualquer outro medicamento.

11. Conservação

Os frascos-ampola parcialmente utilizados devem ser mantidos entre +2°C e +8°C.

12. Eventos adversos

- As reações adversas foram geralmente de leves a moderadas em gravidade e de curta duração (0 a 3 dias). O início foi tipicamente observado de 0 a 3 dias após a injeção de Dengvaxia®, exceto para a febre, que apareceu dentro de 14 dias após a injeção.
- As reações adversas sistêmicas tendem a ser menos frequentes após a segunda e a terceira injeções de Dengvaxia® em comparação com a primeira injeção.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

- Reação muito comum: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
 - Reação comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)
 - Reação incomum: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)
 - Reação rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$)
 - Reação muito rara: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)
- As reações adversas relatadas dentro de 28 dias após qualquer injeção em indivíduos dos 9 aos 60 anos de idade são apresentados no Quadro 1, a seguir, baseada nos dados de segurança coletados durante os estudos clínicos.

Quadro 2: Reações adversas de estudos clínicos – Indivíduos dos 9 aos 60 anos de idade.

Classificação sistema/órgão	Muito comum (≥ 10%)	Comum (≥ 1% e < 10%)	Incomum (≥ 0.1% e < 1%)
Infecções e infestações			Infecção do trato respiratório superior
Desordens do sangue e sistema linfático			Linfadenopatia
Desordens do sistema nervoso	Dor de cabeça		Tontura, enxaqueca
Desordens respiratória, torácica e mediastinal			Dor orofaríngea, tosse, rinorreia
Desordens gastrointestinais			Náusea
Desordens da pele e tecido subcutâneo			Rash (exantema), urticária
Desordens músculo-esqueléticos e do tecido conectivo	Mialgia		Dor no pescoço, artralgia
Desordens gerais e no local de administração	Dor no local da injeção, mal-estar, astenia, febre	Reações no local da injeção (eritema, hematoma, inchaço, prurido)	Endurecimento no local da injeção, doença semelhante à gripe

Fonte: Bula vacina contra a Dengue - Dengvaxia®, aprovada pela ANVISA em 28 de dezembro de 2015.

• Nota de Esclarecimento: Os Estudos Clínicos foram conduzidos em indivíduos com idade de até 60 anos. Porém a vacina foi registrada na ANVISA com indicação de uso na faixa etária de 9 a 45 anos.

13. Eficácia e segurança

A vacina contra dengue da Sanofi Pasteur é a única vacina que até o momento finalizou todas as etapas de desenvolvimento, compostas pelas fases I, II e III. O programa clínico de desenvolvimento contou com 25 estudos e mais de 40 mil participantes em 15 países, sendo que 28.800 pessoas foram vacinadas nos 20 anos de desenvolvimento clínico, o que possibilitou a comprovação da eficácia e segurança do produto, sendo o Brasil um dos países endêmicos participantes de estudos da fase II e III. Importante ressaltar que Dengvaxia® foi a única no mundo a finalizar a fase III, que é a única fase capaz de confirmar a eficácia de medicamentos/vacinas e é composta por milhares de indivíduos em diferentes contextos epidemiológicos.

O estudo de fase III realizado na América Latina, do qual o Brasil foi participante, incluiu indivíduos de 9-16 anos, faixa etária com alta incidência da doença e com grande mobilidade, assumindo grande papel na transmissão da doença, uma vez que, durante a viremia, momento em que o vírus está circulando no sangue, mesmo sem sintomas, estes indivíduos servem de fonte de propagação da doença.

O perfil de segurança observado é comparável ao placebo (solução salina sem efeitos no organismo) e a eficácia foi confirmada contra os 4 sorotipos demonstrando uma redução de 93% dos casos graves, 81% das hospitalizações e 66% dos casos de dengue, percentuais de grande impacto em saúde pública. Estes resultados representam um grande avanço para o controle da doença e estão em linha com a meta da OMS de reduzir a mortalidade por dengue em, pelo menos 50% e a morbidade em, pelo menos, 25% até 2020 (VILLAR, L. et al., 2016).

