

Situação epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação contra a covid-19, Brasil, 2021

Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde (CGPNI/DEIDT/SVS).*

Sumário

- 1 Situação epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação contra a covid-19, Brasil, 2021

Evento adverso pós-vacinação (EAPV) é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou achado laboratorial anormal¹.

Durante o processo de licenciamento de uma vacina, as agências reguladoras avaliam se os benefícios da vacinação superam os riscos. A decisão baseia-se nos dados dos ensaios clínicos, que avaliam em três fases a imunogenicidade, eficácia e segurança. Após o licenciamento e o início do uso populacional, inicia-se a fase quatro, quando a farmacovigilância busca dados de forma sistemática sobre a população exposta ao imunobiológico e a ocorrência de EAPV. Esses dados permitem avaliar e garantir que a vacina é de fato efetiva e segura.

A vacinação contra a covid-19 no Brasil foi iniciada na segunda quinzena de janeiro de 2021, com duas vacinas de laboratórios produtores distintos: AstraZeneca/Fiocruz e Sinovac/Butantan. Diante disto, é fundamental o monitoramento da efetividade e segurança dessas vacinas durante a campanha, onde a detecção e notificação oportuna dos EAPV covid-19 permitirá o acolhimento dos indivíduos afetados e a contenção do agravo, além de garantir a credibilidade do programa de vacinação.

O objetivo deste boletim foi analisar a ocorrência de EAPV das vacinas COVID-19 no primeiro mês da Campanha Nacional de Vacinação contra a covid-19.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional descritivo, no qual foram incluídos todos os casos de EAPV notificados no sistema de informação E-SUS VE no período de 18 de janeiro a 18 de fevereiro de 2021 para todas as unidades federadas. A data de atualização do banco de dados utilizado no estudo foi dia 18 de fevereiro de 2020.

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
SRTVN Quadra 701, Via W5 – Lote D,
Edifício PO700, 7º andar
CEP: 70.719-040 – Brasília/DF
E-mail: svs@saude.gov.br
Site: www.saude.gov.br/svs

Versão 1
15 de março de 2021

A estrutura da vigilância dos eventos adversos associados às vacinas COVID-19 está descrita no Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós Vacinação¹. Os eventos adversos detectados pelos serviços de saúde são notificados pelos profissionais da saúde no sistema online e-SUS notifica (<https://notifica.saude.gov.br/>), essas fichas são investigadas e encerradas pelas vigilâncias de eventos adversos pós-vacinação – VEAPV das Coordenações Municipais e Estaduais de Imunizações, com revisão posterior por parte do Ministério da Saúde (MS).

Os casos graves e óbitos são ainda discutidos semanalmente no grupo de trabalho em farmacovigilância da câmara técnica assessora em imunizações e doenças transmissíveis formada pelo Programa Nacional de Imunizações – PNI/SVS, Gerência de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – GFARM/Anvisa, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde – INCQS além de especialistas com expertise em vacinologia e farmacovigilância de vacinas, incluindo imunologistas, infectologistas, neurologistas, cardiologistas, reumatologistas e pediatras.

A classificação de causalidade é realizada pelo método preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), descrita em maiores detalhes no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação – 4ª edição².

Os eventos adversos são codificados de acordo com o *Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA* (Dicionário Médico para Atividades Regulatórias), uma rica terminologia médica altamente específica e padronizada, para facilitar o intercâmbio internacional de informações regulatórias sobre produtos médicos usados por seres humanos. Foram avaliados os eventos considerando o SOC (Sistema Órgão Classe) e PT (Termo Preferência) e calculada a sua incidência por 1.000 doses aplicadas. Para a incidência acumulada de todos os eventos adversos calculou-se por 100 mil doses aplicadas. Para o cálculo considerou o número de 5.874 000 milhões de doses aplicadas neste período.

