



BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO CONTRA A COVID-2019

CENTRO DE OPERAÇÕES DE EMERGÊNCIA DO RIO GRANDE DO SUL/COERS

Situação epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação no Estado do Rio Grande do Sul No período de 18/01/2021 a 29/03/2021

1. INTRODUÇÃO

Vacinas são consideradas uma das medidas mais efetivas no controle de epidemias e pandemias. Indústrias farmacêuticas com a colaboração de centros de pesquisas em vários países estão empreendendo esforços para produzirem vacinas seguras e eficazes contra a COVID-19 com vistas à diminuição dos impactos da pandemia sobre a sociedade.

No entanto, as vacinas podem causar eventos adversos. Eventos adversos pós-vacinação (EAPV) são quaisquer eventos indesejáveis ou não intencionais, isto é, sintoma, doença ou achado laboratorial anormal após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou de outro imunobiológico. De modo geral, qualquer evento adverso que ocorra até 30 dias após a vacinação é temporalmente associado à vacinação, independentemente de ter sido causado ou não pela vacina¹.

As vacinas contra o vírus Sars-CoV-2 são produtos novos e requerem monitoramento devido às diferentes tecnologias de fabricação e às características de conservação. O processo de farmacovigilância das vacinas permanece em curso, após utilização do produto na população em geral, com o objetivo de conhecer os eventos adversos associados a estes imunobiológicos. Após a coleta de dados, é realizada análise para investigar o nexo causal com a vacina administrada¹.

O processo de notificação de eventos adversos após a vacinação se inicia com a notificação pelos serviços de saúde no sistema on-line e-SUS Notifica (<https://notifica.saude.gov.br/>). Após a notificação, as fichas são investigadas e encerradas pelas vigilâncias de eventos adversos pós-vacinação (VEAPV) das Coordenações Regionais e Estaduais de Imunizações e Secretarias Municipais de Saúde com população acima de 100.000 habitantes, com revisão pelo Ministério da Saúde (MS)^{1,2,3}.

Este estudo teve como objetivo o levantamento dos EAPV contra o COVID-19 no Rio Grande do Sul.



2. MÉTODOS

2.1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional descritivo, no qual foram incluídos os casos de EAPV notificados no sistema de informação e-SUS de 18/01/2021 a 29/03/2021 relacionados às vacinas contra o Sars-CoV-2 disponíveis para aplicação no Brasil.

2.2. Classificação da causalidade

A avaliação de causalidade verifica o grau de relação da vacina e uma suspeita de evento adverso. Inúmeros desafios se impõem para definir se um evento adverso foi realmente causado por vacinas¹.

A qualidade de uma classificação de causalidade necessita:

- ✓ da revisão sistemática do caso e informações completas: dados de investigação, dados clínicos e laboratoriais (incluindo laudos de necropsia) e diagnóstico definitivo e compatível, podendo ser um sinal, sintoma, alteração laboratorial ou doença;
- ✓ da disponibilidade de serviços médicos e laboratoriais e acesso a informações pregressas;
- ✓ do preparo de documentos/relatórios para revisão por um comitê de especialistas;
- ✓ do potencial do sistema de informação (registro) de EAPV em termos de capacidade de resposta, eficácia, qualidade da investigação e relatórios;
- ✓ de um banco de dados adequado¹.

2.3. Conceitos utilizados neste estudo

Evento adverso grave (EAG): qualquer evento clinicamente relevante que: a) requeira hospitalização; b) possa comprometer o paciente, ou seja, que ocasione risco de morte e que exija intervenção clínica imediata para evitar o óbito; c) cause disfunção significativa e/ou incapacidade permanente; d) resulte em anomalia congênita; e) ocasione o óbito².

Evento adverso não grave (EANG): qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de EAG².

EAPV temporalmente associado à vacinação: evento ocorrido após a exposição às vacinas².

Eventos adversos de interesse especial (EAIE): podem ser um evento grave ou não grave, que causa preocupação do ponto de vista científico e médico e que requer mais investigação para sua caracterização¹.