14. Dados Administrativos para a Operacionalização da Campanha no Paraná

14.1 Imunobiológicos e insumos

Está prevista inicialmente a distribuição de 500 mil doses para garantir a primeira dose da vacinação de toda a população-alvo residentes nos 30 municípios selecionados, possibilitando o abastecimento de 288 salas de vacinação, além de seringas, agulhas e demais insumos inerentes ao processo de trabalho.

14.2. Registro do pré-cadastro e de doses aplicadas na campanha de vacinação contra a Dengue

O pré-cadastro deverá ser feito através do site <www.vacina dengue.saude.pr.gov.br>. O(a) próprio(a) cidadão(ã) poderá fazer este pré-cadastro antes de ir para a unidade de saúde. Caso não tenha sido realizado antecipadamente, este cadastro será feito na unidade de saúde pelo mesmo link. Estes dados cadastrais são de extrema importância, visto que a vacina é para população alvo e residente do município, e deverá ser feita a segunda e terceira doses para garantir o esquema vacinal completo de cada pessoa. O registro das doses da campanha será realizado no site, através do endereço eletrônico: <vacina dengue.saude.pr.gov.br>

Para a Campanha da Dengue do ano 2016 e 2017 será mantido o registro de doses aplicadas por sala de vacina e faixas etárias já especificadas anteriormente, para possibilitar o monitoramento e avaliação de cobertura da vacina.

15. Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação

A OMS conceitua farmacovigilância como a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos eventos adversos ou quaisquer problemas relacionados aos medicamentos. As ações de farmacovigilância asseguram a promoção do uso racional de medicamentos, e cumprem um papel ético e legal para monitorar a fase de comercialização e o uso em larga escala dos produtos.

As vigilâncias epidemiológicas e sanitárias nas três esferas de gestão do Sistema Único de saúde (SUS) desenvolvem ações conjuntas importantes para a promoção e a proteção da saúde da população, quando da ocorrência de eventos, com relevância epidemiológica, relacionadas aos produtos sob vigilância sanitária. O 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 (imunoglobulinas e soros heterólogos).

A capacidade de um programa em reunir informações completas sobre eventos adversos e os erros de medicação ou imunização oportunizam a disseminação de conhecimento e a produção de soluções efetivas e aplicáveis para a melhoria da segurança do paciente (BRASIL, 2014). Diante da introdução de uma nova vacina é fundamental que as notificações sejam realizadas em tempo real, de forma dinâmica e completa. A Campanha contará com o sistema informatizado para registro das notificações de eventos adversos e queixas técnicas: Sistema de Notificação da Vigilância Sanitária (NOTIVISA).

Atenção:

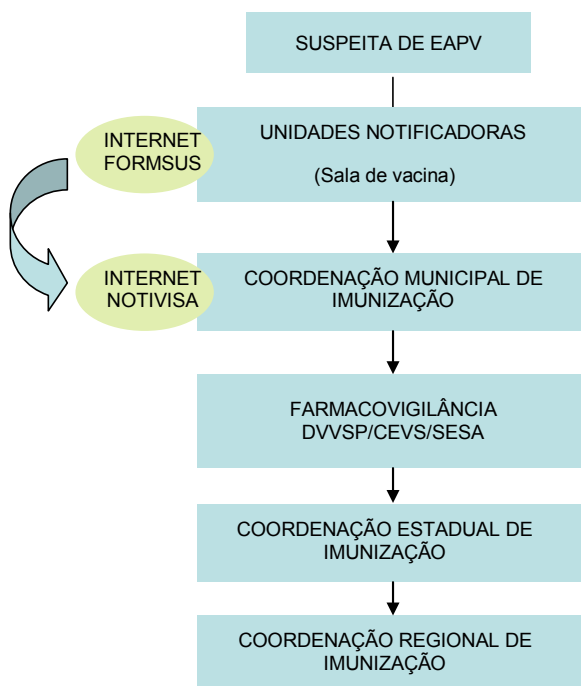
- Todos os eventos adversos leves, moderados, graves e/ou inusitados devem ser notificados imediatamente ao nível hierárquico superior, com a finalidade de alertar a vigilância e obter orientações quanto à investigação se necessário.
- Fluxo imediato dentro das primeiras 24 horas por meio de e-mail: apv.sesapr@gmail.com e farmacovigilancia@sesa.pr.gov.br.
- O tempo máximo para se iniciar uma investigação de campo em tempo oportuno é de 48 horas após a notificação.