Foram utilizadas as seguintes definições:

- Evento adverso grave (EAG): qualquer evento clinicamente relevante que (i) requeira hospitalização (ii) possa comprometer o paciente, ou seja, que ocasione risco de morte e que exija intervenção clínica imediata para evitar o óbito (iii) cause disfunção significativa e/ou incapacidade permanente (iv) resulte em anomalia congênita (v) ocasione o óbito.
- Evento adverso não grave (EANG): qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de EAG.
- EAPV temporalmente associado a vacinação: evento ocorrido após a exposição às vacinas.

A análise dos dados foi realizada por meio da estatística descritiva, com medidas de frequência relativa e absoluta. Para o processamento dos dados, foi utilizada a Biblioteca Pandas para Python versão 1.1.3, bem como os programas Epi Info TM 7.2.3.1 e o Microsoft Excel.

Resultados

Foram notificados no primeiro mês de campanha (18/1 a 18/2) 20.612 casos suspeitos de EAPV. Destes, 20.181 classificados como EANG e 430 eventos classificados como EAG. O sexo feminino foi o mais frequente (83%) e a faixa etária mais acometida para os EANG foi de 30 a 34 e 35 a 39 anos de idade, e para os EAG as faixas etárias acima de 70 anos, destacado a faixa etária de 80 a 84 anos para a maior frequência de óbitos observados nesta população (Figura 1).

Os eventos adversos com as maiores incidências considerando o SOC foram: distúrbios gerais e quadros clínicos do local de administração (3,32), distúrbios do sistema nervoso (1,92) e distúrbios musculoesqueléticos (1,58) por 1.000 doses aplicadas (Figura 2).

Na análise por PT, observa-se que cefaleia (1,7), dor (1,4), mialgia (0,9) e pirexia (febre) (0,8) foram os eventos com as maiores incidências (Figura 3).

