



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 26/06/2021

1. INTRODUÇÃO

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 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 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 se ampliou a vacinação com o laboratório Pfizer/BioNTec e em final de junho 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 26/06/2021, que compreende as Semanas Epidemiológicas (SE): SE 03/2021 a SE 25/2021. No período analisado, foram vacinados 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, por faixa etária para idade acima de 57 anos, cuidadores responsáveis por crianças ou por adolescentes com deficiência permanente e/ou doenças graves e conforme o ordenamento descrito no Plano Nacional de



Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 foi iniciada a vacinação por faixa etária, avançando em ordem decrescente de idade na população de 18 a 59 anos⁴.

Este estudo teve como objetivo analisar a ocorrência de EAPV relacionado às vacinas contra a COVID-19 no Rio Grande do Sul até a SE 25/2021.



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 26/06/2021 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 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.

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.

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



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) 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 e folium 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

De acordo com o Sistema E-SUS Notifica, no período de 18/01/2021 a 26/06/2021 foram inseridas 10.655 notificações de eventos adversos após a vacinação contra a COVID-19 no Estado do Rio Grande do Sul. Destas, 37,48% (3.994) das notificações foram avaliadas e encerradas e 62,52% (6.661) se encontram abertas, em avaliação ou em investigação.

Para esta análise foram excluídas 37 notificações consideradas inconsistentes. Após a exclusão, dentre as 10.618 notificações válidas, foram identificadas 1.000 notificações de Erros de Imunização, 687 notificações com diagnóstico de COVID-19 e 8.931 notificações de EAPV.

De acordo com dados do Painel de Vacinação da SES (<https://vacina.saude.rs.gov.br/>), até o dia 26/06/2021 haviam sido aplicadas 6.446.379 doses das vacinas contra COVID-19 no Rio Grande do Sul. O número de doses aplicadas da vacina Coronavac – Sinovac/Butantan foi de 3.153.599, o número de doses aplicadas da vacina Covishield – Oxford/AstraZeneca foi de 2.838.824, o número de doses aplicadas da vacina Comirnaty – Pfizer/Wyeth foi de 436.806 e o número de doses aplicadas da vacina contra a COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinante]) da Janssen-Cilag foi de 17.150.

No período analisado houve o início da vacinação com a vacina da Janssen-Cilag e ainda não havia nenhum registro de notificação de EAPV relacionada a esta vacina.

O número de notificações de EAPV acumuladas no período por laboratório produtor da vacina foi de 2.460 para a Coronavac – Sinovac/Butantan, de 6.352 para a Covishield - Oxford/AstraZeneca/Fiocruz e de 119 para a Comirnaty – Pfizer/Wyeth. A incidência geral de EAPV notificadas por 1.000 doses aplicadas no Rio Grande do Sul foi de 1,39. A incidência de notificações de EAPV por 1.000 doses aplicadas foi de 0,78 para Coronavac, de 2,24 para Covishield e de 0,27 para Comirnaty (Tabela 1).

