

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
1 MÉTODOS.....	3
1.1 Tipo de Estudo.....	3
1.2 Classificação da causalidade.....	3
1.3 Conceitos utilizados neste estudo.....	3
1.4 Análise de dados.....	4
2 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	5
2.1 Notificações de EAPV com óbitos.....	16
2.2 Eventos adversos por faixa etária.....	17
2.3 Erros de imunização.....	20
2.4 Eventos Tromboembólicos.....	21
2.5 Síndrome de Guillain-Barré.....	23
2.6 EAPV em gestantes.....	24
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS.....	28

TABELAS

Tabela 1: Notificações por vacina.....	6
Tabela 2: Doses aplicadas e notificações por vacina.....	7
Tabela 3: Distribuição de EAPV.....	9
Tabela 4: Distribuição de eventos adversos por vacina COVID-19 e sexo.....	10
Tabela 5: Mediana de idade das notificações com óbitos.....	17
Tabela 6: Eventos tromboembólicos.....	22
Tabela 7: Eventos tromboembólicos e mediana idade.....	22
Tabela 8: Notificações de Síndrome de Guillain-Barré (SGB).....	23
Tabela 9: Eventos adversos em gestantes.....	24

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19

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

INTRODUÇÃO

A farmacovigilância das vacinas contra o vírus Sars-CoV-2 permanece em curso após utilização na população, com o objetivo de monitorar os eventos adversos associados a estes imunobiológicos¹.

Eventos adversos pós-vacinação (EAPV) são quaisquer eventos indesejáveis ou não intencionais, isto é, sintomas, doenças ou achados laboratoriais anormais após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou de outro imunobiológico. De modo geral, quaisquer eventos adversos que ocorram em até 30 dias após a vacinação são temporalmente associados à vacinação, independentemente de terem sido causados ou não pela vacina¹.

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

FIGURAS

Figura 1: Distribuição das doses aplicadas.....	6
Figura 2: Incidência acumulada de EAPV.....	8
Figura 3: Frequência de notificações graves e não graves.....	9
Figura 4: Distribuição percentual das doses aplicadas por faixa etária	11
Figura 5: Incidência acumulada dos EANG por faixa etária e vacina	13
Figura 6: Incidência acumulada dos EAG por faixa etária e vacina	16
Figura 7: Incidência acumulada dos EANG mais frequentes.....	18
Figura 7a: Coronavac.....	11
Figura 7b: Astrazeneca.....	11
Figura 7c: Pfizer.....	12
Figura 7d: Janssen.....	12
Figura 8: Incidência acumulada dos EAG mais frequentes.....	19
Figura 8a: Coronavac.....	11
Figura 8b: Astrazeneca.....	11
Figura 8c: Pfizer.....	12
Figura 8d: Janssen.....	12
Figura 9: Classificação da causalidade dos EAG com investigação encerrada.....	20
Figura 10: Erros de imunização.....	21
Figura 11: Percentual de EAPV tromboembólicos por sexo.....	23
Figura 12: Mapa da incidência de EAPV por município.....	26

Imunizações e Secretarias Municipais de Saúde com população acima de 100.000 habitantes, com revisão pelo Ministério da Saúde (MS)^{1,2,3}.

A vacinação contra a COVID-19 iniciou na segunda quinzena de janeiro de 2021, primeiramente com as vacinas dos laboratórios Sinovac/Butantan e Astrazeneca/Fiocruz. Em maio de 2021 se ampliou a vacinação com o laboratório Pfizer/BioNTec e em final de junho de 2021 com o laboratório Janssen-Cilag¹.

Neste boletim, são descritas as notificações de EAPV no Rio Grande do Sul no período de 18/01/2021 até 25/06/2022, que compreende as Semanas Epidemiológicas (SE): SE 03/2021 a SE 25/2022. No período analisado, foram vacinados gradativamente os grupos prioritários: trabalhadores de saúde, idosos em Instituições de Longa Permanência (ILPI), indígenas, grupos tradicionais quilombolas, idosos, população privada de liberdade, trabalhadores da Educação Superior, Forças Armadas, gestantes e puérperas, cuidadores responsáveis por crianças ou por adolescentes com deficiência permanente e/ou doenças graves, vacinação por faixa etária avançando em ordem decrescente de idade na população até 18 anos, adolescentes de 12 a 17 anos, aplicação de doses de reforço por faixa etária avançando em ordem decrescente de idade na população até 18 anos, vacinação de crianças de 05 a 11 anos, aplicação de doses de segundo reforço por faixa etária avançando em ordem decrescente de idade na população até 40 anos⁴.

Este estudo teve como objetivo analisar a ocorrência de EAPV relacionada às vacinas contra a COVID-19 no Rio Grande do Sul até a SE 25/2022.

Elaboração: Helena de Medeiros Terra Ramos, Gabriela Toledo da Costa, Paola Lucca Pizutti, Rosemeri Cohen.
Coordenação e revisão: Tani Maria Schilling Ranieri.

1 MÉTODOS

1.1 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 25/06/2022 relacionados às vacinas contra o Sars-CoV-2 disponíveis para aplicação no Brasil.

1.2 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 às informações pregressas;
- do preparo de documentos/relatórios para a 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.

1.3 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.

Eventos tromboembólicos: eventos com formação de trombo (coágulo) em vasos sanguíneos com ou sem desprendimento da parede do vaso e circulação pela corrente sanguínea².

1.4 Análise de dados

As bases de dados utilizadas foram: e-SUS Notifica, o Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI) e o Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). 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. Foram utilizadas bibliotecas como pandas, numpy, matplotlib, seaborn e folium para linguagem Python versão 3.8.8 no ambiente Jupyter Notebook do Anaconda versão 4.10.3 e o Microsoft Office Excel.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o Sistema E-SUS Notifica, no período de 18/01/2021 a 25/06/2022 foram inseridas 17.936 notificações de eventos adversos após a vacinação contra a COVID-19 no Estado do Rio Grande do Sul. Destas, 49.61% (8.898) das notificações foram avaliadas e encerradas e 50.39% (9.038) se encontram abertas, em avaliação ou em investigação.

Para esta análise foram excluídas 455 notificações consideradas inconsistentes. Foram consideradas inconsistentes fichas sem preenchimento, duplicadas, com dados faltantes, com informação de vacinas dúbias e com informação de aplicação da vacina em data anterior ao início da chegada da vacina ao RS. Paralelamente solicitou-se a correção destes dados junto aos notificadores.

Esta análise é um recorte temporal, desde a publicação do boletim 01/2022, diversas fichas foram corrigidas, tiveram a classificação de gravidade atualizada, foram alteradas ou canceladas e novas informações foram inseridas pelos notificadores, sendo que algumas fichas, após atualização, deixaram de ser consideradas como casos de suspeita de EAPV por se tratarem de Erro de Imunização ou casos de infecção confirmada por COVID-19. Entre as 17.481 notificações válidas, foram identificadas 4.390 notificações de Erros de Imunização, 1.078 notificações com diagnóstico de COVID-19 e 12.013 notificações de EAPV.

De acordo com dados do Painel de Vacinação da SES (<https://vacina.saude.rs.gov.br/>), até o dia 25/06/2022 haviam sido aplicadas 25.443.632 de doses das vacinas contra COVID-19 no Rio Grande do Sul. O número de doses aplicadas da vacina Coronavac – Sinovac/Butantan foi de 5.343.027 o número de doses aplicadas da vacina Covishield – Oxford/AstraZeneca/Fiocruz foi de 8.114.334 o número de doses aplicadas da vacina Comirnaty – Pfizer/Wyeth foi de 10.632.156 e o número de doses aplicadas da vacina contra a COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinante]) da Janssen-Cilag foi de 1.354.115.

O número de notificações de EAPV acumuladas no período por laboratório produtor da vacina foi de 2.401 para a Coronavac – Sinovac/Butantan, de 7.266 para a Covishield – Oxford/AstraZeneca/Fiocruz, de 2.065 para a Comirnaty – Pfizer/Wyeth e de 281 para a Vacina covid-19 – Janssen-Cilag. A incidência geral de EAPV notificadas por 1.000 doses aplicadas no Rio Grande do Sul foi de 0,47. A incidência de notificações de EAPV por 1.000 doses aplicadas foi de 0,45 para Coronavac, de 0,90 para Covishield, de 0,19 para Comirnaty e de 0,21 para Janssen-Cilag (Tabela 1).

2.1 Eventos adversos por vacina

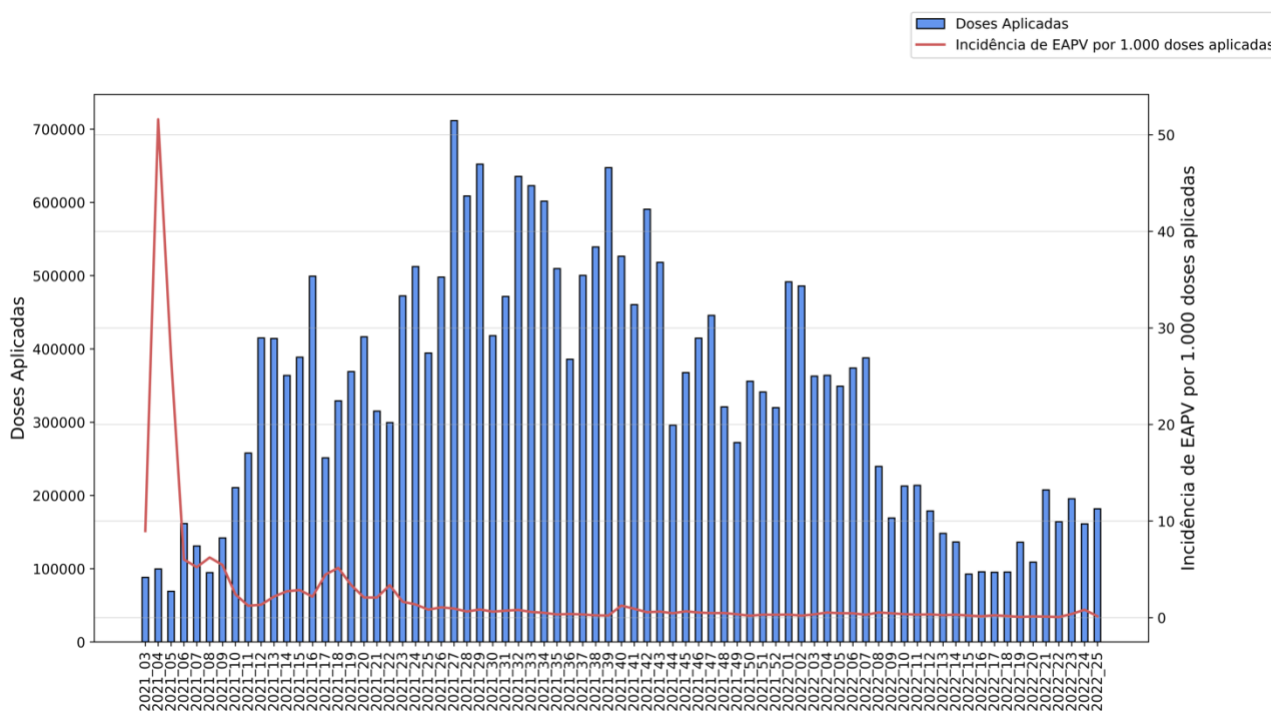
Tabela 1: Notificações de EAPV por vacina COVID-19 e incidência por 1.000 doses aplicadas, 18/01/2021 a 25/06/2022, RS