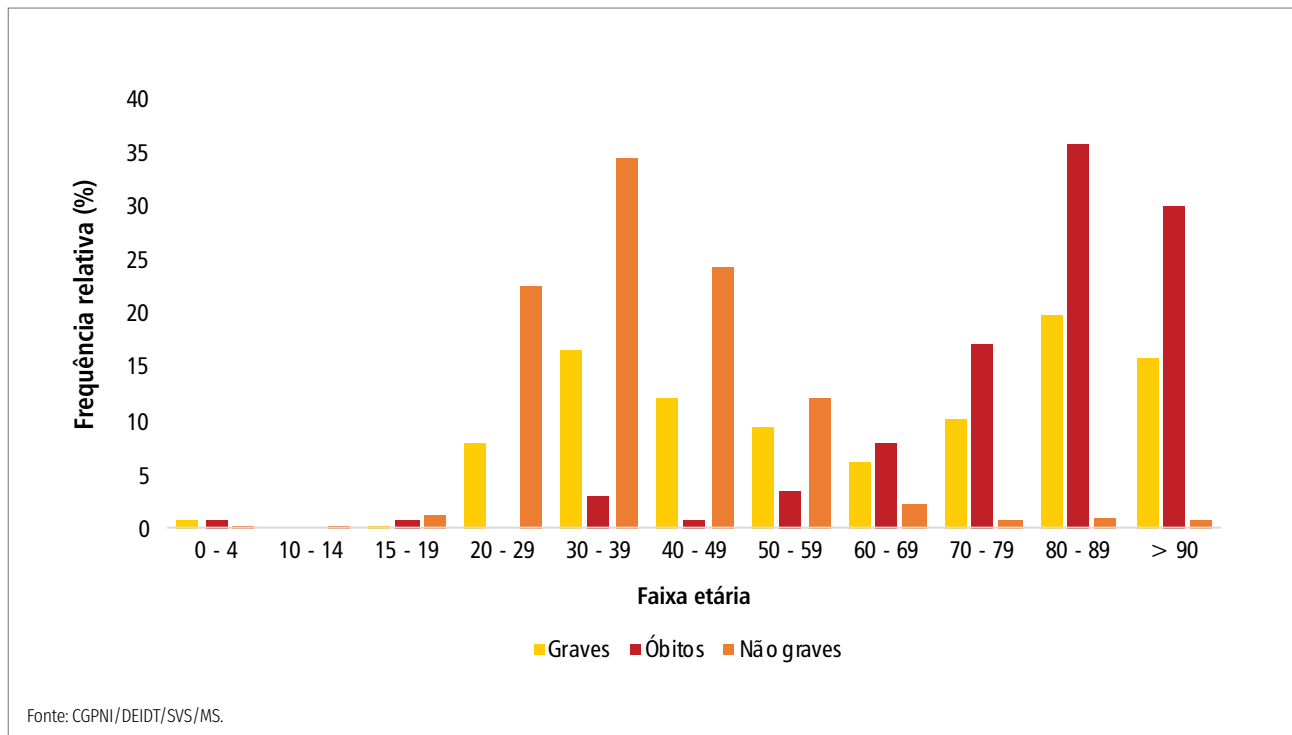


FIGURA 1 Distribuição de eventos adversos pós-vacinação por faixa etária e classificação de gravidade, janeiro-fevereiro, Brasil 2021

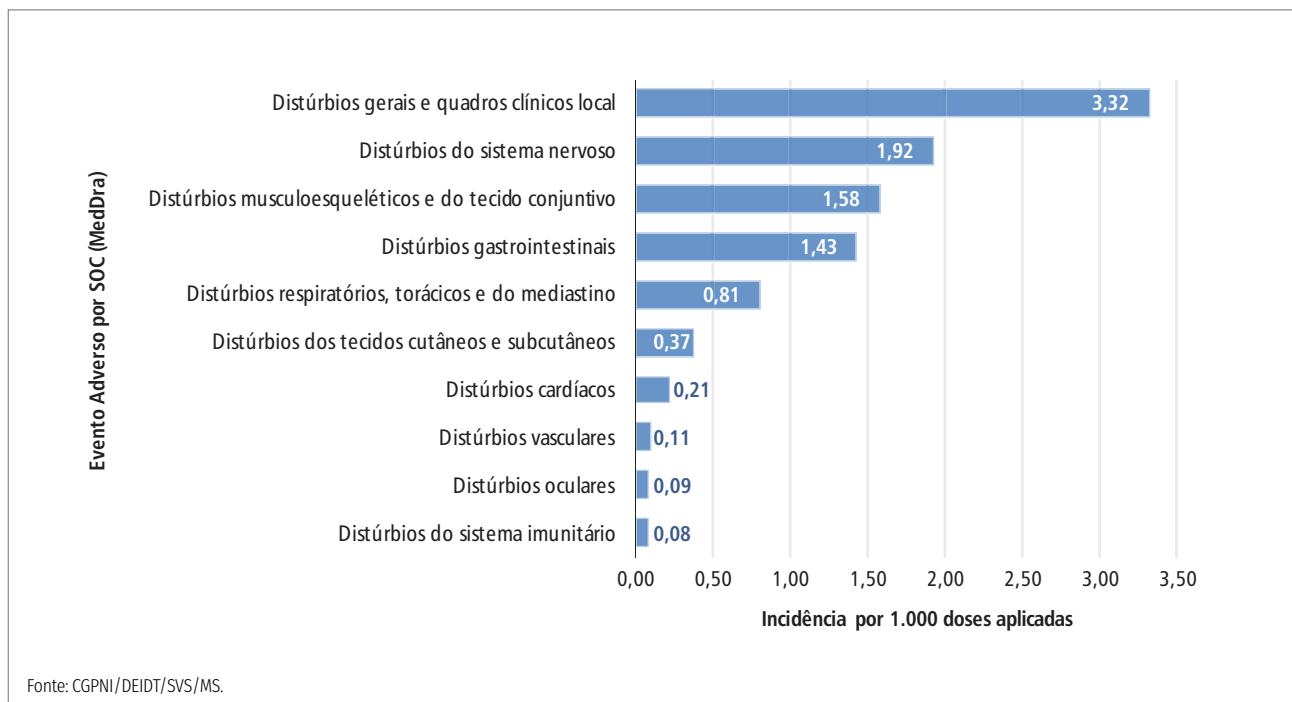


FIGURA 2 Distribuição dos principais eventos adversos notificados por Sistema Órgão Classe, janeiro-fevereiro, Brasil 2021