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

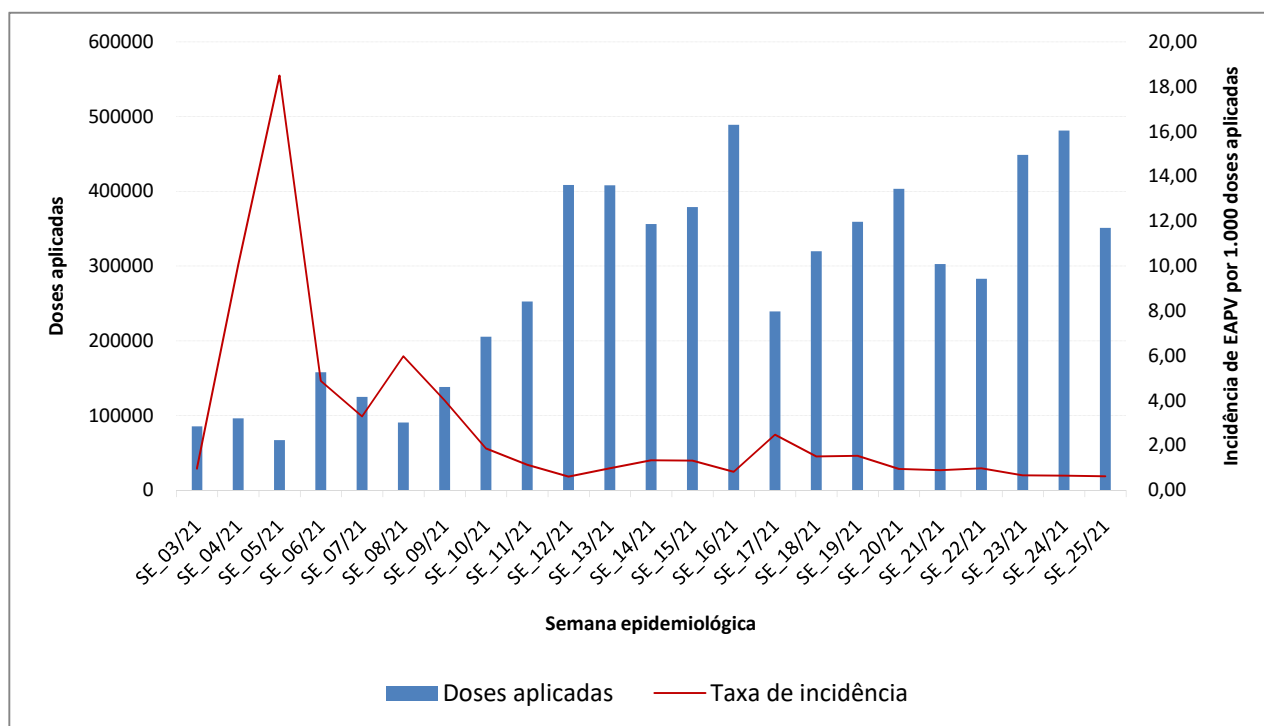
Vacina	Doses aplicadas	Notificações EAPV	Incidência
Coronavac/Sinovac/Butantan	3.153.599	2.460	0,78
Covishield/AstraZeneca/Fiocruz	2.838.824	6.352	2,24
Comirnaty – Pfizer/Wyeth	436.806	119	0,27
Vacina covid-19 da Janssen-Cilag	17.150	0	-
Total	6.446.379	8.931	1,39

Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, 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, a 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 aplicadas segundo a semana epidemiológica, SE 03/2021 a SE 25/2021, RS (n= 6.446.379 doses aplicadas)

