

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

**REAÇÕES DE ESTRESSE À VACINAÇÃO CONTRA O HPV: DETECÇÃO DE
CLUSTER ESPAÇO-TEMPORAL ENTRE 2014 E 2024 NO BRASIL**

THAYNA KAROLINE SOUSA SILVA

BRASÍLIA – DF

2025

THAYNA KAROLINE SOUSA SILVA

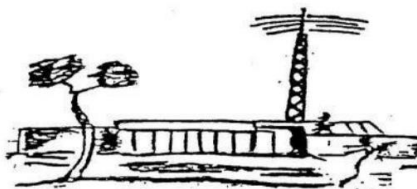
**REAÇÕES DE ESTRESSE À VACINAÇÃO CONTRA O HPV: DETECÇÃO DE
CLUSTER ESPAÇO-TEMPORAL ENTRE 2014 E 2024 NO BRASIL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Prof. Dra. Tainá Raiol de Alencar

Co Orientador: Prof. Dr. Jadher Percio



BRASÍLIA – DF

2025

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

SS586r Silva, Thayna
REAÇÕES DE ESTRESSE À VACINAÇÃO CONTRA O HPV: DETECÇÃO
DE CLUSTER ESPAÇO-TEMPORAL ENTRE 2014 E 2024 NO BRASIL /
Thayna Silva; orientador Tainá Raiol; co-orientador Jadher
Percio. Brasília, 2025.
124 p.

Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) Universidade
de Brasília, 2025.

1. Papilomavírus Humanos. 2. Vacinas contra
Papilomavírus. 3. Eventos Supostamente Atribuíveis à
Vacinação. 4. Farmacovigilância . 5. Análise
Espaço-Temporal. I. Raiol, Tainá, orient. II. Percio,
Jadher, co-orient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Professora Doutora Tainá Raiol de Alencar (Presidente)

Universidade de Brasília (UNB)

Coorientador: Doutor Jadher Percio

Ministério da Saúde

Membro externo: Doutor Éder Gatti

Ministério da Saúde

Membro externo: Doutora Ana Catarina de Melo Araujo

Ministério da Saúde

Membro do PPGMT: Professor Doutor Rodolfo Rego Deusdara Rodrigues

Universidade de Brasília (UNB)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família, pelo amor incondicional, pelo apoio constante e pela paciência nos momentos mais difíceis dessa jornada. Vocês foram meu alicerce.

Aos meus professores e coorientadores, minha profunda gratidão pela dedicação, orientação generosa e pelos aprendizados. Cada contribuição foi essencial para a construção deste trabalho.

Aos amigos que estiveram ao meu lado, mesmo nos períodos de silêncio e ausência, obrigada por compreenderem, incentivarem e celebrarem comigo cada pequena conquista.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Tipos de reações de estresse à vacinação (REV).....	26
Quadro 2. Sinais e sintomas de reação de estresse agudo.	38
Quadro 3. Sinais e sintomas de reação vasovagal	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) e dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por Estado, Brasil, 2014–2024.	55
Tabela 2. Distribuição percentual de casos notificados de reações de estresse à vacinação contra o HPV em adolescentes de 9 a 14 anos, por tipo de reação ou evento adverso, Brasil, 2014–2024.	56
Tabela 3. Distribuição percentual de casos notificados de reações de estresse à vacinação contra o HPV em adolescentes de 9 a 14 anos, segundo gravidade e evolução clínica, Brasil, 2014–2024	57
Tabela 4. Distribuição percentual dos controles notificados para ESAVI pela vacina HPV, sem sintomas de reações de estresse, em adolescentes de 9 a 14 anos, por reações ou eventos adversos, Brasil, 2014–2024.	58
Tabela 5. Cluster espaço-temporal de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Bernoulli, Brasil, 2014 a 2024.	60
Tabela 6. Cluster espaço-temporal de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 a 2024	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Análise de Aglomerados de ESAVI	32
Figura 2. Distribuição dos Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, segundo o número de doses aplicadas e taxa de notificação por 100.000 mil doses, Brasil, 2014–2024.	47
Figura 3. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por mês e município, Brasil, 2014–2024.	48
Figura 4. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por dia e município, Brasil, 2014–2024	49
Figura 5. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) e dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por sexo, Brasil, 2014–2024.....	50
Figura 6. Distribuição dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por número de doses aplicadas, Brasil, 2014–2024.....	51
Figura 7. Distribuição dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por número de doses aplicadas, Brasil, 2014–2024.	52
Figura 8. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por sexo e ano, Brasil, 2014–2024.....	52
Figura 9. Distribuição percentual dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por sexo e ano, Brasil, 2014–2024..	53
Figura 10. Distribuição do perfil etário dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) e dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por sexo, Brasil, 2014–2024.....	54
Figura 12. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) e dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por Estado, Brasil, 2014–2024.	55

Figura 12. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.	62
Figura 13. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.	63
Figura 14. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, não estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.	64
Figura 15. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, não estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.	65
Figura 16. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, não estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.	66
Figura 17. Cluster espaço-temporal significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p < 0,05$)	70
Figura 18. Cluster espaço-temporal significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p < 0,05$)	71
Figura 19. Cluster espaço-temporal significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p < 0,05$)	72
Figura 20. Cluster espaço-temporal não significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p > 0,05$).	73
Figura 21. Cluster espaço-temporal não significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2015 ($p > 0,05$).	74
Figura 22. Cluster espaço-temporal não significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2016 ($p > 0,05$).	75
Figura 23. Cluster espaço-temporal não significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2017 ($p > 0,05$).	76

LISTA DE ABREVIATÓES

AEFI – *Adverse Event Following Immunization*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CID – Classificação Internacional de Doenças

CEFAVI – Comitês Estaduais de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos

CIFAVI – Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos

EAPV – Evento Adverso Pós-Vacinação

ESAVI – Evento Supostamente Atribuível à Vacinação ou Imunização

e-SUS Notifica – Sistema de Notificação do Ministério da Saúde

GBD – *Global Burden of Disease*

HPV – Papilomavírus Humano

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PNI – Programa Nacional de Imunizações

REV – Reações de Estresse à Vacinação

SI-PNI – Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações

ÍNDICE

1	Referencial Teórico	18
1.1	Histórico da vacinação contra o Papilomavirus Humano	19
1.2	Eventos adversos supostamente atribuíveis à vacinação	22
1.3	Reações de Estresse a Vacinação (REV).....	26
1.4	Aglomerados de Reações de Estresse à Vacinação	30
2	Justificativa	34
3	Objetivo Geral	36
3.1	Objetivos Específicos.....	36
4	Métodos	37
4.1	Delineamento da pesquisa.....	37
4.2	Local e população	37
4.3	Definições	38
4.3.1	Variáveis utilizadas.....	38
4.3.2	Caso suspeito de REV	38
4.3.3	Controles	40
4.4	Fonte e coleta de dados.....	40
4.5	Sistemas de Informação	41
4.6	Modelos Estatísticos	42
4.6.1	Modelo de Bernoulli.....	43
4.6.2	Modelo Poisson.....	43
4.7	Análise dos dados.....	44
4.8	Aspectos éticos	44
5	Resultados	46
5.1	Notificações de ESAVI nos bancos SIPNI e e-SUS	46
5.2	Caracterização dos casos de Reações de Estresse à Vacinação e controles selecionados.....	47
5.3	Distribuição espaço-temporal e análise estatística dos casos de Reações de Estresse à Vacinação	58

5.3.1	Método Bernoulli.....	58
5.3.2	Método Poisson.....	66
6	Discussão	77
7	Conclusão	85
8	Referências.....	87

ÓRGÃOS FINANCIADORES

A presente dissertação foi desenvolvida sem apoio financeiro de instituições de fomento à pesquisa.

RESUMO

Introdução: As Reações de estresse à vacinação (REV) consistem em manifestações físicas desencadeadas por fatores emocionais, como ansiedade, medo ou tensão que surgem diante da vacinação não por causa do imunizante em si. Esses eventos não possuem uma causa fisiológica identificável. Embora geralmente benignas, essas reações podem impactar negativamente a confiança da população nas vacinas e gerar hesitação vacinal, prejudicando as metas de cobertura. Este estudo teve como objetivo identificar aglomerados espaço-temporais de REV registradas após a introdução da vacina contra o HPV, no período de 2014 a 2024, a fim de subsidiar a tomada de decisões estratégicas no âmbito da vigilância em saúde no Brasil.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, com abordagem quantitativa, baseado em dados secundários de sistemas oficiais de vigilância (SI-PNI e e-SUS Notifica). Foram incluídos casos de REV em adolescentes de 9 a 14 anos vacinados com a vacina contra o HPV, bem como um grupo controle composto por outros Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) sem sintomas compatíveis com REV. Utilizou-se o software SaTScan™ para aplicar os modelos espaço-temporais de Poisson e de Bernoulli, com simulação de Monte Carlo e nível de significância de $p \leq 0,05$, objetivando detectar clusters.

Resultados: No período analisado, mais de 108 milhões de doses da vacina contra o HPV foram administradas em adolescentes de 9 a 14 anos no Brasil, resultando em 3.503 notificações de ESAVI, das quais 123 (0,11 por 100 mil doses) foram classificadas como REV. A maioria dos casos ocorreu em meninas (78,9%), concentrando-se nos primeiros anos após a introdução do imunizante, especialmente em 2014. A análise espaço-temporal realizada pelo modelo retrospectivo de Bernoulli no SaTScan™ identificou cinco aglomerados de REV, dos quais dois apresentaram significância estatística, com duração de 2 a 38 meses e ampla abrangência territorial; o cluster com maior risco relativo (RR: 8,56) localizou-se nas regiões Sudeste e Sul entre 01/05/2015 a 30/04/2017. Já a aplicação do modelo de Poisson identificou sete clusters, sendo três estatisticamente significativos, com duração entre 30 e 119 dias e destacando-se grandes agrupamentos nos anos de 2014 e 2015.

Conclusão: Até onde se sabe, este é o primeiro estudo a aplicar o SaTScan para detecção de aglomerados espaço-temporais de REV utilizando simultaneamente os modelos de Poisson e Bernoulli. As REV ocorreram majoritariamente em meninas, com pico nos primeiros anos da introdução da vacina, e apresentaram manifestações leves, com evolução favorável. Esse padrão, compatível com a literatura internacional, reflete o impacto de fatores psicossociais no início das campanhas. A ampla divulgação do aglomerado de casos identificados nos primeiros anos de vacinação pelas mídias, aliada à demora na resposta das autoridades de saúde a esses eventos, pode ter contribuído negativamente para o fortalecimento do sentimento de insegurança da população em relação à vacina contra o HPV no Brasil. Esse contexto sugere a possibilidade de uma transmissão psicogênica dos sintomas, fenômeno já descrito, especialmente em populações mais jovens. A identificação de aglomerados espaço-temporais de REV permitiu detectar padrões de ocorrência no tempo e no território, contribuindo para o aprimoramento da resposta da vigilância. Esses achados reforçam o potencial da análise como ferramenta estratégica para decisões oportunas em saúde pública.

Palavras-chave: Papilomavírus Humanos, Vacinas contra Papilomavírus, Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação, Farmacovigilância, Análise Espaço-Temporal, aglomerados

ABSTRACT

Introduction: Immunization stress-related responses (ISRR) are physical manifestations triggered by emotional factors such as anxiety, fear, or tension occurring in the context of vaccination, not due to the vaccine itself. These events lack an identifiable physiological cause. Although generally benign, ISRR can negatively impact public confidence in vaccines and contribute to vaccine hesitancy, compromising coverage goals. This study aimed to identify spatiotemporal clusters of ISRR following the introduction of the HPV vaccine in Brazil, from 2014 to 2024, in order to support strategic decision-making in health surveillance.

Methods: This is a retrospective observational study with a quantitative approach, based on secondary data from official surveillance systems (SI-PNI and e-SUS Notifica). Cases of ISRR were included for adolescents aged 9 to 14 years vaccinated with the HPV vaccine, as well as a control group composed of other Adverse Events Following Immunization (AEFI) without symptoms compatible with ISRR. SaTScan™ software was used to apply spatiotemporal Poisson and Bernoulli models, with Monte Carlo simulation and a significance level of $p \leq 0.05$, to detect clusters.

Results: During the study period, over 108 million doses of the HPV vaccine were administered to adolescents aged 9 to 14 in Brazil, resulting in 3,503 AEFI reports, of which 123 (0.11 per 100,000 doses) were classified as ISRR. Most cases occurred in girls (78.9%), primarily during the early years of vaccine introduction, particularly in 2014. The spatiotemporal analysis using the retrospective Bernoulli model in SaTScan™ identified five ISRR clusters, two of which were statistically significant, lasting between 2 and 38 months and covering broad geographic areas. The cluster with the highest relative risk (RR: 8.56) was located in the Southeast and South regions between 05/01/2015 and 04/30/2017. The Poisson model identified seven clusters, three of which were statistically significant, lasting between 30 and 119 days, with large aggregations in 2014 and 2015.

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study to apply SaTScan to detect spatiotemporal clusters of ISRR using both Poisson and

Bernoulli models simultaneously. ISRR occurred mainly in girls, peaked during the early years of vaccine introduction, and presented mild symptoms with favorable outcomes. This pattern, consistent with international literature, reflects the influence of psychosocial factors at the onset of vaccination campaigns. The extensive media coverage of clustered cases identified during the initial vaccination phase, combined with delays in health authority responses, may have contributed to heightened public insecurity regarding the HPV vaccine in Brazil. This context suggests the possibility of psychogenic transmission of symptoms, a phenomenon previously described, especially among younger populations. The identification of ISRR spatiotemporal clusters enabled the detection of occurrence patterns across time and geography, supporting improvements in surveillance response. These findings reinforce the value of this analysis as a strategic tool for timely public health decision-making.

Keywords: Human Papillomavirus, Papillomavirus Vaccines, Adverse Events Following Immunization, Pharmacovigilance, Spatio-Temporal Analysis, clusters

1 REFERENCIAL TEÓRICO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus que engloba diferentes tipos e espécies, a sua transmissão ocorre através do contato direto com a pele e mucosas. O patógeno é conhecido como uma das infecções sexualmente transmissíveis (IST) mais comuns, acometendo tanto homens quanto mulheres durante as relações sexuais iniciais. A maior parte das infecções pelo vírus é resolvida espontaneamente, porém, alguns fatores como doenças que prejudicam o sistema imunológico, estão associados à persistência da infecção (1).

Atualmente, mais de 200 tipos de HPV já foram catalogados, sendo classificados em dois grupos principais: os de baixo risco, como os tipos 6 e 11, que estão associados a verrugas anogenitais, e os de alto risco, como os tipos 16 e 18, que são os principais responsáveis por lesões pré-cancerosas e pelo câncer do colo do útero (CCU). Estima-se que, mundialmente, cerca de 604 mil mulheres foram diagnosticadas com câncer do colo do útero e aproximadamente 342 mil morreram em decorrência da doença, que configura entre as principais causas de morte por câncer entre mulheres, especialmente em países de baixa e média renda. Esses dados reforçam a magnitude, gravidade e o impacto do CCU na saúde pública global (2).

Além do câncer de colo de útero, a infecção por HPV pode ocasionar outros tipos de cânceres como, por exemplo, o de vagina, vulva, pênis, anus e orofaringe. Outras manifestações clínicas, que impactam diretamente na vida sexual por serem altamente infecciosas, são desencadeadas pelos genótipos 6 e 11, entre elas estão as verrugas genitais e papilomatose respiratória (3).

Considerando o cenário global, em 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs a Eliminação do Câncer de Colo de Útero até o ano de 2030. O objetivo da estratégia é atingir uma incidência de 4/100.000 mulheres afetadas, garantindo que 90% das adolescentes até 15 anos sejam vacinadas, 70% das mulheres tenham exames de alta performance na faixa etária de 35 a 45 anos e que 90% das mulheres com doenças pré invasoras e invasoras sejam tratadas. Para atender a essa proposta, os países precisam se organizar para

garantir que essas medidas sejam ofertadas da melhor forma possível, levando em conta todo o contexto local e de estrutura dos serviços de saúde (4,5).

No Brasil, o cenário é igualmente preocupante. Em 2020, a incidência de CCU ajustada por idade estimadas (0-74 anos) foi de 12,0 por 100.000 mulheres, com um total de 15.672 casos novos no ano (6). Esses dados ganham relevância ao considerar que o câncer do colo do útero é evitável por meio da adoção de métodos eficazes de rastreamento e tratamento, capazes de detectar e prevenir lesões precursoras (7).

No Brasil, existem estratégias importantes para prevenir o câncer de colo de útero, uma delas é a realização do diagnóstico precoce, através do exame Papanicolau (exame ginecológico preventivo utilizado para identificar lesões precursoras desse tipo de câncer). A outra é a vacinação, que possui o público específico de crianças e adolescentes, esta previne contra os tipos de HPV: 6, 11, 16 e 18, ambas estratégias estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (8).

1.1 Histórico da vacinação contra o Papilomavirus Humano

Em 2006, a agência reguladora norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou o uso da vacina quadrivalente recombinante contra o papilomavírus humano (HPV), comercializada como Gardasil® e desenvolvida pela Merck & Co. (9). Desde então, a vacinação contra o HPV tem demonstrado elevada eficácia, com estudos apontando redução expressiva na prevalência dos tipos virais contemplados na vacina entre mulheres imunizadas em diferentes países. Esses resultados confirmam o êxito dos programas de imunização em atingir seu principal objetivo: prevenir a infecção pelo HPV e, consequentemente, suas complicações (10–13).

Além da eficácia, a segurança do imunizante tem sido amplamente investigada. Após mais de uma década de utilização, as vacinas contra o HPV apresentam um perfil de segurança consolidado, com impactos positivos na

redução das doenças associadas ao vírus. Espera-se que países que introduziram precocemente a vacinação observem, nos próximos anos, quedas significativas nas taxas de câncer cervical em mulheres jovens. Apesar dos avanços, a cobertura vacinal global permanece insuficiente em muitos contextos, representando um desafio contínuo para a saúde pública (10).

No Brasil, a vacina quadrivalente foi incorporada ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014, com oferta gratuita à população-alvo. A implementação seguiu estratégia escalonada: inicialmente, para meninas de 11 a 13 anos; em 2015, a faixa etária foi ampliada para 9 a 13 anos; e, em 2017, passou a incluir também meninas de 14 anos, consolidando o público-alvo feminino entre 9 e 14 anos (14). Nesse mesmo ano, a vacinação foi estendida aos meninos, começando pelos de 12 e 13 anos. A ampliação prosseguiu gradualmente: em 2018, para meninos de 11 e 12 anos; em 2019, para 10 e 11 anos; e, em 2022, para meninos a partir dos 9 anos, consolidando o público-alvo masculino entre 9 e 14 anos, com o mesmo esquema de duas doses aplicadas em intervalo de seis meses (15, 16).

A expansão da cobertura vacinal e o aumento no número de doses aplicadas reforçam a importância de monitorar o perfil de segurança da vacina, bem estabelecido e descrito em bula. Entre os eventos adversos sistêmicos mais frequentemente relatados estão cefaleia, febre, náuseas, vômitos e episódios de síncope, que, em alguns casos, podem ser acompanhados de tremores ou rigidez muscular. As reações locais mais comuns incluem dor, inchaço, prurido, hematomas e eritema no local da aplicação. Embora raros, eventos adversos graves podem ocorrer, sobretudo em campanhas de vacinação em larga escala (17,18).

Estudos clínicos e observacionais reforçam o perfil favorável de segurança da vacina quadrivalente contra o HPV (qHPV). Ensaio clínicos multicêntricos de fase III como os FUTURE I e II, conduzidos entre mulheres de 16 a 26 anos da América do Norte, América Latina, Europa e Ásia-Pacífico, não identificaram diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos graves entre vacinados e não vacinados, apresentando intervalos de confiança estreitos que conferem robustez aos achados. Estudos de coorte em grandes populações também corroboram esses resultados, confirmando a baixa frequência de

reações graves, embora ressaltem limitações relacionadas ao tempo de diagnóstico de determinadas condições (19).

Os dados de farmacovigilância em contextos reais complementam as evidências clínicas. Phillips et al., ao analisar 11 anos de monitoramento pós-comercialização na Austrália, verificaram que mais de 9 milhões de doses da qHPV foram administradas, sendo 92,2% dos eventos adversos registrados não graves. Os eventos de interesse especial foram raros e não apresentaram padrões incomuns que sugerissem relação causal com a vacina, reforçando sua segurança em larga escala (20).

De forma semelhante, a análise de mais de 55 mil notificações registradas no *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)* — sistema norte-americano de notificação de eventos adversos pós-vacinação, criado em 1990 e coadministrado pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* e pela *Food and Drug Administration (FDA)* — referente ao período de 2007 a 2017, revelou que os eventos adversos mais frequentes foram leves, incluindo tontura, síncope, cefaleia, náusea e fadiga, todos já previamente descritos na bula do imunizante. Os autores destacaram que o balanço risco-benefício da vacina é amplamente positivo, sobretudo diante do elevado número de casos de câncer prevenidos frente à baixa incidência de eventos adversos graves (21).

Embora o perfil de segurança da vacina seja amplamente favorável, determinados contextos de aplicação, como as campanhas escolares — reconhecidas como estratégia eficaz para ampliar o acesso — podem favorecer o surgimento de manifestações psicogênicas relacionadas a fatores emocionais, e não à composição do imunizante. Nesses ambientes coletivos, os adolescentes vivenciam o processo em grupo, e o comportamento coletivo exerce forte influência. Assim, ao presenciarem reações de colegas, como ansiedade, tontura, choro ou desmaios, outros adolescentes podem apresentar sintomas semelhantes, não em decorrência da vacina, mas em resposta ao ambiente social e emocional compartilhado. Dessa forma, a vacinação em ambientes escolares está associada a maior frequência de relatos de Reação de Estresse à Vacinação (REV). Em Rio Branco, Brasil, Marchetti et al. escreveram episódios de crises conversivas após a vacinação contra o HPV; entretanto, não foram encontradas evidências de associação com os componentes da vacina,

sendo os casos atribuídos à resposta emocional desencadeada pelo procedimento (22).

Dentre essas manifestações, a síncope destaca-se como evento frequentemente relatado, especialmente em adolescentes. Um estudo caso-controle baseado em dados secundários, realizado nos Estados Unidos, com mais de 55 mil notificações de eventos adversos identificou aumento significativo de sua ocorrência após a aplicação da qHPV, com razão de chances de 5,34. Trata-se de um evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI), que, na maioria dos casos, ocorre no próprio dia da aplicação. Apesar de não esclarecer os mecanismos fisiológicos envolvidos, o estudo apontou que 1,55% desses episódios representaram risco à vida e 2,61% resultaram em incapacidades permanentes (23).

1.2 Eventos adversos supostamente atribuíveis à vacinação

Os eventos adversos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI), conhecidos internacionalmente como *Adverse Events Following Immunization* (AEFI), correspondem a qualquer ocorrência médica indesejada que se manifesta após a administração de uma vacina, sem que isso implique, necessariamente, uma relação causal comprovada com o imunizante (24). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), esses eventos podem incluir sinais clínicos inesperados, alterações laboratoriais, sintomas ou doenças subsequentes à vacinação, não significando, obrigatoriamente, que tenham sido provocados diretamente por ela (25).

A classificação dos ESAVI baseia-se na origem e no grau de relação causal com a vacinação. As categorias A abrangem eventos vinculados ao imunizante ou ao processo de imunização: A1 refere-se a reações decorrentes das propriedades inerentes da vacina ou de seus componentes; A2 engloba eventos provocados por falhas na qualidade do imunobiológico, diluentes ou materiais utilizados na aplicação, como seringas e agulhas; A3 está associada a erros de imunização decorrentes de práticas inadequadas de armazenamento,

prescrição ou administração; e A4 corresponde a reações relacionadas à ansiedade ou ao estresse ligados ao ato vacinal, que podem ocorrer imediatamente antes, durante ou logo após a aplicação. As demais categorias englobam situações em que a causalidade é incerta, ausente ou indeterminada: B (relação temporal compatível, porém sem evidências suficientes para comprovar causalidade B1; ou com dados conflitantes B2), C (eventos coincidentes decorrentes de condições pré-existentes ou de fatores não relacionados à vacina). Por fim, a categoria D é aplicada quando não há informações adequadas para uma classificação conclusiva (26,27).

No Brasil, o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de ESAVI é composto por uma rede integrada de instituições em diferentes esferas do poder público. O processo se inicia com a notificação, feita por profissionais ou serviços de saúde denominados fontes notificadoras, que deve indicar se o evento é grave ou não. A partir dessa etapa, desencadeiam-se ações coordenadas de investigação epidemiológica e avaliação de causalidade, conduzidas pelas autoridades sanitárias municipais e estaduais (27).

No nível federal, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fiocruz (INCQS/Fiocruz) exercem funções complementares, contemplando vigilância epidemiológica, sanitária e controle de qualidade. O Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CIFAVI) integra essas ações, reunindo representantes institucionais e especialistas para discutir casos graves, raros ou inesperados. Até 2022, o registro era realizado no Sistema de Informação do PNI (SI-PNI); desde 2021, passou a ser realizado no e-SUS Notifica, permitindo monitoramento em tempo real em todo o território nacional (27).

A vigilância epidemiológica busca identificar, investigar e analisar os ESAVI, permitindo respostas rápidas a potenciais riscos vacinais, enquanto a vigilância sanitária acompanha o ciclo de vida dos imunobiológicos, monitorando qualidade e conformidade com boas práticas de farmacovigilância. O INCQS, por sua vez, realiza análises físico-químicas, microbiológicas e de imunogenicidade, além de verificar rotulagem e embalagem, assegurando a qualidade dos imunizantes (27,28).

O CIFA VI, regulamentado pela Portaria GM/MS n.º 6.931/2025, atua como instância consultiva do PNI e da Anvisa, oferecendo suporte técnico e científico, especialmente no monitoramento de ESAVI (28,29). Os Comitês Estaduais de Farmacovigilância (CEFAVI) desempenham papel estratégico na avaliação de causalidade de eventos graves e podem articular-se com o CIFA VI por meio de reuniões conjuntas, fortalecendo as estratégias de segurança vacinal (29,30).

Os sistemas de vigilância são estruturados para identificar eventos adversos raros, inesperados ou graves, bem como aglomerados temporais e espaciais e surtos. O fortalecimento da notificação e do uso qualificado das informações amplia a capacidade de resposta e favorece ações de mitigação e comunicação adequada à população (32).

A vigilância de ESAVI foi instituída no âmbito do PNI em 1992, sendo o registro inicialmente conduzido pelo SI-PNI. Em 2005, a notificação tornou-se obrigatória em todo o país (28). integrando-se ao Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV). Com a pandemia de COVID-19, passou-se a utilizar também o e-SUS Notifica, que adota a terminologia padronizada MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) (33–35).

Persistem, contudo, desafios como subnotificação e baixa sensibilidade para detecção de eventos (36). A superação dessas barreiras requer capacitação contínua, melhorias tecnológicas e engajamento comunitário. Experiências internacionais, como a de Gana, indicam que o medo de retaliação ainda pode inibir notificações, sendo recomendado o reforço de treinamentos e supervisão em campo (36, 37).