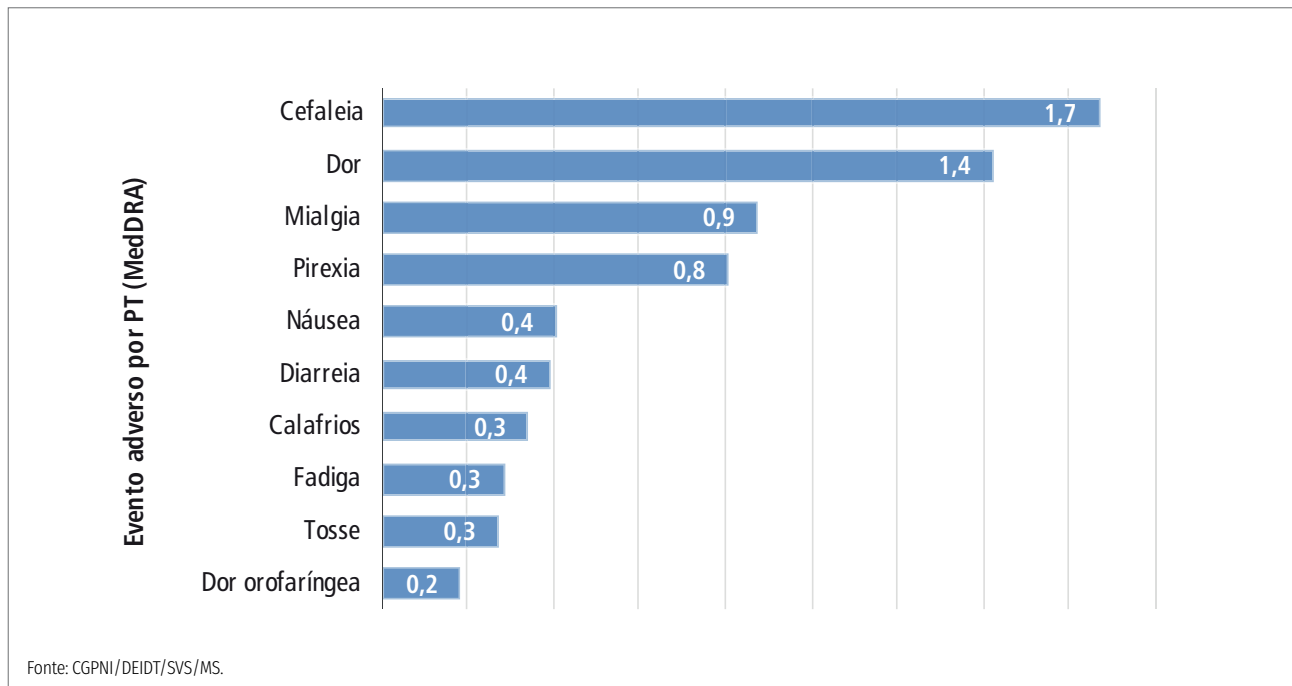


FIGURA 3 Distribuição dos principais eventos adversos notificados por Termo Preferência, janeiro-fevereiro, Brasil, 2021

Abaixo, observa-se os casos de EAPV por vacinas e a incidência acumulada por 100 mil doses registradas, com incidência maior de EANG (Tabela 1).