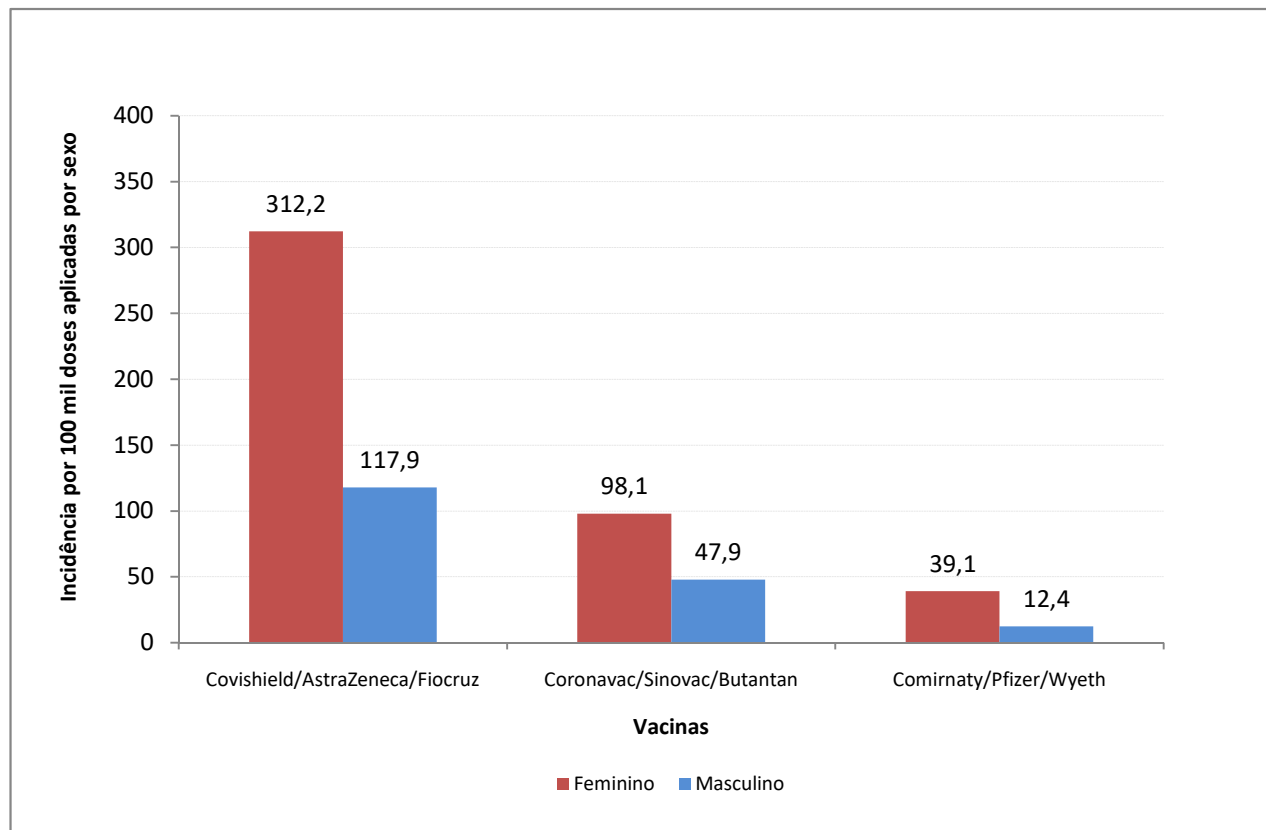


Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

Observou-se um maior número de notificações de eventos adversos pós-vacinação contra a COVID-19 em mulheres sendo que para o sexo feminino ocorreram 6.780 notificações e para o sexo masculino ocorreram 2.151 notificações de EAPV (n=8.931). 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 100 mil doses aplicadas. Constatou-se que a incidência acumulada de eventos adversos foi maior em mulheres para todas as vacinas.



Figura 2: Incidência acumulada de eventos adversos por 100mil doses aplicadas, segundo sexo e tipo de vacina (n=8.931)



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

A Tabela 2 apresenta os números e as taxas de incidência de EAPV por 1.000 doses aplicadas, conforme a classificação de gravidade da notificação. Importante destacar, que dos 8.931 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=24.652) é maior do que o total de notificações de EAPV (n=8.931) 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 pelo *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 (PT) e a classificação da gravidade. A Tabela 2 apresenta a distribuição dos eventos adversos por vacina e a incidência por 1.000 doses aplicadas de cada vacina para os eventos não graves e para os eventos graves (n=24.652). 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 3,83, sendo 3,74 para EANG e 0,09 para EAG por 1.000 doses aplicadas. Para Coronavac-Sinovac/Butantan têm-se taxas de 1,86 para EANG e 0,12 para EAG, já para Covishield-Oxford/AstraZeneca, têm-se taxas de 6,31 para EANG e 0,08 para EAG e para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth, têm-se taxas de 0,60 para EANG e 0,03 para EAG.

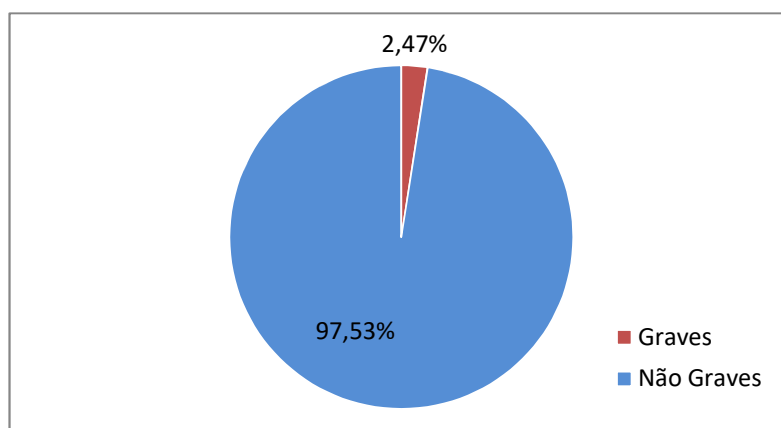
Tabela 2: Distribuição de eventos adversos por vacina COVID-19 e incidência por 1.000 doses aplicadas, RS (n=24.652)

Vacina	Grave		Não Grave		Total Geral	
	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa
Covid-19-Coronavac-Sinovac/Butantan	371	0,12	5.858	1,86	6.229	1,98
Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca	225	0,08	17.926	6,31	18.151	6,39
Covid-19-Comirnaty-Pfizer/Wyeth	12	0,03	260	0,60	272	0,62
Total Geral	608	0,09	24.044	3,74	24.652	3,83

Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, 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 (97,53%).