Normativamente, a Portaria GM/MS nº 33/2005 incluiu os ESAVI na Lista Nacional de Notificação Compulsória. Em 2017, a Portaria de Consolidação nº 4 reuniu as diretrizes dos sistemas de vigilância, atualizando-as automaticamente a cada nova portaria publicada (39–41). Eventos graves devem ser notificados imediatamente, preferencialmente em até 24 horas, e investigados no prazo máximo de 48 horas, seguindo definições de caso da OMS e do Manual de Vigilância de ESAVI (27,42).

A esfera federal, em articulação com os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES), fornece suporte técnico aos estados, desenvolve protocolos, identifica eventos de relevância especial, supervisiona ações e promove capacitações. Casos complexos são discutidos com o CIFI e outros grupos técnicos (27).

Além do e-SUS Notifica, o Vigimed, gerenciado pela Anvisa, recebe notificações de eventos adversos a medicamentos, incluindo vacinas, encaminhando-as ao sistema global Vigiflow do Centro de Monitoramento de Uppsala (UMC/OMS) (43,44).

Diante desse cenário, PNI adota, as definições padronizadas elaboradas pelos grupos consultivos internacionais Brighton Collaboration e GAIA, reconhecidos pela OMS como referências em segurança vacinal. No entanto, nem todos os ESAs dispõem de definições formais estabelecidas por esses grupos. Nesses casos, é necessário recorrer a outras fontes confiáveis, como literatura científica, diretrizes clínicas e protocolos médicos. O Manual de Vigilância de ESA contempla essa lacuna ao incluir um capítulo específico com orientações sobre as definições de caso, servindo como guia complementar para apoiar a padronização e a condução adequada das investigações (27).

No cenário global, a OMS incentiva sistemas unificados de notificação para ampliar a qualidade e a comparabilidade dos dados. Contudo, persistem desafios em regiões com infraestrutura limitada e baixa cultura de segurança vacinal (45,46). Como parâmetro, recomenda-se a notificação mínima de 10 ESA no primeiro ano de vida para cada 100 mil nascidos vivos. No Brasil, a meta é de 10 notificações por 100 mil doses administradas, indicador que revela desigualdades regionais na capacidade de detecção (27,47,48).

Nesse processo, a comunicação exerce um papel fundamental ao assegurar que as informações sobre riscos sejam transmitidas de forma clara, acessível e transparente à população (49). A confiança nas vacinas está diretamente relacionada à qualidade da informação divulgada e à agilidade na resposta aos eventos adversos notificados. Uma comunicação eficaz contribui tanto para a identificação precoce de reações, permitindo a adoção de medidas

corretivas e preventivas, quanto para o enfrentamento da hesitação vacinal, fortalecendo a credibilidade das ações de imunização (27).

Além da comunicação, a normatização e a prevenção constituem pilares interdependentes para a efetividade das campanhas e vacinais. Quando integradas de forma articulada, essas esferas promovem um ambiente seguro para a vacinação e ampliam a confiança social no programa. Essa sinergia favorece respostas ágeis aos desafios da farmacovigilância, contribuindo para a continuidade e robustez das estratégias de imunização ao longo do tempo (27).

1.3 Reações de Estresse a Vacinação (REV)

As reações de estresse relacionadas à vacinação, anteriormente classificada como um Evento Adverso Pós-Vacinação (EAPV) associado à ansiedade, consistem em manifestações físicas desencadeadas por fatores emocionais, como ansiedade, medo ou tensão diante da imunização que surgem não por causa do imunizante em si, conforme ilustrado no Quadro 1. Esses eventos não possuem uma causa fisiológica identificável e são mais frequentes entre adolescentes, especialmente em campanhas de vacinação em massa realizadas em ambientes escolares (50,51). Essa estratégia é especialmente importante para alcançar os adolescentes que, tradicionalmente, não buscam os serviços de saúde e, por isso, tem menos oportunidades para vacinação de rotina, além disso o impacto nas coberturas vacinais é algo relatado como algo positivo pela literatura (52,53).

Quadro 1. Tipos de Reações de Estresse à Vacinação (REV)

Critério	Reação de Estresse Aguda	Reação Vasovagal	Reação de Sintomas Neurológicos Dissociativos Pós-Vacinação
Início	Início rápido: até 5 minutos antes, durante ou após a vacinação. Pico	Início rápido: até 5 minutos antes, durante ou até 15 minutos após a	Início súbito, podendo ocorrer até 7 dias após a vacinação.

	rápido e resolução espontânea ou com manejo.	vacinação. Pode evoluir com síncope e resolução em menos de 1 minuto. Pode ocorrer ao levantar-se ou como progressão de reação de estresse aguda.	
Sintomas Emocionais	Pelo menos um: ansiedade, medo, desconforto.	Pelo menos um: ansiedade, medo, desconforto, nojo ou repulsa.	Podem estar presentes, mas não são critérios diagnósticos centrais.
Sintomas Físicos ou Somáticos	Pelo menos um: palidez, "frio na barriga", sudorese, calafrios, ondas de calor; palpitações, taquicardia, dor torácica; sensação de "falta de ar", sufocação, taquipneia (≥ 20 rpm).	Pelo menos um: palidez, sudorese, náusea, vômito, desconforto abdominal.	Manifestações motoras, sensitivas, de sentidos especiais ou cognitivas incompatíveis com doenças neurológicas orgânicas.
Sintomas Neurológicos / Associados	Parestesias, espasmos carpopodais, sinais de Trousseau e Chvostek, cefaleia, tontura, vertigem, desmaio.	Cefaleia, tontura, escurecimento visual, vertigem, desmaio. Em síncope: olhos abertos, queda traumática, ausência de resposta a estímulos, recuperação rápida (< 1 min), pode haver mioclonias.	Inconsistência, incongruência, melhora com distração, piora com sugestão, sinais neurológicos positivos.
Exames / Diagnóstico Diferencial	Exclusão de reação anafilática e crises epiléticas.	Exclusão de reação anafilática, crise epilética tônico-clônica, pseudossíncope e crise não epilética psicogênica.	Exames do SNC normais ou inconclusivos. Exclusão de outras condições neurológicas orgânicas como a Síndrome de Guillain-Barré.

Fonte: World Health Organization. Immunization stress-related responses - A manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization. 2019

O primeiro registro nacional de REV ocorreu em setembro de 2014, em Bertioga (SP), quando 11 adolescentes que haviam recebido a segunda dose da vacina contra o HPV apresentaram sintomas como dormência nas pernas, dor de cabeça, tontura e desmaios. Apesar da gravidade aparente, exames não identificaram causa orgânica para as manifestações (54–56).

Nos anos seguintes, o caso mais expressivo de aglomerados de REV ocorreu em Rio Branco, no Acre, onde, entre 2014 e 2019, foram notificados 72 casos suspeitos. Muitos adolescentes apresentaram sintomas persistentes, o que dificultou o diagnóstico e trouxe insegurança aos profissionais de saúde locais. Não houve evidências de que os sintomas como convulsões, perda de consciência, quedas e movimentos involuntários generalizados estevam associados aos componentes da vacina em si. Após uma detalhada investigação incluindo avaliação clínica e exames laboratoriais as manifestações foram classificadas como crises psicogênicas, respostas físicas desencadeadas por fatores emocionais, como o estresse ou a ansiedade relacionado ao momento da vacinação, e não decorrem de uma reação direta ao imunizante (22).

Os aglomerados de REV geralmente apresentam início súbito e acometem indivíduos de um mesmo grupo social, como estudantes da mesma escola, ocorrendo antes, durante ou logo após a vacinação. Os sintomas, inespecíficos, incluem tontura, náusea, fraqueza e síncope, e tendem a surgir imediatamente após a aplicação, sem evidências de causa infecciosa ou tóxica. Essas reações raramente acometem crianças pequenas, que não possuem percepção social de risco, reforçando sua natureza emocional. A rápida disseminação das informações, seja por contato interpessoal ou pela mídia, pode amplificar a ocorrência, ressaltando a importância de considerar o contexto e a dinâmica social na investigação (50,51).

O manejo das REV exige identificação precoce dos sinais clínicos e adoção de estratégias não farmacológicas. Manifestações como desmaios, respiração acelerada, tremores e crises psicogênicas não epiléticas resultam, em geral, de ansiedade ou medo de agulhas e não têm relação com o conteúdo da vacina (57). Entre as respostas mais comuns está a síncope vasovagal, caracterizada por tontura, sudorese, palidez e perda breve da consciência, associada à queda transitória do fluxo sanguíneo cerebral, mais prevalente em adolescentes e adultos jovens (51).

Dada a possibilidade de comprometimento da confiança nas vacinas, é essencial que profissionais de saúde reconheçam os sinais de estresse e esclareçam que tais sintomas não são provocados pela vacina. Explicações claras e acolhimento durante o atendimento reduzem o impacto emocional,

evitam a formação de aglomerados de REV e combatem rumores e desinformação (58,59). McMurtry (2020) reforça esse ponto ao destacar que explicações claras e um diálogo empático durante o atendimento ajudam a mitigar o medo e evitar a formação de agrupamentos de REV, os quais podem alimentar rumores e desinformação (51). Em consonância, Mahasing et al. (2022) demonstraram que orientações claras ao público reduziram significativamente os casos de REV durante campanhas de vacinação contra a COVID-19 na Tailândia, evidenciando o valor de ambientes organizados, protocolos bem definidos e comunicação eficaz na prevenção dessas respostas (60).

No contexto das campanhas de vacinação, especialmente em situações de crise sanitária como a pandemia de COVID-19, compreender os fatores psicossociais que influenciam a adesão vacinal foi fundamental (59). Taylor e Asmundson (2021) abordam as chamadas REV, destacando que reações como ansiedade, medo de agulhas e interpretações equivocadas de sintomas leves podem ser confundidas com eventos adversos reais, contribuindo para a hesitação vacinal. Os autores enfatizam que essas manifestações, embora não decorrentes do imunizante, podem impactar negativamente a confiança da população (59).

No entanto, apesar dos avanços na compreensão clínica e nas estratégias de mitigação das respostas relacionadas ao estresse da imunização, ainda persiste uma lacuna metodológica quanto à aplicação de abordagens espaço-temporais capazes de identificar possíveis agrupamentos desses eventos. Essa limitação é especialmente relevante no contexto de campanhas de vacinação contra o HPV, onde a ocorrência de REV tende a se concentrar em determinadas faixas etárias e ambientes coletivos.

1.4 Aglomerados de Reações de Estresse à Vacinação

Embora muitas respostas relacionadas ao estresse da imunização ocorram de forma isolada, é importante reconhecer que essas manifestações também podem se apresentar de maneira coletiva. As chamadas reações em clusters, ou por aglomerados, correspondem à ocorrência simultânea de múltiplas REV em um mesmo ponto de vacinação. Essas situações são frequentemente impulsionadas por mecanismos de contágio social ou observacional, nos quais a reação de um indivíduo atua como gatilho para sintomas semelhantes em outras pessoas no ambiente (57).

No campo da psicologia social, há diferentes abordagens para compreender o comportamento humano diante de situações sociais. Uma vertente prioriza os processos psicológicos internos, investigando como emoções, percepções e mecanismos individuais moldam as respostas aos estímulos do ambiente. Por outro lado, outra perspectiva destaca a importância dos contextos coletivos, enfatizando como normas sociais, estruturas grupais e fatores culturais influenciam as atitudes e condutas dos indivíduos (61). Essa distinção teórica é especialmente relevante para a compreensão de fenômenos como as REV, que, embora tenham base emocional e individual, também são fortemente moduladas pelas interações sociais, pelo ambiente cultural e pela maneira como as informações sobre vacinas circulam na sociedade.

Um episódio inicial de reação psicogênica pós vacinação pode desencadear uma série de reações sucessivas, ganhando destaque na mídia tradicional e sendo rapidamente difundido entre indivíduos que possuem percepções semelhantes em relação às vacinas e à sua segurança. Para que uma campanha de vacinação seja eficaz, é fundamental compreender e se antecipar às possíveis ocorrências de reações psicogênicas. Caso esses episódios não sejam manejados adequadamente desde o início, podem desencadear quadros coletivos de ansiedade, levar à realização de procedimentos médicos desnecessários, gerar custos elevados e comprometer a adesão à vacinação, dificultando o alcance da cobertura vacinal desejada (62,63).

A identificação precoce e a análise criteriosa de aglomerados de ESAVI são essenciais para diferenciar falhas técnicas de reações relacionadas ao estresse. Essa investigação segue um raciocínio estruturado: inicialmente, verifica-se se todos os casos ocorreram na mesma unidade de saúde, o que poderia indicar erro programático. Se não houver essa relação, avalia-se se os indivíduos afetados receberam a mesma vacina ou lote. Quando isso se confirma, examina-se se há ocorrência de sintomas semelhantes em pessoas não vacinadas, a ausência desses casos pode sugerir falhas no transporte ou armazenamento, defeitos de qualidade ou estresse relacionado à imunização (64).

Se sintomas semelhantes também forem identificados em não vacinados, aumenta a probabilidade de evento coincidente ou psicogênico. Quando não há associação com o mesmo lote, analisa-se se o evento já é conhecido e se sua frequência está dentro do esperado. Frequências acima do esperado levantam suspeitas sobre problemas programáticos, defeitos do imunobiológico ou reações relacionadas ao estresse. Para eventos desconhecidos e sem padrão em não vacinados, consideram-se hipóteses como erro de vacinação, evento coincidente ou reação psicogênica, Figura 1 (64).

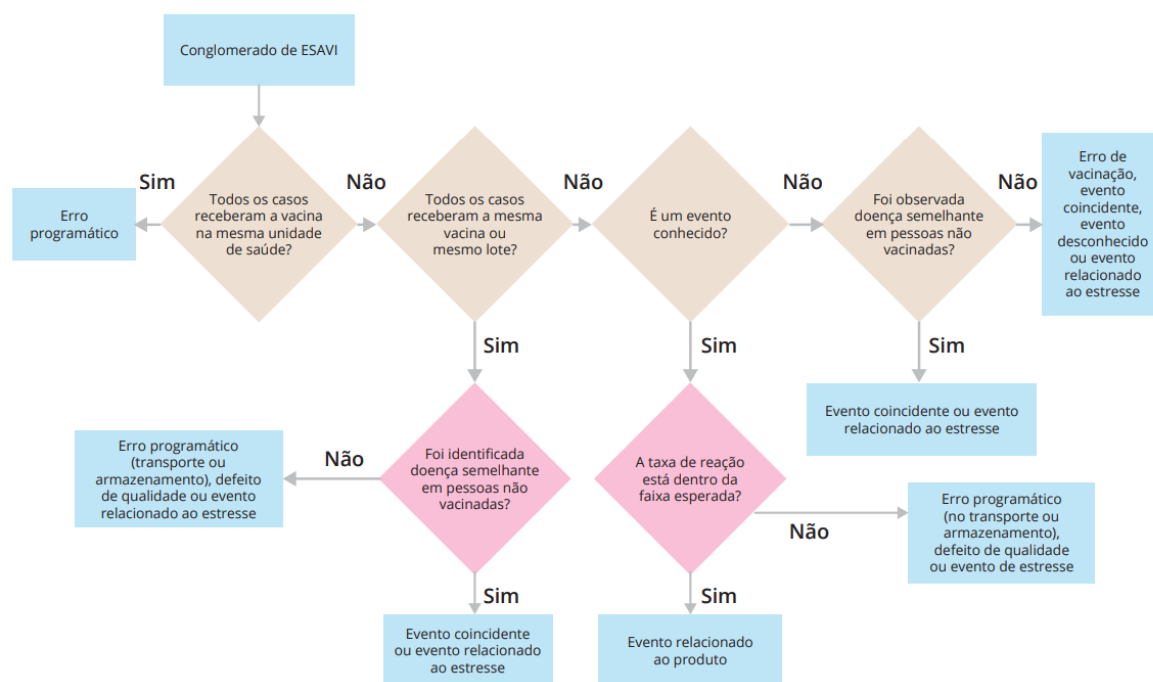


Figura 1. Análise de Aglomerados de ESAVI

Fonte: Organização Pan-Americana da Saúde. Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas. Washington, D.C.: OPAS; 2022.

Disponível

em:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55946/9789275723869_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y

A ampla divulgação do aglomerado de casos registrado no Acre, associada à demora na resposta das autoridades sanitárias, reforçou o sentimento de insegurança em relação à vacina contra o HPV, favorecendo a disseminação de desinformação, o medo coletivo e a redução das coberturas vacinais (22,65). Esse contexto contribuiu para a criação da Associação Brasileira de Vítimas de Vacinas e Medicamentos (Abravac), que, embora fundada sob o discurso de apoio a supostas vítimas, atualmente atua como importante vetor de desinformação, reforçando narrativas antivacina e dificultando estratégias de imunização (66).

Para minimizar esses episódios, a OMS recomenda capacitação prévia das equipes de imunização, comunicação clara e acolhedora com os usuários, ambientes tranquilos para aplicação e um período de observação após a vacinação, a fim de monitorar possíveis sintomas persistentes(51). Experiências em campanhas em larga escala, como as realizadas na Tailândia e no Brasil,

indicam que ações educativas simples, como orientar previamente sobre reações de estresse e suas formas de enfrentamento, contribuem para a redução da ocorrência de agrupamentos de REV (22,60).

Embora a farmacovigilância tenha avançado bastante nos últimos anos, especialmente após a pandemia de covid-19, o Brasil ainda não conta com diretrizes nacionais que organizem e padronizem métodos específicos para identificar surtos ou aglomerados de ESAVI, com foco na vigilância e na resposta em saúde pública. Por isso, é essencial conhecer e utilizar ferramentas que contribuam com esse processo, evitando que situações como as citadas anteriormente voltem a acontecer.

2 JUSTIFICATIVA

A introdução da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) no Brasil marcou um avanço crucial na prevenção de doenças relacionadas a esse vírus, como o câncer de colo do útero, que permanece entre as principais causas de morte entre mulheres, tanto no país quanto globalmente. No entanto, a hesitação vacinal tem se mostrado um obstáculo crescente para o sucesso das campanhas de imunização e vacinação de rotina. Essa hesitação, expressa pela relutância ou recusa em vacinar mesmo com o imunizante disponível, é impulsionada por fatores como desinformação, crenças culturais e receios infundados sobre a segurança da vacina, resultando em taxas de cobertura vacinal abaixo das metas estabelecidas por organismos internacionais.

Nesse contexto, a implementação de sistemas robustos de vigilância de ESAVI é fundamental para identificar precocemente eventos raros ou inesperados, incluindo aglomerados e surtos, reforçando a confiança da população na segurança e eficácia das vacinas. Esses sistemas também desempenham um papel crucial no monitoramento e na resposta a eventos que possam impactar negativamente as campanhas de imunização e vacinação de rotina, fornecendo informações estratégicas que ajudam a combater a hesitação vacinal e a garantir o sucesso das políticas de vacinação.

No contexto das REV, embora não estejam diretamente relacionadas ao componente farmacológico do imunizante, sua ocorrência em grande escala, especialmente entre adolescentes, pode gerar repercussões negativas significativas. Para mitigar esses impactos, é essencial que a vigilância esteja continuamente atenta a esses tipos de ESAVI e trabalhe para aprimorar a sensibilidade na sua detecção, garantindo uma resposta rápida e eficaz.

Este estudo tem o potencial de contribuir para o campo da farmacovigilância ao propor um método sistemático para a detecção e o monitoramento de casos de REV. Além disso, busca identificar aglomerados espaço-temporais desses eventos, permitindo uma compreensão mais aprofundada de sua distribuição no tempo e no território. A comparação entre diferentes métodos de detecção de aglomerados visa aprimorar a precisão e a

sensibilidade das análises. Com isso, espera-se fortalecer as estratégias de vigilância pós-comercialização da vacina contra o HPV, promovendo maior confiança da população na segurança desse imunobiológico.

3 OBJETIVO GERAL

Identificar aglomerados espaço-temporais de REV relacionadas à vacina HPV em adolescentes, entre 2014 a 2024, no Brasil.

3.1 Objetivos Específicos

- Descrever os casos notificados de REV relacionadas à vacinação do HPV em tempo, pessoa e lugar.
- Analisar a aplicação de dois métodos de análise espaço-temporal por meio da estatística *scan* para identificar aglomerados de REV entre adolescentes no período de 2014 a 2024

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

Estudo epidemiológico observacional, descritivo e analítico de dados de indivíduos e agregados.

Este estudo abrangeu todos os 5.570 municípios do Brasil, contemplando a totalidade das unidades federativas e refletindo a diversidade geográfica, populacional e socioeconômica do país. A área territorial correspondente é de aproximadamente 8.510.295 km², englobando desde grandes centros urbanos até localidades remotas de baixa densidade demográfica. Conforme dados do Censo Demográfico de 2022, conduzido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira totalizava 203.062.512 habitantes (67).

4.2 Local e população

O estudo incluiu todos os indivíduos com idade entre 09 e 14 anos vacinados contra HPV que apresentaram ESAVI classificados como suspeitos de REV entre 2014 e 2024 no Brasil. Para o cálculo das taxas utilizadas pelo modelo Poisson, utilizou-se como população de referência todos os indivíduos vacinados na mesma faixa etária e mesmo período, conforme dados do Ministério da Saúde (68).

4.3 Definições

4.3.1 Variáveis utilizadas

Idade, sexo, doses administradas por faixa etária e sexo, diagnóstico/reação ou evento adverso, classificação, evolução, data de notificação, município de notificação e estado de notificação.

4.3.2 Caso suspeito de REV

A classificação dos casos de REV seguiu os critérios adotados pela farmacovigilância do Ministério da Saúde. Foram incluídas na análise as notificações de ESAVI classificados como reação de estresse aguda e reação vasovagal, registradas no período definido para o estudo. Os critérios utilizados para identificar os casos de estresse aguda estão descritos no Quadro 2, enquanto os referentes a reação vasovagal estão detalhados no Quadro 3. Decidiu-se pela exclusão das reações psicogênicas, considerando a complexidade clínica envolvida na definição e reconhecimento desses casos como suspeitos.

Quadro 2. Sinais e sintomas de reação de estresse agudo.

REV Aguda	Sintomas
Sintomas emocionais	
Ao menos um desses sintomas	Ansiedade
	Medo
	Sensação de desconforto
Sintomas físicos	
Ao menos um desses sintomas	Palidez
	Sudorese
	Calafrios
	Ondas de calor
	Palpitações

	Coração acelerado
	Dor ou desconforto torácico
	Tremores
	Taquicardia
	Sensação de "falta de ar"
	Sufocação
	Taquipneia
	Hiperventilação
Sintomas associados à hiperventilação	
Se hiperventilação, ao menos um desses sintomas	Parestesias
	Tremores
	Tontura
	Sinal de Trousseau
	Sinal de Chvostek
	Cefaleia
	Tontura
	Vertigem
	Desmaio

Quadro 3. Sinais e sintomas de reação vasovagal

Reação Vasovagal	Sintomas
Sintomas emocionais	
Ao menos um desses sintomas	Ansiedade
	Medo
	Desconforto
	Nojo ou repulsa
Sintomas Somáticos	
Ao menos um desses sintomas	Palidez
	Sudorese
	Náusea
	Vômito
	Desconforto abdominal
Sintomas Neurológicos	
Ao menos um desses sintomas	Sensação de cefaleia
	Tontura
	Vertigem
	Desmaio
	Escurecimento/turvação visual
	Síncope
Sintomas Neurológicos associados a síncope	
Ao menos um desses sintomas, se ocorrer síncope	Arresponsividade
	Queda geralmente traumática

4.3.3 Controles

O grupo controle foi composto por todos os indivíduos de 9 a 14 anos que receberam a vacina contra o HPV entre 2014 e 2024, e que foram notificados como ESAVI, apresentando manifestações clínicas distintas daquelas compatíveis com REV.

4.4 Fonte e coleta de dados

Foram utilizados dois sistemas distintos como fontes de dados para a detecção de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI): o Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI), implantado em 2000 e utilizado até 2022, e o e-SUS Notifica, introduzido em 2021 para registro específico dos ESAVI relacionados à vacinação contra a COVID-19. A partir de 2022, o e-SUS Notifica passou a ser o sistema exclusivo para notificação de eventos adversos associados a qualquer imunobiológico no Brasil.

Entre as principais diferenças entre os dois sistemas, destaca-se o fato de que o e-SUS Notifica é uma plataforma online que adota a terminologia padronizada do MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) para codificação dos eventos adversos, promovendo maior padronização e interoperabilidade dos dados. Por outro lado, o SIPNI utilizava a Classificação Internacional de Doenças – 10ª Revisão (CID-10) para indicar o diagnóstico final do evento, contudo essa informação era registrada por meio de um campo de texto livre, o que limitava a padronização e dificultava análises automatizadas.

4.5 Sistemas de Informação

Os dados utilizados no estudo foram coletados entre 2014 e 2024 provenientes do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI) e do e-SUS Notifica. A estrutura do banco de sinais e sintomas do SIPNI não continha os códigos da CID-10, apenas os nomes dos sintomas registrados no momento da vacinação. Para padronização, foi adotado um critério de correspondência com os termos da CID-10, priorizando equivalência exata ou, na ausência desta, nomes semelhantes. Nessas situações, foi realizada uma revisão manual para assegurar a correspondência correta entre os sintomas registrados e os códigos da classificação internacional e uma validação clínica realizada por médicos de referência na área de ESAVI.

Após esse processo foi realizada a substituição do código CID-10 pelo termo LLT (*Lowest Level Term*) do MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), conforme ilustrado no Quadro 4. O LLT se refere ao termo mais específico, incluindo sinônimos, variações ortográficas e descrições mais detalhadas dos sinais e sintomas relatados. No caso do banco do e-SUS Notifica, esse procedimento não foi necessário, uma vez que os registros já se encontravam padronizados segundo a terminologia do MedDRA.

Quadro 4. Exemplo de substituições de códigos CID-10 por termos LLT.

Evento SIPNI	Correspondência CID-10	Nome CID-10	Código LLT	Nome LLT
PALIDEZ	R23.1	PALIDEZ	10033546	PALIDEZ
PALPITAÇÃO	R00.2	PALPITAÇÕES	10033557	PALPITAÇÕES
PNEUMONIA	J18.9	PNEUMONIA NÃO ESPECIFICADA	10035664	PNEUMONIA
PRURIDO	L29.9	PRURIDO NÃO ESPECIFICADO	10037087	PRURIDO
RUBOR	R23.2	RUBOR	10016825	RUBOR
SÍNCOPE	R55	SÍNCOPE E COLAPSO	10042773	SÍNCOPE E COLAPSO

No banco do SIPNI, a ausência de registro da data de início do evento adverso impossibilitou a aferição precisa da temporalidade das manifestações clínicas, o que inviabilizou a inclusão desse critério na definição de caso adotada no estudo.

4.6 Modelos Estatísticos

O software SaTScan™ foi utilizado para aplicar os modelos espaço-temporais de Poisson e de Bernoulli na identificação de aglomerados de REV. com base em registros individuais notificados no Brasil entre 2014 e 2024. Esse método utiliza janelas móveis com diferentes formatos (como círculos ou quadrados) e tamanhos. Essas janelas percorrem sistematicamente toda a área do mapa e período, permitindo avaliar se a frequência de eventos dentro de cada janela é significativamente maior do que fora dela.

O modelo de Bernoulli foi empregado para comparar a distribuição dos casos em relação a um grupo de referência, enquanto o modelo discreto de Poisson foi utilizado para analisar a distribuição temporal e espacial dos eventos, considerando a população sob risco e permitindo ajustes para variações nas taxas de incidência entre diferentes localidades.