Vacina	Doses aplicadas	Notificações EAPV	Incidência
Coronavac – Sinovac/Butantan	5.343.027	2.401	0,45
Covishield – Astrazeneca/Fiocruz	8.114.334	7.266	0,90
Comirnaty – Pfizer/Wyeth	10.632.156	2.065	0,19
Vacina covid-19 – Janssen-Cilag	1.354.115	281	0,21
Total	18.683.413	12.013	0,47

Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão

A Figura 1 traz a taxa de incidência de EAPV por 1.000 doses aplicadas para cada semana epidemiológica do período. Nota-se a estabilização da curva acompanhando o avanço da vacinação. A maior incidência nas primeiras semanas de vacinação pode estar relacionada, também, à maior sensibilidade da rede de saúde na notificação de EAPV no momento da introdução de novas vacinas.

Figura 1: Distribuição das doses aplicadas e incidência de EAPV por 1.000 doses segundo a semana epidemiológica, SE 03/2021 a SE 25/2022, RS (n= 25.443.632 doses aplicadas)



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

2.2 Eventos adversos por vacina e sexo

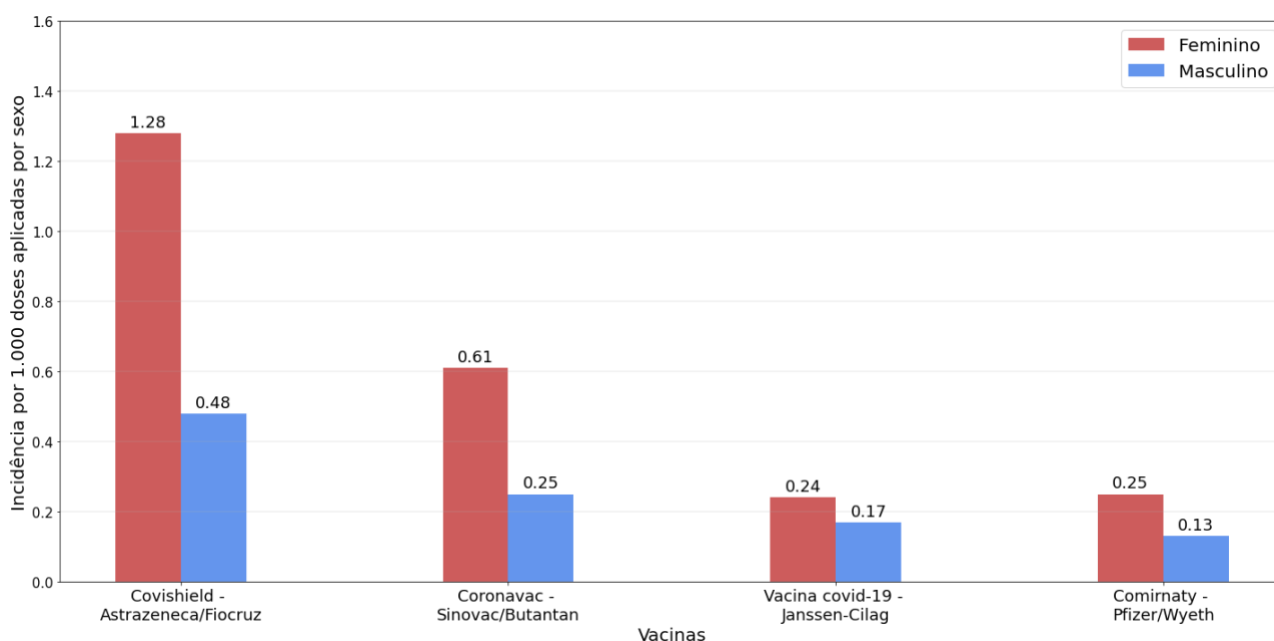
Observou-se maior número de notificações de eventos adversos pós-vacinação contra a COVID-19 em mulheres, sendo que para o sexo feminino ocorreram 8.830 notificações e para o sexo masculino ocorreram 3.183 notificações de EAPV (n= 12.013, Tabela 2).

Sexo	Vacina	Doses Aplicadas	Notificações EAPV	Incidência
Feminino	Coronavac – Sinovac/Butantan	2.966.425	1.802	0,61
	Covishield – Astrazeneca/Fiocruz	4.250.868	5.424	1,28
	Comirnaty – Pfizer/Wyeth	5.670.782	1.436	0,25
	Vacina covid-19 – Janssen-Cilag	704.212	168	0,24
	Total	13.592.287	8.830	0,65
Masculino	Coronavac – Sinovac/Butantan	2.376.602	599	0,25
	Covishield – Astrazeneca/Fiocruz	3.863.466	1.842	0,48
	Comirnaty – Pfizer/Wyeth	4.961.374	629	0,13
	Vacina covid-19 – Janssen-Cilag	649.903	113	0,17
	Total	11.851.345	3.183	0,27
Total Geral		25.443.632	12.013	0,47

Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

A Figura 2 mostra a incidência de eventos adversos, comparada com a distribuição das doses aplicadas, por sexo e por vacina, trazendo a taxa de EAPV por 1.000 doses aplicadas. Constata-se que a incidência acumulada de eventos adversos foi maior em mulheres para todas as vacinas.

Figura 2: Incidência acumulada de eventos adversos por 1.000 doses aplicadas, segundo sexo e tipo de vacina (n= 12.013)



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

2.3 Eventos adversos por vacina e classificação de gravidade

A Tabela 3 apresenta a distribuição de frequências e as taxas de incidência de EAPV por 1.000 doses aplicadas, conforme a classificação de gravidade da notificação. Importante destacar, que dos 12.013 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=34.325) é maior do que o total de notificações de EAPV (n= 12.013) citados na página 5 deste documento.

A classificação dos eventos adversos no Sistema E-SUS se dá de acordo com a terminologia médica padronizada internacionalmente: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*– MedDRA (Dicionário Médico para Atividades Regulatórias). Cada notificação de EAPV apresenta um ou mais eventos adversos ocorridos, como por exemplo: febre, dor, cefaleia, entre outros. Cada evento adverso recebe uma classificação de gravidade entre grave ou não grave.

Foi avaliado o total de eventos adversos de acordo com o Termo Preferência –*Preferred Term* (PT) e a classificação da gravidade. A Tabela 3 traz a distribuição dos eventos adversos por vacina e a incidência por 1.000 doses aplicadas de cada vacina para os eventos graves e para os eventos não graves (n=34.325). Observa-se que há uma maior incidência acumulada de EAPV não grave por 1.000 doses aplicadas. Ainda,

observa-se que a incidência geral de eventos adversos foi de 1,35 sendo 1,31 para EANG e 0,04 para EAG por 1.000 doses aplicadas. Para Coronavac-Sinovac/Butantan têm-se taxas de 1,11 para EANG e 0,06 para EAG, já para Covishield-Oxford/AstraZeneca, têm-se taxas de 2,57 para EANG e 0,05 para EAG, para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth, têm-se taxas de 0,55 para EANG e 0,02 para EAG e para a vacina da Janssen-Cilag têm-se taxas de 0,59 para EANG e 0,02 para EAG.

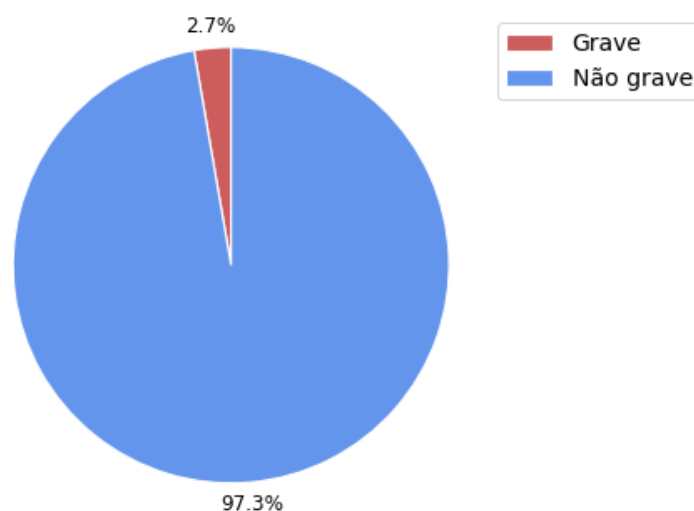
Tabela 3: Distribuição de eventos adversos por vacina COVID-19 e incidência por 1.000 doses aplicadas, RS (n= 34.325)

Vacina	Aplicadas	Grave		Não Grave		Total Geral	
		N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa
Coronavac – Sinovac/Butantan	5.343.027	333	0,06	5.928	1,11	6.261	1,17
Covishield – Astrazeneca/Fiocruz	8.114.334	378	0,05	20.873	2,57	21.251	2,61
Comirnaty – Pfizer/Wyeth	10.632.156	199	0,02	5.797	0,55	5.996	0,57
Vacina covid-19 – Janssen-Cilag	1.354.115	24	0,02	793	0,59	817	0,61
Total geral	25.443.632	934	0,03	33.391	1,31	34.325	1,35

Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 09h, sujeitos à revisão.

A Figura 3 mostra a representação gráfica da frequência de EAPV notificadas como eventos graves em relação aos não graves. Pode-se perceber a predominância de eventos não graves (97,3%).