Na sequência são apresentados os fluxos para notificações dos eventos adversos e queixas técnicas nos sistemas informatizados.

Cenário 1: Vacinado relatando o EAPV no Serviço Público de Saúde que realizou a vacinação. Registrar no NOTIVISA. O link de acesso ao FormSus é:
<http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=27636>.

O registro no NOTIVISA será realizado pelos Coordenadores Municipais de Imunização cadastrados no NOTIVISA.

NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO - SISTEMA NOTIVISA



DVVSP – DIVISÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE PRODUTOS

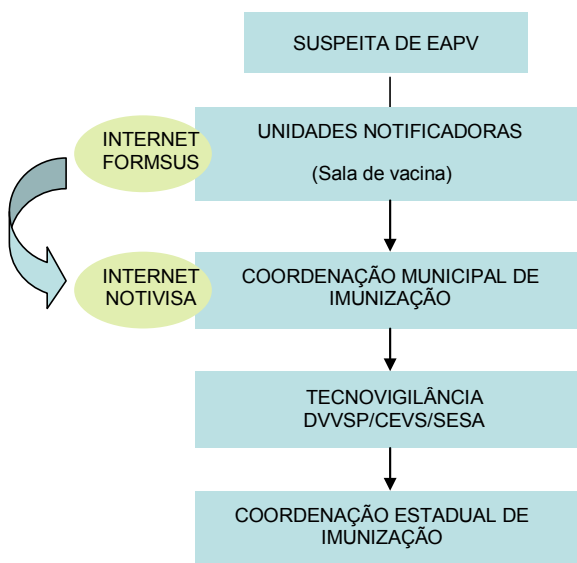
CEVS – CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

SESA – SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ

Cenário 2: Profissional vacinador relatando Queixa Técnica decorrente de desvios da qualidade (DQ) em seringa e agulha utilizada na vacinação. O link de acesso ao FormSus é: <http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=27640>.

O registro no NOTIVISA será realizado pelos Coordenadores Municipais de Imunização cadastrados no NOTIVISA.

NOTIFICAÇÃO DE QUEIXA TÉCNICA - SISTEMA NOTIVISA



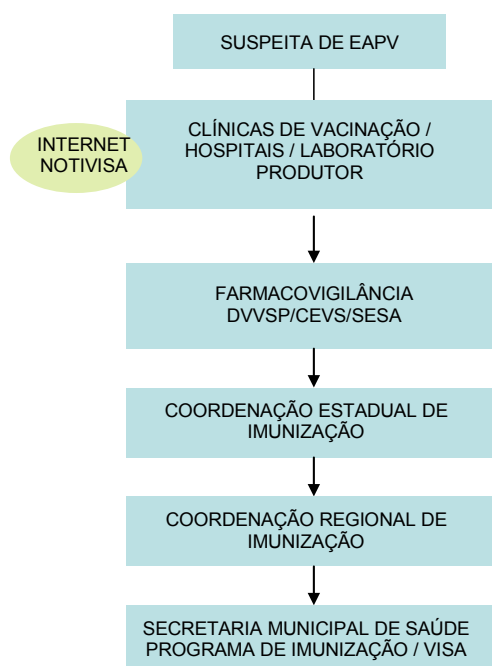
DVVSP – DIVISÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE PRODUTOS

CEVS – CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

SESA – SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ

Cenário 3: Vacinado relatando o EAPV na Clínica de Vacinação privada, ou em Hospital ou no SAC do Laboratório Produtor da vacina. O registro no NOTIVISA será realizado pelos profissionais responsáveis pela notificação dos eventos adversos desses estabelecimentos.

NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO – SISTEMA NOTIVISA



Obs.: Orientações sobre o cadastro e notificação no NOTIVISA entrar em contato pelo email: <farmacovigilancia@sesa.pr.gov.br>.

O acompanhamento/monitoramento dos vacinados será realizado com a concordância dos mesmos por meio de busca ativa e pesquisa por telefone no próprio cadastramento do vacinado. A Coordenação Municipal de Imunização acompanhará 6 pacientes por dia de vacinação, durante um período de 10 dias.

As atribuições dos diferentes níveis do Sistema de Saúde relativos à identificação, investigação, notificação e análise dos EAPV estão descritos no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (BRASIL, 2014, p.25).