A análise da significância estatística dos clusters foi conduzida por meio do método de simulação de Monte Carlo, com mais de 999 replicações sob a hipótese nula. A significância estatística foi determinada adotando-se um nível de $p \leq 0,05$, com base no teste da razão de verossimilhança (69). Esse procedimento garantiu maior rigor na identificação de aglomerados estatisticamente significativos, reforçando a robustez dos achados e contribuindo para uma vigilância mais sensível e direcionada das REV no país.

4.6.1 Modelo de Bernoulli

O modelo de Bernoulli é utilizado para analisar variáveis binárias (0/1) que representam casos e controles, como indivíduos com ou sem uma determinada condição de saúde, ou em diferentes estágios de uma doença. Essas variáveis podem se referir a uma amostra representativa ou à totalidade de uma população.

No contexto do SaTScan, os dados de Bernoulli são empregados em análises temporais, espaciais ou espaço-temporais. Para isso, é necessário fornecer informações detalhadas sobre as localidades dos casos e controles, que podem ser descritas de forma individualizada (por domicílio) ou agregada (por município, setor censitário, entre outros). Em análises que envolvem o componente temporal, também é imprescindível registrar o momento de ocorrência de cada caso e controle (69).

As variáveis utilizadas nesse estudo para este método foram: Número de casos, número de controles, localização e período.

4.6.2 Modelo Poisson

O modelo discreto de Poisson é utilizado para analisar o número de casos de uma doença ou evento em diferentes locais, assumindo que a quantidade de casos é proporcional ao tamanho da população ou ao número de pessoas-ano na área. Esse modelo também pode ser aplicado em análises temporais, espaciais, espaço-temporais ou para observar mudanças nas tendências ao longo do tempo. Para utilizá-lo, é necessário ter dados sobre os casos, a população e as coordenadas geográficas das localidades, que podem ser agrupadas em unidades administrativas como municípios ou setores censitários.

No SaTScan, os dados populacionais não precisam ser contínuos, mas devem estar disponíveis em épocas específicas de recenseamento. Para

períodos entre censos, a interpolação linear é utilizada, enquanto para os períodos anteriores ao primeiro censo ou posteriores ao último, a população é considerada constante, com base nos dados mais próximos. O tamanho da população, definido para cada intervalo, é integrado ao longo do tempo para viabilizar as análises, contribuindo para a detecção de padrões espaço-temporais e tendências de saúde pública (69).

As variáveis utilizadas nesse estudo para este método foram: Número de casos, população vacinada, localização e período.

4.7 Análise dos dados

Para o processamento e análises dos dados foram utilizados os softwares, R versão 4.3.2, QGIS® 3.38.3 e SaTScan 10.3.

Para a representação dos dados, foram utilizadas medidas de frequência absoluta e relativa, bem como medidas de tendência central e dispersão. Além disso, o risco relativo foi empregado para demonstrar a magnitude dos aglomerados espaço-temporais identificados.

4.8 Aspectos éticos

Este trabalho faz parte de um projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o CAAE: 82083424.1.0000.0008 e número do parecer: 7.269.074, em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O processo de aprovação assegurou o respeito à dignidade, aos direitos e ao bem-estar dos participantes, preservando a confidencialidade das informações, a transparência no uso dos dados e a mitigação de potenciais riscos. Além disso, foram rigorosamente

seguidos os princípios de autonomia, beneficência, não maleficência e justiça, garantindo que a pesquisa fosse conduzida de forma ética, responsável e em alinhamento com as diretrizes nacionais.

5 RESULTADOS

5.1 Notificações de ESAVI nos bancos SIPNI e e-SUS

No Brasil, no período de 2014 e 2024, foram aplicadas 108.885.666 milhões de doses da vacina contra o HPV em adolescentes de 9 a 14 anos. A partir desse total, foram registradas 163.409 notificações de ESAVI no banco do SIPNI, enquanto o sistema e-SUS contabilizou 249.608 eventos. Entre esses registros, foram identificados 3.503 casos de ESAVI na faixa etária de 9 a 14 anos relacionados à vacina contra o HPV, o que equivale a uma taxa de 3,2 eventos para cada 100 mil doses aplicadas e corresponde a 0,8% do total de notificações. Desses, 2.726 (77,8%) foram provenientes do banco SIPNI e 777 (22,2%) do banco e-SUS Notifica.

Essa distribuição, quando analisada ao longo do tempo, revela uma variação no número de doses da vacina contra o HPV administradas anualmente, com um comportamento geral de crescimento, especialmente a partir de 2017. O maior número de doses aplicadas ocorreu em 2024, com mais de 12 milhões de registros. Apesar desse aumento progressivo, o número de notificações de ESAVI após a administração da vacina contra o HPV foi mais elevado nos primeiros anos da série, com destaque para 2014 (n= 1.006) e 2015 (n= 459), coincidindo com o início da introdução da vacina no calendário público. A partir de 2016, o número de notificações anuais estabilizou-se em patamares inferiores, mesmo com o aumento contínuo de doses administradas. Essa diferença também se evidencia na taxa de notificação por 100.000 doses aplicadas, que apresentou uma queda acentuada após 2015, passando de 20,0 para 2,0 em 2024. (Figura 2)

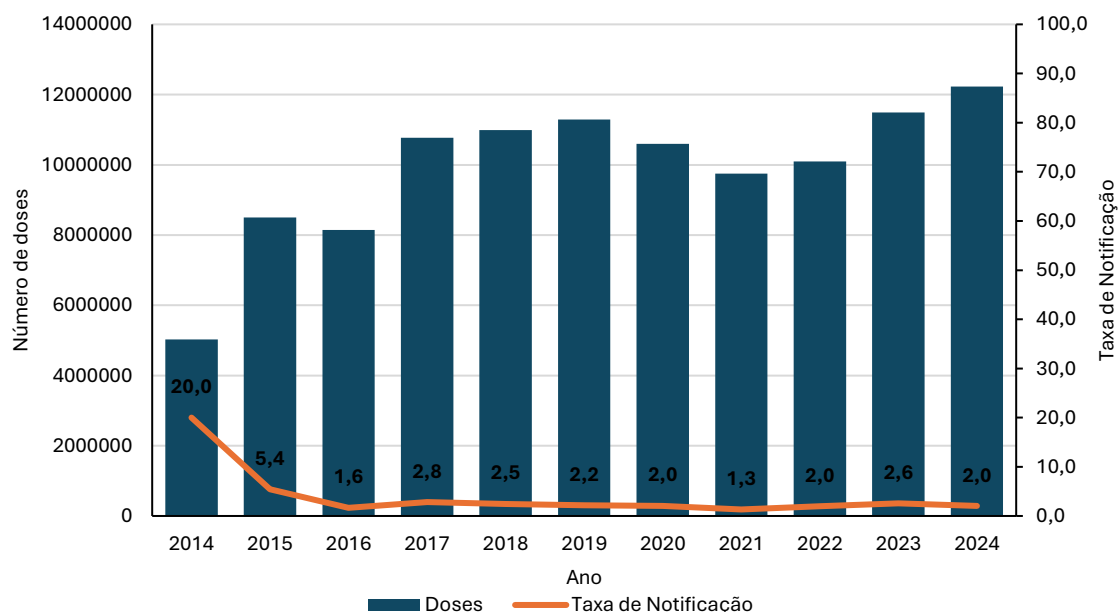


Figura 2. Distribuição dos Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, segundo o número de doses aplicadas e taxa de notificação por 100.000 mil doses, Brasil, 2014–2024.

5.2 Caracterização dos casos de Reações de Estresse à Vacinação e controles selecionados

Com base nos critérios de inclusão para reações de estresse aguda e reações vasovagais, foram identificados 123 casos na faixa etária de 9 a 14 anos, correspondendo a 3,5% do total de notificações de ESAVI e apresentando uma taxa de 0,11 por 100 mil doses aplicadas no mesmo período e faixa etária. Todos os casos tomaram o imunobiológico HPV quadrivalente, disponibilizado pelo PNI.

A análise desses casos, sob a ótica da formação de Aglomerados de REV, revela padrões relevantes de distribuição. A Figura 3 e Figura 4 apresentam a frequência absoluta de notificações por município e por data (dia, mês e ano), evidenciando que, dos 123 casos, 30 ocorreram em municípios com mais de um registro no mesmo período e localidade. Além disso, 19 casos foram notificados no mesmo dia e município, destaque para Salvador (BA), que concentrou o maior

número em um único período: 8 casos em setembro de 2014, sendo 6 em um único dia. Outros municípios, como M. da Fé (MG), C. de Itapemirim (ES), Indiavaí (MT), Goiânia (GO) e Tapira (PR), também registraram entre 2 e 3 casos. Observa-se ainda a recorrência de notificações em Piracicaba (SP), distribuídas ao longo de diferentes meses.

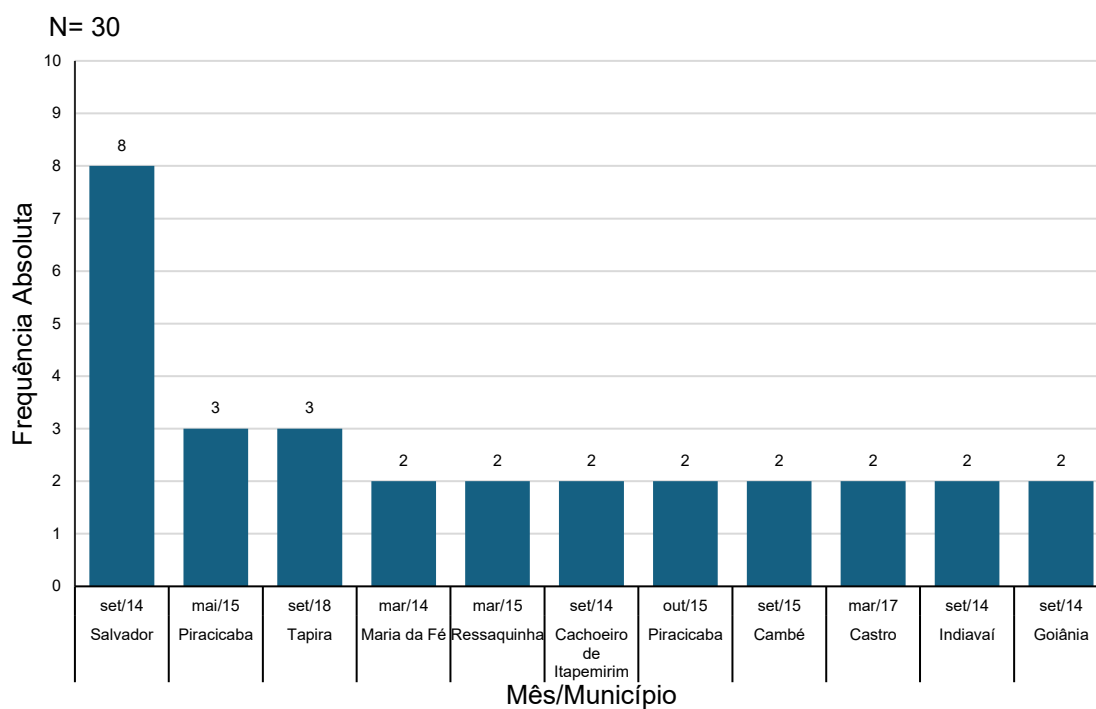


Figura 3. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por mês e município, Brasil, 2014–2024.

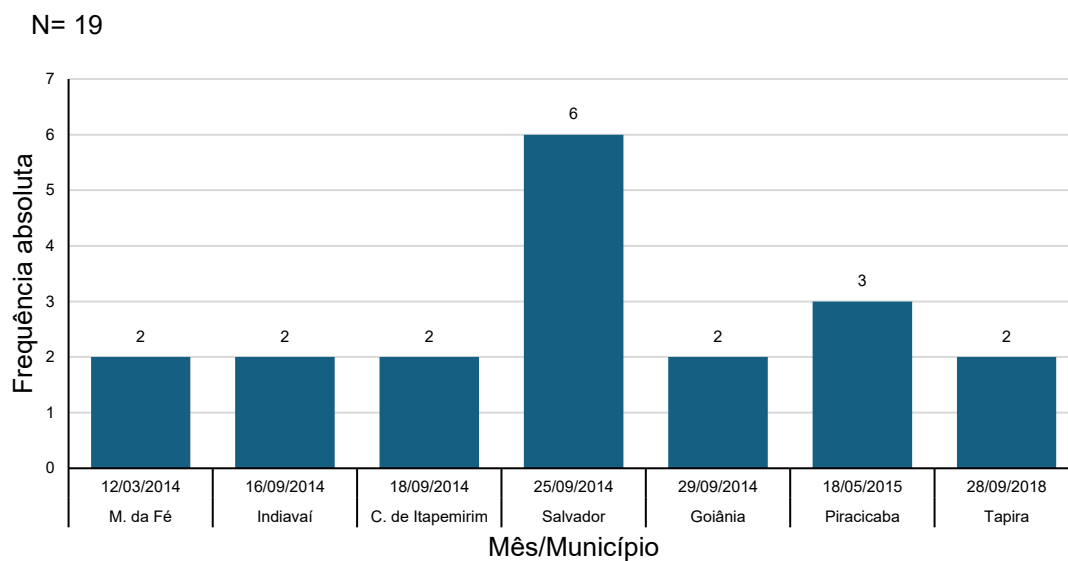


Figura 4. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por dia e município, Brasil, 2014–2024

Dos 123 casos de REV identificados, a maioria ocorreu no sexo feminino, representando 78,9% do total, enquanto o sexo masculino correspondeu a 21,1%. Entre os 1.364 controles selecionados, o sexo feminino representou 59,1% e o masculino 40,9%, conforme ilustrado na Figura 5.

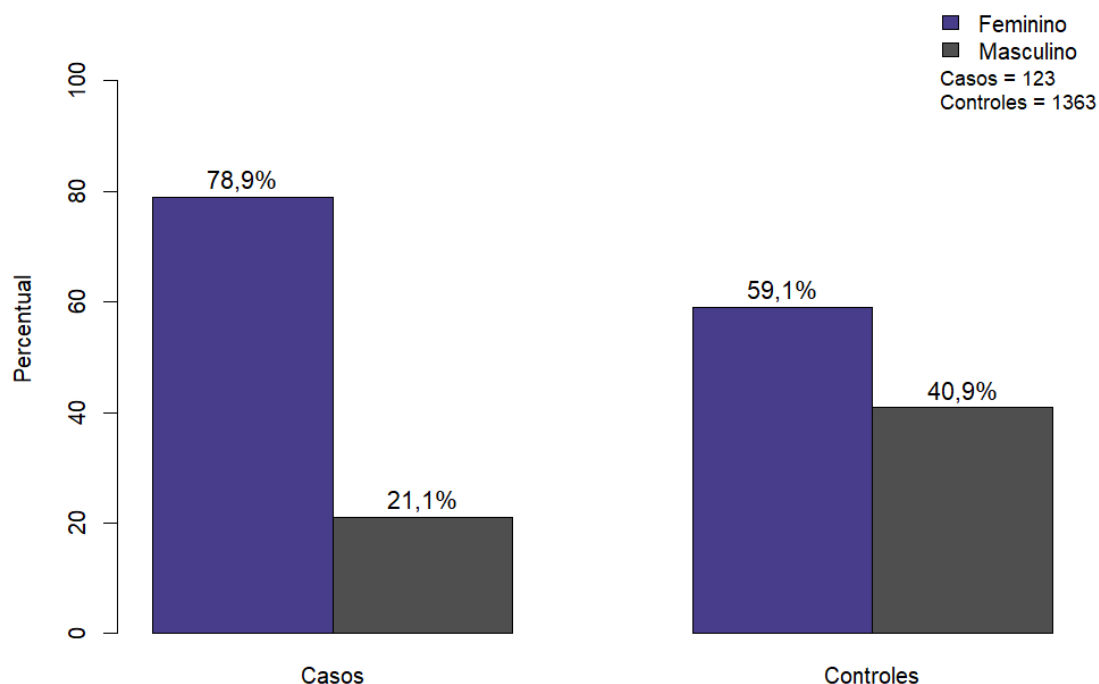


Figura 5. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) e dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por sexo, Brasil, 2014–2024.

Essa predominância de meninas entre os casos e controles acompanha o padrão observado na administração de doses da vacina contra o HPV, que, ao longo de toda a série histórica, foi mais frequente entre o sexo feminino, especialmente entre 2014 e 2017, período em que a vacinação foi prioritariamente direcionada à essa população. Consequentemente, os registros de casos de REV em meninas foram maiores, especialmente nos anos iniciais da série, com destaque para 2014 ($n = 39$) e 2015 ($n = 32$), contrastando com apenas um caso masculino em cada um desses anos. A partir de 2016, observa-se uma redução gradual nos casos femininos, que chegam a zero em 2020 e 2024. De forma semelhante, os controles também foram mais frequentes entre o sexo feminino, especialmente entre 2014 e 2019. A partir de 2020, nota-se uma queda no número de casos e controles em ambos os sexos (Figura 6, Figura 7, Figura 8 e Figura 9).

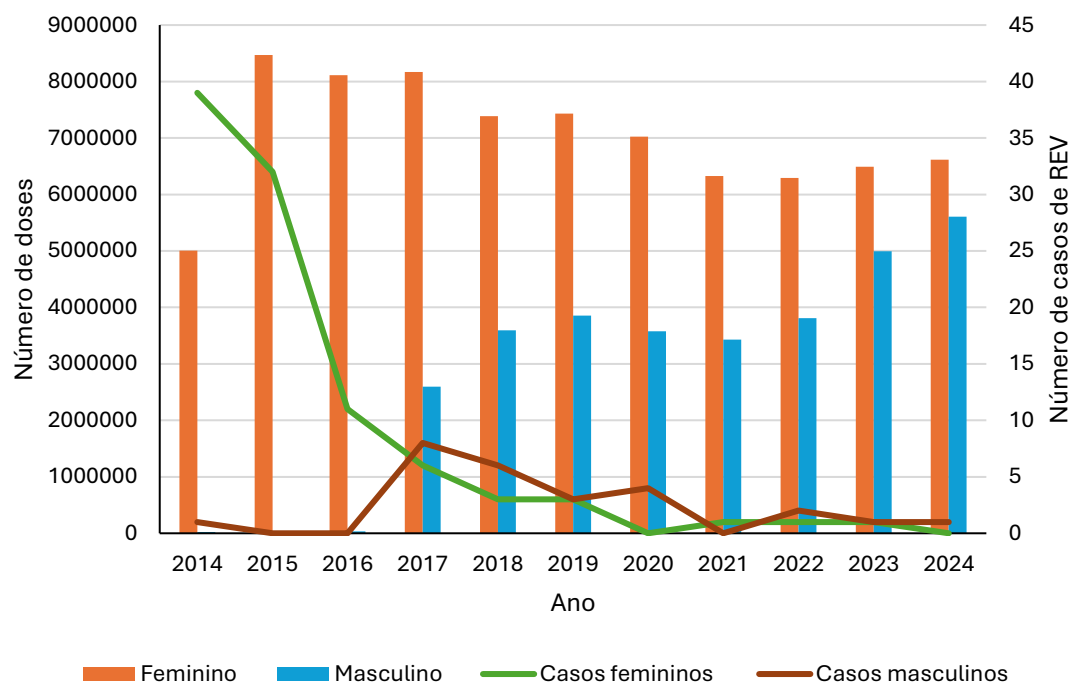


Figura 6. Distribuição dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por número de doses aplicadas, Brasil, 2014–2024.

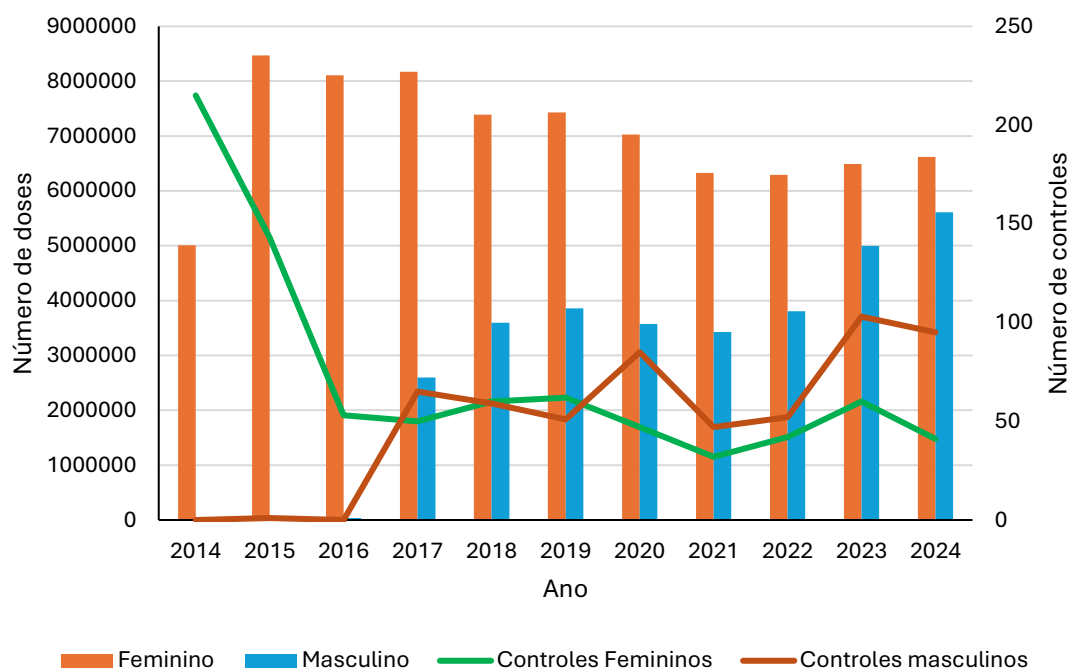


Figura 7. Distribuição dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por número de doses aplicadas, Brasil, 2014–2024.

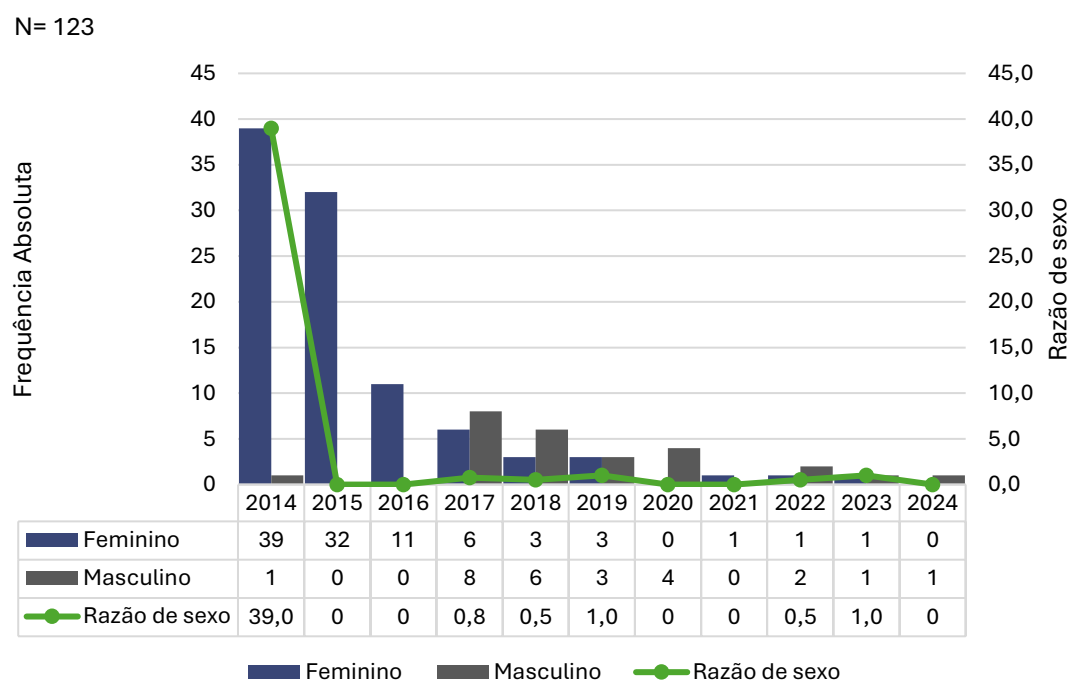


Figura 8. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por sexo e ano, Brasil, 2014–2024.

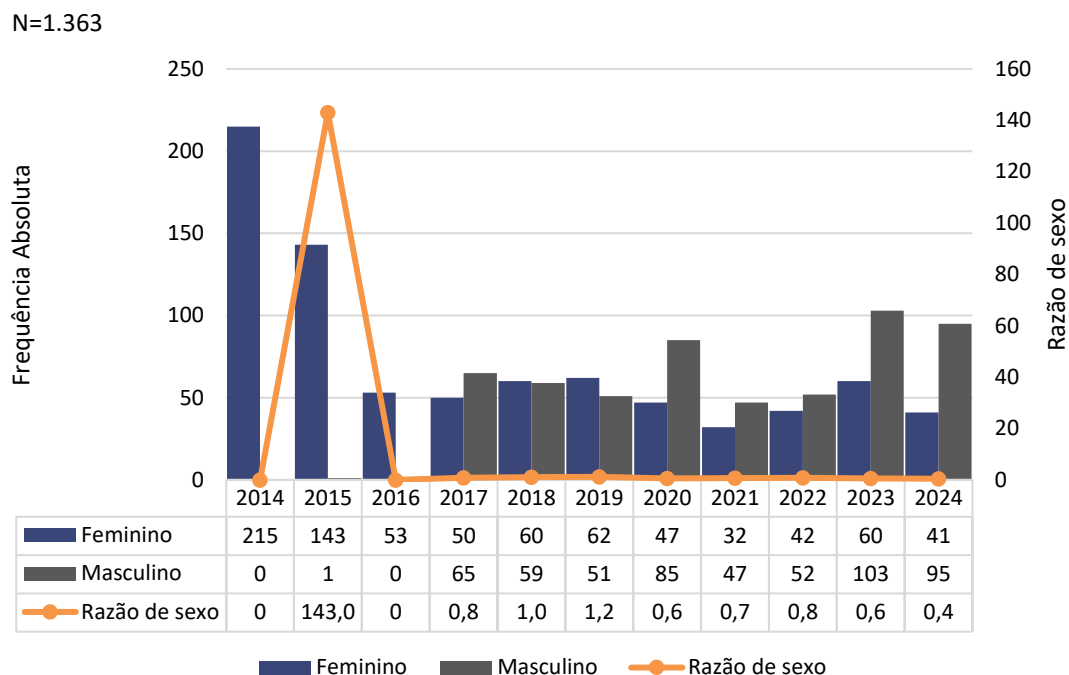


Figura 9. Distribuição percentual dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por sexo e ano, Brasil, 2014–2024.

A análise da idade entre casos e controles, segundo o sexo, complementa esse cenário. A Figura 10 apresenta a distribuição dessa característica entre os casos do sexo feminino e masculino, evidenciando uma mediana de aproximadamente 11 anos para meninas e entre 11 e 12 anos para meninos. Observa-se maior amplitude entre as meninas, enquanto entre os meninos há menor dispersão e a presença de um outlier com 14 anos. Entre os controles, a mediana de idade foi de 11,5 anos para o sexo masculino e cerca de 11 anos para o feminino.