2.4. Análise de dados

As bases de dados utilizadas foram: e-SUS Notifica, o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI) o Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) e o Relatório do Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). A metodologia utilizada foi CRISP-DM (*Cross Industry Standard Process for Data Mining*).

A análise estatística foi descritiva e os resultados foram apresentados em gráficos e tabelas. Foi utilizada a biblioteca Pandas para linguagem Python versão 3.7.6 no ambiente Jupyter Notebook do Anaconda versão 4.8.3 e o Microsoft Office Excel.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A vacinação contra a COVID-19 iniciou em 18/01/2021. Neste boletim, são descritas as notificações de EAPV no Rio Grande do Sul no período de 18/01/2021 até 29/03/2021. É importante destacar que nestas primeiras etapas de vacinação, foram vacinados os grupos prioritários dos trabalhadores de saúde, de idosos em Instituições de Longa Permanência (ILPI), indígenas, grupos tradicionais quilombolas e idosos acima de 69 anos⁴.

De acordo com o Sistema E-SUS Notifica, no período de 18/01/2021 a 29/03/2021 foram inseridas 4.945 notificações de eventos adversos após a vacinação contra a COVID-19 no Rio Grande do Sul. Destas, foram excluídas: 273 notificações canceladas, 22 notificações consideradas inconsistentes e 03 sem preenchimento. Após a exclusão, 4.647 notificações foram consideradas para análise.

Dentre estas, 27,1% (1.258) notificações foram avaliadas e encerradas, 0,7% (35) apresentaram perda de seguimento e 72,2% (3.354) se encontram em avaliação ou em investigação.

De acordo com dados do Painel de Vacinação da SES (<https://vacina.saude.rs.gov.br/>), até o dia 29/03/2021 foram aplicadas 1.551.232 doses das vacinas no Rio Grande do Sul. O número de doses aplicadas da vacina Coronavac – Sinovac/Butantan foi 1.309.127 e o número de doses aplicadas da vacina Covishield – Oxford/AstraZeneca foi 242.105. A incidência geral de EAPV por 1.000 doses aplicadas no Rio Grande do Sul foi de 2,99.

O número de notificações por laboratório produtor da vacina foi de 2.538 para Covishield - Oxford/AstraZeneca/Fiocruz e de 2.109 para Coronavac – Sinovac/Butantan e a incidência de EAPV por 1.000 doses aplicadas foi de 10,48 para Covishield e 1,61 para Coronavac (Tabela 1).

Tabela 1: Notificações de EAPV por vacina COVID-19 e incidência por 1.000 doses aplicadas, RS

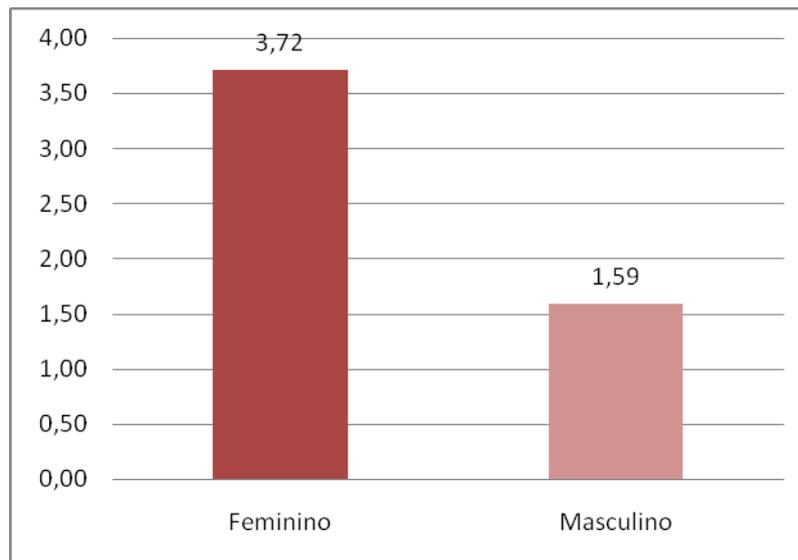
Vacinas	Doses aplicadas	Notificações EAPV	Incidência
Covishield/AstraZeneca/Fiocruz	242.105	2.538	10,48
Coronavac/Sinovac/Butantan	1.309.127	2.109	1,61
Total	1.551.232	4.647	2,99

Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

Observa-se um maior número de notificações de eventos adversos pós-vacinação contra a COVID-19 em mulheres. A Figura 1 mostra a incidência das notificações de EAPV, comparando com a distribuição das doses aplicadas, por sexo, trazendo a taxa de EAPV por 1.000 doses aplicadas. Foram notificados cerca de 2x mais eventos adversos por 1.000 doses aplicadas em mulheres (3,72 EAPV/1.000 doses) do que em homens (1,59 EAPV/1.000 doses).



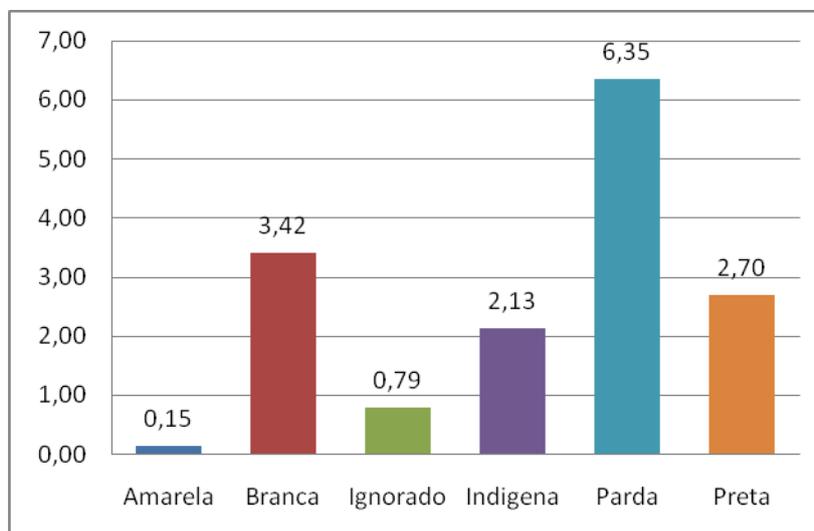
Figura 1: Incidência de notificações de EAPV por 1.000 doses aplicadas, por sexo



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

A Figura 2 mostra a incidência de eventos adversos informados por raça/cor, por 1.000 doses aplicadas. A maior incidência foi observada em indivíduos pardos, seguidos por brancos e pretos.

Figura 2: Incidência de notificações de EAPV por 1.000 doses aplicadas, por raça/cor



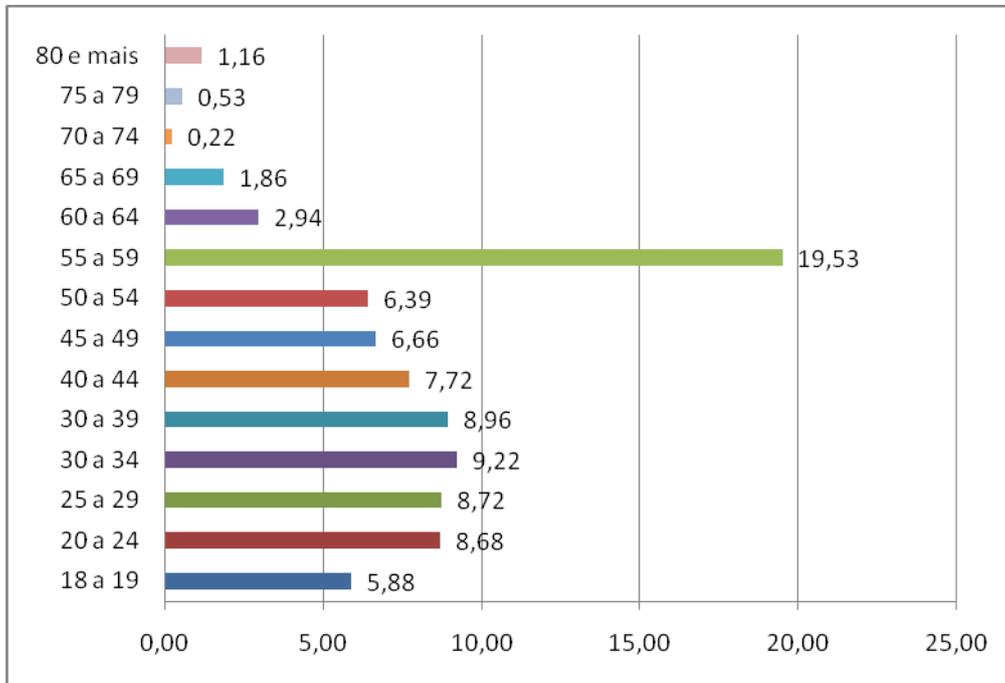
Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