Figura 3: Frequência de notificações de eventos graves e não graves (n=24.652)



Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

As Figuras 4a, 4b e 4c representam a incidência acumulada dos eventos adversos não graves mais frequentes, por 1.000 doses aplicadas para cada uma das vacinas em uso, respectivamente.

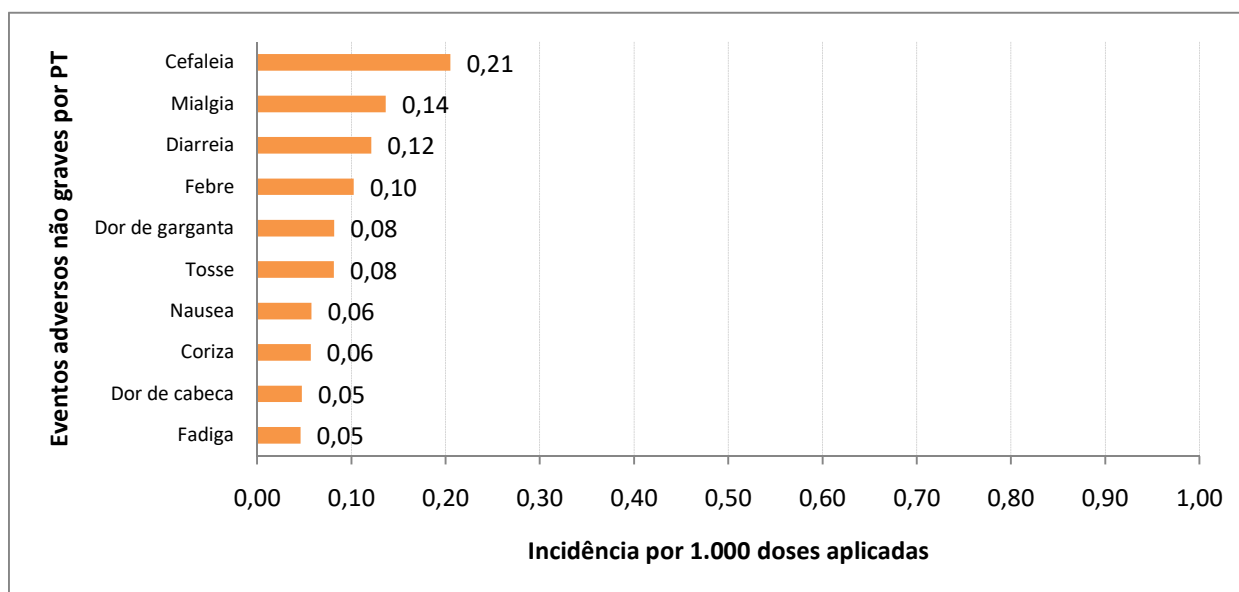
Considerando-se os EANG por Termo Preferência, as maiores incidências para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan, foram: cefaleia, mialgia, diarreia, febre e dor de garganta (Figura 4a); já para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz, as maiores incidências foram: febre, cefaleia, mialgia, calafrios e



nausea (Figura 4b) e para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth, foram: cefaleia, febre, mialgia, calafrios e dor de garganta (Figura 4c).

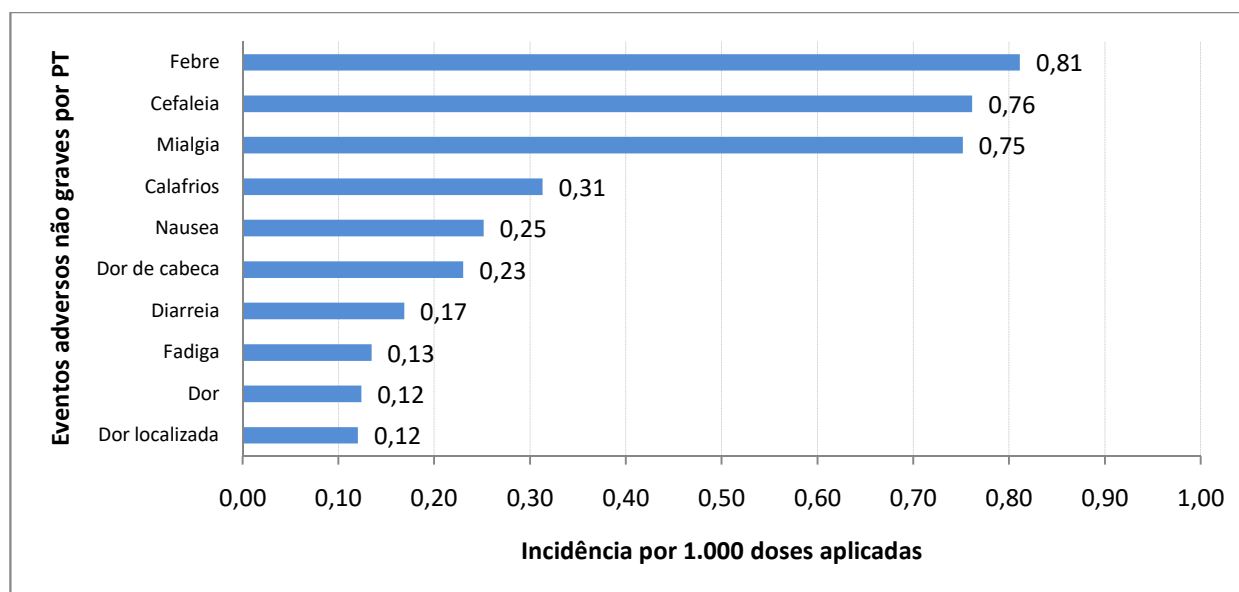
Figura 4a, 4b e 4c: Incidência acumulada dos EANG mais frequentes por 1.000 doses aplicadas, segundo tipo de vacina (n=24.652)