Casos

Controles

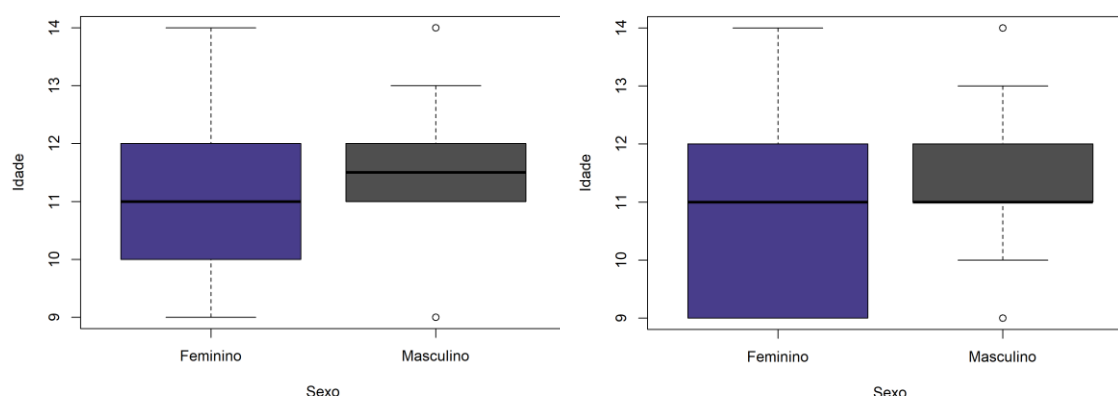


Figura 10. Distribuição do perfil etário dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) e dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por sexo, Brasil, 2014–2024.

Os casos de REV relacionados à vacinação contra o HPV não se distribuíram de forma homogênea no território nacional, concentrando-se em alguns estados (Figura 11). O Paraná lidera com 19,5% dos registros, seguido pela Bahia (16,3%), Minas Gerais (13,8%), São Paulo (12,2%) e Rio Grande do Sul (11,4%). Esses cinco estados concentram, juntos, mais de 70% dos casos analisados. Outros estados como Espírito Santo (8,1%) e Rio de Janeiro (7,3%) também apresentaram participação relevante.

Por outro lado, estados como Mato Grosso, Goiás, Mato Grosso do Sul e o Distrito Federal registraram percentuais inferiores a 3%, enquanto SE, PI, PE e CE apresentaram menos de 1% cada. Dos 27 estados brasileiros, não foram identificados casos notificados de reações de estresse à vacinação (REV) em 12 unidades federativas no período de 2014 a 2024. São elas: AC, AL, AM, AP, MA, PA, PB, RN, RO, RR, SC e TO.

Entre os controles, observa-se uma maior concentração das notificações nos estados de Minas Gerais (19,1%), Paraná (13,9%) e São Paulo (13,5%), que juntos somam quase metade dos registros. Também se destacam a Bahia (10,5%), o Rio de Janeiro (9,2%) e o Rio Grande do Sul (7,9%), evidenciando uma predominância nas regiões Sudeste e Sul. Por outro lado, a maioria dos estados do Norte e Nordeste apresentou percentuais baixos (inferiores a 1,5%), como é o caso do Amapá (0,1%), Sergipe (0,1%) e Rio Grande do Norte (0,2%).

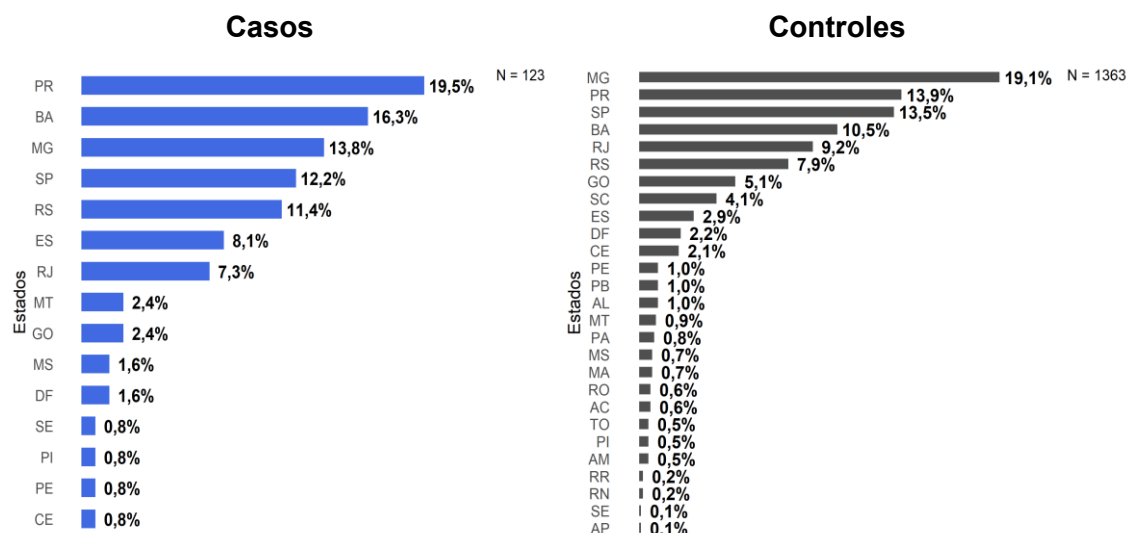


Figura 11. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) e dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por Estado, Brasil, 2014–2024.

Considerando o número de doses aplicadas, foram administradas mais de 108 milhões de doses da vacina contra o HPV no Brasil, com registro de 123 casos de REV (0,1%) e 1.363 controles (1,2%). Os estados que mais vacinaram, como São Paulo, Minas Gerais e Paraná, também concentraram a maior parte dos casos e controles, mas, mesmo nesses locais, a proporção de eventos em relação ao total de doses permanece muito baixa (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição percentual dos casos notificados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) e dos controles selecionados entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, por Estado, Brasil, 2014–2024.

Estado	Doses N	Casos		Controles	
		N	%	N	%
MG	11.201.547	17	0,2	260	2,3
PR	6.587.136	24	0,2	189	1,7
SP	22.152.625	15	0,1	184	1,6
BA	7.131.667	20	0,2	143	1,3
RJ	7.086.948	9	0,1	126	1,1
RS	4.999.180	14	0,1	108	1,0
GO	3.528.761	3	0,0	70	0,6
SC	3.863.990	-	0,0	56	0,5
ES	2.294.922	10	0,1	40	0,4
DF	1.381.277	2	0,02	30	0,3
CE	5.428.747	1	0,01	28	0,2
AL	2.092.936	-	-	14	0,1
PB	2.266.706	-	-	13	0,1

PE	5.364.480	1	0,01	13	0,1
MT	2.024.637	3	0,03	12	0,1
PA	4.609.216	-	-	11	0,1
MA	4.316.981	-	-	10	0,1
MS	1.620.257	2	0,02	9	0,1
AC	461.790	-	-	8	0,1
RO	967.481	-	-	8	0,1
AM	2.770.390	-	-	7	0,1
PI	1.791.608	1	0,01	7	0,1
TO	1.015.305	-	-	7	0,1
RN	1.622.888	-	-	3	0,03
RR	464.364	-	-	3	0,03
AP	502.489	-	-	2	0,02
SE	1.337.338	1	0,01	2	0,02
Total	108.885.666	123	1,1	1363	12,2

Dentro do universo de 123 casos, foram registrados 183 sinais e sintomas compatíveis com a definição de caso de REV adotada neste estudo, considerando os casos analisados. Também foram incluídos outros sintomas relatados na mesma notificação, mesmo que não fizessem parte diretamente da definição (Tabela 2). O ESAVI mais frequente foi a reação vasovagal, responsável por 61,2% dos registros. Outros sintomas com maior ocorrência incluíram palidez e vômito (4,4% cada), agitação e cefaleia (3,8% cada) e náuseas (3,3%). Febre e ansiedade apareceram em 2,2% e 1,6% dos casos, respectivamente. Sintomas como abatimento emocional, desmaio, dispneia, hipotensão postural, parestesia, reação no local de aplicação, sudorese, taquicardia e tontura/vertigem foram relatados em 1,1% dos casos cada. As demais manifestações, incluindo apneia, taquipneia, sonolência, rigidez dos membros, olhos hiperemiados, mioclonia, hipotonia, dor de garganta, calafrios e dispneia, ocorreram com frequência inferior a 1%.

Tabela 2. Distribuição percentual de casos notificados de reações de estresse à vacinação contra o HPV em adolescentes de 9 a 14 anos, por tipo de reação ou evento adverso, Brasil, 2014–2024.

Reação ou Evento Adverso	N	%
Reação vasovagal	112	61,2
Palidez	8	4,4
Vômito	8	4,4
Agitação	7	3,8
Cefaleia	7	3,8

Náuseas	6	3,3
Febre	4	2,2
Ansiedade	3	1,6
Outros	28	14,9
Total	183	100

Entre os casos analisados, 91,9% foram classificados como não graves, enquanto 4,1% foram considerados graves e outros 4,1% não tiveram a gravidade informada. Em relação à evolução desses, observou-se que 95,9% evoluíram para cura, e 4,1% permaneciam em acompanhamento no momento do encerramento da análise.

Tabela 3. Distribuição percentual de casos notificados de reações de estresse à vacinação contra o HPV em adolescentes de 9 a 14 anos, segundo gravidade e evolução clínica, Brasil, 2014–2024

	N = 123	%
Classificação		
Grave	5	4,1
Não Grave	113	91,9
Não informado	5	4,1
Evolução		
Cura	118	95,9
Em acompanhamento	5	4,1

Em contrapartida, no grupo de controles, foram registrados 2.255 sinais e sintomas. A Tabela 4. Distribuição percentual dos controles notificados para ESAVI pela vacina HPV, sem sintomas de reações de estresse, em adolescentes de 9 a 14 anos, por reações ou eventos adversos, Brasil, 2014–2024. A Tabela 4 apresenta a distribuição percentual desses eventos, registrados após a vacinação contra o HPV, excluindo casos com sintomas compatíveis com Reações de Estresse à Vacinação (REV).

O ESAVI mais frequentemente registrado foi “Reação no local da aplicação”, representando 28,6% dos eventos. Em seguida, destacam-se “Exantema/Rubor/Eritema” (12,2%) e “Prurido/Urticária” (9,5%). Sintomas como febre ou calafrio (6,7%) e edema (5,5%) também foram observados com alguma frequência. Reações classificadas como alérgicas e dor inespecífica corresponderam, cada uma, a 3,9% das notificações. O grupo “Outros”, que

abrange eventos menos comuns ou não especificados nas demais categorias, totalizou 29,5% dos registros.

Tabela 4. Distribuição percentual dos controles notificados para ESAVI pela vacina HPV, sem sintomas de reações de estresse, em adolescentes de 9 a 14 anos, por reações ou eventos adversos, Brasil, 2014–2024.

Reação/Evento adverso	N	%
Reação no local da aplicação	646	28,6
Exantema/Rubor/Eritema	274	12,2
Prurido/Urticária	215	9,5
Febre/Calafrio	152	6,7
Edema	124	5,5
Reação alérgica	89	3,9
Dor	89	3,9
Outros	666	29,5
Total	2.255	100,0

5.3 Distribuição espaço-temporal e análise estatística dos casos de Reações de Estresse à Vacinação

5.3.1 Método Bernoulli

A partir dos 123 casos e 1.364 controles selecionados, a análise espaço-temporal por meio do modelo retrospectivo de Bernoulli no SaTScan™ identificou cinco Aglomerados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) entre adolescentes vacinados contra o HPV no Brasil, no período de 2014 a 2024. Dentre esses, dois apresentaram significância estatística, indicando maior concentração de casos do que o esperado em determinados locais e intervalos de tempo.

A Tabela 5 apresenta a caracterização dos cinco clusters observados. A duração desses aglomerados variou de dois a 38 meses. O primeiro que apresentou resultado significativo foi registrado entre setembro de 2014 a abril de 2015, enquanto o segundo foi entre maio de 2015 a abril de 2017. O Cluster de maior duração estendeu-se de setembro de 2015 a outubro de 2018. Espacialmente, os clusters se distribuíram por diferentes regiões do país, abrangendo áreas com raios que variaram entre 185 e 684 quilômetros. O Cluster localizado na região Sudeste e Sul, concentrou a maior densidade de casos e apresentou um risco relativo de 8,56, seguido pelo Cluster situado no Nordeste, Sudeste e Centro Oeste, também apresentando um risco relativo de 5,98. Os demais envolveram áreas menores, com populações mais restritas. Portanto, os Aglomerados identificados apresentaram um risco maior de ocorrência de REV nos respectivos locais e períodos analisados, em comparação às demais áreas e períodos do estudo.

Tabela 5. Cluster espaço-temporal de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Bernoulli, Brasil, 2014 a 2024.

Estados	Municípios (N)	Início e Fim	Duração (dias)	Casos Observados	Casos Esperados	O/E	Risco Relativo	P-valor	Span (km)
Mato Grosso do Sul, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo, Minas Gerais, Goiás	1.968	01/03/2014 a 30/04/2014	61	11	2,81	3,91	4,19	> 0,05	1.367,18
Espírito Santo, Bahia, Goiás e Minas Gerais	857	01/09/2014 a 30/04/2015	242	23	4,55	5,05	5,98	< 0,01	1.071,32
São Paulo, Paraná, Mato Grosso do Sul e Santa Catarina	842	01/05/2015 a 30/04/2017	731	25	3,56	7,02	8,56	< 0,01	760,07
Espírito Santo, Minas Gerais e Bahia	79	01/09/2015 a 31/10/2018	1.157	4	0,41	9,67	9,96	> 0,05	353,13
Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, São Paulo, Goiás, Minas Gerais e Paraná	315	01/08/2018 a 30/09/2018	61	4	0,33	12,08	12,45	> 0,05	889,08

5.3.1.1 Aglomerado estatisticamente significativo

No período de setembro de 2014 e abril de 2015, foi identificado um Aglomerado espaço-temporal de REV cluster nos estados de Espírito Santo, Bahia, Goiás e Minas Gerais, envolvendo uma área com raio de 537,48 km. Durante esse intervalo, 23 casos foram registrados em uma população de 55 indivíduos, número superior ao esperado para o período, estimado em 4,55. A proporção entre casos observados e esperados foi de 5,05 e o RR apontou que os vacinados nessas localidades apresentaram um risco 5,98 vezes maior de desenvolver REV em comparação as demais apresentando um p valor $<0,01$ (Figura 12).

Já entre 1º de maio de 2015 a 30 de abril de 2017, outro cluster foi observado, englobando municípios dos estados do São Paulo, Paraná, Mato Grosso do Sul e Santa Catarina, com um raio estimado em 381,79 km. Durante esse intervalo, foram notificados 25 casos em uma população de 43 pessoas, enquanto o número esperado seria de 3,56 casos. A razão entre casos observados e esperados foi de 7,02, e o risco relativo indicou que os indivíduos vacinados residentes nessas localidades tiveram 8,56 vezes mais risco de

desenvolver REV em comparação aos demais espaços-tempos. O resultado foi estatisticamente significativo, com p-valor inferior a 0,01 (Figura 13).

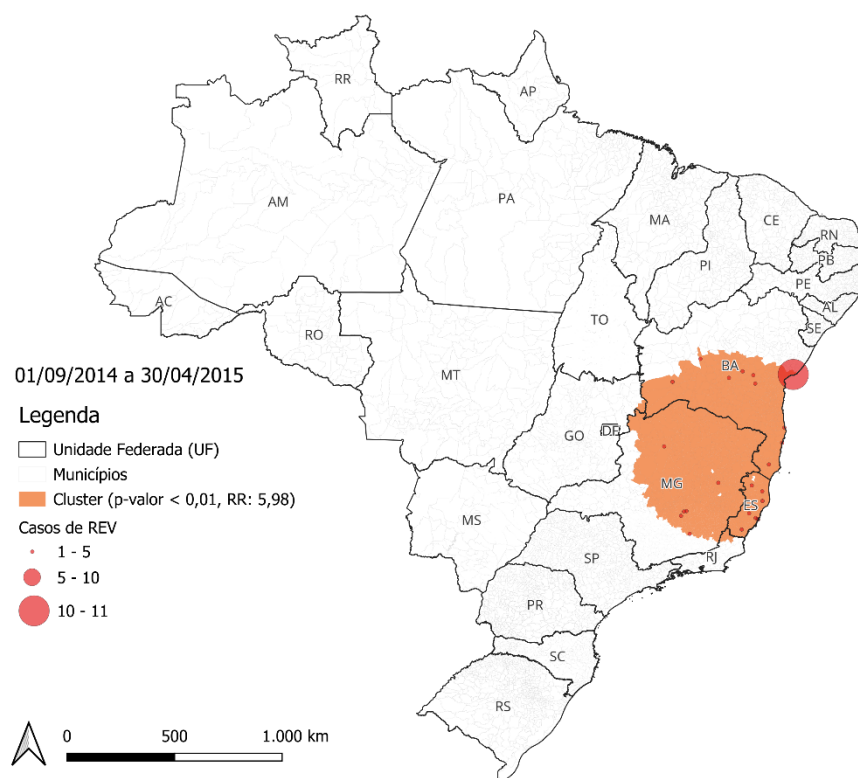


Figura 12. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.

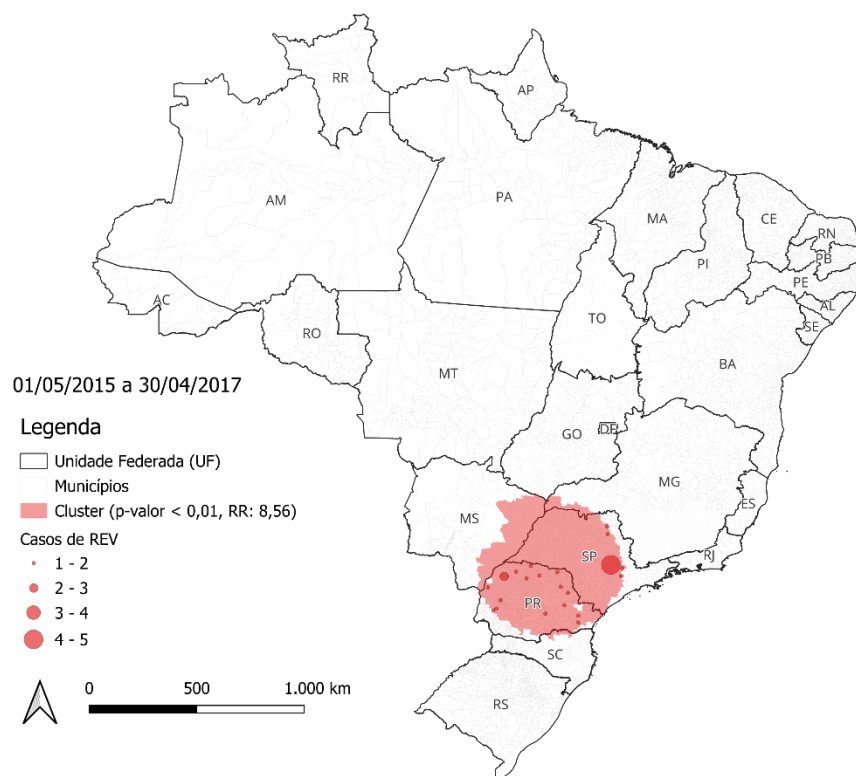


Figura 13. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.

5.3.1.2 Aglomerado não estatisticamente significativo

No período de 1º de março a 30 de abril de 2014, detectou-se um Aglomerado espaço-temporal de REV em uma área que incluiu municípios dos estados de São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Goiás e Minas Gerais. Com um raio de 684,58 km, essa região registrou 11 ocorrências em um universo de 34 pessoas vacinadas, enquanto a estimativa para o mesmo período era de apenas 2,81 casos. O risco relativo apontou que os vacinados tinham 4,19 vezes mais risco de desenvolver REV nesse contexto. Ainda assim, o valor de p obtido foi de 0,964 (Figura 14).

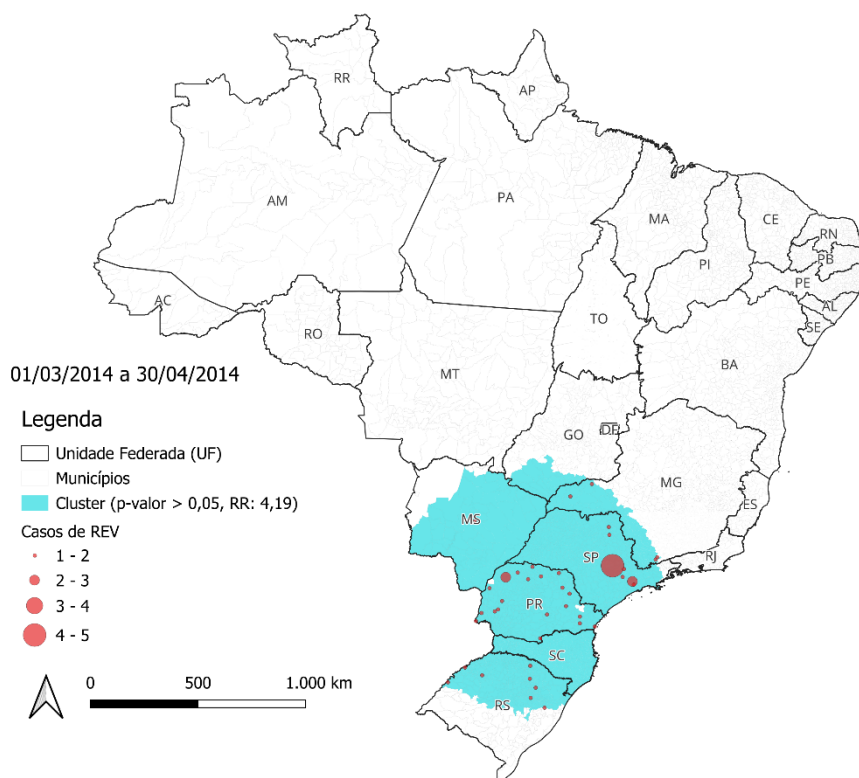


Figura 14. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, não estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.

Em um período posterior, entre setembro de 2015 e outubro de 2018, foi observado um novo cluster espaço-temporal de casos de REV concentrado em municípios dos estados do Espírito Santo, Bahia e Minas Gerais, alcançando uma área com raio de 185,59 km. Durante esse intervalo, 4 casos foram registrados entre 5 indivíduos vacinados, número consideravelmente superior à estimativa de 0,41 casos para esse cenário. A proporção entre observados e esperados foi de 9,67. O risco relativo estimado foi de 9,96, sugerindo uma probabilidade significativamente maior de ocorrência de REV nesse agrupamento em comparação às demais áreas e períodos analisados (Figura 15).

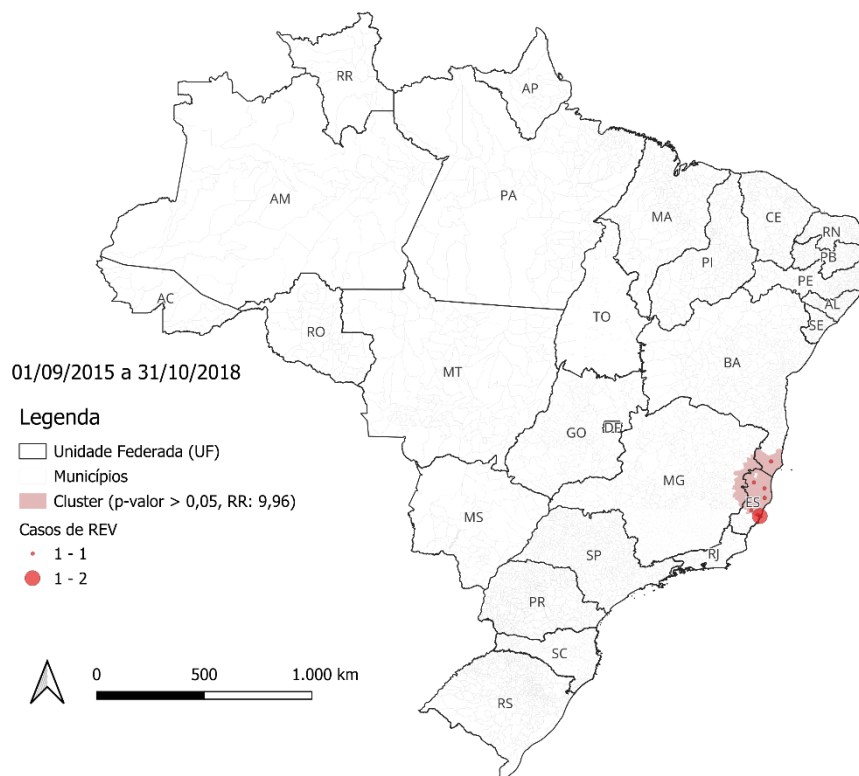


Figura 15. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, não estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.

De forma semelhante ao agrupamento anterior, um novo cluster espaço-temporal de REV foi identificado entre 1º de agosto e 30 de setembro de 2018, contendo municípios dos estados de Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Paraná, Goiás, Minas Gerais e São Paulo, com raio de 447,52 km. Nesse período, foram registrados 4 casos entre 4 indivíduos vacinados, número superior ao esperado, que era de 0,33. A razão entre casos observados e esperados foi de 12,08, e o risco relativo foi de 12,45. No entanto, apesar da magnitude do risco, o p-valor

obtido foi de 0,859, não evidenciando significância estatística para rejeição da hipótese nula (Figura 16).

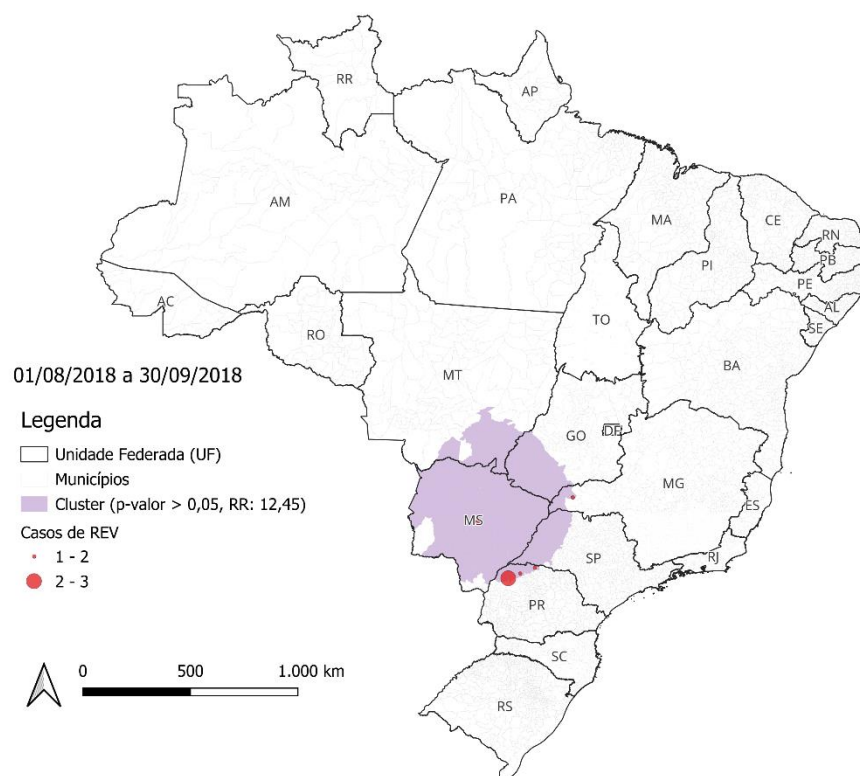


Figura 16. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, não estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.