A Figura 3 mostra a distribuição por faixa etária da incidência de notificações de EAPV por 1.000 doses aplicadas. Observa-se que a maioria dos eventos adversos notificados ocorreu em indivíduos não idosos, com maior incidência na faixa etária dos 55 aos 59 anos. Além dos casos descritos na figura 3, observou-se a notificação de 61 EAPV em indivíduos menores de 18 anos. Estes eventos são considerados



erros de imunização, uma vez que a vacina está indicada para indivíduos de 18 anos de idade ou mais. As notificações por erros de imunização apresentaram 8% do total de evento pós-vacinação.

Figura 3: Incidência de notificações de EAPV por 1.000 doses aplicadas, por faixa etária

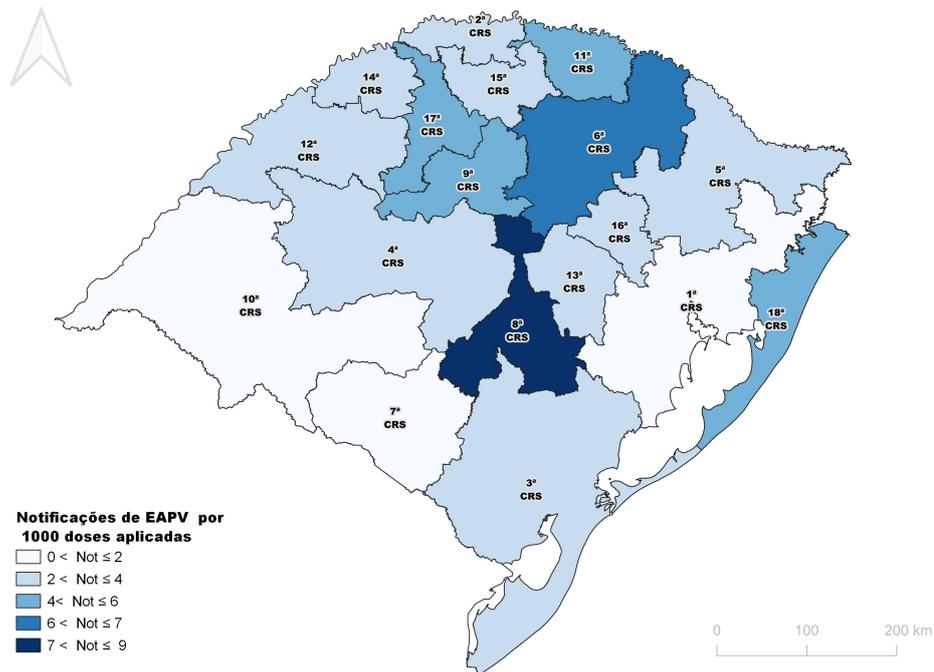


Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

A Figura 4 demonstra o mapa com as taxas de notificações de eventos adversos por 1.000 doses aplicadas por Coordenadoria Regional de Saúde. Destaca-se que ambas as vacinas foram distribuídas para aplicação de forma proporcional no território do RS. Pode-se observar uma maior taxa de notificações na 8ª CRS – Cachoeira do Sul e na 6ª CRS – Passo Fundo, o que pode demonstrar que estes territórios estão com um sistema de vigilância mais sensível a notificar estes eventos, não significando que estas populações estejam mais suscetíveis a EAPV. Orienta-se que todos os territórios estejam atentos a estes eventos e notifiquem quaisquer eventos adversos pós-vacinação no sistema e-SUS Notifica.



Figura 4: Incidência de notificações de EAPV por 1.000 doses aplicadas, por CRS



Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

A Tabela 2 apresenta os números e taxas de incidência de EAPV por 1.000 doses aplicadas, conforme a classificação de gravidade da notificação. Importante destacar, que dos 4.647 indivíduos que apresentaram eventos adversos pós-vacinação, pode ter ocorrido mais de um evento para o mesmo indivíduo, por isso, o total de eventos descritos ($n = 12.173$) é maior do que o total de notificações ($n=4.647$) citados na página 3 deste documento. Do total de notificações, 4.562 apresentaram informação sobre a gravidade dos eventos.

Observa-se que há uma maior incidência acumulada de EAPV não grave por 1.000 doses aplicadas (Tabela 2). Ainda, observa-se que embora a incidência de eventos graves seja semelhante para as duas vacinas, a incidência geral de eventos adversos é de 3,132 para Coronavac-Sinovac/Butantan e 30,214 para Covishield-Oxford/AstraZeneca.



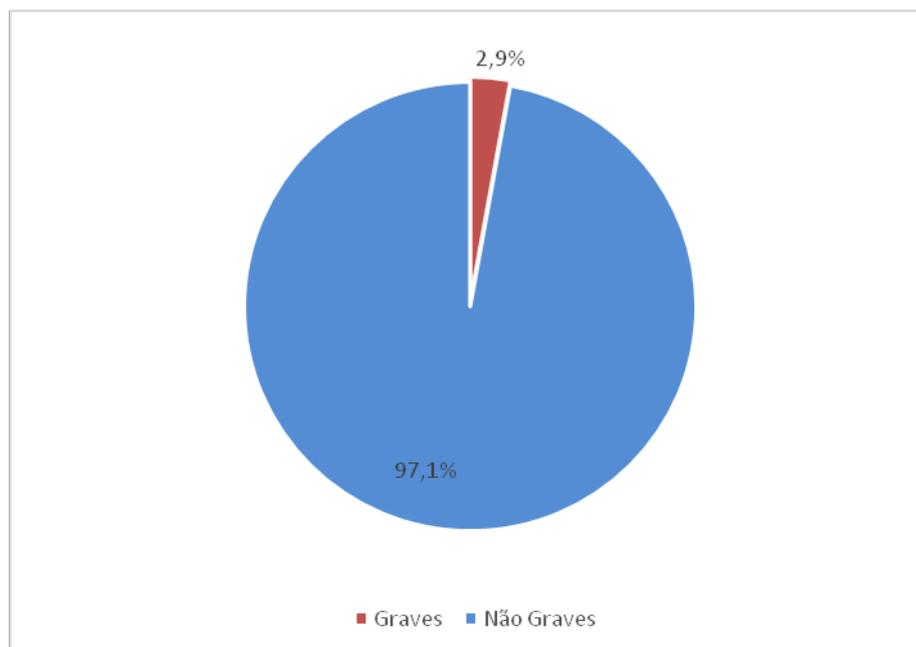
Tabela 2: Notificações de EAPV por vacinas COVID-19 segundo gravidade e incidência acumulada por 1.000 doses aplicadas

Vacina	Grave		Não grave		Total Geral	
	N	Taxa	Não grave	Taxa	N	Taxa
Covid-19-Coronavac-Sinovac/Butantan	262	0,20	4.596	3,51	4.858	3,132
Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca	84	0,35	7.231	29,87	7.315	30,214
Total Geral	346	0,22	11.827	7,62	12.173	7,847

Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

A Figura 5 mostra a representação gráfica da frequência das EAPV notificadas como eventos graves em relação aos não graves. Pode-se perceber a predominância de eventos não graves (97,1%).