TABELA 1 Notificação de eventos adversos pós-vacinação por vacinas COVID-19 segundo gravidade e incidência acumulada por 100 mil doses registradas, janeiro-fevereiro, Brasil, 2021

EAPV	AstraZeneca/ Fiocruz	Sinovac/ Butantan	Total	Incidência acumulada
Não graves	12.291	7.765	20.056	341,4
Graves	113	304	417	7,1
Óbitos	40	99	139	2,4
Total	12.443	8.169	20.612	350,9

Fonte: CGPNI/DEIDT/SVS/MS.

Do total de EAG notificados, 139 registros (32,3%) foram óbitos ocorridos temporalmente associados às vacinações contra a covid-19, sendo que 129 (92,8%) foram em idosos (> 60 anos), em sua maioria residentes em instituições de longa permanência para idosos (ILPI). Sabe-se que esta é uma população que consiste em indivíduos extremamente vulneráveis e com uma série de comorbidades, o que motivou sua eleição como grupo prioritário para início da campanha de vacinação.

Dos 10 óbitos ocorridos em pessoas menores de 60 anos, dois foram considerados inclassificáveis devido à ausência de informações necessárias e oito foram causados por outras doenças que não vacinas (seis devido a covid-19 confirmada, um por infarto agudo do miocárdio e um devido a quadro de pneumonia que havia se iniciado previamente à vacinação em um indivíduo institucionalizado com múltiplas comorbidades).

Após avaliação dos casos, 70% (n=97) dos óbitos foram classificados como inconsistentes ou coincidentes (condições preexistentes ou emergentes causadas por outros fatores e não por vacinas), ou seja, trataram-se de EAPVs sem relação causal com o produto, ou de erros de imunização, ou de reação de ansiedade à imunização. Os demais casos, 30% (n = 42), estão com informações incompletas e aguardando complementação de dados (como laudos de necropsias, dentre outros) (Figura 4). Nenhum dos óbitos foi considerado como tendo relação causal com as vacinas COVID-19. Dos óbitos por outras causas, 34 (35%) tinham o diagnóstico de covid-19.