5.3.2 Método Poisson

Utilizando o modelo retrospectivo de Poisson no SaTScan™, foram identificados sete Aglomerados espaço-temporais de Reações de Estresse à Vacinação (REV) entre adolescentes vacinados contra o HPV no Brasil, no período de 2014 a 2024, a duração deles variou de 30 a 119 dias. Três desses clusters se mostraram estatisticamente significativos.

O primeiro, ocorrido entre setembro e outubro de 2014, envolveu 1.596 municípios de nove estados e registrou 21 casos. O segundo foi pontual, identificado em um único município do Paraná em setembro de 2018, e apresentou os maiores valores de toda a análise. O terceiro cluster, registrado entre março e maio de 2015, abrangeu 1.611 municípios e teve 14 casos. Os demais clusters (4 a 7), embora tenham apresentado razões observados/esperados elevadas e risco relativo acima de 10, não apresentaram evidência estatística suficiente para rejeitar a hipótese nula, sendo, portanto, considerado um resultado não significativo ($p > 0,05$), Tabela 6.

Tabela 6. Cluster espaço-temporal de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 a 2024

Estado	Municípios (N)	Início e Fim	Duração (dias)	Casos Observados	Casos Esperados	Taxa Observada	O/E	Risco Relativo	P-valor	Span (km)
Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo	1.039	01/03/2014 a 30/04/2014	60	4	0,14	3,1	27,68	28,58	> 0,05	1.011,70
Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Piauí, Rio de Janeiro e São Paulo, Tocantins	1.596	01/09/2014 a 31/10/2014	60	21	0,23	10,5	92,75	111,64	< 0,01	1.411,80
Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Sergipe	1.611	01/03/2015 a 31/05/2015	91	14	1,02	1,6	13,78	15,42	< 0,01	1.713,70
Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio	1.417	01/10/2015 a 31/10/2015	30	5	0,3	1,9	16,41	17,07	> 0,05	1.292

de Janeiro e São Paulo										
Bahia	7	01/10/2016 a 31/12/2016	91	2	0,00093	242,5	2148,5	2183,97	> 0,05	91,04
Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraná, Rondônia, São Paulo, Tocantins	1.518	01/01/2017 a 30/04/2017	119	9	0,77	1,3	11,68	12,53	> 0,05	1.901
Paraná	1	01/09/2018 a 30/09/2018	29	3	0,000036	9.341,20	82.775	84.844,37	< 0,01	0

5.3.2.1 Aglomerados estatisticamente significativos

Entre 1º de setembro e 31 de outubro de 2014, foi identificado um Aglomerado de REV, envolvendo 1.596 municípios distribuídos pelos estados da Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Piauí, Rio de Janeiro, São Paulo e Tocantins. A área do cluster teve raio estimado em 709,47 km e extensão total de 1.411,82 km, com duração de 60 dias. Nesse intervalo, foram registrados 21 casos, frente a uma expectativa de apenas 0,23, considerando uma população vacinada de aproximadamente 2,3 milhões de pessoas. A taxa anualizada de incidência foi de 10,5 casos por 100 mil habitantes e a razão entre casos observados e esperados foi de 92,75. Nessas localidades e período, adolescentes vacinados contra o HPV apresentaram uma chance 111,64 vezes maior de desenvolver REV em comparação com os demais locais e períodos do estudo ($p < 0,01$), como ilustrado na Figura 17.

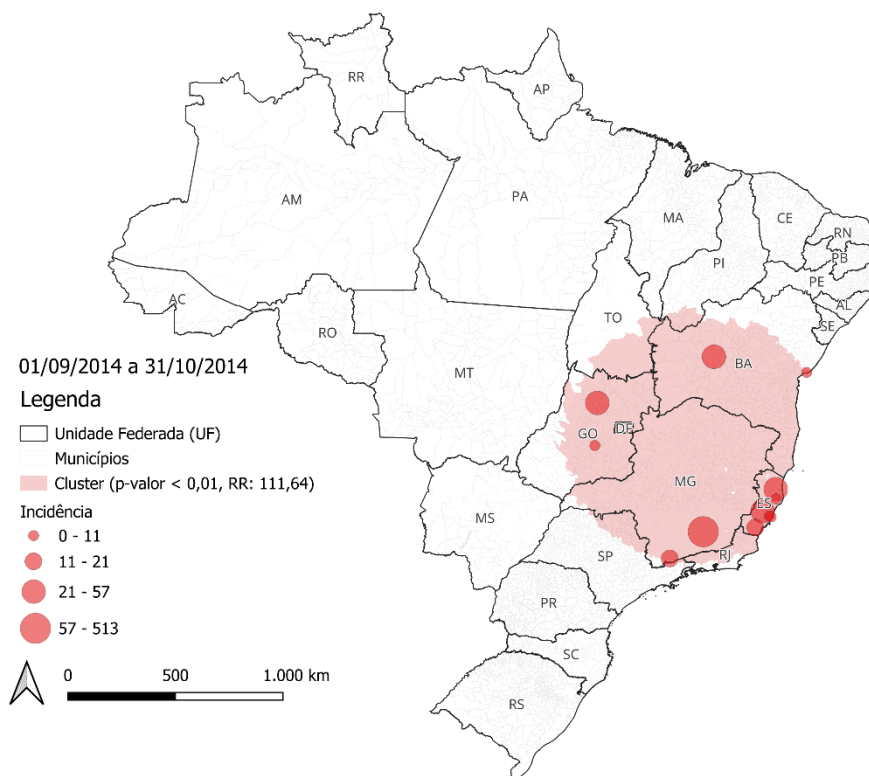


Figura 17. Cluster espaço-temporal significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p < 0,05$)

Na sequência cronológica, entre 1º de março e 31 de maio de 2015, foi detectado um novo Aglomerado (Cluster 2), abrangendo 1.611 municípios localizados nos estados da Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Sergipe, com um raio de 893,82 km. Durante esse período e nas áreas envolvidas, foram notificados 14 casos de REV, enquanto o número esperado era de 1,02 casos, considerando uma população de aproximadamente 4.033.143 pessoas vacinadas. A taxa anual de incidência foi de 1,6 casos por 100 mil habitantes, e a razão entre os casos observados e os esperados foi de 13,78. Nessa região e intervalo de tempo, os vacinados contra o HPV apresentaram um risco 15,42 vezes maior de desenvolver REV em comparação com outras localidades e períodos do estudo ($p < 0,01$), evidenciando significância estatística (Figura 18).

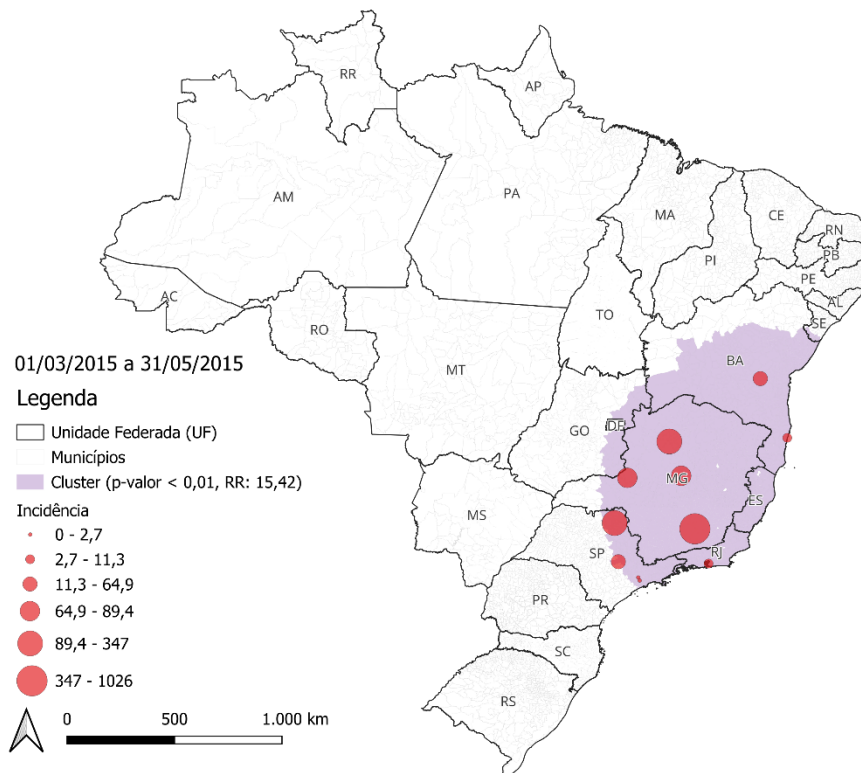


Figura 18. Cluster espaço-temporal significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p < 0,05$)

O terceiro Aglomerado, ilustrado na Figura 19, foi identificado entre 1º e 30 de setembro de 2018, restrito a um único município. Nesse período e localidade, foram registrados 3 casos de REV, enquanto o número esperado era de 0,000036 casos, considerando uma população vacinada de 333 pessoas. A taxa de incidência foi de

9.341,2 casos por 100 mil habitantes, com uma razão entre observados e esperados de 82.775,02. Nesse contexto, o risco relativo estimado foi de 84.844,37, indicando que os vacinados contra o HPV nesse município e intervalo apresentaram um risco maior de desenvolver REV em comparação às demais áreas e períodos analisados. O p-valor encontrado foi inferior a 0,01, sugerindo significância estatística.

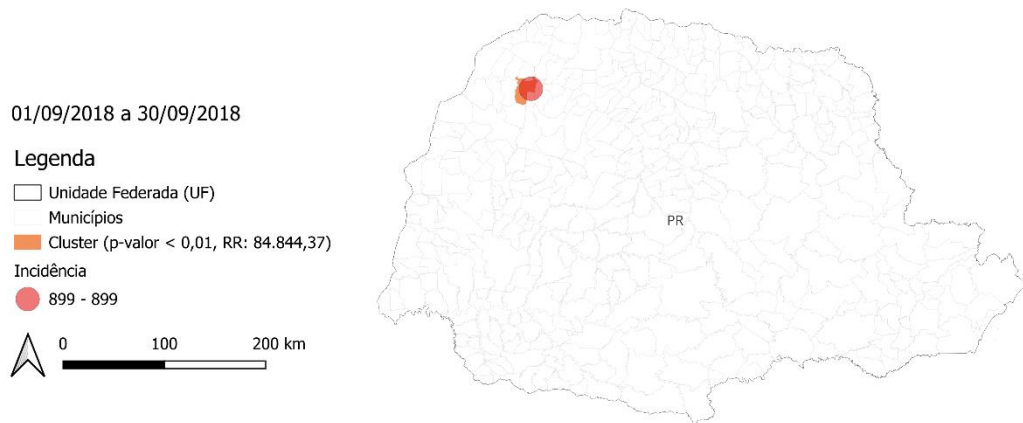


Figura 19. Cluster espaço-temporal significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p < 0,05$)

5.3.2.2 Aglomerados não estatisticamente significativos

Os Aglomerados apresentados a seguir não apresentaram evidências estatísticas suficientes para rejeição da hipótese nula. No entanto, os riscos relativos

observados foram elevados e merecem atenção, pois podem indicar padrões relevantes do ponto de vista epidemiológico.

Um desses Aglomerados foi detectado entre 1º de março e 30 de abril de 2014 abrangeu 1.039 municípios distribuídos pelos estados da Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, com um raio estimado em 507,95 km. Nesse intervalo, foram notificados 4 casos de REV, enquanto o número esperado era de 0,14 casos, considerando uma população vacinada de 1.532.220 pessoas. A taxa de incidência foi de 3,1 casos por 100 mil habitantes, com uma razão entre casos observados e esperados de 27,68. O risco de ocorrência de REV nessa região e temporalidade foi de 28,58 quando comparado com as demais. No entanto, o p-valor associado ao agrupamento foi de 0,995. As informações referentes a esse cluster estão ilustradas na Figura 20.

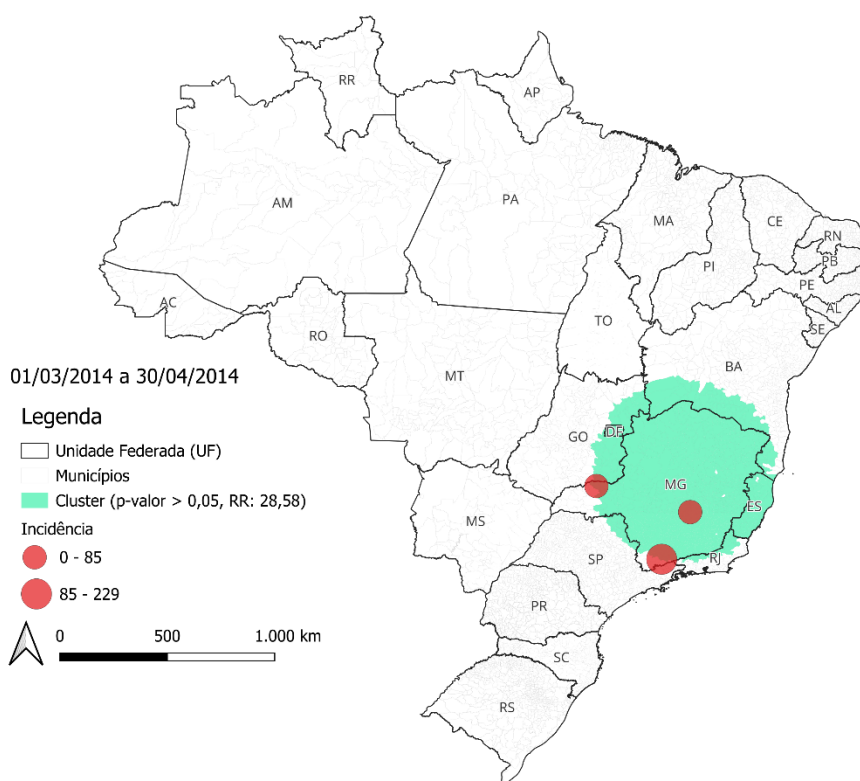


Figura 20. Cluster espaço-temporal não significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p > 0,05$).

De forma semelhante, o cluster representado na Figura 15 foi observado entre 1º e 31 de outubro de 2015, incluindo também um número elevado de municípios ($N=1.417$) distribuídos pelos estados da Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás,

Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, com um raio de 646,03 km. Nesse intervalo, foram registrados 5 casos de REV, frente a uma expectativa de 0,30 casos, considerando uma população vacinada de aproximadamente 3.652.192 pessoas. A taxa anualizada de incidência foi de 1,9 casos por 100 mil habitantes, com uma razão entre casos observados e esperados de 16,41. O risco relativo foi de 17,07, indicando um risco maior de ocorrência de REV nessa área e período em comparação com os demais. No entanto, o p-valor obtido foi de 0,997 (Figura 21).

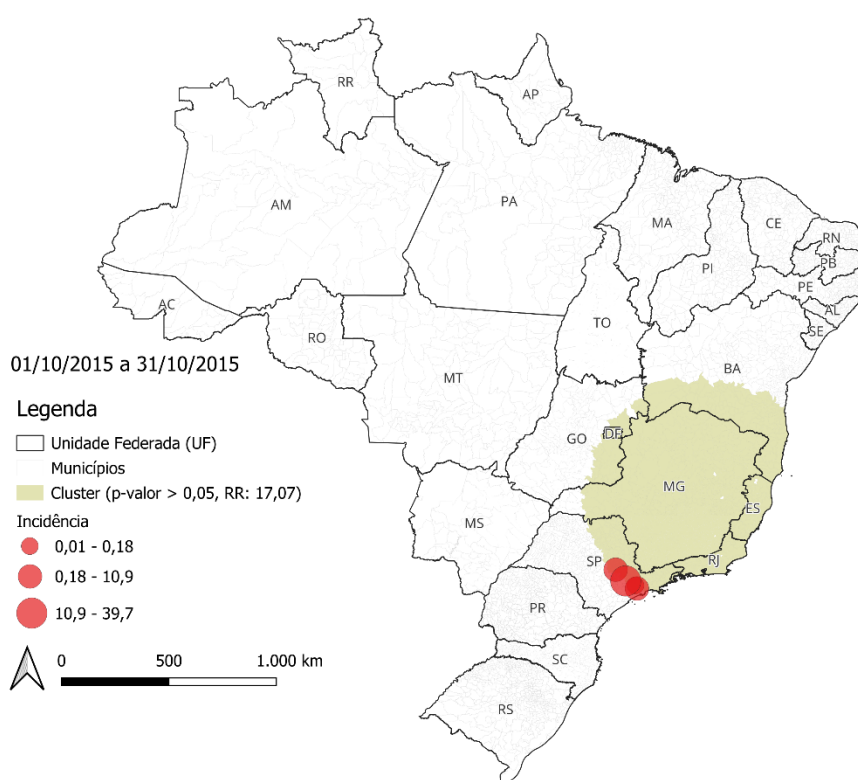


Figura 21. Cluster espaço-temporal não significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2015 ($p > 0,05$).

Na sequência, no período de 1º de outubro e 31 de dezembro de 2016, foi identificado um cluster envolvendo sete municípios do estado da Bahia, com raio estimado em 47,52 km. Nesse período e localidade, foram registrados 2 casos de REV, enquanto o número esperado era de apenas 0,00093, considerando uma população vacinada de 3.751 pessoas. A taxa de incidência foi de 242,5 casos por 100 mil habitantes, com uma razão observados/esperados de 2.148,48. O risco relativo foi de 2.183,97, indicando um risco significativamente maior de ocorrência de

REV nesse Aglomerado em comparação às demais áreas e períodos analisados. O p-valor foi de 0,31. As informações referentes a esse agrupamento estão representadas na Figura 22.

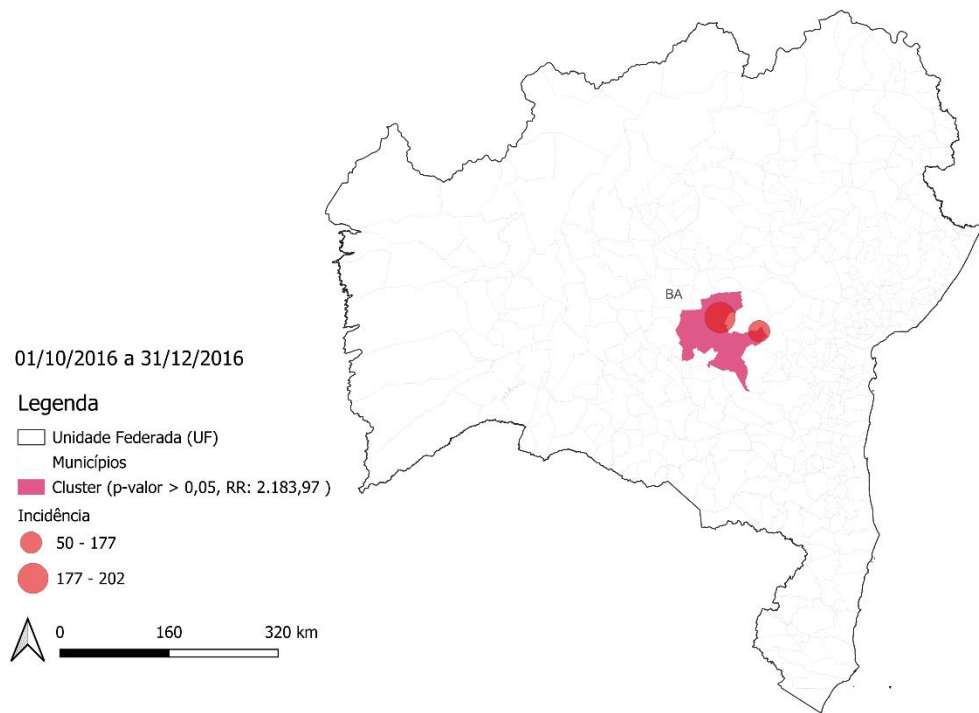


Figura 22. Cluster espaço-temporal não significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2016 ($p > 0,05$).

Por fim, entre janeiro e abril de 2017, foi identificado um último cluster envolvendo 1.518 municípios distribuídos por dez unidades federativas, com um raio de 955,70 km e população estimada em pouco mais de dois milhões de habitantes. Nesse intervalo, foram registrados 9 casos de REV, frente a uma expectativa de 0,77 casos. A taxa anualizada de incidência foi de 1,3 por 100 mil habitantes, com uma razão observados/esperados de 11,68 e um risco relativo de 12,53 e p-valor de 0,199, Figura 23.

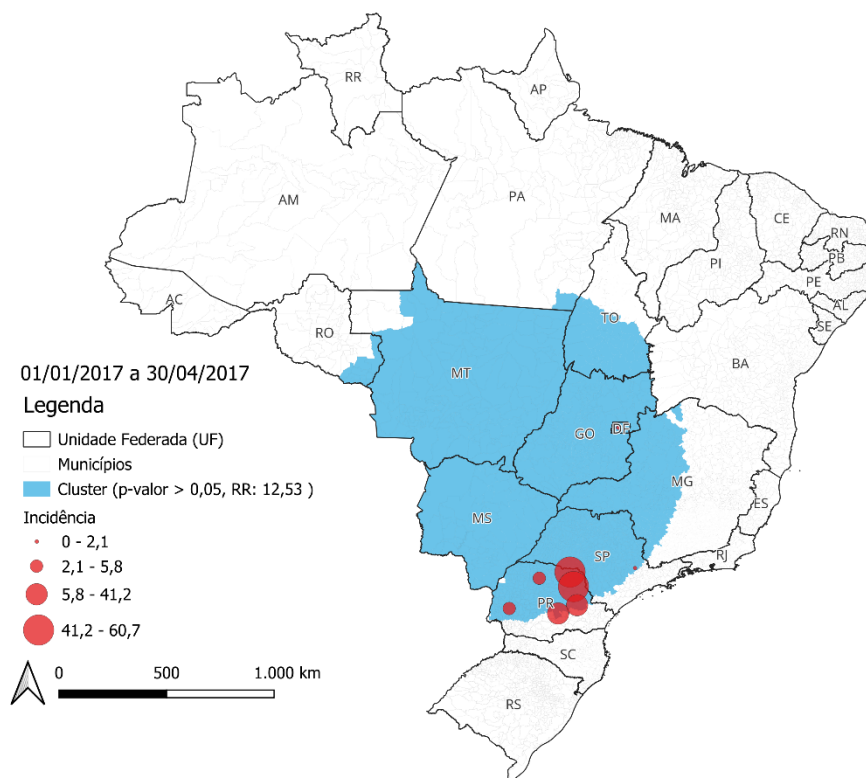


Figura 23. Cluster espaço-temporal não significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2017 ($p > 0,05$).

6 DISCUSSÃO

Este estudo identificou aglomerados espaço-temporais de REV contra o HPV entre adolescentes no Brasil, no período de 2014 a 2024. Os achados indicam que esses eventos não ocorreram de maneira aleatória, mas se concentraram em regiões e períodos específicos, revelando padrões que requerem atenção da vigilância em saúde. Até onde se sabe, este é o primeiro estudo a ser publicado que analisou essa questão aplicando o método SatScan para detecção de aglomerados espaço-temporais, usando dois modelos estatísticos: Poisson (dados agregados) e Bernoulli (dados individuados).

A detecção desses agrupamentos possibilita a adoção de estratégias mais direcionadas nos territórios, como o fortalecimento da capacitação de profissionais, a melhoria da comunicação com a população e o aprimoramento de abordagens de escuta e acolhimento, especialmente em contextos marcados pela hesitação vacinal. Uma comunicação clara e cuidadosa em todas as etapas da vacinação é fundamental, sobretudo em campanhas de grande escala (70).

No caso da vacina contra o HPV, frequentemente envolvida em episódios de desinformação, o reconhecimento precoce e a resposta adequada às REV são essenciais para manter a confiança da população nas campanhas de imunização e assegurar a continuidade da proteção de adolescentes contra as doenças preveníveis pelo imunobiológico (50,71). A percepção de segurança em relação às vacinas exerce papel fundamental na aceitação das estratégias de imunização pela população. Caso essa percepção seja fragilizada, há o risco de queda nas taxas de cobertura vacinal e de retorno de enfermidades antes controladas. Por isso, torna-se essencial manter uma vigilância constante, transparente e eficaz sobre a segurança vacinal, a fim de preservar a confiança nos programas de imunização e garantir a proteção da saúde pública (32).

Quanto ao panorama geral da vacinação contra o HPV no Brasil, observa-se que, ao longo dos últimos dez anos, houve um avanço significativo na vacinação em adolescentes, e, nesse processo, foram registradas algumas ESAVI por meio dos sistemas oficiais de vigilância. Apesar de pouco frequentes diante do grande número de doses aplicadas, essas notificações mostram que os mecanismos de

monitoramento estão funcionando e são capazes de captar esses casos, embora ainda haja espaço para aprimoramentos. Isso é especialmente importante quando se trata de uma população prioritária, como adolescentes. Ainda assim, é fundamental que haja incentivos por parte do governo federal para fortalecer a sensibilidade dos sistemas nacionais de notificação e aprimorar a capacidade de vigilância nos territórios, garantindo uma resposta mais eficiente e articulada frente a incidência de possíveis ESAVI.

A análise dos casos identificados de REV em adolescentes de 9 a 14 anos, ainda que representem uma proporção reduzida do total de notificações de ESAVI, revelou padrões que refletem tanto características epidemiológicas esperadas quanto aspectos coerentes com as diretrizes do PNI. A predominância de casos no sexo feminino está alinhada com a estratégia inicial de vacinação contra o HPV no Brasil, que priorizou meninas na implementação da vacina (14). Essa diferença de distribuição por sexo reforça a importância de considerar o contexto histórico da introdução do imunizante ao interpretar os dados de eventos adversos.

A distribuição de casos no mesmo dia/mês e local entre os casos de REV analisados aponta para possíveis episódios de ocorrência concentrada. A repetição de notificações em determinados municípios e períodos específicos sugere a influência de fatores locais, como estratégias de organização logística das campanhas de vacinação, mobilizações comunitárias ou contextos de maior visibilidade da imunização. Esses padrões reforçam a necessidade de uma vigilância atenta às dinâmicas territoriais, capaz de interpretar os eventos não apenas como ocorrências isoladas, mas como fenômenos inseridos em contextos socioculturais e operacionais específicos.

Quando os dados foram analisados a luz da distribuição etária entre casos e controles, segundo o sexo, pôde-se observar que entre os casos, a concentração das idades foi em torno dos 11 anos, tanto para meninas quanto para meninos, a maior amplitude observada entre as meninas pode indicar diferentes momentos de exposição à vacinação, enquanto a menor dispersão entre os meninos, com a presença pontual de um outlier, sugere um perfil mais homogêneo. Já entre os controles, a similaridade das medianas entre os sexos contribui para a comparabilidade entre os grupos, fortalecendo a validade das análises conduzidas. Esses achados reforçam que a faixa etária selecionada reflete adequadamente o

público-alvo da vacinação e é sensível à detecção de possíveis reações relacionadas ao ato vacinal.

A distribuição geográfica dos casos de REV revelou uma concentração em determinados estados, especialmente nas regiões Sul e Sudeste do país. Essa concentração pode estar relacionada a fatores como maior capacidade de vigilância, sensibilização dos profissionais para o registro desses eventos ou características específicas das estratégias de vacinação adotadas em cada território. Por outro lado, a ausência de notificações em diversas unidades federativas, em especial nas regiões Norte e Nordeste, levanta hipóteses sobre possíveis subnotificações, dificuldades de identificação ou barreiras no acesso aos sistemas de notificação. A análise dos controles reforça essa tendência, com maior presença nos mesmos estados onde houve concentração de casos, sugerindo que os padrões de notificação podem estar mais ligados à estrutura e funcionamento da vigilância local do que à ocorrência real dos eventos.