Figura 5: Frequência de notificações de eventos graves e não graves

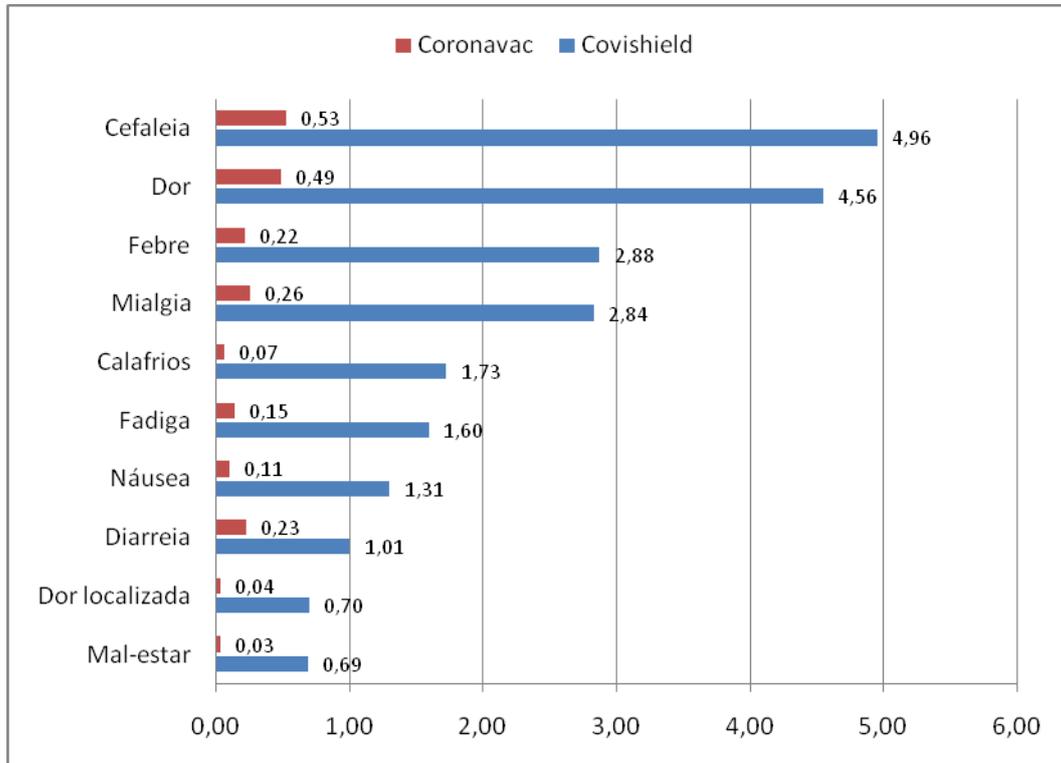


Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

A Figura 6 representa graficamente a distribuição da incidência das notificações de EAPV mais frequentes, por 1.000 doses aplicadas, para cada uma das vacinas em uso.



Figura 6: Incidência de notificações de EAPV mais frequentes por 1.000 doses aplicadas, por imunobiológico



Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

Em relação à figura 6, observa-se que ambas as vacinas apresentam cefaleia seguida por dor e febre como as reações adversas mais comuns. A vacina Covishield-Oxford/AstraZeneca demonstrou maior incidência destes eventos, mas ainda, em número baixo, sendo menos de cinco notificações de cefaleia em 1000 doses aplicadas.

No Brasil, os principais eventos notificados no período de 18/01/2021 a 18/02/2021 foram cefaleia, dor, mialgia, pirexia, náusea, diarreia, calafrios, fadiga, tosse e dor orofaríngea².