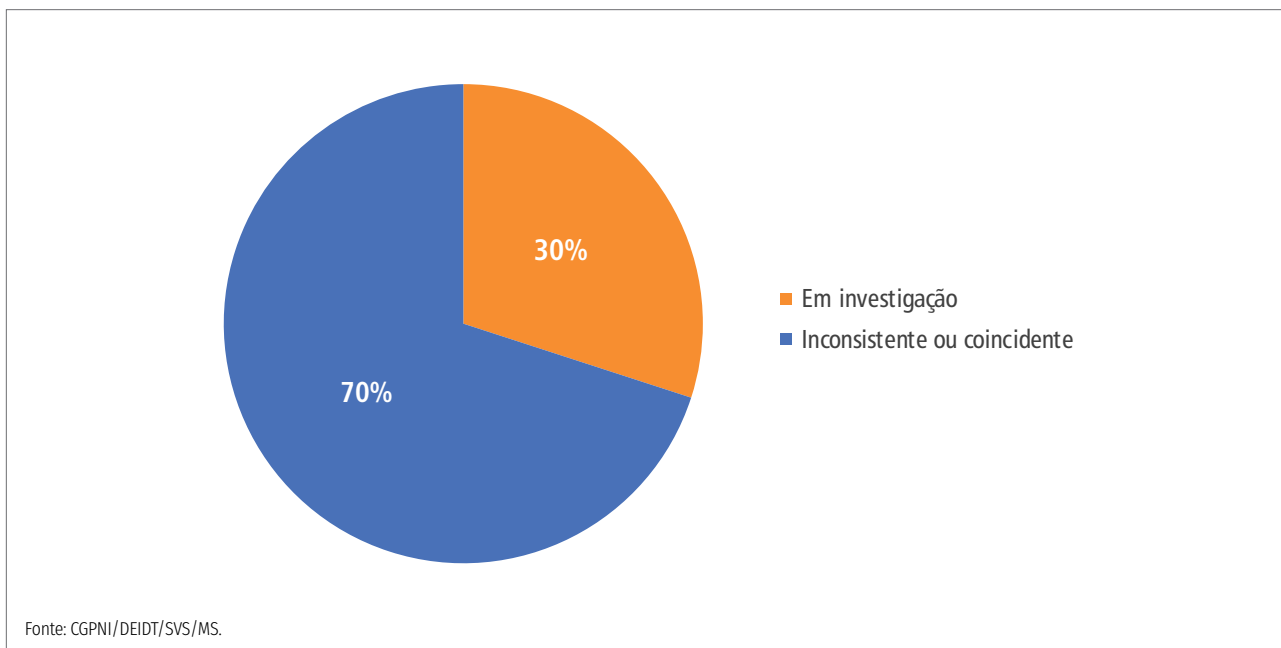


FIGURA 4 Distribuição dos óbitos segundo classificação de causalidade, janeiro-fevereiro, Brasil, 2021

Considerações finais e recomendações

Os EAPV notificados em sua maioria foram classificados como não graves e ocorreram no sexo feminino. Seguindo o fluxo já preestabelecido pelo PNI, diante de uma suspeita de um EAPV, em especial os graves, raros e inusitados, os erros de imunização ou programáticos e todos os óbitos temporalmente associados às vacinações, as vigilâncias locais, imediatamente devem comunicar as instâncias superiores, seja por meio das notificações no sistema de informação, ou outros meios de comunicação (telefone, WhatsApp, outros) ao mesmo tempo reforçando a precípua necessidade de investigação imediata e busca de detalhamento e do maior número de informações possíveis para avaliação individual dos casos, com a finalidade de afastar qualquer possível causalidade com as vacinas.

Para uma avaliação minuciosa e classificação dos casos o PNI conta, também, como já dito anteriormente com o grupo de trabalho em farmacovigilância da câmara técnica assessora em imunizações e doenças transmissíveis.

É necessário e imprescindível que os relatos de EAPV sejam apreciados e analisados numa perspectiva adequada, sabendo-se que muitos deles consistem em associações temporais (coincidentes) em que a(s) vacina(s) muitas vezes não são as responsáveis, pois uma grande frequência de quadros infecciosos e em

portadores de doenças crônicas na população em geral acontecem sem ou com vacinação.

A população de idosos vivendo em instituições de longa permanência consiste em indivíduos extremamente vulneráveis e com uma série de comorbidades. Em um estudo com dados de Nova Iorque a taxa de mortalidade no primeiro ano de vida dentro destas instituições ficou próxima a 30%, e nos anos subsequentes cerca de 20%³. Em estudos brasileiros realizados anteriormente mostram taxas que variaram entre 3,9% a 11% por ano^{4,5}. Desta forma, considerando a taxa basal de mortalidade observada nesta população no Brasil, para cada 100 mil idosos vivendo em instituições de longa permanência é de se esperar que ocorram entre 325 a 916 óbitos por mês.

Considerando que qualquer evento que ocorra até 30 dias (um mês) após a vacinação é entendido como um evento adverso supostamente associado a vacinação, é de se esperar que, independentemente da estratégia de vacinação contra a covid-19, para cada 100 mil idosos institucionalizados vacinados, ocorrerão a notificação de 325 a 916 óbitos com associação temporal com a vacinação, sem qualquer relação causal com a vacina. Considerando que até o dia 18/2/2021 já haviam sido administradas 191.029 doses de vacina covid-19⁶ nessa população de idosos institucionalizados, a taxa observada de óbitos de cerca de 72,7 por 100.000 doses aplicadas é significativamente inferior à taxa basal esperada de 325 a 916.

Sobre EAPV em faixas etárias que não são preconizadas pelo MS, ressalta-se que pode ter havido erros de registros (imprecisão nas informações) ou doses aplicadas sem indicação. Informamos que a qualidade dos registros do banco de dados cumpre com uma rotina de análise. As inconsistências que podem ser identificadas pelas diversas instâncias envolvidas na vacinação, são discutidas com o Datasus, no que diz respeito a possibilidades de erros de sistemas, e são repassadas aos municípios para a verificação de possíveis erros de registros. Destaca-se que esta análise demanda tempo não só no levantamento dos diversos cenários, bem como na sua resolução, mas afirma-se que a equipe da Coordenação-Geral do PNI já está trabalhando neste aspecto.