Um aspecto que merece destaque é a ausência do Acre entre os estados com casos identificados neste estudo, ao mesmo tendo sido o cenário do maior surto de REV documentado no Brasil. Essa ausência se justifica pela definição de caso adotada, que excluiu reações de origem psicogênica, as quais demandam maior complexidade para notificação e confirmação, por envolverem manifestações clínicas que requerem criterioso detalhamento e avaliação especializada. No caso do surto ocorrido no Acre, foi necessária uma investigação clínica detalhada para avaliar a possível relação entre crises psicogênicas não epiléticas em adolescentes vacinados contra o HPV, o que extrapola o escopo deste estudo, dado o grau de especificidade dos critérios adotados (22).

Essa limitação metodológica, no entanto, não diminui a relevância dos surtos psicogênicos, como o ocorrido no Acre, para a compreensão do fenômeno das REV no Brasil. Pelo contrário, reforça a importância de discutir como esse episódio, assim como o registrado em Bertioga (SP), pode ter contribuído para o aumento de casos em outras localidades por meio de um processo de transmissão psicogênica, amplificado pela ampla cobertura midiática nacional à época (22,55). A divulgação intensiva desses eventos na imprensa pode ter influenciado o comportamento coletivo, favorecendo a ocorrência de novas manifestações similares, especialmente entre adolescentes. Esse efeito, também observado em situações como tentativas de

suicídio (72), tende a diminuir com a redução da exposição midiática, o que pode explicar, em parte, a queda na detecção de REV e a ausência de novos casos notificados nos anos mais recentes.

Para que eventos dessa natureza sejam devidamente captados em análises futuras, é essencial que a farmacovigilância nacional avance na construção de uma definição operacional para REV de origem psicogênica, e adote uma definição que seja sensível, viável de aplicar em estudos populacionais e integrada aos sistemas de informação em uso. Isso inclui, entre outros aspectos, a análise criteriosa do diagnóstico diferencial, a fim de distinguir as REV psicogênicas de outras condições clínicas e considerar variáveis como o momento em que foi apresentado o evento, que já está disponível no e-SUS Notifica, e pode ser fundamental para a identificação de aglomerados espaço-temporais associados a essas reações.

A qualidade dos dados do SIPNI teve um impacto considerável na possibilidade de adotar uma definição de caso mais específica. Um dos principais problemas foi a ausência da data de início do ESAVI, o que dificultou avaliar se o episódio de REV ocorreu dentro da janela temporal recomendada pela definição da OMS, ou seja, se começou até cinco minutos antes, durante ou até sete dias após a vacinação. Sem essa informação, não foi possível confirmar com precisão a relação temporal entre a vacina e o surgimento dos sintomas. Esse cenário configura um viés de informação, mais especificamente um viés de classificação, pois a ausência desse dado essencial compromete a correta caracterização dos casos, podendo levar à subestimação da ocorrência real de REV ou à inclusão de eventos não relacionados à vacinação.

Além da ausência da data de início dos eventos, o banco do SIPNI também apresentou incompletude na variável referente ao evento adverso, o que representa mais uma limitação importante. A falta dessa informação compromete a caracterização clínica dos casos e pode impactar diretamente na estimativa da magnitude dos eventos adversos relacionados à vacinação. Isso pode levar à subestimação dos casos de REV. A completude dos dados em um sistema de informação é um dos principais indicadores da qualidade das informações produzidas. Na saúde pública, contar com dados precisos e consistentes é fundamental para avaliar situações epidemiológicas, embasar a tomada de decisões e implementar intervenções que protejam e promovam a saúde das populações (73–75).

Em alguns registros, as notificações apresentavam apenas um sintoma isolado, como "desmaio após forte emoção", o que dificultava a aplicação de critérios mais rigorosos para a classificação como REV. A ausência de informações complementares, como dados clínicos ou contexto temporal, compromete a avaliação adequada do caso e limita a identificação precisa desses eventos. Por esse motivo, optou-se neste estudo por não incluir notificações com apenas um sintoma informado, como forma de garantir maior consistência na definição dos casos analisados.

Essa decisão metodológica, no entanto, também influenciou o perfil sintomatológico observado. A reação vasovagal apareceu como o sintoma mais frequente, sendo amplamente relatada em comparação às demais manifestações. Outros sintomas como palidez, agitação, cefaleia, náuseas e vômitos também foram relativamente comuns, sugerindo uma resposta fisiológica e emocional ao momento da vacinação. Já manifestações como ansiedade, febre e sintomas mais inespecíficos, como parestesia e taquicardia, foram menos recorrentes, o que pode estar relacionado à exclusão de notificações com apenas um sintoma informado. Apesar das reações registradas, a maioria dos casos evoluiu favoravelmente para a cura e não apresentou gravidade clínica.

De forma complementar, essa escolha, ao priorizar maior precisão na classificação dos casos, pode ter contribuído para a subnotificação de eventos mais leves ou com registros incompletos. Ainda assim, os sintomas observados reforçam o caráter agudo e transitório das REV, cujos impactos, embora geralmente autolimitados, podem gerar preocupações tanto nos indivíduos quanto nos serviços de saúde, sobretudo diante da visibilidade que esses episódios podem alcançar em contextos de vacinação coletiva (59,70) .

Considerando toda a contextualização dos casos de REV, a análise também se aprofundou na identificação e interpretação dos aglomerados espaciais e temporais, buscando compreender como esses eventos se distribuíram ao longo do período estudado. Foi possível identificar sobreposições dos aglomerados identificados pelos modelos de Bernoulli e Poisson, evidenciando que determinados locais podem representar áreas de relevância epidemiológica para a ocorrência de REV. É importante destacar que essas análises partem de pressupostos distintos: enquanto o modelo de Poisson avalia a taxa de eventos em relação à população vacinada, o

modelo de Bernoulli compara diretamente a distribuição espaço-temporal dos casos em relação a um grupo controle (76).

Além disso, a maior parte dos casos se concentrou nos primeiros anos da série histórica, justamente no período de introdução da vacina, e diminuiu significativamente nos anos mais recentes. Esse comportamento pode estar relacionado ao chamado efeito Weber, em que há um aumento inicial nas notificações de eventos adversos logo após a introdução de uma nova vacina quando atinge seu pico até meados ou fim do segundo ano de comercialização, seguido por uma queda ao longo do tempo (77). Também é possível que a cobertura midiática tenha influenciado esse padrão: no início, o tema teve grande destaque na imprensa, o que pode ter favorecido episódios de transmissão psicogênica e incentivado a busca por atendimento. Com o passar dos anos, a visibilidade do assunto diminuiu consideravelmente, o que pode ter contribuído tanto para a menor ocorrência quanto para a menor detecção de novos casos (55,56).

Por meio do método Bernoulli, foram identificados cinco aglomerados espaço-temporais de REV, dois apresentaram significância estatística. O primeiro foi identificado entre setembro de 2014 e abril de 2015, abrangendo uma ampla área que incluiu municípios das regiões Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste. Com duração de aproximadamente oito meses, esse cluster se destacou por apresentar um risco relativo elevado e uma razão entre casos observados e esperados que indica uma concentração anormal de notificações. Esse período corresponde à fase inicial de implementação da vacina contra o HPV, contexto em que a atenção da população e dos profissionais de saúde estava ampliada. A novidade da campanha e sua ampla repercussão na imprensa podem ter favorecido manifestações coletivas de REV.

O segundo aglomerado significativo ocorreu nas mesmas regiões do primeiro, abrangendo municípios das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, entre maio de 2015 e abril de 2017. Esse achado sugere a possível persistência do fenômeno identificado anteriormente, indicando que a concentração de casos de REV pode ter se mantido na área territorial ao longo dos anos seguintes, mesmo que em menor magnitude, reforçando a hipótese de um padrão contínuo ou recorrente de notificações nessas regiões nos dois primeiros anos após a introdução da vacina.

Através do método de Poisson houve a detecção de sete aglomerados espaço-temporais de REV dos quais três apresentaram significância estatística, indicando concentrações não aleatórias de casos em determinados períodos e regiões. O mais expressivo aconteceu entre setembro e outubro de 2014, logo nos primeiros meses da campanha contra o HPV, e abrangeu várias regiões do país. O risco de ocorrência de casos foi alto dentro desse raio, sugerindo um possível surto relacionado ao início da vacinação em larga escala.

Outro aglomerado importante aconteceu entre março e maio de 2015, também com risco aumentado, ainda que em menor proporção que o anterior. O terceiro aglomerado foi identificado em setembro de 2018 e abrangeu um único município do estado do Paraná. Apesar de sua abrangência geográfica restrita, esse cluster apresentou o maior risco relativo entre todos os analisados, além de significância estatística, sugerindo uma concentração incomum de casos naquele período e local. Isso mostra que, mesmo após o início da campanha, os episódios de REV continuaram acontecendo de forma localizada.

Embora os demais aglomerados identificados nos dois métodos não tenham apresentado significância estatística, os altos riscos relativos observados em diferentes períodos entre 2014 e 2018 sugerem concentrações incomuns de casos de REV que merecem atenção. Em alguns desses agrupamentos, o risco estimado foi dezenas ou até milhares de vezes maior do que o esperado, o que, apesar de não ter alcançado significância estatística, pode indicar a presença de eventos pontuais relevantes. Quando há identificação de agrupamentos de eventos, isso aponta para uma possível concentração que pode não ser explicada pelo acaso. Nesses casos, é fundamental aprofundar a análise por meio de investigações que permitam explorar outras causas envolvidas. Esse aprofundamento pode se dar por meio de estudos epidemiológicos mais robustos ou pela revisão detalhada de registros clínicos por parte das equipes de saúde ou instituições responsáveis (78).

Os achados deste estudo demonstraram que a análise espaço-temporal é uma ferramenta útil para entender melhor a ocorrência das REV no Brasil e que os dois métodos empregados podem ser utilizados pela farmacovigilância. A identificação de aglomerados, indica que esses eventos tendem a se concentrar em determinados momentos e locais, muitas vezes podem estar ligados a contextos específicos, como campanhas escolares ou repercussão na mídia. Conforme descrito na literatura, a

mídia e, sobretudo, as redes sociais exercem um papel central na disseminação de informações, o que em determinados contextos pode comprometer a confiança da população e dificultar a adesão à vacinação contra o HPV (79).

Mais do que identificar números, o estudo destaca a importância de uma vigilância sensível, articulada com as equipes de imunização e capaz de responder rapidamente a sinais que podem impactar a confiança da população na vacinação. O combate à hesitação vacinal e à desinformação passa, sobretudo, pela construção de evidências que comprovem a segurança das vacinas, por meio de ferramentas robustas e aplicáveis no contexto da farmacovigilância. Essas estratégias fortalecem a confiança da população e embasam ações de comunicação e tomada de decisão em saúde pública e fortalecem o aumento da cobertura vacinal, estimulando o alcance das metas propostas pela OMS (12,70).

Os achados desse estudo, apesar da robustez do método e uso de dois modelos para detectar aglomerados espaço-temporais, devem ser analisados levando em consideração a ocorrência das seguintes possíveis limitações: viés de seleção e viés de classificação. O viés de seleção ocorreu a partir da definição de caso adotada, que excluiu reações de natureza psicogênica, geralmente mais difíceis de caracterizar nos sistemas de informação. Isso resultou na não inclusão de surtos relevantes, como o ocorrido no estado do Acre, comprometendo a representatividade da casuística e possivelmente subestimando a real magnitude das REV no Brasil. Já o viés de classificação refere-se à possibilidade de erros na categorização dos casos incluídos, especialmente diante da ausência de informações essenciais, como a data de início dos sintomas, que inviabilizou a verificação precisa da relação temporal entre a vacinação e o evento. Essa limitação pode ter levado à inclusão de eventos não relacionados à vacina ou à exclusão de casos compatíveis, impactando a medida de ocorrência e a identificação de padrões espaço-temporais.

7 CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo descrever os casos notificados de REV relacionados à vacina HPV em adolescentes brasileiros entre 2014 e 2024, identificar possíveis aglomerados espaço-temporais por meio da estatística *scan* e avaliar sua utilidade como ferramenta de apoio à vigilância farmacológica. Os resultados demonstraram que as REV não ocorreram de forma aleatória, mas se concentraram em períodos e localidades específicos, especialmente nos primeiros anos após a introdução da vacina contra o HPV e nas regiões Centro-Oeste, Nordeste, Sul e Sudeste do país.

A análise segundo tempo, pessoa e lugar evidenciou uma concentração de casos em meninas nos primeiros anos da série, refletindo a estratégia inicial de vacinação direcionada a esse público. Com a posterior inclusão dos meninos na campanha, observou-se uma equiparação no número de casos entre os dois sexos. As notificações se agruparam nos primeiros anos da série histórica, possivelmente relacionadas ao chamado efeito Weber e à ampla cobertura midiática inicial, o que pode ter favorecido a ocorrência de surtos psicogênicos. A distribuição geográfica desigual, com predominância nas regiões mais estruturadas, sugere limitações na capacidade de detecção e registro em algumas localidades, especialmente nas regiões Norte e Nordeste.

A aplicação dos métodos de *scan* (modelos de Poisson e Bernoulli) permitiu identificar aglomerados significativos de REV, confirmando sua utilidade para detecção de padrões anormais e para subsidiar ações oportunas de resposta. A presença de aglomerados com risco relativo elevado, mesmo sem significância estatística, reforça o potencial da análise espaço-temporal como ferramenta complementar à vigilância convencional, capaz de identificar situações que exigem investigação mais aprofundada.

Recomenda-se para os serviços de saúde e equipes de imunização investir em treinamentos com enfoque no acolhimento e comunicação durante as campanhas vacinais, com atenção especial a populações mais suscetíveis às REV, como adolescentes. A preparação prévia das equipes pode mitigar o impacto de eventos de estresse, melhorar o manejo e reduzir a propagação de manifestações coletivas.

No âmbito da vigilância epidemiológica, é fundamental mobilizar esforços para fortalecer a sensibilidade dos sistemas de notificação, por meio da elaboração de uma definição operacional clara e padronizada para REV aplicável à prática dos serviços, bem como da incorporação rotineira de análises espaço-temporais como ferramenta para a detecção desses eventos. Na perspectiva das agências reguladoras e do PNI, é necessário investir em melhorias na qualidade dos dados dos sistemas nacionais, como o e-SUS Notifica, reformando a importância do preenchimento da data de início dos eventos adversos e a completude das informações. Essas medidas são fundamentais para a correta classificação dos eventos e a avaliação da segurança vacinal.

Os achados desse estudo reforçam a importância de investir em estudos que abordem os aspectos psicossociais da vacinação, sobretudo entre adolescentes. Pesquisas sobre o papel da mídia e das redes sociais na geração e propagação de eventos psicogênicos são essenciais para o desenho de estratégias de comunicação mais seguras e baseadas em evidências.

Em suma, os resultados do estudo demonstram que as REV são eventos reais e detectáveis por sistemas sensíveis de vigilância, e que a análise espaço-temporal representa uma ferramenta útil para aprimorar a resposta em saúde pública. Ao integrar evidências, tecnologia e comunicação, é possível fortalecer a confiança social nas vacinas e garantir o sucesso das estratégias de imunização em todo o território nacional.

8 REFERÊNCIAS

1. Gravitt P, Winer R. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses* [Internet]. 2017 Sep 21;9(10):267. Available from: <http://www.mdpi.com/1999-4915/9/10/267>
2. Desai KT, Adepiti CA, Schiffman M, Egemen D, Gage JC, Wentzensen N, et al. Redesign of a rapid, low-cost <scp>HPV</scp> typing assay to support risk-based cervical screening and management. *Int J Cancer* [Internet]. 2022 Oct 24;151(7):1142–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.34151>
3. Organização Pan-Americana da Saúde. HPV e câncer do colo do útero [Internet]. 2023 [cited 2023 May 28]. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>
4. World Health Organization. WHO cervical cancer elimination initiative: from call to action to global movement. 2020;único. Available from: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/cerv>
5. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res* [Internet]. 2019 Dec;8:100170. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405852119300369>
6. World Health Organization. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, cervix uteri, females, all ages [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 10]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=23&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&gr
7. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition [Internet]. Vol. 101. 2021. 2653–2657 p. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>
8. Brasil. Ministério da Saúde. HPV [Internet]. 2023 [cited 2023 May 28].

Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv>

9. Pomfret TC, Gagnon Jr JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2011 Feb;36(1):1–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.2009.01150.x>
10. Brotherton JML, Zuber PLF, Bloem PJN. Primary Prevention of HPV through Vaccination: Update on the Current Global Status. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2016 Sep 7;5(3):210–24.
11. Jeannot E, Viviano M, De Pree C, Amadane M, Kabengele E, Vassilakos P, et al. Prevalence of Vaccine Type Infections in Vaccinated and Non-Vaccinated Young Women: HPV-IMPACT, a Self-Sampling Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 Jul 9;15(7):1447. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/7/1447>
12. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance* [Internet]. 2018 Oct 11;23(41). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737>
13. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet* [Internet]. 2021 Dec;398(10316):2084–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621021784>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada) [Internet]. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cosemssc.org.br/wp->

- content/uploads/2018/03/INFORME-TÉCNICO-HPV_MENINGITE_Final.pdf
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Norma Informativa nº 311, de 2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS – Mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017. 2016.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Comunicado: Ampliação da oferta da vacina meningocócica ACWY (Conjugada) para os adolescentes não vacinados entre 11 e 14 anos de idade (de forma temporária) e ampliação da oferta da vacina HPV4 para meninos de 09 a 14 anos de idade. 2022.
 17. Merck & Co. I. Whitehouse Station, NJ. 2009 [cited 2025 Jun 29]. Gardasil® [bula na Internet]. Available from: <https://saude.msd.com.br/wp-content/uploads/sites/91/2022/12/G9-bula-paciente.pdf>
 18. Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Aug 1;138(2). Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/138/2/e20154387/52462/Safety-Profile-of-the-9-Valent-HPV-Vaccine-A>
 19. Quintão JHC, Ziviani BL, Santos CLS dos, Maciel MA, Barra CB. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus safety: a systematic review. *Rev Médica Minas Gerais* [Internet]. 2014;24. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2238-3182.20140119>
 20. Phillips A, Hickie M, Totterdell J, Brotherton J, Dey A, Hill R, et al. Adverse events following HPV vaccination: 11 years of surveillance in Australia. *Vaccine* [Internet]. 2020 Aug;38(38):6038–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X20308252>
 21. Bonaldo G, Vaccheri A, D'Annibali O, Motola D. Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Mar 21;85(3):634–43. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13841>

22. Marchetti RL, Gallucci-Neto J, Kurcgant D, Proença ICGF, Valiengo L da CL, Fiore LA, et al. Immunization stress-related responses presenting as psychogenic non-epileptic seizures following HPV vaccination in Rio Branco, Brazil. *Vaccine* [Internet]. 2020 Oct;38(43):6714–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X20310859>
23. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case–control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res* [Internet]. 2017 Feb 13;65(1):46–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-016-8815-9>
24. Clothier HJ, Selvaraj G, Easton ML, Lewis G, Crawford NW, Buttery JP. Consumer reporting of adverse events following immunization. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2014 Dec 2;10(12):3726–30. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.34369>
25. Council for International Organizations of Medical Sciences; World Health Organization. Report of the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance [Internet]. 2012. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/report_working_group_on_vaccine_LR.pdf
26. Puliyeel J, Naik P. Revised World Health Organization (WHO)'s causality assessment of adverse events following immunization—a critique. *F1000Research* [Internet]. 2018 May 29;7:243. Available from: <https://f1000research.com/articles/7-243/v2>
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [recurso eletrônico] [Internet]. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 340 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf
28. Oliveira PMN de, Lignani LK, Conceição DA da, Farias PMC de M, Takey PRG, Maia M de L de S, et al. O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios.

- Cad Saude Publica [Internet]. 2020;36(suppl 2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020001402001&tlng=pt
29. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.143, de 4 de junho de 2021 [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 1]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/legislacao/portaria-gm-ms-no-1-143-de-4-de-junho-de-2021/view>
 30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica nº 18/2025-CGFAM/DPNI/SVSA/MS [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 1]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2025/nota-tecnica-no-18-2025-cgfam-dpni-svsa-ms.pdf/view>
 31. Mello López A, Sartori AMC, Oliveira SLV, Nunes EM, Nemeth K, Siqueira REB, et al. Experiência de implantação de um comitê estadual de farmacovigilância na pandemia de covid-19. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2024 Dec 16;48:1. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/62472>
 32. Brotherton JML, Gold MS. Monitoring vaccine safety: a critical component of every immunisation program. Med J Aust [Internet]. 2008 Sep;189(5):243–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.2008.tb02012.x>
 33. Sato APS, Ferreira VL de R, Tauil M de C, Rodrigues LC, Barros MB, Martineli E, et al. Uso de registro informatizado de imunização na vigilância de eventos adversos pós-vacina. Rev Saude Publica [Internet]. 2018 Jan 29;52:4. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/142734>
 34. Saavedra R da C, Paixao ES, Ichihara MYT, Costa M da CN, Carvalho-Sauer R, de Castro CT, et al. Prevalence of Adverse Events Reported Following the First Dose of COVID-19 Vaccines in Bahia State, Brazil, from 2021 to 2022. Vaccines [Internet]. 2025 Feb 7;13(2):161. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/13/2/161>
 35. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities

- (MedDRA). Drug Saf [Internet]. 1999;20(2):109–17. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-199920020-00002>
36. Monteiro SAMG, Takano OA, Waldman EA. Surveillance for adverse events after DTwP/Hib vaccination in Brazil: Sensitivity and factors associated with reporting. Vaccine [Internet]. 2010 Apr;28(18):3127–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X10002409>
 37. Omoleke SA, Bamidele M, de Kiev LC. Barriers to optimal AEFI surveillance and documentation in Nigeria: Findings from a qualitative survey. James PB, editor. PLOS Glob Public Heal [Internet]. 2023 Sep 8;3(9):e0001658. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgph.0001658>
 38. Laryea EB, Frimpong JA, Noora CL, Tengey J, Bandoh D, Sabblah G, et al. Evaluation of the adverse events following immunization surveillance system, Ghana, 2019. Kalk EK, editor. PLoS One [Internet]. 2022 Mar 1;17(3):e0264697. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0264697>
 39. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 33, de 14 de julho de 2005 [Internet]. 2005 [cited 2025 Jun 1]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033_14_07_2005.html#:~:text=Inclui doenças à relação de,de Referência Nacional ou Regional.
 40. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 264, de 17 de fevereiro de 2020 [Internet]. 2020 [cited 2025 Jun 1]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt0264_19_02_2020.html
 41. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017 [Internet]. 2017 [cited 2025 Jun 1]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.htm
I
 42. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, Duclos P, Heijbel H, Heininger U, et al. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). Vaccine [Internet]. 2002 Dec;21(3–4):298–302. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X02004498>

43. Sousa ABB, Perciliano L, Belloze K. Explorando Dados de Notificações em Farmacovigilância. In: Anais do XVIII Brazilian e-Science Workshop (BRESCI 2024) [Internet]. Sociedade Brasileira de Computação - SBC; 2024. p. 80–7. Available from: <https://sol.sbc.org.br/index.php/bresci/article/view/30584>
44. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV de, Fleck K, Silva AS do N e, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2021;37(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2021000105013&tlng=pt
45. Salman O, Topf K, Chandler R, Conklin L. Progress in Immunization Safety Monitoring — Worldwide, 2010–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Apr 16;70(15):547–51. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7015a2.htm?s_cid=mm7015a2_w
46. Lei J, Balakrishnan MR, Gidudu JF, Zuber PLF. Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000–2015. *Vaccine* [Internet]. 2018 Mar;36(12):1577–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X18301865>
47. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Monitoramento da segurança das vacinas COVID-19 no Brasil até a semana epidemiológica nº 11 de 2023. 2023;54:23. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/monitoramento-dos-eventos/2023/boletim-epidemiologico-10-vol-54-19-de-junho-2023>
48. do Carmo Pimenta P, Geraldine VGS, de Aquino Lima TC, Tourinho FS, de Oliveira Rodrigues D, do Nascimento MC, et al. Events supposedly attributable to vaccination or immunization of COVID-19 vaccines in Brazil: a cross-sectional study. *Discov Public Heal* [Internet]. 2025 Jan 2;22(1):1. Available from: <https://ete-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12982-024-00380-x>
49. Moraes MC de, Duarte I, Nunes R. Pharmacovigilance in Brazil: The

- Government Monitoring of Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccine—A Narrative Review. *Healthcare* [Internet]. 2024 Feb 1;12(3):371. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/12/3/371>
50. Clements CJ. Mass Psychogenic Illness After Vaccination. *Drug Saf* [Internet]. 2003;26(9):599–604. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-200326090-00001>
 51. McMurtry CM, Noorani Z, McGuinty C et al. Managing immunization stress-related responses: A contributor to sustaining trust in vaccines. *Can Commun Dis Rep* [Internet]. 2020;46(7/8):210–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343055/>
 52. Daley MF, Curtis CR, Pyrzanowski J, Barrow J, Benton K, Abrams L, et al. Adolescent Immunization Delivery in School-Based Health Centers: A National Survey. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2009 Nov;45(5):445–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054139X09001372>
 53. Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? Angelillo IF, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Nov 12;13(11):e0206726. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0206726>
 54. Takata, R.; Girardi A. Controvérsias em torno das vacinas. *ComCiência*. 2014;(162).
 55. Mauro AB, Fernandes EG, Miyaji KT, Arantes BA, Valente MG, Sato HK, et al. Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2019;61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652019005000223&tlng=en
 56. Teixeira JC, Roteli-Martins CM. HPV Vaccines: Separating Myths from Reality. *Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. 2019 Jul

- 25;41(07):417–8. Available from: <https://journalrbgo.org/article/hpv-vaccines-separating-myths-from-reality/>
57. Gold MS, MacDonald NE, McMurtry CM, Balakrishnan MR, Heininger U, Menning L, et al. Immunization stress-related response – Redefining immunization anxiety-related reaction as an adverse event following immunization. *Vaccine* [Internet]. 2020 Mar;38(14):3015–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X20302589>
 58. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2017 Mar 14;136(3):258–65. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12075>
 59. Taylor S, Asmundson GJG. Immunization stress-related responses: Implications for vaccination hesitancy and vaccination processes during the COVID-19 pandemic. *J Anxiety Disord* [Internet]. 2021 Dec;84:102489. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887618521001365>
 60. Mahasing C, Yasopa O, Sansilapin C, Rattanathumsakul T, Thammawijaya P, Suphanchaimat R, et al. Investigation of a Cluster of Immunization Stress-Related Reactions after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination, Thailand, 2021. *Vaccines* [Internet]. 2022 Mar 14;10(3):441. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/3/441>
 61. Ferreira MC. A Psicologia Social contemporânea: principais tendências e perspectivas nacionais e internacionais. *Psicol Teor e Pesqui* [Internet]. 2010;26(spe):51–64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-37722010000500005&lng=pt&tlng=pt
 62. Yang TU, Kim HJ, Lee YK, Park YJ. Psychogenic illness following vaccination: exploratory study of mass vaccination against pandemic influenza A (H1N1) in 2009 in South Korea. *Clin Exp Vaccine Res* [Internet]. 2017;6(1):31. Available from: <https://ecevr.org/DOIx.php?id=10.7774/cevr.2017.6.1.31>
 63. Huang WT, Hsu CC, Lee PI, Chuang JH. Mass psychogenic illness in nationwide in-school vaccination for pandemic influenza A(H1N1) 2009,

- Taiwan, November 2009–January 2010. *Eurosurveillance* [Internet]. 2010 May 27;15(21). Available from:
<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.21.19575-en>
64. Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas [Internet]. Pan American Health Organization; 2022. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55946>
 65. Bellinghini RH. Revista Questão de Ciência. 2019 [cited 2025 Jun 27]. Medo de vacina também pode ser doença: o caso do Acre. Available from:
<https://www.revistaquestaoodeciencia.com.br/questao-de-fato/2019/12/06/medo-de-vacina-tambem-pode-ser-doenca-o-caso-do-acre>
 66. Pinheiro C, Barbosa F, Belo P, Manarini T, Ruprecht T. Revista Questão de Ciência. 2022. Raízes do movimento antivacina no Brasil. Available from:
<https://revistaquestaoodeciencia.com.br/dossie-questao/2022/08/18/o-ovo-da-serpente-raizes-do-movimento-antivacina-no-brasil>
 67. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2022 [Internet]. 2023 [cited 2025 May 28]. Available from:
<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/22827-censo-demografico-2022.html>
 68. Brasil. Ministério da Saúde. Coortes Vacinais – Papilomavírus Humano (HPV) [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 26]. Available from:
https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_HPVS/EIDIGI_DEMAS_VACINACAO_HPV.html#
 69. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: Detection and inference. *Stat Med* [Internet]. 1995 Apr 30;14(8):799–810. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.4780140809>
 70. McMurtry CM. Managing immunization stress-related response: A contributor to sustaining trust in vaccines. *Can Commun Dis Rep* [Internet]. 2020 Jun 4;46(6):210–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673376>
 71. Domingues CMAS, Maranhão AGK PM. A introdução da vacina contra o HPV no Brasil: avanços e desafios. *DST* [Internet]. 2015 Jul 13;27(3–4):67–72.