Figura 3: Frequência de notificações de eventos graves e não graves (n EAG= 934, n EANG= 33.391)



Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

2.4 Eventos adversos por sexo, vacina e classificação de gravidade

A Tabela 4 traz a distribuição e a incidência de eventos por sexo e classificação de gravidade a cada 1.000 doses aplicadas. Percebe-se uma incidência maior de eventos não graves relacionados à vacina Covishield no sexo feminino, com taxa de 3,80.

Tabela 4: Distribuição de eventos adversos por vacina COVID-19, sexo e incidência por 1.000 doses aplicadas, RS (n=33.391)

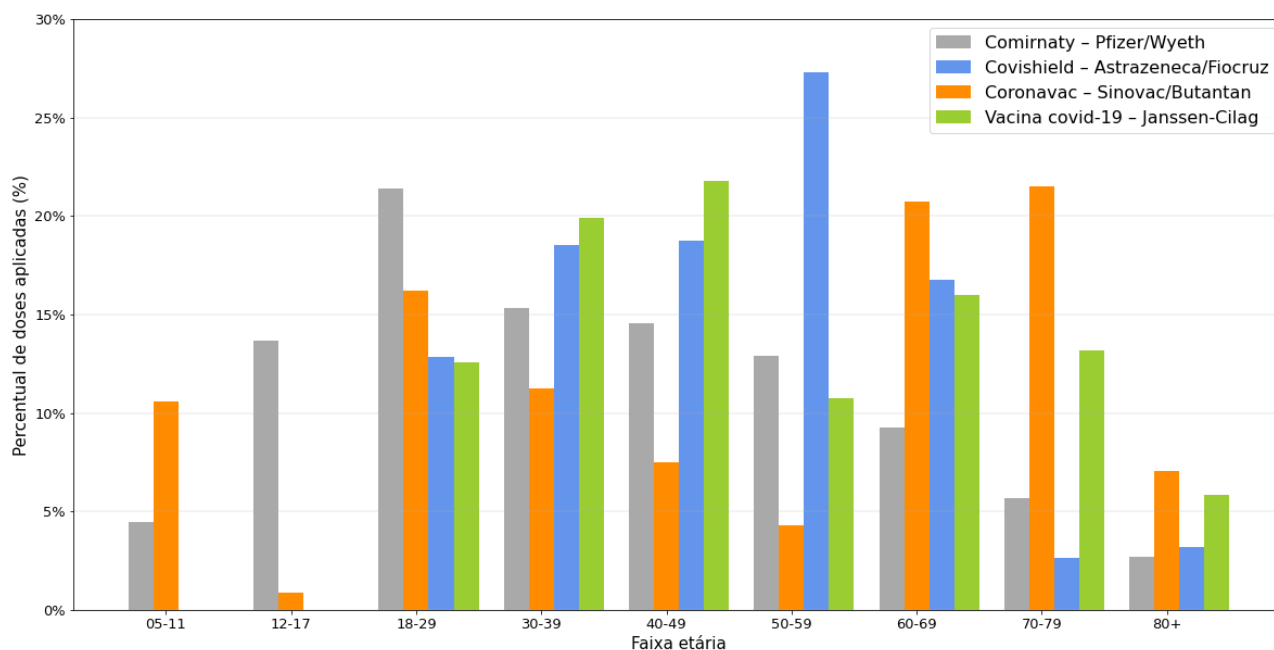
Sexo	Vacina	Aplicadas	Grave	Incidência	Não grave	Incidência
Feminino	Coronavac – Sinovac/Butantan	2.966.425	187	0,06	4.678	1,58
	Covishield – Astrazeneca/Fiocruz	4.250.868	199	0,05	16.142	3,80
	Comirnaty – Pfizer/Wyeth	5.670.782	102	0,02	4.195	0,74
	Vacina covid-19 – Janssen-Cilag	704.212	18	0,03	493	0,70
	Total	13.592.287	506	0,04	25.508	1,88
Masculino	Coronavac – Sinovac/Butantan	2.376.602	146	0,06	1250	0,53
	Covishield – Astrazeneca/Fiocruz	3.863.466	179	0,05	4.731	1,22
	Comirnaty – Pfizer/Wyeth	4.961.374	97	0,02	1.602	0,32
	Vacina covid-19 – Janssen-Cilag	649.903	6	0,01	300	0,46
	Total	11.851.345	428	0,04	7.883	0,67
Total Geral		25.443.632	934	0,04	33.391	1,31

Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

2.5 Eventos adversos por faixa etária

Para a comparação da incidência de eventos adversos entre as faixas etárias, foi considerada a população vacinada por faixa etária e por vacina. A figura 4 mostra a distribuição percentual das doses aplicadas por vacina. A distribuição reflete a organização da campanha de vacinação por grupos, dado que no início da campanha foram vacinados idosos, há maior predominância da Coronavac na faixa etária entre 65 e 80 e mais anos, pois foi a primeira vacina aplicada no Brasil e a campanha se iniciou em idosos. Já a Covishield tem uma maior distribuição percentual entre 50 a 59 anos acompanhando o avanço da vacinação por faixa etária, a vacina Comirnaty, priorizada em gestantes e em crianças, se distribui com maior predominância entre 18 a 29 anos e, a vacina da Janssen-Cilag apresenta maior distribuição entre 30 a 49 anos.

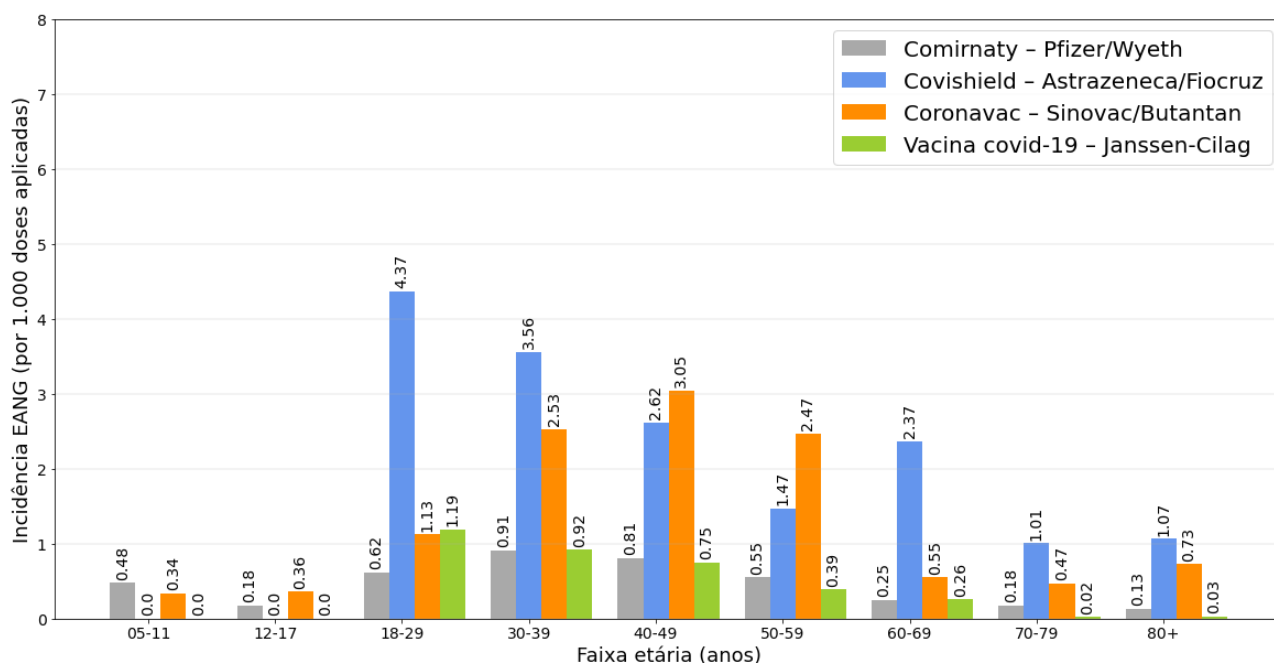
Figura 4: Distribuição percentual das doses aplicadas por faixa etária e tipo de vacina (n=25.443.632)



Fonte: SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

A Figura 5 mostra a incidência dos eventos adversos não graves por 1.000 doses aplicadas por faixa etária e por tipo de vacina. Observa-se que a maior incidência de eventos adversos notificados ocorreu em indivíduos não idosos, com maior incidência na faixa 40 a 49 anos para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan, na faixa de 18 a 29 anos para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz, na faixa de 30 a 39 anos para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth e na faixa de 18 a 29 para a vacina Janssen-Cilag.

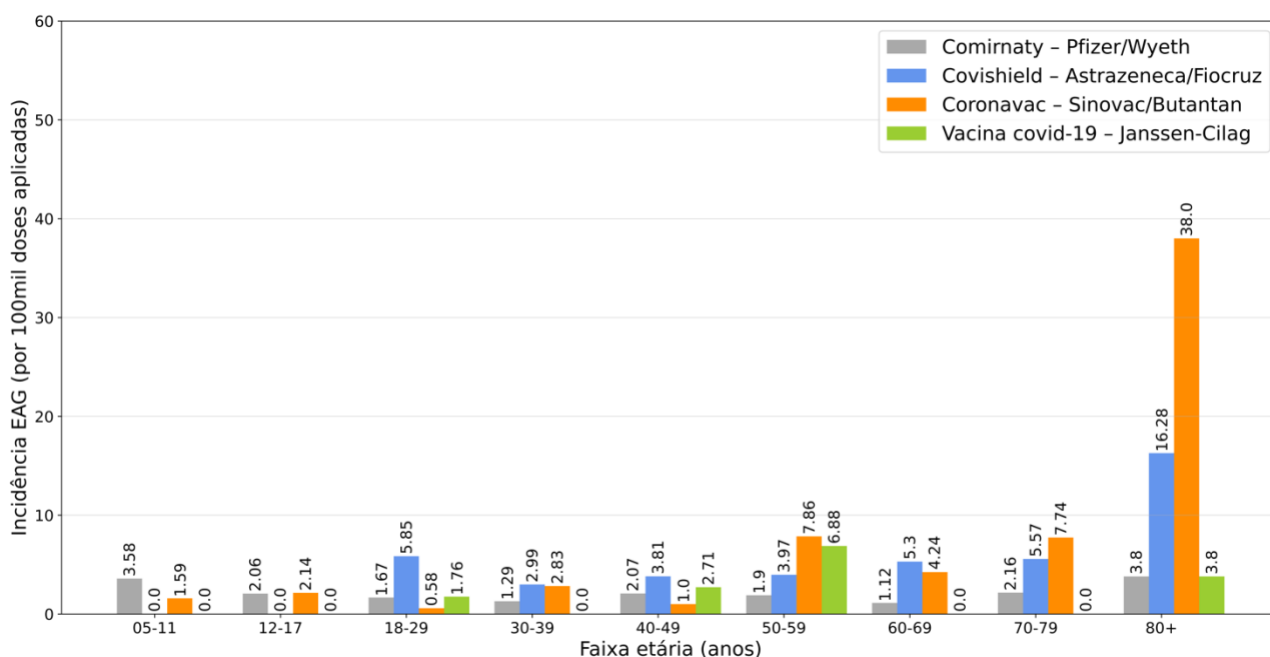
Figura 5: Incidência acumulada dos eventos adversos não graves por faixa etária e tipo de vacina por 1.000 doses aplicadas (EANG 33.391)



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

Para os eventos adversos graves, foi feito o cálculo da incidência por 100 mil doses aplicadas por faixa etária e por tipo de vacina. Observa-se que nos eventos adversos graves, para a vacina da Janssen-Cilag a maior incidência ocorreu em 50 a 59 anos; para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan, na faixa etária 80+ anos, sendo esta a vacina mais amplamente aplicada nesse público no início da campanha de vacinação; para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz a incidência maior ficou na faixa etária 80+ anos, e para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth, a maior incidência também ocorreu na faixa etária de 80+ anos, seguida por 05 a 11 anos (Figura 6).