O total de eventos notificados e classificados como graves pelo notificador foram 346, para ambas as vacinas. A Tabela 3 demonstra as principais patologias notificadas pós-vacinação entre os eventos graves com cada uma das vacinas utilizadas (n = 71). Eventos notificados que eram referentes a sintomas, e não a um diagnóstico, não estão descritos nessa tabela. Foi incluído o item "COVID-19", pois esta opção consta na variável Evento Adverso na ficha de notificação do sistema e-SUS Notifica do MS. Importante destacar que são casos em investigação, associados temporalmente às vacinas, mas para os quais ainda não há como determinar ou excluir causalidade, pois estas condições já incidem na população independentemente de vacinação.



Tabela 3: Principais patologias graves notificadas pós-vacinação

Patologias	Coronavac		Covishield	
	N	Taxa	N	Taxa
COVID-19	25	0,019	5	0,021
Acidente Vascular Cerebral	10	0,008	5	0,021
Infarto Agudo do Miocárdio	8	0,006	1	0,004
Aneurisma abdominal	1	0,001	0	N/A
Bloqueio cardíaco de 1º grau	2	0,002	0	N/A
Pneumonia	5	0,004	0	N/A
Convulsões	2	0,002	0	N/A
Pielonefrite aguda	2	0,002	0	N/A
Neurite óptica	1	0,001	0	N/A
Insuficiência renal	1	0,001	0	N/A
Edema agudo do pulmão	0	N/A	1	0,004

Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

N/A = Não se aplica

Na Tabela 4 são descritos os eventos adversos de interesse especial¹, conceituados na página 2, os quais ainda estão em investigação e acompanhamento.

Tabela 4: Eventos adversos notificados de Interesse Especial

EAIE	Tipo	Covishield (n)	Coronavac (n)
Neurológicos	Convulsões	0	2
	Anosmia	0	1
Imunológicos	Edema de glote	1	1
	Edema facial	1	1
	Exantema Alérgico	1	1
	Reação Alérgica	1	0
	Edema labial	0	1
	Edema ocular	1	0
Hematológicos	AVC	5	10
	Aneurisma abdominal	0	1
	Sangramento retal	1	0
Respiratórios	SRAG	5	17

Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.



Para busca de óbitos relacionados à infecção por SARS-CoV2, foi realizado cruzamento do banco de dados das notificações de EAPV do e-SUS com o banco de dados do GAL buscando o exame de RT-PCR Detectável para o SARS-CoV2 com data de coleta do exame temporalmente associada à data de início dos sintomas relacionados ao evento adverso. Foi também realizado cruzamento com informações dos óbitos registrados por SRAG devido à COVID-19 no SIVEP-Gripe.

Tabela 5: Mediana de idade das notificações de óbitos

Notificações	Intervalo	Mediana idade
Covishield/AstraZeneca/Fiocruz	40 a 91	82
Coronavac/Sinovac/ Butantan	33 a 103	86
Geral	33 a 103	86

Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 29/03/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

Os óbitos notificados estão temporalmente associados às vacinas contra COVID-19. Destes, 29% foram óbitos com diagnóstico confirmado de COVID-19. Dos 153 óbitos registrados, apenas 03 ocorreram em adultos abaixo de 60 anos e a mediana de idade foi de 86 anos. Sabe-se que esta população apresenta maior vulnerabilidade e faz parte do grupo prioritário da campanha de vacinação, apresentando comorbidades importantes².

Os óbitos que ocorreram em pessoas abaixo de 60 anos ainda se encontram em investigação para levantamento da causalidade, porém segundo dados preliminares: 01 teve teste de antígeno positivo com diagnóstico clínico de COVID-19, 01 teve teste de RT-PCR confirmado para COVID-19 após a notificação e 01 tem a informação de que se tratava de paciente acamado em uso de sonda nasogástrica, que já tinha comprometimento pulmonar antes da vacinação.