72. Yang AC, Tsai SJ, Yang CH, Shia BC, Fuh JL, Wang SJ, et al. Suicide and media reporting: a longitudinal and spatial analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2013 Mar 10;48(3):427–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00127-012-0562-1>
73. Chen H, Hailey D, Wang N, Yu P. A Review of Data Quality Assessment Methods for Public Health Information Systems. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014 May 14;11(5):5170–207. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/11/5/5170>
74. Edelstein M, Lee LM, Herten-Crabb A, Heymann DL, Harper DR. Strengthening Global Public Health Surveillance through Data and Benefit Sharing. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2018 Jul;24(7):1324–30. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/7/15-1830_article.htm
75. Florentino PTV, Bertoldo Junior J, Barbosa GCG, Cerqueira-Silva T, Oliveira V de A, Garcia MH de O, et al. Impact of Primary Health Care Data Quality on Infectious Disease Surveillance in Brazil: Case Study. *JMIR Public Heal Surveill* [Internet]. 2025 Feb 21;11:e67050–e67050. Available from: <https://publichealth.jmir.org/2025/1/e67050>
76. Warden CR. Comparison of Poisson and Bernoulli spatial cluster analyses of pediatric injuries in a fire district. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2008;7(1):51. Available from: <http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-7-51>
77. Azarpanah H, Farhadloo M, Vahidov R, Pilote L. Vaccine hesitancy: evidence from an adverse events following immunization database, and the role of cognitive biases. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 Dec 16;21(1):1686. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-11745-1>
78. Moore GE, Ward MP, Kulldorff M, Caldanaro RJ, Guptill LF, Lewis HB, et al. A space–time cluster of adverse events associated with canine rabies vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2005 Dec;23(48–49):5557–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X05007048>

79. Minakawa MM, Frazão P. A Introdução da Vacina do HPV no Brasil, a Mídia Impressa e a Desinformação. *Comun e Soc* [Internet]. 2024 Oct 17;46:e024021. Available from: <https://revistacomsoc.pt/index.php/revistacomsoc/article/view/5682>

ANEXO I - Artigo Científico

REAÇÕES DE ESTRESSE À VACINAÇÃO CONTRA O HPV: DETECÇÃO DE CLUSTER ESPAÇO-TEMPORAL ENTRE 2014 E 2024 NO BRASIL

RESUMO

Introdução: As reações de estresse à vacinação (REV) são manifestações físicas desencadeadas por fatores emocionais, não pelo imunizante. Embora benignas, podem gerar hesitação vacinal e comprometer a cobertura. Este estudo buscou identificar aglomerados espaço-temporais de REV após a introdução da vacina contra o HPV (2014–2024), subsidiando ações de vigilância em saúde no Brasil. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo, baseado em dados do SI-PNI e e-SUS Notifica. Incluíram-se adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV e um grupo controle de outros ESAVI. Aplicou-se o SaTScan™ com modelos de Poisson e Bernoulli, simulação de Monte Carlo e $p \leq 0,05$ para detecção de clusters. **Resultados:** Entre 108 milhões de doses aplicadas, registraram-se 3.503 ESAVI, sendo 123 REV (0,11/100 mil doses), predominando em meninas (78,9%) e nos primeiros anos da vacina. O modelo de Bernoulli identificou cinco aglomerados, dois significativos, com destaque para o Sudeste e Sul (2015–2017; RR: 8,56). O modelo de Poisson encontrou sete clusters, três significativos, concentrados entre 2014 e 2015. **Discussão:** As REV foram raras, mas concentraram-se nos primeiros anos da vacinação, compatíveis com o efeito Weber, que prevê pico inicial de notificações seguido de declínio. A ampla repercussão midiática e a resposta tardia das autoridades podem ter amplificado percepções de insegurança e contribuído para a queda da cobertura vacinal. A detecção de aglomerados reforça a influência de fatores psicossociais e contextuais na ocorrência das REV e evidencia a necessidade de vigilância sensível e comunicação transparente para preservar a confiança da população nas campanhas de imunização.

ABSTRACT

Introduction: Stress-related reactions to vaccination (SRR) are physical manifestations triggered by emotional factors rather than the vaccine itself. Although benign, they can lead to vaccine hesitancy and compromise coverage. This study aimed to identify spatiotemporal clusters of SRR following the introduction of the HPV vaccine (2014–2024), supporting public health surveillance in Brazil. **Methods:** A retrospective observational study was

conducted using data from SI-PNI and e-SUS Notifica. Adolescents aged 9 to 14 years vaccinated against HPV were included, along with a control group of other AEFI. SaTScan™ software was applied using Poisson and Bernoulli models, with Monte Carlo simulation and a significance level of $p \leq 0.05$ to detect clusters.

Results: Among 108 million administered doses, 3,503 AEFI were reported, of which 123 were classified as SRR (0.11 per 100,000 doses), predominantly in girls (78.9%) and in the early years of vaccine introduction. The Bernoulli model identified five clusters, two statistically significant, with emphasis on the Southeast and South regions (2015–2017; RR: 8.56). The Poisson model detected seven clusters, three statistically significant, concentrated in 2014–2015. **Discussion:** SRR were rare but concentrated in the early years of vaccination, consistent with the Weber effect, which describes an initial peak in reports followed by decline. Extensive media coverage and delayed responses from authorities may have amplified perceptions of insecurity and contributed to decreased vaccine coverage. The detection of clusters highlights the influence of psychosocial and contextual factors in SRR occurrence and underscores the need for sensitive surveillance and transparent communication to sustain public confidence in immunization campaigns.

INTRODUÇÃO

No Brasil, a prevenção do câncer do colo do útero baseia-se em duas estratégias centrais: o diagnóstico precoce, por meio do exame citopatológico de Papanicolau, que permite identificar lesões precursoras, e a vacinação contra o papilomavírus humano (HPV). Esta última é direcionada a crianças e adolescentes, conferindo proteção contra os tipos virais 6, 11, 16 e 18; ambas são ofertadas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (1). A vacinação tem demonstrado elevada eficácia, com estudos apontando redução expressiva da prevalência dos tipos de HPV contemplados entre mulheres imunizadas em diferentes países, confirmando o êxito dos programas em prevenir a infecção e suas complicações (2–5).

Apesar do perfil de segurança amplamente favorável, campanhas escolares — reconhecidas como estratégia eficaz para ampliar o acesso — podem favorecer manifestações psicogênicas desencadeadas por fatores emocionais, e não pelo imunizante. Essas reações, conhecidas como Reações de Estresse à Vacinação (REV), incluem sintomas como tontura, náusea, choro

ou desmaios, mais frequentes em adolescentes e potencializados pelo ambiente coletivo. Em Rio Branco, Marchetti et al. descreveram episódios de crises conversivas após a vacinação contra o HPV, atribuídos ao estresse do procedimento e não a componentes da vacina (6). Tais manifestações, não possuem causa fisiológica identificável e, embora possam comprometer a confiança pública, as campanhas escolares são essenciais para alcançar adolescentes que raramente buscam serviços de saúde, além de contribuir positivamente para as coberturas vacinais (7–10).

O primeiro registro nacional de REV ocorreu em setembro de 2014, em Bertioga (SP), quando 11 adolescentes apresentaram sintomas como dormência nas pernas, dor de cabeça, tontura e desmaios após a segunda dose da vacina; exames não identificaram causa orgânica para as manifestações (11–13). Nos anos seguintes, o episódio mais expressivo ocorreu em Rio Branco (AC), entre 2014 e 2019, com 72 casos notificados, muitos com sintomas persistentes. Após investigação clínica e laboratorial, foram classificados como crises psicogênicas desencadeadas por ansiedade ou estresse no momento da vacinação, sem relação causal com o imunizante (6).

Os aglomerados de REV caracterizam-se pelo início súbito em grupos sociais específicos, geralmente em escolas, e incluem sintomas inespecíficos como tontura, náusea, fraqueza e síncope, sem evidências de causa infecciosa ou tóxica. A rápida disseminação das informações entre colegas ou pela mídia pode amplificar o número de casos, ressaltando a importância de considerar a dinâmica social na investigação (7,8). Essas reações podem ocorrer de forma coletiva, impulsionadas por mecanismos de contágio social ou observacional, nos quais a reação de um indivíduo atua como gatilho para sintomas semelhantes em outros (14). Se não forem manejadas adequadamente, manifestações iniciais podem desencadear reações sucessivas, ganhar repercussão midiática, gerar custos adicionais, procedimentos médicos desnecessários e comprometer a adesão às campanhas (7,15).

Diante desse risco, é essencial que profissionais de saúde reconheçam os sinais de estresse e esclareçam que tais sintomas não decorrem da vacina. Explicações claras e acolhimento reduzem o impacto emocional, evitam a formação de aglomerados e combatem rumores e desinformação (7,16).

McMurtry (2020) reforça o papel da comunicação empática, enquanto Mahasing et al. (2022) demonstraram redução significativa de REV durante campanhas contra a COVID-19 na Tailândia quando foram aplicadas orientações prévias ao público, protocolos bem definidos e ambientes organizados (16,17). Nesse mesmo sentido, a OMS recomenda capacitação das equipes de imunização, comunicação clara e observação após a aplicação, destacando que medidas educativas simples contribuem para reduzir a ocorrência de agrupamentos (6,8,17).

Embora a farmacovigilância tenha avançado nos últimos anos, especialmente após a pandemia de COVID-19, o Brasil ainda carece de diretrizes nacionais que padronizem métodos específicos para identificar surtos ou aglomerados de ESAVI. Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo identificar aglomerados espaço-temporais de REV relacionadas à vacina HPV em adolescentes no Brasil, entre 2014 e 2024.

MÉTODO

Estudo epidemiológico observacional analítico de dados de indivíduos e agregados.

Esta pesquisa abrangeu todos os 5.570 municípios do Brasil, contemplando a totalidade das unidades federativas e refletindo a diversidade geográfica, populacional e socioeconômica do país. A área territorial correspondente é de aproximadamente 8.510.295 km², englobando desde grandes centros urbanos até localidades remotas de baixa densidade demográfica. Conforme dados do Censo Demográfico de 2022, conduzido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira totalizava 203.062.512 habitantes (18).

Como população, foram incluídos os indivíduos com idade entre 09 e 14 anos vacinados contra HPV que apresentaram ESAVI classificados como suspeitos de REV entre 2014 e 2024 no Brasil. Para o cálculo das taxas utilizadas pelo modelo Poisson, utilizou-se como população de referência todos os indivíduos vacinados na mesma faixa etária e mesmo período, conforme dados do Ministério da Saúde (19).

A classificação dos casos de REV seguiu os critérios adotados pela farmacovigilância do Ministério da Saúde. Foram incluídas na análise as notificações de ESAVI classificados como reação de estresse aguda e reação vasovagal, registradas no período definido para o estudo. Os critérios utilizados para identificar os casos de estresse aguda estão descritos no Quadro 2, enquanto os referentes a reação vasovagal estão detalhados no Quadro 3. Decidiu-se pela exclusão das reações psicogênicas, considerando a complexidade clínica envolvida na definição e reconhecimento desses casos como suspeitos.

Quadro 5. Sinais e sintomas de reação de estresse agudo.

REV Aguda	Sintomas
Sintomas emocionais	
Ao menos um desses sintomas	Ansiedade
	Medo
	Sensação de desconforto
Sintomas físicos	
Ao menos um desses sintomas	Palidez
	Sudorese
	Calafrios
	Ondas de calor
	Palpitações
	Coração acelerado
	Dor ou desconforto torácico
	Tremores
	Taquicardia
	Sensação de "falta de ar"
	Sufocação
	Taquipneia
	Hiperventilação
Sintomas associados à hiperventilação	
Se hiperventilação, ao menos um desses sintomas	Parestesias
	Tremores
	Tontura
	Sinal de Trousseau
	Sinal de Chvostek
	Cefaleia
	Tontura
	Vertigem
	Desmaio

Quadro 6. Sinais e sintomas de reação vasovagal

Reação Vasovagal	Sintomas
Sintomas emocionais	
Ao menos um desses sintomas	Ansiedade
	Medo
	Desconforto
	Nojo ou repulsa
Sintomas Somáticos	
Ao menos um desses sintomas	Palidez
	Sudorese
	Náusea
	Vômito
	Desconforto abdominal
Sintomas Neurológicos	
Ao menos um desses sintomas	Sensação de cefaleia
	Tontura
	Vertigem
	Desmaio
	Escurecimento/turvação visual
	Síncope
Sintomas Neurológicos associados a síncope	
Ao menos um desses sintomas, se ocorrer síncope	Arresponsividade
	Queda geralmente traumática

O grupo controle foi composto por todos os indivíduos de 9 a 14 anos que receberam a vacina contra o HPV entre 2014 e 2024, e que foram notificados como ESAVI, apresentando manifestações clínicas distintas daquelas compatíveis com REV.

Foram utilizados dois sistemas distintos como fontes de dados para a detecção de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI): o Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI), implantado em 2000 e utilizado até 2022, e o e-SUS Notifica, introduzido em 2021 para registro específico dos ESAVI relacionados à vacinação contra a COVID-19. A partir de 2022, o e-SUS Notifica passou a ser o sistema exclusivo para notificação de eventos adversos associados a qualquer imunobiológico no Brasil.

Entre as principais diferenças entre os dois sistemas, destaca-se o fato de que o e-SUS Notifica é uma plataforma online que adota a terminologia

padronizada do MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) para codificação dos eventos adversos, promovendo maior padronização e interoperabilidade dos dados. Por outro lado, o SIPNI utilizava a Classificação Internacional de Doenças – 10ª Revisão (CID-10) para indicar o diagnóstico final do evento, contudo essa informação era registrada por meio de um campo de texto livre, o que limitava a padronização e dificultava análises automatizadas.

Os dados utilizados no estudo foram coletados entre 2014 e 2024 provenientes do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI) e do e-SUS Notifica. A estrutura do banco de sinais e sintomas do SIPNI não continha os códigos da CID-10, apenas os nomes dos sintomas registrados no momento da vacinação. Para padronização, foi adotado um critério de correspondência com os termos da CID-10, priorizando equivalência exata ou, na ausência desta, nomes semelhantes. Nessas situações, foi realizada uma revisão manual para assegurar a correspondência correta entre os sintomas registrados e os códigos da classificação internacional e uma validação clínica realizada por médicos de referência na área de ESAVI.

Após esse processo foi realizada a substituição do código CID-10 pelo termo LLT (*Lowest Level Term*) do MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). O LLT se refere ao termo mais específico, incluindo sinônimos, variações ortográficas e descrições mais detalhadas dos sinais e sintomas relatados. No caso do banco do e-SUS Notifica, esse procedimento não foi necessário, uma vez que os registros já se encontravam padronizados segundo a terminologia do MedDRA.

No banco do SIPNI, a ausência de registro da data de início do evento adverso impossibilitou a aferição precisa da temporalidade das manifestações clínicas, o que inviabilizou a inclusão desse critério na definição de caso adotada no estudo.

O SaTScan™ foi empregado para identificar aglomerados espaço-temporais de Reações de Estresse à Vacinação (REV) no Brasil entre 2014 e 2024, utilizando os modelos de Poisson e Bernoulli. O método aplica janelas móveis de diferentes formatos e tamanhos para comparar a frequência de eventos dentro e fora de cada área. O modelo de Bernoulli avaliou a distribuição

dos casos em relação a um grupo de referência, enquanto o modelo de Poisson considerou a população sob risco e as variações nas taxas de incidência entre localidades. A significância estatística dos clusters foi testada pelo método de Monte Carlo com 999 replicações, adotando $p \leq 0,05$ no teste da razão de verossimilhança (20).

Para o processamento e análises dos dados foram utilizados os softwares, R versão 4.3.2, QGIS® 3.38.3 e SaTScan 10.3. O risco relativo foi empregado para demonstrar a magnitude dos aglomerados espaço-temporais identificados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 82083424.1.0000.0008; parecer nº 7.269.074), em conformidade com a CONEP.

RESULTADOS

No Brasil, no período de 2014 e 2024, foram aplicadas 108.885.666 milhões de doses da vacina contra o HPV em adolescentes de 9 a 14 anos. A partir desse total, foram registradas 163.409 notificações de ESAVI no banco do SIPNI, enquanto o sistema e-SUS contabilizou 249.608 eventos. Entre esses registros, foram identificados 3.503 casos de ESAVI na faixa etária de 9 a 14 anos relacionados à vacina contra o HPV, o que equivale a uma taxa de 3,2 eventos para cada 100 mil doses aplicadas e corresponde a 0,8% do total de notificações. Desses, 2.726 (77,8%) foram provenientes do banco SIPNI e 777 (22,2%) do banco e-SUS Notifica.

Essa distribuição, quando analisada ao longo do tempo, revela uma variação no número de doses da vacina contra o HPV administradas anualmente, com um comportamento geral de crescimento, especialmente a partir de 2017. O maior número de doses aplicadas ocorreu em 2024, com mais de 12 milhões de registros. Apesar desse aumento progressivo, o número de notificações de ESAVI após a administração da vacina contra o HPV foi mais elevado nos primeiros anos da série, com destaque para 2014 ($n = 1.006$) e 2015 ($n = 459$), coincidindo com o início da introdução da vacina no calendário público. A partir de 2016, o número de notificações anuais estabilizou-se em patamares inferiores, mesmo com o aumento contínuo de doses administradas. Essa

diferença também se evidencia na taxa de notificação por 100.000 doses aplicadas, que apresentou uma queda acentuada após 2015, passando de 20,0 para 2,0 em 2024. (Figura 2)

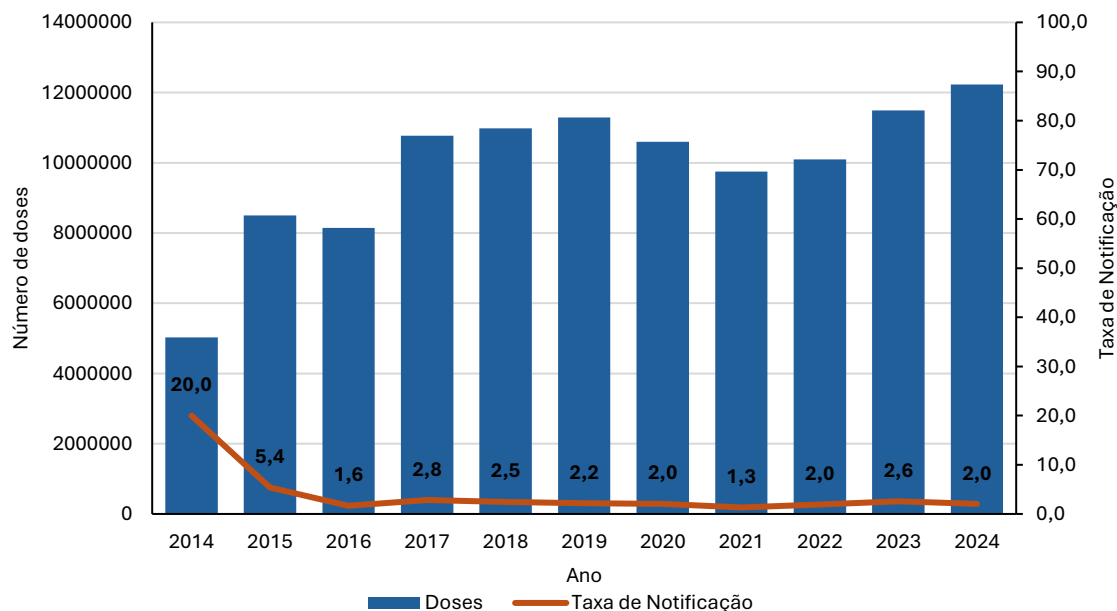


Figura 24. Distribuição dos Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização entre adolescentes de 9 a 14 anos vacinados contra o HPV, segundo o número de doses aplicadas e taxa de notificação por 100.000 mil doses, Brasil, 2014–2024.

8.1 Distribuição espaço-temporal e análise estatística dos casos de Reações de Estresse à Vacinação

8.1.1 Método Bernoulli

A partir dos 123 casos e 1.364 controles selecionados, a análise espaço-temporal por meio do modelo retrospectivo de Bernoulli no SaTScan™ identificou cinco Aglomerados de Reações de Estresse à Vacinação (REV) entre adolescentes vacinados contra o HPV no Brasil, no período de 2014 a 2024.

Dentre esses, dois apresentaram significância estatística, indicando maior concentração de casos do que o esperado em determinados locais e intervalos de tempo.

A Tabela 5 apresenta a caracterização dos cinco clusters observados. A duração desses aglomerados variou de dois a 38 meses. O primeiro que apresentou resultado significativo foi registrado entre setembro de 2014 a abril de 2015, enquanto o segundo foi entre maio de 2015 a abril de 2017. O Cluster de maior duração estendeu-se de setembro de 2015 a outubro de 2018. Espacialmente, os clusters se distribuíram por diferentes regiões do país, abrangendo áreas com raios que variaram entre 185 e 684 quilômetros. O Cluster localizado na região Sudeste e Sul, concentrou a maior densidade de casos e apresentou um risco relativo de 8,56, seguido pelo Cluster situado no Nordeste, Sudeste e Centro Oeste, também apresentando um risco relativo de 5,98. Os demais envolveram áreas menores, com populações mais restritas. Portanto, os Aglomerados identificados apresentaram um risco maior de ocorrência de REV nos respectivos locais e períodos analisados, em comparação às demais áreas e períodos do estudo.

Tabela 7. Cluster espaço-temporal de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Bernoulli, Brasil, 2014 a 2024.

Estados	Municípios (N)	Início e Fim	Duração (dias)	Casos Observados	Casos Esperados	O/E	Risco Relativo	P-valor	Span (km)
Mato Grosso do Sul, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo, Minas Gerais, Goiás	1.968	01/03/2014 a 30/04/2014	61	11	2,81	3,91	4,19	> 0,05	1.367,18
Espírito Santo, Bahia, Goiás e Minas Gerais	857	01/09/2014 a 30/04/2015	242	23	4,55	5,05	5,98	< 0,01	1.071,32
São Paulo, Paraná, Mato Grosso do Sul e Santa Catarina	842	01/05/2015 a 30/04/2017	731	25	3,56	7,02	8,56	< 0,01	760,07
Espírito Santo, Minas Gerais e Bahia	79	01/09/2015 a 31/10/2018	1.157	4	0,41	9,67	9,96	> 0,05	353,13
Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, São Paulo, Goiás, Minas Gerais e Paraná	315	01/08/2018 a 30/09/2018	61	4	0,33	12,08	12,45	> 0,05	889,08

No período de setembro de 2014 e abril de 2015, foi identificado um Aglomerado espaço-temporal de REV cluster nos estados de Espírito Santo, Bahia, Goiás e Minas Gerais, envolvendo uma área com raio de 537,48 km. Durante esse intervalo, 23 casos foram registrados em uma população de 55 indivíduos, número superior ao esperado para o período, estimado em 4,55. A proporção entre casos observados e esperados foi de 5,05 e o RR apontou que os vacinados nessas localidades apresentaram um risco 5,98 vezes maior de desenvolver REV em comparação as demais apresentando um p valor $<0,01$ (Figura 12).

Já entre 1º de maio de 2015 a 30 de abril de 2017, outro cluster foi observado, englobando municípios dos estados do São Paulo, Paraná, Mato Grosso do Sul e Santa Catarina, com um raio estimado em 381,79 km. Durante esse intervalo, foram notificados 25 casos em uma população de 43 pessoas, enquanto o número esperado seria de 3,56 casos. A razão entre casos observados e esperados foi de 7,02, e o risco relativo indicou que os indivíduos vacinados residentes nessas localidades tiveram 8,56 vezes mais risco de

desenvolver REV em comparação aos demais espaços-tempos. O resultado foi estatisticamente significativo, com p-valor inferior a 0,01 (Figura 13).

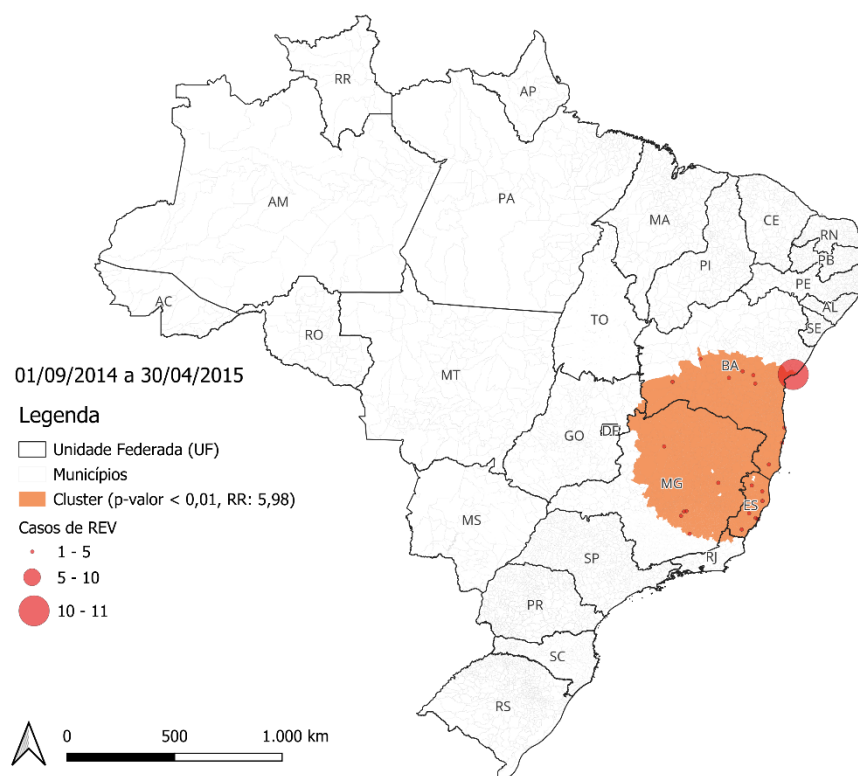


Figura 25. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.