Figura 6: Incidência acumulada dos eventos adversos graves por faixa etária e tipo de vacina por 100 mil doses aplicadas (EAG n= 934)



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

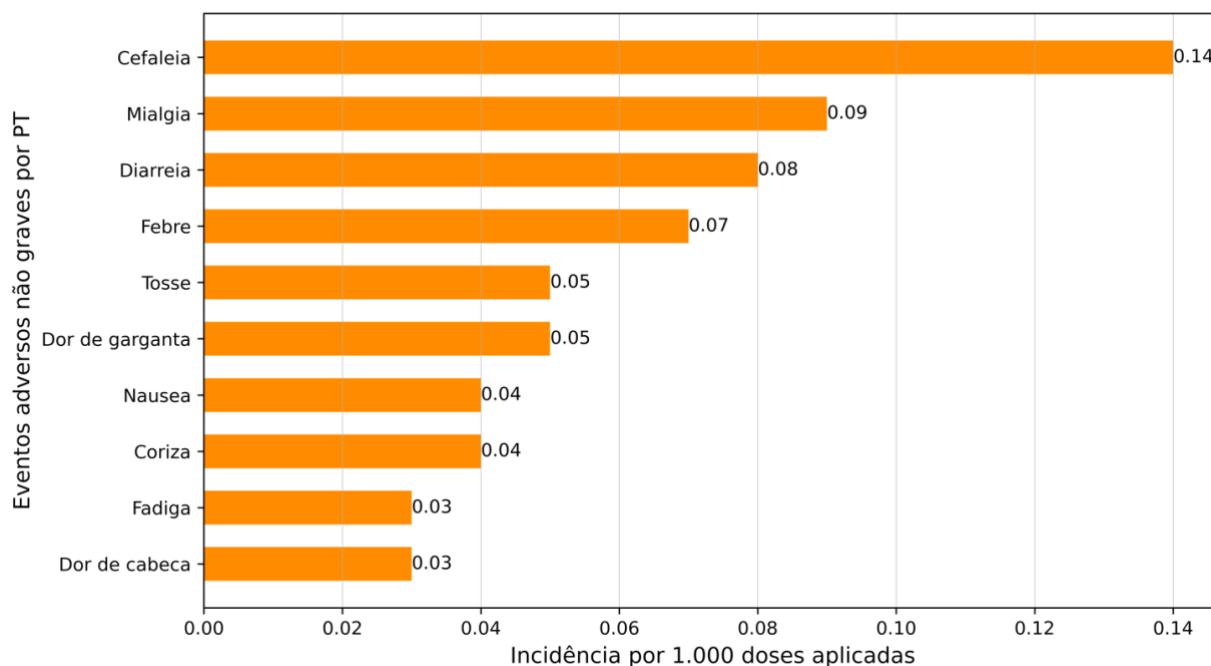
2.6 Eventos adversos não graves para cada vacina

As Figuras 7a, 7b, 7c e 7d representam a incidência acumulada dos eventos adversos não graves mais frequentes, por 1.000 doses aplicadas para cada uma das vacinas em uso, respectivamente.

Considerando-se os EANG por Termo Preferência, as maiores incidências para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan, foram: cefaleia, mialgia, diarreia, febre e tosse (Figura 7a) ; já para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz, as maiores incidências foram: febre, mialgia, cefaleia, calafrios e náusea (Figura 7b); para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth, foram: cefaleia, mialgia, febre, dor no local da aplicação e tosse (Figura 7c) e para a vacina da Janssen-Cilag, foram: cefaleia, mialgia, diarreia, febre e dor de garganta (Figura 7d).

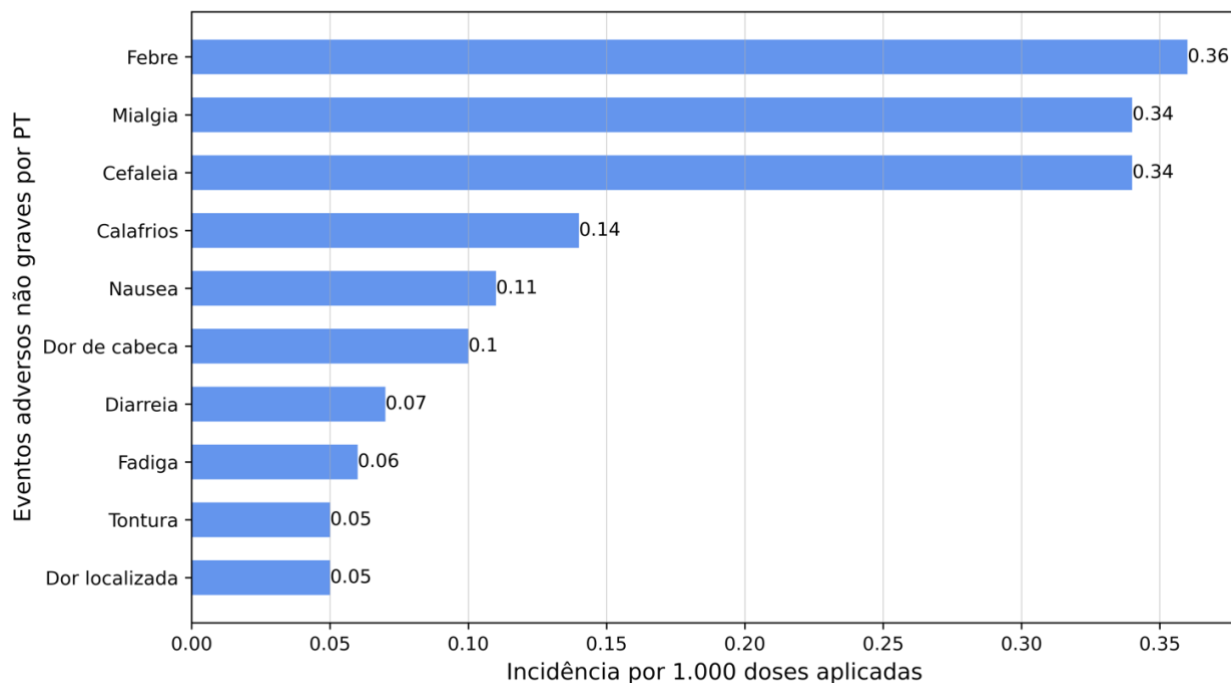
Figuras 7a, 7b, 7c e 7d: Incidência acumulada dos EANG mais frequentes por 1.000 doses aplicadas, segundo tipo de vacina (n= 33.391)

Figura 7a: Coronavac/Sinovac/Butantan



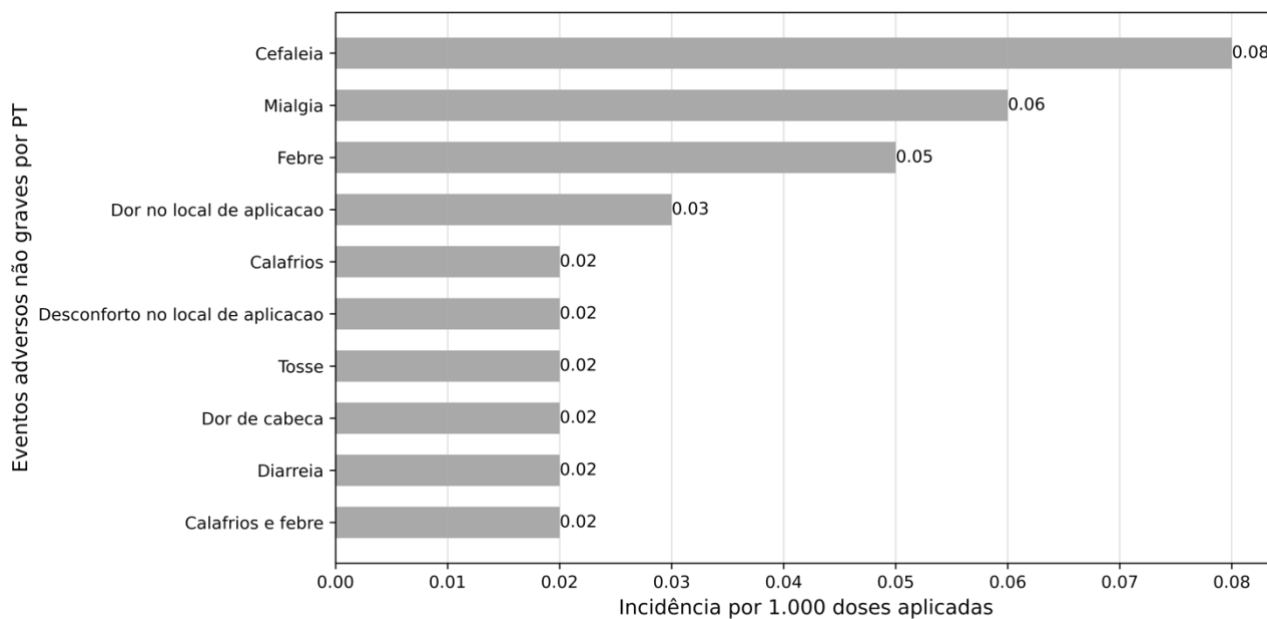
Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