Todos os óbitos notificados se encontram em investigação da causalidade, devido à dificuldade em se obter todas as informações referentes ao quadro clínico e história de saúde pregressa dos pacientes. De acordo com informações preliminares, observa-se que dentre os óbitos existem notificações de causalidades que indicam comorbidades e doenças preexistentes, não se podendo atribuir causalidade à vacinação.



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante salientar que os eventos estão sendo investigados para confirmação diagnóstica e principalmente em relação à causalidade.

Os EAPV notificados em maioria se referem a eventos não graves, ocorreram mais frequentemente no sexo feminino e em faixas etárias abaixo de 60 anos. No estado do RS o fluxo de avaliação e encerramento dos EAPV não graves foi descentralizado para as Coordenadorias Regionais de Saúde e municípios com mais de 100 mil habitantes. Os eventos notificados como graves são avaliados e encerrados pela Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação do Programa Estadual de Imunizações, com suporte técnico do Ministério da Saúde.

Foi instituído o Comitê de Assessoria Técnica em Eventos Adversos Pós-vacinais da Estratégia de Vacinação contra COVID-19, que assessora a avaliação e discussão dos casos graves e de maior complexidade, as decisões sobre recomendações e a elaboração de documentos técnicos.

Cabe salientar que os casos de EAPV descritos neste boletim se caracterizam como qualquer evento ocorrido dentro de 30 dias após a vacinação, ou seja, apresentam associação temporal, o que não significa que se pode atribuir a causalidade à vacinação, pois os eventos podem ser decorrentes de outros quadros infecciosos, doenças crônicas e condições clínicas que acontecem independentemente de vacinação.

Os dados apresentados neste boletim passaram por uma análise de inconsistências, porém, ressalta-se que ainda pode persistir imprecisão em algumas informações. Uma nova rotina de análise das inconsistências dos dados está sendo estabelecida e paralelamente está sendo desenvolvido trabalho conjunto com as demais instâncias notificadoras e avaliadoras de forma a qualificar as informações.



5. REFERÊNCIAS

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Estratégia de vacinação contra o vírus SARS-CoV2 (Covid19). Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

² BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Epidemiológico 09. Volume 52, Nº 9, Mar. 2021.

³ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Imunizações - Programa de Operacionalização da Vacinação contra o COVID-19. 4. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

⁴ CIB/RS - Comissão Intergestores Bipartite/RS. RESOLUÇÃO Nº 052/21 - CIB/RS. Vacinas – distribuição aos municípios para aplicação. Porto Alegre/RS, Brasil. 22 de março de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 11/2021 CGPNI/DEIDT/SVS/MS.

RIO GRANDE DO SUL. Plano Estadual de Vacinação contra o COVID-19. Versão 1.0. Porto Alegre, 18 de janeiro de 2021.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, VIGILÂNCIA DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO CONTRA O COVID-19. Informe Técnico: orientações para a vigilância de eventos adversos pós-vacinação (VEAPV) relacionados à vacinação contra o COVID-19. Editado em 30 de março de 2021, Porto Alegre.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos. Bula VACINA COVID-19 (RECOMBINANTE) suspensão injetável. Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro – Brasil, aprovada pela Anvisa em 23/04/2021.

BUTANTAN Instituto Butantan. DIZERES DE TEXTO DE BULA – PROFISSIONAL DA SAÚDE. Vacina adsorvida covid-19 (inativada). Av. Dr. Vital Brasil, 1500, Butantã - São Paulo/SP, Brasil, aprovada para uso emergencial pela Anvisa em 23/04/2021.

Elaboração: Adriana da Silva, Ana Carolina Almeida da Silva, Ana Cláudia Tedesco Zanchi, Helena de Medeiros Terra Ramos, Paola Lucca Pizutti, Paulo Renato da Silva Abbad, Renata Petzhold Mondini, Rosemeri Cohen.

Coordenação e revisão: Tani Maria Schilling Ranieri