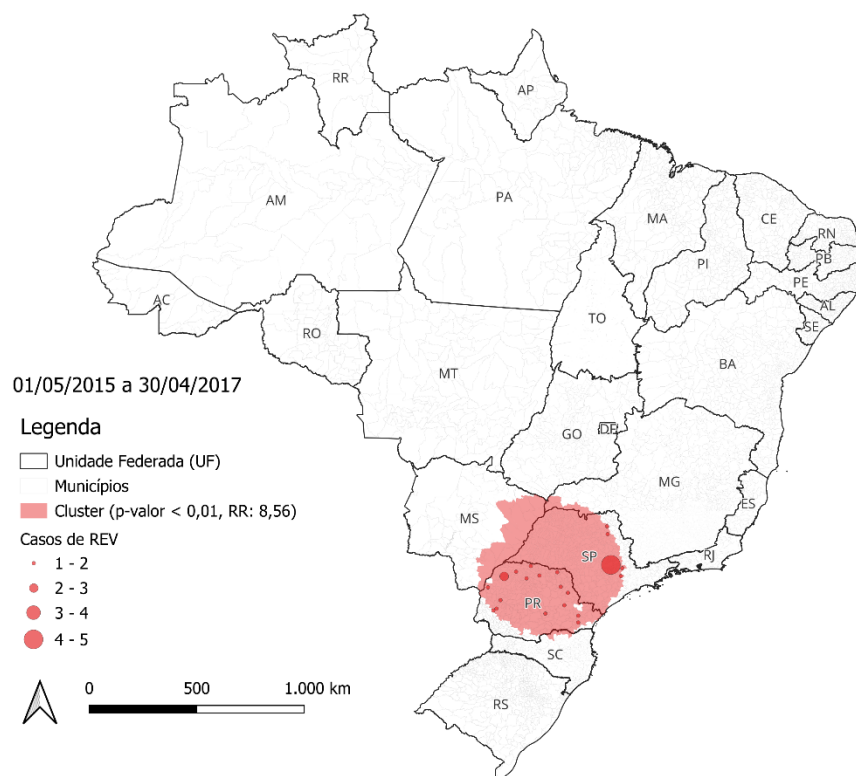


Figura 26. Aglomerado espaço-temporal de reações de estresse à vacinação contra o HPV no Brasil, estatisticamente significativo, identificado por análise scan espacial com o modelo de Bernoulli, no período de 2014 a 2024.

8.1.2 Método Poisson

Utilizando o modelo retrospectivo de Poisson no SaTScan™, foram identificados sete Aglomerados espaço-temporais de Reações de Estresse à Vacinação (REV) entre adolescentes vacinados contra o HPV no Brasil, no período de 2014 a 2024, a duração deles variou de 30 a 119 dias. Três desses clusters se mostraram estatisticamente significativos.

O primeiro, ocorrido entre setembro e outubro de 2014, envolveu 1.596 municípios de nove estados e registrou 21 casos. O segundo foi pontual, identificado em um único município do Paraná em setembro de 2018, e apresentou os maiores valores de toda a análise. O terceiro cluster, registrado

entre março e maio de 2015, abrangeu 1.611 municípios e teve 14 casos. Os demais clusters (4 a 7), embora tenham apresentado razões observados/esperados elevadas e risco relativo acima de 10, não apresentaram evidência estatística suficiente para rejeitar a hipótese nula, sendo, portanto, considerado um resultado não significativo ($p > 0,05$), Tabela 6.

Tabela 8. Cluster espaço-temporal de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 a 2024

Estado	Municípios (N)	Início e Fim	Duração (dias)	Casos Observados	Casos Esperados	Taxa Observada	O/E	Risco Relativo	P-valor	Span (km)
Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo	1.039	01/03/2014 a 30/04/2014	60	4	0,14	3,1	27,68	28,58	> 0,05	1.011,70
Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Piauí, Rio de Janeiro e São Paulo, Tocantins	1.596	01/09/2014 a 31/10/2014	60	21	0,23	10,5	92,75	111,64	< 0,01	1.411,80
Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Sergipe	1.611	01/03/2015 a 31/05/2015	91	14	1,02	1,6	13,78	15,42	< 0,01	1.713,70
Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio	1.417	01/10/2015 a 31/10/2015	30	5	0,3	1,9	16,41	17,07	> 0,05	1.292

de Janeiro e São Paulo										
Bahia	7	01/10/2016 a 31/12/2016	91	2	0,00093	242,5	2148,5	2183,97	> 0,05	91,04
Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraná, Rondônia, São Paulo, Tocantins	1.518	01/01/2017 a 30/04/2017	119	9	0,77	1,3	11,68	12,53	> 0,05	1.901
Paraná	1	01/09/2018 a 30/09/2018	29	3	0,000036	9.341,20	82.775	84.844,37	< 0,01	0

Entre 1º de setembro e 31 de outubro de 2014, foi identificado um Aglomerado de REV, envolvendo 1.596 municípios distribuídos pelos estados da Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Piauí, Rio de Janeiro, São Paulo e Tocantins. A área do cluster teve raio estimado em 709,47 km e extensão total de 1.411,82 km, com duração de 60 dias. Nesse intervalo, foram registrados 21 casos, frente a uma expectativa de apenas 0,23, considerando uma população vacinada de aproximadamente 2,3 milhões de pessoas. A taxa anualizada de incidência foi de 10,5 casos por 100 mil habitantes e a razão entre casos observados e esperados foi de 92,75. Nessas localidades e período, adolescentes vacinados contra o HPV apresentaram uma chance 111,64 vezes maior de desenvolver REV em comparação com os demais locais e períodos do estudo ($p < 0,01$), como ilustrado na Figura 17.

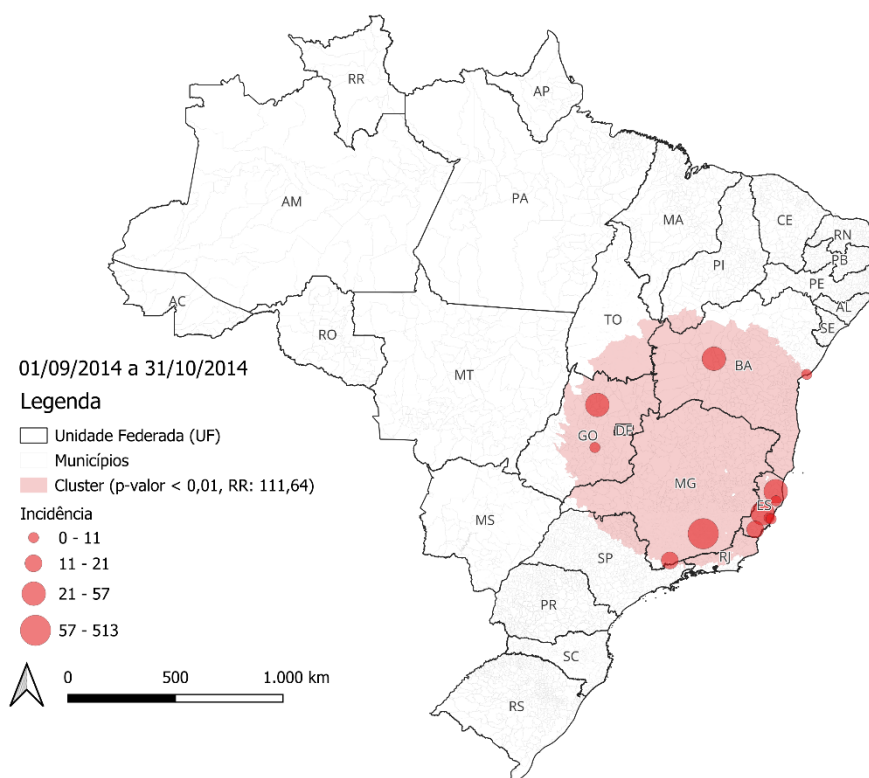


Figura 27. Cluster espaço-temporal significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p < 0,05$)

Na sequência cronológica, entre 1º de março e 31 de maio de 2015, foi detectado um novo Aglomerado (Cluster 2), abrangendo 1.611 municípios localizados nos estados da Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo e Sergipe, com um raio de 893,82 km. Durante esse período e nas

áreas envolvidas, foram notificados 14 casos de REV, enquanto o número esperado era de 1,02 casos, considerando uma população de aproximadamente 4.033.143 pessoas vacinadas. A taxa anual de incidência foi de 1,6 casos por 100 mil habitantes, e a razão entre os casos observados e os esperados foi de 13,78. Nessa região e intervalo de tempo, os vacinados contra o HPV apresentaram um risco 15,42 vezes maior de desenvolver REV em comparação com outras localidades e períodos do estudo ($p < 0,01$), evidenciando significância estatística (Figura 18).

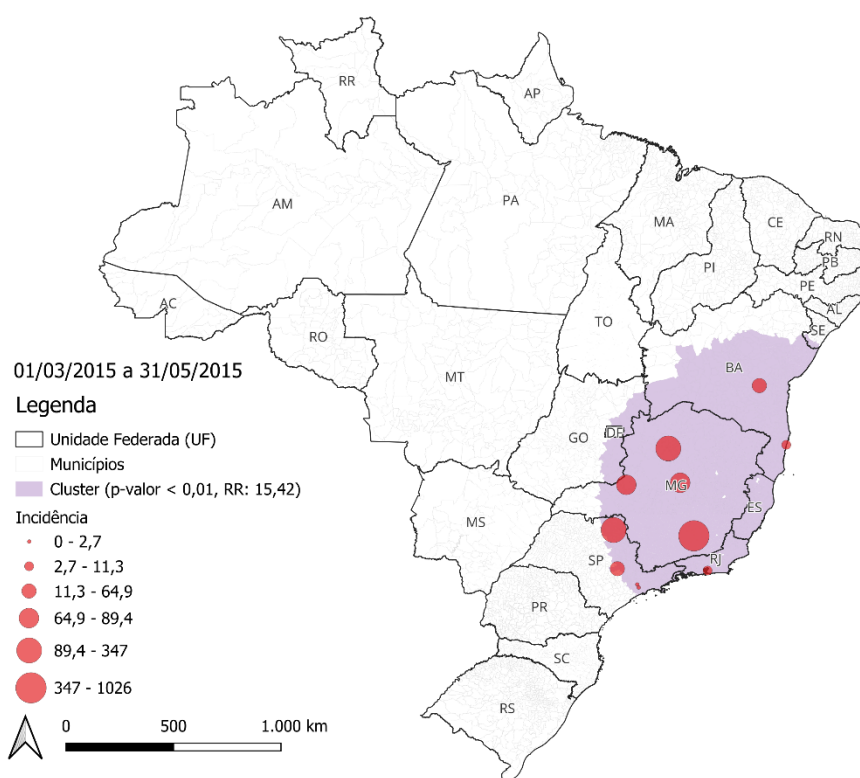


Figura 28. Cluster espaço-temporal significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p < 0,05$)

O terceiro Aglomerado, ilustrado na Figura 19, foi identificado entre 1º e 30 de setembro de 2018, restrito a um único município. Nesse período e localidade, foram registrados 3 casos de REV, enquanto o número esperado era de 0,000036 casos, considerando uma população vacinada de 333 pessoas. A taxa de incidência foi de 9.341,2 casos por 100 mil habitantes, com uma razão entre observados e esperados de 82.775,02. Nesse contexto, o risco relativo estimado foi de 84.844,37, indicando que os vacinados contra o HPV nesse município e intervalo apresentaram um risco

maior de desenvolver REV em comparação às demais áreas e períodos analisados. O p-valor encontrado foi inferior a 0,01, sugerindo significância estatística.

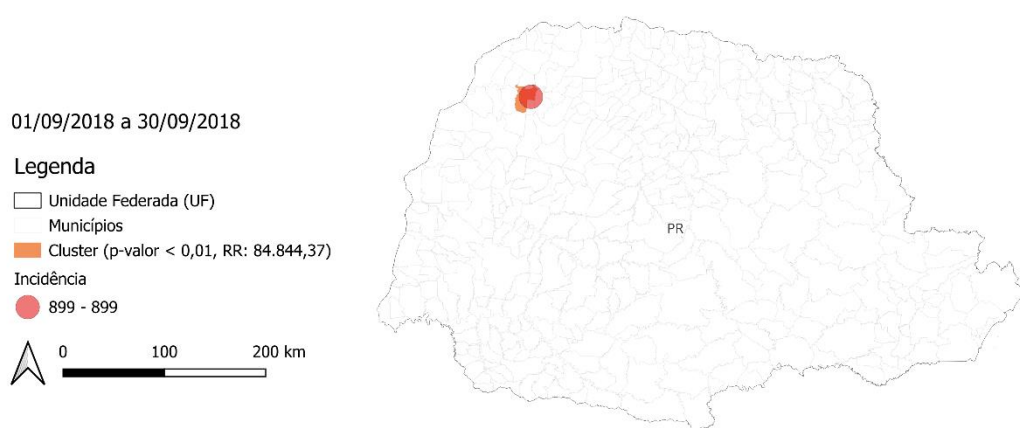


Figura 29. Cluster espaço-temporal significativo de reações de estresse à vacina HPV detectado por modelo Poisson, Brasil, 2014 ($p < 0,05$)

DISCUSSÃO

Este estudo identificou aglomerados espaço-temporais de REV contra o HPV entre adolescentes no Brasil, no período de 2014 a 2024. Os achados indicam que esses eventos não ocorreram de forma aleatória, mas se concentraram em regiões e períodos específicos, revelando padrões que requerem atenção da vigilância em saúde. Até onde se sabe, este é o primeiro estudo publicado a aplicar o método SaTScan para detecção de aglomerados espaço-temporais nesse contexto, utilizando os modelos de Poisson (dados agregados) e Bernoulli (dados individuais). A análise demonstrou que essa abordagem é uma ferramenta útil para compreender a ocorrência das REV no país e pode ser incorporada à farmacovigilância, uma vez que a identificação de aglomerados evidencia que esses eventos tendem a se concentrar

em determinados momentos e locais, muitas vezes podem estar relacionados a contextos específicos, como campanhas escolares ou repercussão midiática (21).

A detecção desses agrupamentos possibilita a adoção de estratégias mais direcionadas nos territórios, como o fortalecimento da capacitação de profissionais, a melhoria da comunicação com a população e o aprimoramento de abordagens de escuta e acolhimento, especialmente em contextos marcados pela hesitação vacinal. Uma comunicação clara e cuidadosa em todas as etapas da vacinação é fundamental, sobretudo em campanhas de grande escala (8).

No caso da vacina contra o HPV, frequentemente envolvida em episódios de desinformação, o reconhecimento precoce e a resposta adequada às REV são fundamentais para preservar a confiança da população nas campanhas de imunização e garantir a proteção dos adolescentes contra doenças preveníveis. A manutenção dessa confiança exige vigilância constante, transparente e eficaz sobre a segurança vacinal (6,7,8).

Quanto ao panorama geral da vacinação contra o HPV no Brasil, observa-se que, ao longo dos últimos dez anos, houve um avanço significativo na vacinação em adolescentes, e, nesse processo, foram registradas algumas ESAVI por meio dos sistemas oficiais de vigilância. Apesar de pouco frequentes diante do grande número de doses aplicadas, essas notificações mostram que os mecanismos de monitoramento estão funcionando e são capazes de captar esses casos, embora ainda haja espaço para aprimoramentos. Isso é especialmente importante quando se trata de uma população prioritária, como adolescentes. Ainda assim, é fundamental que haja incentivos por parte do governo federal para fortalecer a sensibilidade dos sistemas nacionais de notificação e aprimorar a capacidade de vigilância nos territórios, garantindo uma resposta mais eficiente e articulada frente a incidência de possíveis ESAVI.

Um aspecto que merece destaque é a ausência do Acre entre os estados com casos identificados neste estudo, ao mesmo tendo sido o cenário do maior surto de REV documentado no Brasil. Essa ausência se justifica pela definição de caso adotada, que excluiu reações de origem psicogênica, as quais demandam maior complexidade para notificação e confirmação, por envolverem manifestações clínicas que requerem criterioso detalhamento e avaliação especializada. No caso do surto

ocorrido no Acre, foi necessária uma investigação clínica detalhada para avaliar a possível relação entre crises psicogênicas não epiléticas em adolescentes vacinados contra o HPV, o que extrapola o escopo deste estudo, dado o grau de especificidade dos critérios adotados (6).

Essa limitação metodológica, no entanto, não diminui a relevância dos surtos psicogênicos, como o ocorrido no Acre, para a compreensão do fenômeno das REV no Brasil. Pelo contrário, reforça a importância de discutir como esse episódio, assim como o registrado em Bertioga (SP), pode ter contribuído para o aumento de casos em outras localidades por meio de um processo de transmissão psicogênica, amplificado pela ampla cobertura midiática nacional à época (6,12). A divulgação intensiva desses eventos na imprensa pode ter influenciado o comportamento coletivo, favorecendo a ocorrência de novas manifestações similares, especialmente entre adolescentes. Esse efeito, também observado em situações como tentativas de suicídio (25), tende a diminuir com a redução da exposição midiática, o que pode explicar, em parte, a queda na detecção de REV e a ausência de novos casos notificados nos anos mais recentes.

A análise também se aprofundou na identificação e interpretação dos aglomerados espaciais e temporais, buscando compreender como esses eventos se distribuíram ao longo do período estudado. Foi possível identificar sobreposições dos aglomerados identificados pelos modelos de Bernoulli e Poisson, evidenciando que determinados locais podem representar áreas de relevância epidemiológica para a ocorrência de REV. É importante destacar que essas análises partem de pressupostos distintos: enquanto o modelo de Poisson avalia a taxa de eventos em relação à população vacinada, o modelo de Bernoulli compara diretamente a distribuição espaço-temporal dos casos em relação a um grupo controle (26).

Além disso, a maior parte dos casos se concentrou nos primeiros anos da série histórica, justamente no período de introdução da vacina, e diminuiu significativamente nos anos mais recentes. Esse comportamento pode estar relacionado ao chamado efeito Weber, em que há um aumento inicial nas notificações de eventos adversos logo após a introdução de uma nova vacina quando atinge seu pico até meados ou fim do segundo ano de comercialização, seguido por uma queda ao longo do tempo (27). Também é possível que a cobertura midiática tenha influenciado esse padrão: no início, o tema teve grande destaque na imprensa, o que pode ter favorecido

episódios de transmissão psicogênica e incentivado a busca por atendimento. Com o passar dos anos, a visibilidade do assunto diminuiu consideravelmente, o que pode ter contribuído tanto para a menor ocorrência quanto para a menor detecção de novos casos (12,13).

Por meio do método Bernoulli, foram identificados cinco aglomerados espaço-temporais de REV, dois apresentaram significância estatística. O primeiro foi identificado entre setembro de 2014 e abril de 2015, abrangendo uma ampla área que incluiu municípios das regiões Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste. Com duração de aproximadamente oito meses, esse cluster se destacou por apresentar um risco relativo elevado e uma razão entre casos observados e esperados que indica uma concentração anormal de notificações. Esse período corresponde à fase inicial de implementação da vacina contra o HPV, contexto em que a atenção da população e dos profissionais de saúde estava ampliada. A novidade da campanha e sua ampla repercussão na imprensa podem ter favorecido manifestações coletivas de REV.

O segundo aglomerado significativo ocorreu nas mesmas regiões do primeiro, abrangendo municípios das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, entre maio de 2015 e abril de 2017. Esse achado sugere a possível persistência do fenômeno identificado anteriormente, indicando que a concentração de casos de REV pode ter se mantido na área territorial ao longo dos anos seguintes, mesmo que em menor magnitude, reforçando a hipótese de um padrão contínuo ou recorrente de notificações nessas regiões nos dois primeiros anos após a introdução da vacina.

Pelo método de Poisson foram identificados sete aglomerados espaço-temporais de REV, dos quais três apresentaram significância estatística. O mais expressivo ocorreu entre setembro e outubro de 2014, logo nos primeiros meses da campanha contra o HPV, abrangendo várias regiões do país e indicando risco elevado de casos nesse período inicial de vacinação em larga escala. Outro aglomerado significativo foi registrado entre março e maio de 2015, também com risco aumentado, embora em menor magnitude que o anterior. O terceiro, mais localizado, ocorreu em setembro de 2018 em um município do Paraná, apresentando o maior risco relativo entre todos os analisados. Além desses, outros agrupamentos foram detectados, sem significância estatística, mas com riscos relativos elevados, sugerindo concentrações incomuns de casos que merecem investigação detalhada. Esses achados reforçam

que a identificação de aglomerados pode indicar situações que não se explicam apenas pelo acaso e que exigem análises epidemiológicas mais aprofundadas (28).

Apesar da robustez metodológica, os achados devem ser interpretados à luz de limitações como viés de seleção e de classificação. O primeiro decorre da exclusão de reações psicogênicas, o que pode ter subestimado a magnitude das REV, enquanto o segundo envolve possíveis erros na categorização dos casos pela falta de informações essenciais, afetando a acurácia da ocorrência e a identificação dos padrões espaço-temporais.

REFERENCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. HPV [Internet]. 2023 [cited 2023 May 28]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv>
2. Brotherton JML, Zuber PLF, Bloem PJN. Primary Prevention of HPV through Vaccination: Update on the Current Global Status. *Curr Obstet Gynecol Rep* [Internet]. 2016 Sep 7;5(3):210–24. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13669-016-0165-z>
3. Jeannot E, Viviano M, De Pree C, Amadane M, Kabengele E, Vassilakos P, et al. Prevalence of Vaccine Type Infections in Vaccinated and Non-Vaccinated Young Women: HPV-IMPACT, a Self-Sampling Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 Jul 9;15(7):1447. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/7/1447>
4. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance* [Internet]. 2018 Oct 11;23(41). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737>
5. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet* [Internet]. 2021 Dec;398(10316):2084–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621021784>
6. Marchetti RL, Gallucci-Neto J, Kurcgant D, Proença ICGF, Valiengo L da CL, Fiore LA, et al. Immunization stress-related responses presenting as psychogenic non-epileptic seizures following HPV vaccination in Rio Branco, Brazil. *Vaccine* [Internet]. 2020 Oct;38(43):6714–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X20310859>
7. Huang WT, Hsu CC, Lee PI, Chuang JH. Mass psychogenic illness in nationwide in-school vaccination for pandemic influenza A(H1N1) 2009,

- Taiwan, November 2009–January 2010. *Eurosurveillance* [Internet]. 2010 May 27;15(21). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.21.19575-en>
8. McMurtry CM. Managing immunization stress-related response: A contributor to sustaining trust in vaccines. *Can Commun Dis Rep* [Internet]. 2020 Jun 4;46(6):210–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673376>
 9. Daley MF, Curtis CR, Pyrzanowski J, Barrow J, Benton K, Abrams L, et al. Adolescent Immunization Delivery in School-Based Health Centers: A National Survey. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2009 Nov;45(5):445–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054139X09001372>
 10. Mendes Lobão W, Duarte FG, Burns JD, de Souza Teles Santos CA, Chagas de Almeida MC, Reingold A, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: Parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? Angelillo IF, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Nov 12;13(11):e0206726. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0206726>
 11. Takata, R.; Girardi A. Controvérsias em torno das vacinas. *ComCiência*. 2014;(162).
 12. Mauro AB, Fernandes EG, Miyaji KT, Arantes BA, Valente MG, Sato HK, et al. Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2019;61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652019005000223&tlng=en
 13. Teixeira JC, Roteli-Martins CM. HPV Vaccines: Separating Myths from Reality. *Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. 2019 Jul 25;41(07):417–8. Available from: <https://journalrbgo.org/article/hpv-vaccines-separating-myths-from-reality/>
 14. Gold MS, MacDonald NE, McMurtry CM, Balakrishnan MR, Heininger U, Menning L, et al. Immunization stress-related response – Redefining immunization anxiety-related reaction as an adverse event following immunization. *Vaccine* [Internet]. 2020 Mar;38(14):3015–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X20302589>
 15. Yang TU, Kim HJ, Lee YK, Park YJ. Psychogenic illness following vaccination: exploratory study of mass vaccination against pandemic influenza A (H1N1) in 2009 in South Korea. *Clin Exp Vaccine Res* [Internet]. 2017;6(1):31. Available from: <https://ecevr.org/DOIx.php?id=10.7774/cevr.2017.6.1.31>
 16. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, Perino A. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2017 Mar 14;136(3):258–65. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12075>
 17. Mahasing C, Yasopa O, Sansilapin C, Rattanathumsakul T, Thammawijaya P, Suphanchaimat R, et al. Investigation of a Cluster of Immunization Stress-

- Related Reactions after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination, Thailand, 2021. *Vaccines* [Internet]. 2022 Mar 14;10(3):441. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/3/441>
18. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2022 [Internet]. 2023 [cited 2025 May 28]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/22827-censo-demografico-2022.html>
 19. Brasil. Ministério da Saúde. Coortes Vacinais – Papilomavírus Humano (HPV) [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 26]. Available from: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_HPVS/EIDIGI_DEMAS_VACINACAO_HPVS.html#
 20. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: Detection and inference. *Stat Med* [Internet]. 1995 Apr 30;14(8):799–810. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.4780140809>
 21. Minakawa MM, Frazão P. A Introdução da Vacina do HPV no Brasil, a Mídia Impressa e a Desinformação. *Comun e Soc* [Internet]. 2024 Oct 17;46:e024021. Available from: <https://revistacomsoc.pt/index.php/revistacomsoc/article/view/5682>
 22. Domingues CMAS, Maranhão AGK PM. A introdução da vacina contra o HPV no Brasil: avanços e desafios. *DST* [Internet]. 2015 Jul 13;27(3–4):67–72.
 23. Clements CJ. Mass Psychogenic Illness After Vaccination. *Drug Saf* [Internet]. 2003;26(9):599–604. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-200326090-00001>
 24. Brotherton JML, Gold MS. Monitoring vaccine safety: a critical component of every immunisation program. *Med J Aust* [Internet]. 2008 Sep;189(5):243–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.2008.tb02012.x>
 25. Yang AC, Tsai SJ, Yang CH, Shia BC, Fuh JL, Wang SJ, et al. Suicide and media reporting: a longitudinal and spatial analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2013 Mar 10;48(3):427–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00127-012-0562-1>
 26. Warden CR. Comparison of Poisson and Bernoulli spatial cluster analyses of pediatric injuries in a fire district. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2008;7(1):51. Available from: <http://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-7-51>
 27. Azarpanah H, Farhadloo M, Vahidov R, Pilote L. Vaccine hesitancy: evidence from an adverse events following immunization database, and the role of cognitive biases. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 Dec 16;21(1):1686. Available from: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-11745-1>
 28. Moore GE, Ward MP, Kulldorff M, Caldanaro RJ, Guptill LF, Lewis HB, et al. A space–time cluster of adverse events associated with canine rabies vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2005 Dec;23(48–49):5557–62.