Figura 7b: Covishield/Astrazeneca/Fiocruz



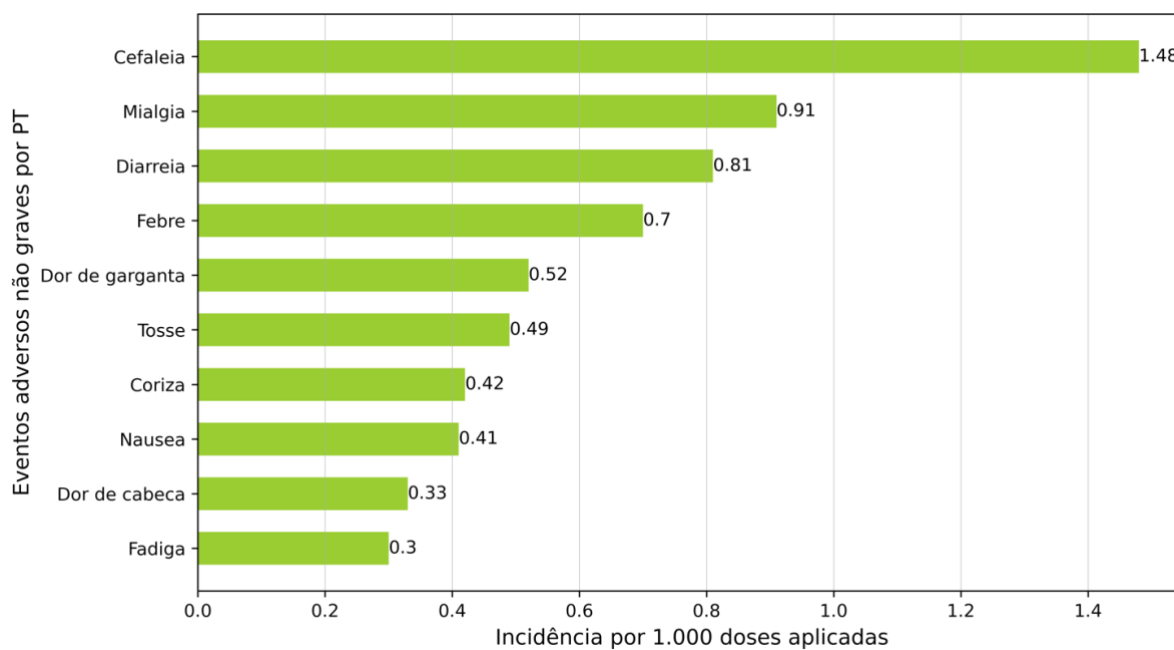
Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

Figura 7c: Comirnaty/Pfizer/Wyeth



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

Figura 7d: Vacina covid-19 – Janssen-Cilag



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico Especial n.109 do Ministério da Saúde, os EANG mais incidentes notificados no período de 18/01/2021 a 12/03/2022 (SE 03/2021 a 10/2022) na análise por PT, foram mais incidentes: cefaleia, pirexia e mialgia para todas as vacinas.²

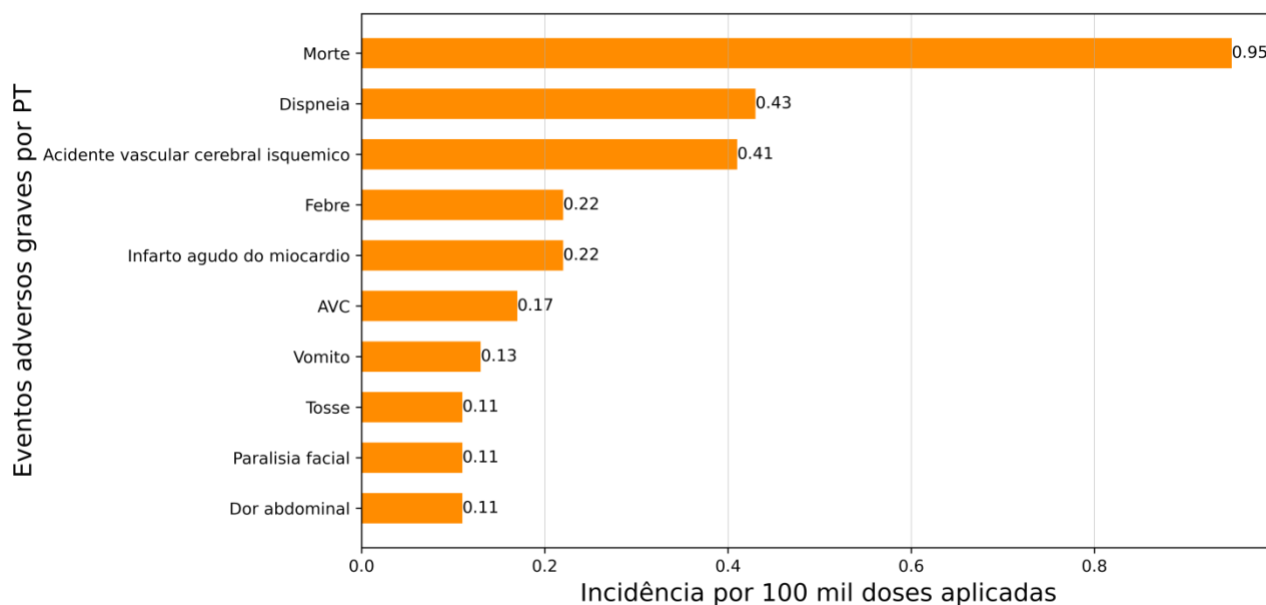
2.7 Eventos adversos graves para cada vacina

Considerando-se os EAG notificados devido à associação temporal com a vacinação, foi realizado o cálculo da incidência por 100 mil doses aplicadas. Ao interpretar estes gráficos, é preciso considerar que as populações vacinadas com cada vacina foram diferentes (conforme Figura 4), a exemplo da vacina Coronavac que foi mais amplamente aplicada na população idosa no início da campanha vacinal em 2021.

Para os eventos graves com maior incidência por Termo Preferência, para a Coronavac/Sinovac/Butantan, as maiores incidências foram: morte, dispneia, acidente vascular cerebral (ACV), febre e infarto agudo do miocárdio (IAM) (Figura 8a), já para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz, foram: acidente vascular cerebral (AVC), febre, cefaleia, dispneia e mialgia (Figura 8b), para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth foram: acidente vascular cerebral (AVC), cefaleia, febre, convulsão e dor no peito (Figura 8c) e para a vacina da Janssen-Cilag foram: cefaleia, paralisia facial, Síndrome de Guillain-Barre, pressão arterial alta, sangramento gengival (Figura 8d).

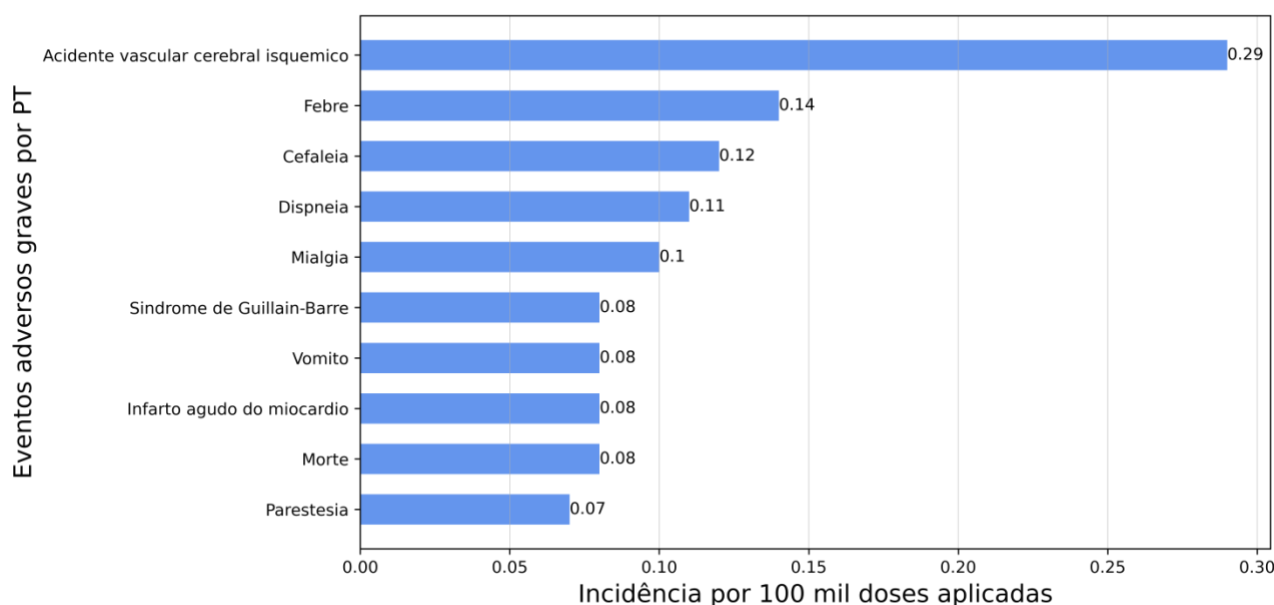
Figuras 8a, 8b, 8c e 8d: Incidência acumulada dos EAG mais frequentes por 100mil doses aplicadas, segundo tipo de vacina (n= 934)