Esclarecimento de Dúvidas: Em caso de dúvidas, é recomendado entrar em contato com o Serviço de Informação sobre Vacinação (SIV) no telefone 0800 14 84 80 ou siv.brasil@sanofipasteur.com, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

Contatos da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná

Referente à Vacinação e Eventos Adversos Pós-Vacinação

Cleide Aparecida de Oliveira
cleide-oliveira@sesa.pr.gov.br

Júlia Valéria Ferreira Cordellini
julia.cordellini@sesa.pr.gov.br

João Luis Gallego Crivellaro
joao.crivellaro@sesa.pr.gov.br

Aureni de Souza Desplanches
aureni.desplanches@sesa.pr.gov.br

Suzana Elisa Viecili Togame
suzanatogame@sesa.pr.gov.br

Wilsa Regina Amaral Zenere
wilsazenere@sesa.pr.gov.br

Referente à Vigilância Epidemiológica da Dengue

Ivana Lucia Belmonte
ivanabelmonte@sesa.pr.gov.br

Enéas Cordeiro de Souza Filho
eneasfilho@sesa.pr.gov.br

Alceu Bisetto Junior
abisetto@sesa.pr.gov.br

Silmara Aparecida Ferreira de Carvalho
silmara.carvalho@sesa.pr.gov.br

Referente ao Notivisa (Sistema de Notificação da Vigilância Sanitária)

Paulo Costa Santana
paulosantana@sesa.pr.gov.br

Érika Feller
erika.feller@sesa.pr.gov.br

Vera Cristina Zanetti
verazanetti@sesa.pr.gov.br ou
farmacovigilancia@sesa.pr.gov.br

Referente ao Sistema de Pré-Cadastro e Cadastro da Vacina da Dengue

Manoel Pires de Paiva
paiva@sesa.pr.gov.br

Mauricio Todeschi
mauricio.todeschi@sesa.pr.gov.br

Referente à Demanda de Imprensa

Assessoria de Comunicação SESA/PR – Secretaria de Estado da Saúde do Paraná
acs@sesa.pr.gov.br

Quitéria Otilia Neves
quiteria.neves@sesa.pr.gov.br

Kássio pereira
kassio.pereira@sesa.pr.gov.br

Pedro Almeida Neto
pedro.neto@sesa.pr.gov.br

Sugestões, Dúvidas e Colaborações

vacinadengue@saude.pr.gov.br

Perguntas e Respostas

www.saude.pr.gov.br
www.dengue.pr.gov.br

Referências

ANDRE, F. E. et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bulletin of the World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/86/2/07-040089/en/>>. Acesso em: ago. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. Brasil Unidos Contra a Dengue. Relatório Financeiro de 2008. Brasília, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3. ed. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Manual de normas e procedimentos para vacinação. 1. ed. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, v. 47, n. 3. Brasília, 2016.

DENGVAXIA. Responsável técnico Silvia Regina Brollo. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2016. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21821872016&pIdAnexo=3813891>. Acesso em: 09 ago. 2016.

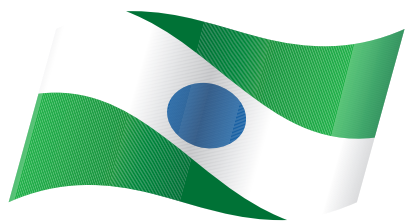
MARTELLI, C. M. T. et al. Economic impact of dengue: multicenter study across four brazilian regions. Plos Neglected Tropical Diseases. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004042>>. Acesso em: ago. 2016.

MOREIRA, A. OMS estima que dengue pode infectar 390 milhões por ano no mundo. Valor Econômico. Disponível em: <<http://www.valor.com.br/brasil/3505186/oms-estima-que-dengue-pode-infectar-390-milhoes-por-ano-no-mundo>> Acesso em: ago 2016.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Sala de Situação. Boletim Epidemiológico de Dengue, Curitiba, n. 33. 2016.

VILLAR, L. et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. The new england journal of medicine. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1411037>>. Acesso em: ago 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue and severe dengue. Media centre. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>. Acesso em: ago. 2016.



PARANÁ

SECRETARIA DA SAÚDE