Importante frisar que as vacinas COVID-19 não estão indicadas para os indivíduos menores de 18 anos e que se forem inadvertidamente vacinados deverão ter seus esquemas encerrados sem que sejam administradas doses adicionais. Recomenda-se notificar como erro de imunização e acompanhar o indivíduo para identificação de eventuais eventos adversos.

Ressalta-se que os dados apresentados neste boletim devem ser considerados como preliminares e sujeitos às alterações, tendo um caráter dinâmico com constantes atualizações. O MS segue monitorando a ocorrência de EAPV com as vacinas COVID-19 administradas no país. Até o momento os dados indicam que essas vacinas apresentam excelente perfil de risco benefício com alta probabilidade de impacto positivo na saúde da população brasileira. Aos profissionais da saúde ressalta-se a importância da notificação e investigação extensa dos eventos adversos ocorridos em associação temporal com as vacinas Covid-19, para uma adequada avaliação de risco.

Ações realizadas

- Acompanhamento dos casos graves e óbitos junto às secretarias estaduais;
- Apoio às secretarias estaduais para encerramento dos casos que se encontram em investigação;
- Realização de reuniões do comitê de resposta rápida com participantes do PNI, Anvisa, INCQS e com produtores, para acompanhamento e monitoramento dos EAPV e tomada de decisões conjuntas, quando necessário;
- Realização de reuniões do grupo de trabalho em farmacovigilância da câmara técnica assessora em imunizações e doenças transmissíveis, para análise, classificação de causalidade e encerramento dos casos graves;
- Reunião com as coordenações estaduais de imunizações para identificação das dificuldades e necessidades sobre a vigilância dos EAPV;
- Treinamento com os coordenadores estaduais de imunizações, sobre o protocolo de com vigilância epidemiológica e sanitária de EAPV e utilização do sistema de informação e-SUS VE;
- Articulação com equipe do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde – EpiSUS (SVS/MS) para investigação de óbitos em instituição de longa permanência para idosos no Paraná. Foi realizado uma investigação epidemiológica em instituições com registro de óbitos em alguns municípios do estado com o objetivo de conhecer a magnitude dos EAPV nessa população, bem como os fatores de risco possivelmente associados ao desfecho, e estabelecer uma linha de base dos óbitos ocorridos em anos anteriores. Os dados estão em fase de análise final para posterior publicação/divulgação dos achados.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de vigilância epidemiológica e Sanitária de eventos adversos pós-vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2019
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
3. Flacker, J. M.; Kiely, D. K. Mortality-Related Factors and 1-Year Survival in Nursing Home Residents. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 51, n. 2, p. 213–221, Feb. 2003.
4. Ferreira, K. C. M. A.; Nunes, V.M.A.; Gama, Z.A.S.; Costa, N.D.L.; Piuvezam, G.; Sousa, A.N.P.A. Monitoramento de indicadores de saúde em Instituições de Longa Permanência para Idosos. *Vigilância Sanitária em Debate*, v. 4, n. 3, p. 57–62, 30 Aug. 2016.

5. Freitas, T. R. M. DE; Dutra, S.M.; Kumpel. C.; Pôrto, E.F.; et al. Hospitalização e mortalidade em idosos institucionalizados. Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social, v. 6, p. 291, 8 May 2018.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Vacinômetro–SUS. Somos uma só nação. Disponível em: <<https://localizasus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 3 mar. 2021.

***Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI/DEIDT/SVS):** Cibelle Mendes Cabral, Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato, Gláucio Mosimann Junior, Sandra Maria Deotti Carvalho, Tiago Dahrug Barros, Víctor Bertollo Gomes Porto.