Figura 8a: Coronavac/Sinovac/Butantan



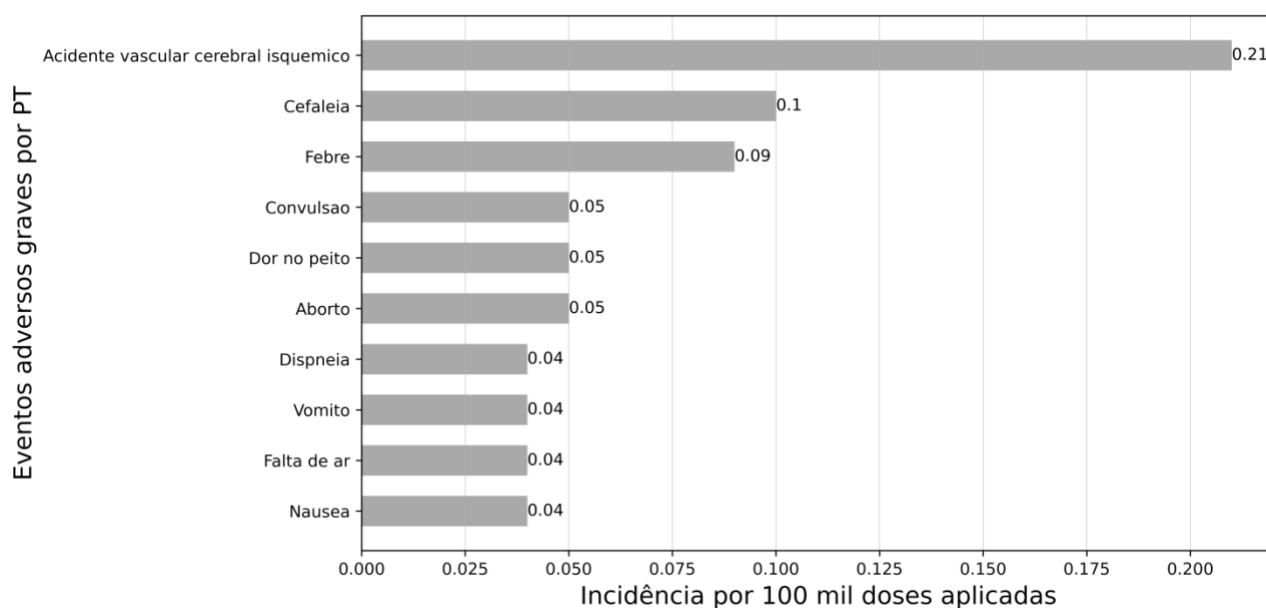
Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

Figura 8b: Covishield/Astrazeneca/Fiocruz



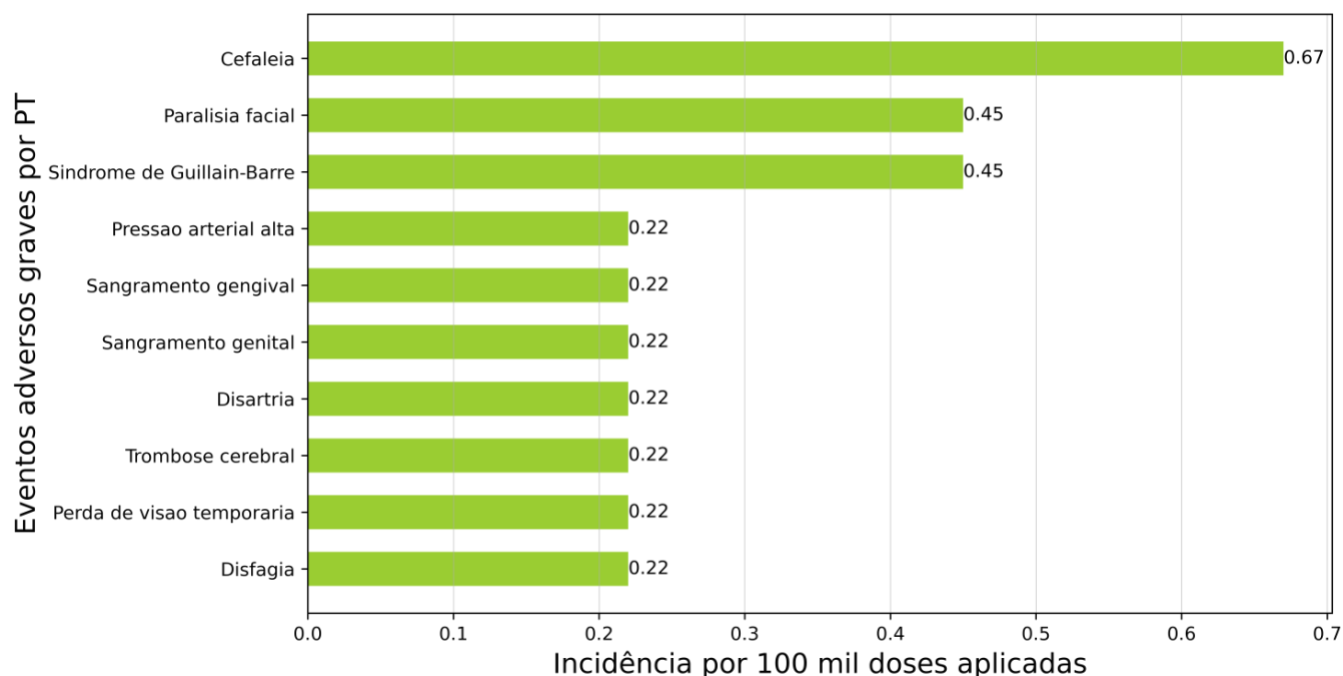
Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

Figura 8c: Comirnaty/Pfizer/Wyeth



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

Figura 8d: Vacina covid-19 – Janssen-Cilag

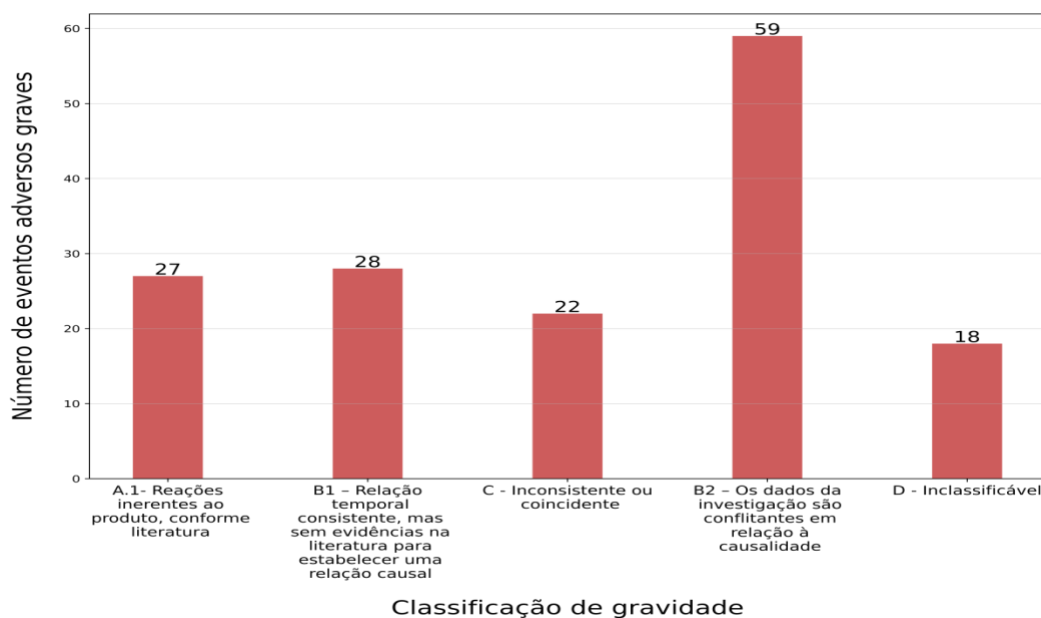


Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico Especial n.109 do Ministério da Saúde, os EAG mais incidentes notificados por 100mil doses aplicadas, com associação temporal com as vacinas no período de 18/1/2021 a 12/3/2022 (SE 03/2021 a 10/2022), na análise por PT, para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan foram: dispneia, pirexia e tosse; para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz foram: pirexia e cefaleia; para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth foram: pirexia e dor torácica; e para a vacina da Janssen foram: parestesia e tontura².

No RS, entre os eventos classificados como graves (n= 934), a mediana de idade foi de 58 anos e a Figura 9 traz os 154 eventos adversos graves que tiveram investigação encerrada e apresentam a classificação da causalidade (conforme classificação do Ministério da Saúde descrita na pg.03).

Figura 9: Classificação da causalidade dos EAG com investigação encerrada (n=154)



Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

2.8 Notificações de EAPV com óbitos

Para busca de óbitos relacionados à infecção por SARS-CoV2, foi realizado cruzamento do banco de dados EAPV com o painel de monitoramento do COVID-19 na SES/RS, que contém dados do ESUS Notifica e do SIVEP-Gripe, onde se buscou informações dos casos de COVID-19 com data de sintomas e de coleta do exame temporalmente associadas à data de início dos sintomas relacionados ao evento adverso. As notificações de EAPV com diagnóstico de COVID-19 em período coincidente foram descartadas para EAPV e consideradas óbitos por COVID-19. A Tabela 5 apresenta as notificações de EAPV com óbitos.

Tabela 5: Mediana de idade das notificações de EAPV com óbitos (n=211)

Vacina	n	Intervalo (anos)	Mediana idade
Coronavac/Sinovac/Butantan	142	(34 – 103)	84
Covishield/Astrazeneca/Fiocruz	48	(20 – 95)	62
Comirnaty/Pfizer/Wyeth	20	(12 - 97)	52
Vacina covid-19 – Janssen-Cilag	01	55	55
Geral	211	(12 – 103)	80

Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/02/2022 às 09h, sujeitos à revisão.

Os 211 óbitos notificados estão temporalmente associados às vacinas contra COVID-19 e, entre estes, houve 34 óbitos notificados em pessoas abaixo de 60 anos.

Quanto ao encerramento dos casos, entre os óbitos notificados, 20 casos foram investigados e encerrados com a seguinte classificação:

- A.1 Reações inerentes ao produto, conforme literatura: 02 casos;
- B1 Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para estabelecer uma relação causal: 01 caso;
- C Inconsistente ou coincidente: 13 casos;
- D Inclassificável: 04 casos.

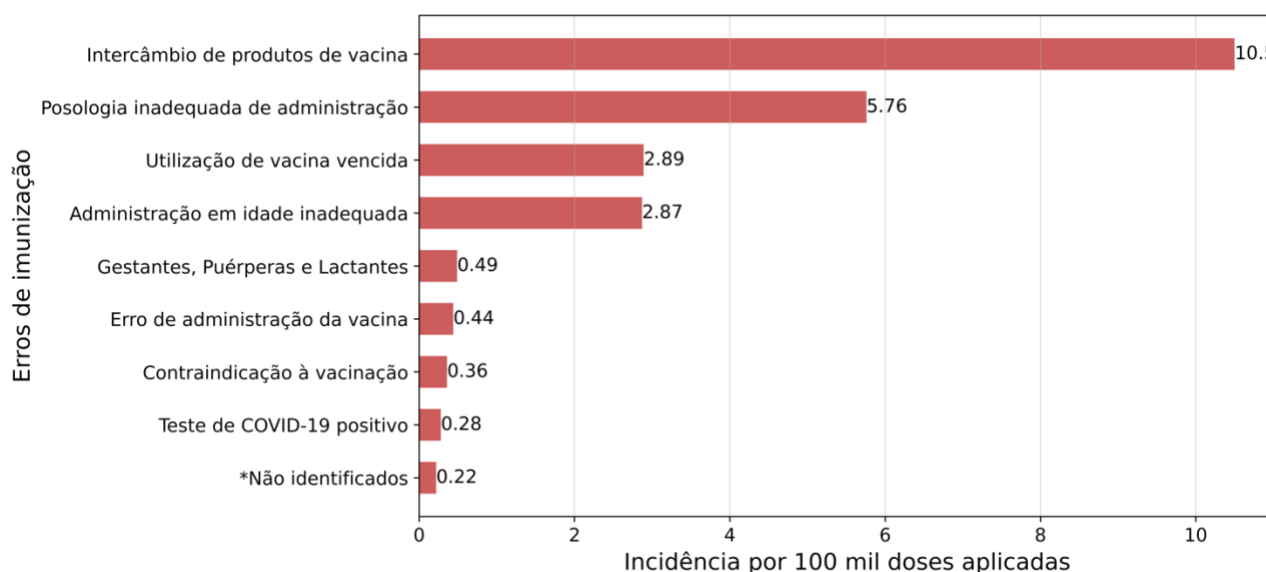
Os demais 191 óbitos ainda se encontram em investigação, aguardando informações referentes ao quadro clínico e a história de saúde pregressa dos pacientes.

A mediana de idade das notificações com óbitos foi de 80 anos. Sabe-se que esta população apresenta maior vulnerabilidade e faz parte do grupo prioritário da campanha de vacinação, apresentando comorbidades importantes².

2.9 Erros de imunização

A figura 10 mostra a incidência acumulada de erros de imunização por 100 mil doses aplicadas. O número total de erros de imunização notificados foi de 4.390, sendo que os que apresentaram maior incidência foram: intercâmbio de produtos de vacina, posologia inadequada de administração, utilização de vacina vencida, administração em idade inadequada e gestantes, puérpera e lactantes. Os erros de imunização notificados em gestantes ocorreram no início da campanha vacinal, quando ainda não havia indicação de vacinação para gestantes.

Figura 10: Incidência acumulada de erros de imunização por 100mil doses aplicadas (n= 4.390)



*Não identificados = erros de imunização notificados sem caracterização do erro.

Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

2.10 Eventos Tromboembólicos

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular estima 60 casos de Trombose Venosa Profunda (TVP) para cada 100.000 habitantes ao ano. A incidência desses eventos pode aumentar para faixa etária de 70 a 79 anos, que apresentam em torno de 300-500 casos/100.000 pessoas ao ano¹².

No período avaliado no RS, foram notificados 165 EAPV tromboembólicos. Entre eles, 100 eventos foram notificados após a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz, enquanto 29 eventos após a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan, 33 eventos após a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth e 03 eventos após a vacina da Janssen-Cilag.

Os casos tromboembólicos foram separados por classificação clínica, distribuindo-se em: 44 casos de acidente vascular cerebral (AVC), 01 caso de infarto agudo do miocárdio (IAM), 18 casos de tromboembolismo pulmonar (TEP), 16 casos de tromboflebite, 05 casos de púrpura trombocitopênica (PT) e 81 casos de trombozes (agrupando trombose venosa profunda, trombose arterial de membro, trombose venosa mesentérica, trombose cerebral, embolia e trombozes venosas de veia não especificadas, embolia e trombose de outras porções da aorta e trombozes não especificadas). A Tabela 6 traz o número de casos por vacina e o cálculo da incidência por 100mil doses aplicadas.

Tabela 6: Eventos tromboembólicos e incidência por 100mil doses aplicadas, RS, SE 01/2022 (n= 165)

Classificação clínica*	Astrazeneca/ Fiocruz	Incidência	Sinovac/ Butantan	Incidência	Pfizer/ Wyeth	Incidência	Janssen/ Cilag	Incidência	Total	Incidência
AVC	15	0,18	18	0,34	11	0,10	-	-	44	0,17
IAM	-	-	1	0,02	-	-	-	-	1	0,00
TEP	12	0,15	3	0,06	3	0,03	-	-	18	0,07
Tromboflebite	13	0,16	1	0,02	2	0,02	-	-	16	0,06
Trombose	59	0,73	5	0,09	14	0,13	3	0,22	81	0,32
PT	1	0,01	1	0,02	3	0,03	-	-	5	0,02
Geral	100	1,23	29	0,54	33	0,31	3	0,22	165	0,63

*AVC = Acidente vascular cerebral, IAM = Infarto agudo do miocárdio, TEP = Tromboembolismo pulmonar, PT = Púrpura Trombocitopênica
Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

A mediana de idade de eventos tromboembólicos foi de 52 anos, a Tabela 7 traz a mediana de idade para cada classificação clínica.

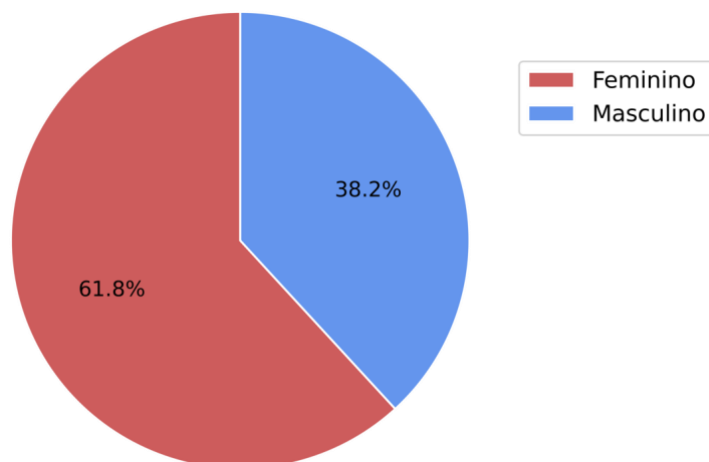
Tabela 7: Eventos tromboembólicos e mediana idade, RS, SE 01/2022 (n= 165)

Classificação clínica*	Mediana (idade)	Idade (min. - máx.)
AVC	66	(19 - 97)
IAM	65	(65)
TEP	61	(19 - 93)
Tromboflebite	51	(32 - 70)
Trombose	61	(19 - 93)
PT	37	(14 - 62)
Geral	56	(14 - 97)

*AVC = Acidente vascular cerebral, IAM = Infarto agudo do miocárdio, TEP = Tromboembolismo pulmonar, PT = Púrpura Trombocitopênica
Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 09h, sujeitos à revisão.

Entre os 164 casos de EAPV tromboembólicos, distribuíram-se 102 (61,8%) no sexo feminino e 63 (38,2%) no sexo masculino (Figura 11). Até o momento da avaliação, 44 casos tiveram a investigação encerrada, sendo 02 com classificação “A.1- Reações inerentes ao produto, conforme literatura”, 12 com classificação “B1 – Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para estabelecer uma relação causal”, 07 com classificação “B2 – Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade”, 19 com classificação “C - Inconsistente ou coincidente” e 04 com classificação “D - Inclassificável”. Os demais 120 casos se encontram em investigação aberta, aguardando complementação de dados pelos notificadores para a classificação do caso.

Figura 11: Percentual de EAPV tromboembólicos notificados por sexo, RS, SE 01/2022 SE 25/2022 (n=165).



Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

2.11 Síndrome de Guillain-Barré

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo e apresenta uma incidência de 1 a 4 casos por 100.000 habitantes por ano no mundo¹³.

No RS foram notificados 23 casos suspeitos de SGB pós-vacinação no período analisado, sendo a incidência geral de 0,08 casos por 100mil doses aplicadas, com uma mediana de 44 anos de idade. Se encontram em investigação 21 notificações e 05 casos tiveram a investigação encerrada, sendo 03 com classificação "B1 – Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para estabelecer uma relação causal" e 01 com classificação "B2 – Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade" e 01 com classificação "D - Inclassificável"

Tabela 8: Notificações de Síndrome de Guillain-Barré (SGB), incidência por 100mil doses aplicadas e mediana de idade, RS, 18/01/2021 a 05/02/2022 (n aplicadas = 25.443.632, n SGB = 16)

Vacina	Aplicadas	n Guillain Barré	Incidência por 100mil doses	Intervalo (anos)	Mediana idade
Covishield/Astrazeneca/Fiocruz	8.114.334	11	0,14	(26-62)	44
Coronavac/Sinovac/Butantan	5.343.027	2	0.04	(25-71)	65
Comirnaty/Pfizer/Wyeth	10.632.156	2	0.01	(23-43)	33
Vacina Janssen	1.354.115	2	0,15	(43-49)	46
Total vacinas aplicadas (todas)	25.443.632	16	0,08	(14-80)	44

Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

2.12 Eventos adversos em gestantes

Foram aplicadas 84.005 vacinas em gestantes até 25/06/2022 no RS, sendo 6.288 vacinas Sinovac/Butantan, 9.003 vacinas da Astrazeneca/Fiocruz, 66.977 vacinas da Pfizer/Wyeth e 1.737 vacinas da Janssen-Cilag no período. Houve 244 notificações de EAPV em gestantes e 12 casos foram sinalizados como graves e 232 como não graves.

A vacinação contra a covid-19 em gestantes em 2021 iniciou condicionada à avaliação dos riscos e benefícios e com decisão compartilhada, entre a mulher e seu médico prescritor⁵. Em março houve recomendação para a vacinação das gestantes com comorbidades⁶. Em maio houve suspensão temporária da vacinação com a vacina AstraZeneca/Oxford em gestantes e puérperas; interrupção da vacinação em gestantes sem comorbidades, continuidade em gestantes com comorbidades⁷ e recomendou-se a interrupção da vacinação das gestantes e puérperas sem outros fatores de risco aumentado para covid-19⁸. Em junho houve a inclusão de todas as gestantes e puérperas, maiores de 18 anos, com ou sem comorbidades no Plano Estadual de Vacinação contra a COVID-19 do RS⁹. E preferencialmente com as vacinas que não contenham vetor viral (Coronavac/Sinovac/Butantan e Comirnaty/Pfizer/Wyeth)¹⁰. Recomendou-se que as gestantes que receberam a primeira dose da vacina AstraZeneca/Fiocruz, recebam, preferencialmente, a vacina Pfizer/Wyeth e em caso de não disponibilidade, a vacina Sinovac/Butantan¹¹.

A mediana de idade entre as gestantes com EAPV notificados foi de 30 anos, sendo a mesma para eventos não graves e 29 anos para eventos graves. A Tabela 9 apresenta a incidência dos eventos em gestantes por vacina e por 1.000 doses aplicadas. Percebe-se uma incidência geral de 0,14 para eventos graves e de 2,76 para eventos não graves, sendo as incidências para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan: 4,13 para eventos não graves e nenhuma notificação de eventos graves, em seguida para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz: 0,56 para eventos graves e 17,11 para eventos não graves, e para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth: 0,10 para eventos graves e 0,78 para eventos não graves.

Tabela 9: Eventos adversos em gestantes e incidência por 1.000 doses aplicadas, RS, 18/01/2021 a 25/06/2022 (n aplicadas = 84.005, n EAPV=244)

Vacina	Aplicadas	Grave	Incidência	Não grave	Incidência	Total EAPV	Incidência
Coronavac – Sinovac/Butantan	6.288	-	-	26	4,13	26	4,13
Covishield – Astrazeneca/Fiocruz	9.003	5	0,56	154	17,11	159	17,66
Comirnaty – Pfizer/Wyeth	66.977	7	0,10	52	0,78	59	0,88
Janssen	1.737	-	-	-	-	-	-
Total	84.005	12	0,14	232	2,76	244	2,9

Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2022 às 09h, sujeitos à revisão.

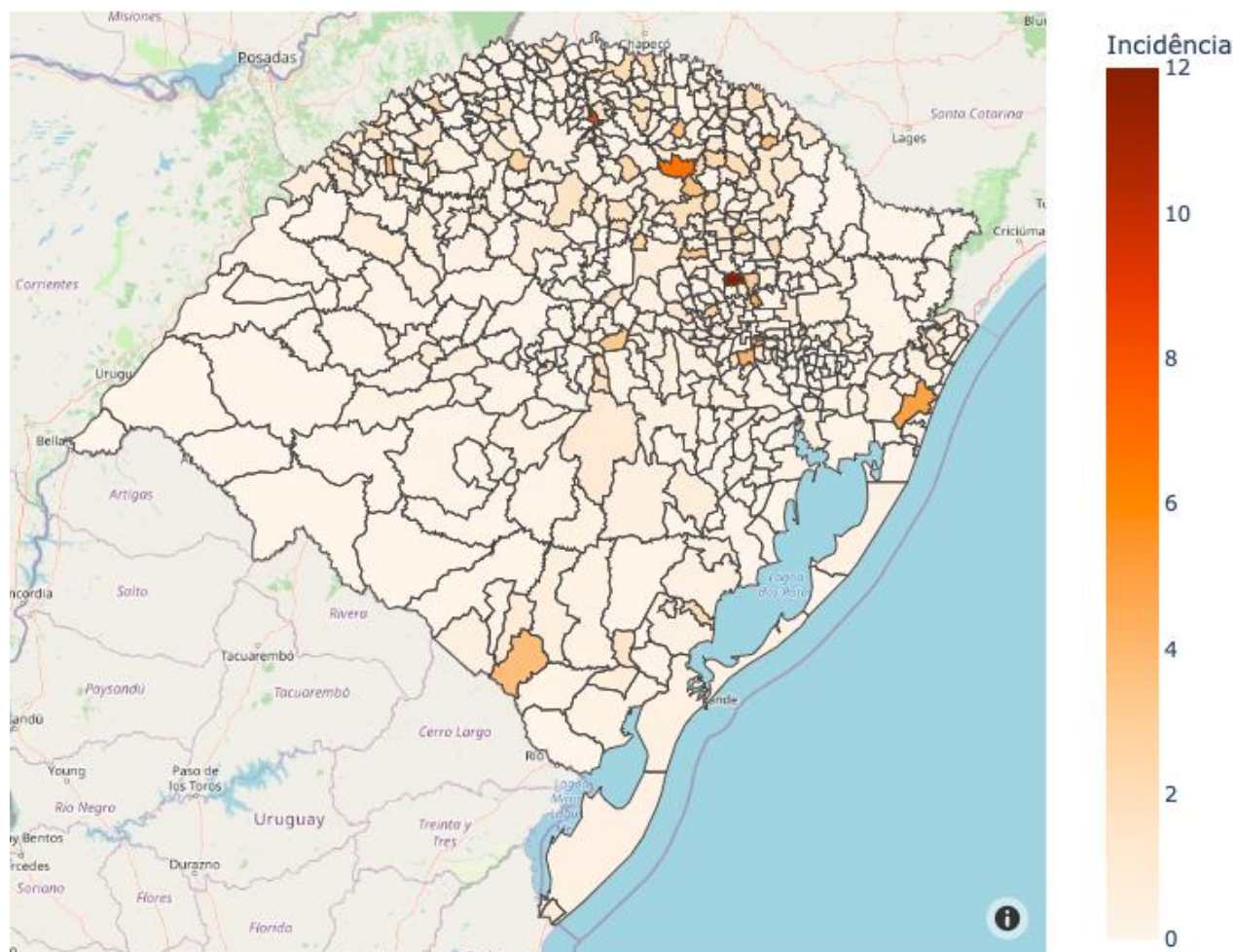
2.13 Eventos adversos por município do RS

A Figura 12 traz o mapa do Rio Grande do Sul com a incidência de notificações de EAPV por 1.000 doses aplicadas por município. No cálculo foi considerado o município de residência das pessoas tanto para notificações de EAPV como para a vacinação. Os municípios estão representados por cores em escala gradual do amarelo para o laranja escuro, conforme sua taxa de incidência. O intervalo de taxas de incidência encontrado compreende de 0,0 até 13,2.

As taxas de notificações mais altas podem 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.

Logo abaixo da imagem do mapa na Figura 12, está disponível um link com acesso ao mapa interativo em que é possível visualizar os municípios gaúchos. Ao passar com o cursor do mouse por cima dos pontos, é possível visualizar o nome de cada município e clicar no município que se deseja visualizar a incidência de EAPV por 1.000 doses de vacina aplicada.

Figura 12: Mapa da incidência de EAPV por município por 1.000 doses aplicadas – vacinas contra COVID-19, RS, 18/01/2021 a 25/06/2022 – BE 02/2022 (n =12.013)



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2022 às 9h, sujeitos à revisão.

Clique no link para acessar o mapa interativo:

<https://coronavirus.rs.gov.br/upload/arquivos/202208/02083415-mapa-eapv-rs-be-02-2022.zip>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os EAPV notificados em maioria se referem a eventos não graves, ocorreram mais frequentemente no sexo feminino.

No estado do RS, desde o primeiro semestre de 2021, o fluxo de avaliação e encerramento dos EAPV não graves foi descentralizado para as Coordenadorias Regionais de Saúde e para os municípios com mais de 100 mil habitantes. Os eventos notificados como graves são avaliados e encerrados pela Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação (VEAPV) do Programa Estadual de Imunizações, com suporte técnico do Ministério da Saúde. O Comitê de Assessoria Técnica em Eventos Adversos Pós-vacinais da Estratégia de Vacinação contra COVID-19 assessora a avaliação e discussão dos casos graves e de maior complexidade, as decisões sobre recomendações e a elaboração de documentos técnicos.

Os casos não encerrados estão sendo investigados para confirmação diagnóstica e principalmente em relação à classificação final. 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 apresentam incidência na população independentemente da vacinação.

Essa análise é um recorte temporal, é importante frisar que as fichas recebem constante atualização por parte dos notificadores, podendo ser canceladas, alteradas e recebendo dados adicionais importantes, como diagnóstico de infecção por COVID-19. Entre os eventos que ainda não foram encerrados pela VEAPV, muitos contêm dados incompletos ou inconsistentes e se encontram em investigação, aguardando complementação para a avaliação e o encerramento.

Os dados apresentados passaram por análise de inconsistências, foi realizada análise pormenorizada e busca ativa por correção de inconsistências e inclusão de dados faltantes junto aos notificadores.

REFERÊNCIAS

- ¹ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. – 4. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
 - ² BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim Epidemiológico Especial n. 109 . Semana Epidemiológica 15. Versão 1, 26 Abr. 2022.
 - ³ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Imunizações – Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19. 12ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
 - ⁴ CIB/RS - Comissão Intergestores Bipartite/RS. RESOLUÇÃO Nº 218/22 - CIB/RS Vacinas – distribuição aos municípios para aplicação. Porto Alegre/RS, Brasil. 20 de julho de 2022.
 - ⁵ BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Imunizações - Plano Nacional de Operacionalização contra a COVID-19. 2ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 25 de Jan. 2020.
 - ⁶BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Nota Técnica 01/2021 – DAPES/SAPS/MS. 15 de Mar. 2021
 - ⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 627/2021 - CGPNI/DEIDT/SVS/MS. 14 de Mai. 2021.
 - ⁸ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 651/2021 - CGPNI/DEIDT/SVS/MS. (RETIFICA A NOTA 627). 19 de Mai. 2021.
 - ⁹ RIO GRANDE DO SUL. Secretária da Saúde. Recomendação sobre a inclusão de gestantes e puérperas sem comorbidades no Plano Estadual de Vacinação contra a COVID-19 do Estado do Rio Grande do Sul. 23 de Jun. 2021.
 - ¹⁰ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19. Nota Técnica nº 2/2021 - SECOVID/GAB/SECOVID/MS. 06 de Jul. 2021.
 - ¹¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19. Nota Técnica nº 2/2021 - SECOVID/GAB/SECOVID/MS. 23 de Jul. 2021.
 - ¹²ANVISA. Vacinas contra a COVID-19. Comunicado GGMON 002/2021. Análise de Farmacovigilância mantém relação benefício-risco da vacina Oxford/Astrazeneca e Fiocruz.
 - ¹³MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Síndrome de Guillain-Barré. Portaria SAS/MS nº 1171, de 19 de novembro de 2015. (Revoga a Portaria nº 497).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 21/2021 CGPNI/DEIDT/SVS/MS.

RIO GRANDE DO SUL. Plano Estadual de Vacinação contra o COVID-19 Versão 12. Porto Alegre, 17 de janeiro de 2022.

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 05 de maio 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.

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.

WYETH, Indústria Farmacêutica Ltda. Comirnaty™ vacina covid-19. Rua Alexandre Dumas – São Paulo – SP.

JANSSEN-CILAG, Farmacêutica Ltda. Vacina covid-19 (recombinante). Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041, São Paulo, SP.