Figura 4a: Coronavac/Sinovac/Butantan



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

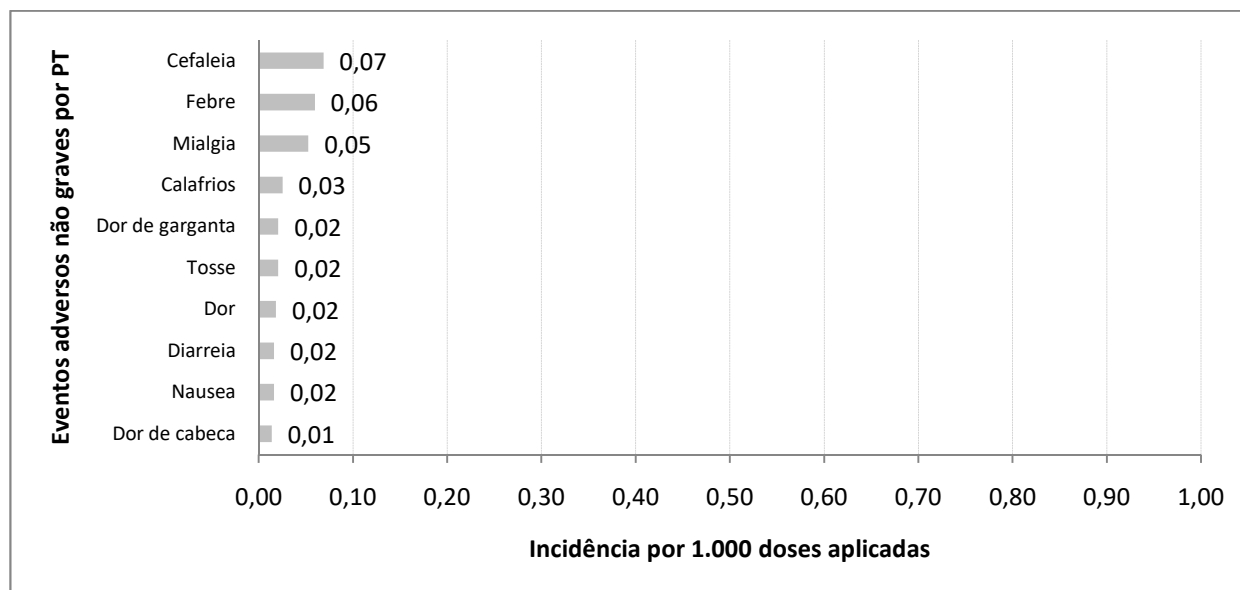
Figura 4b: Covishield/Astrazeneca/Fiocruz



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.



Figura 4c: Comirnaty/Pfizer/Wyeth



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico Especial n.68 do Ministério da Saúde, os EANG mais incidentes notificados no período de 18/01/2021 a 23/05/2021, na análise por PT, para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan, foram: cefaleia, dor, tosse, mialgia, pirexia e diarreia. Para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz, as maiores incidências foram: dor, cefaleia, pirexia, mialgia, calafrios e náusea e para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth foram: dor, cefaleia, pirexia, mialgia, fadiga, calafrios².

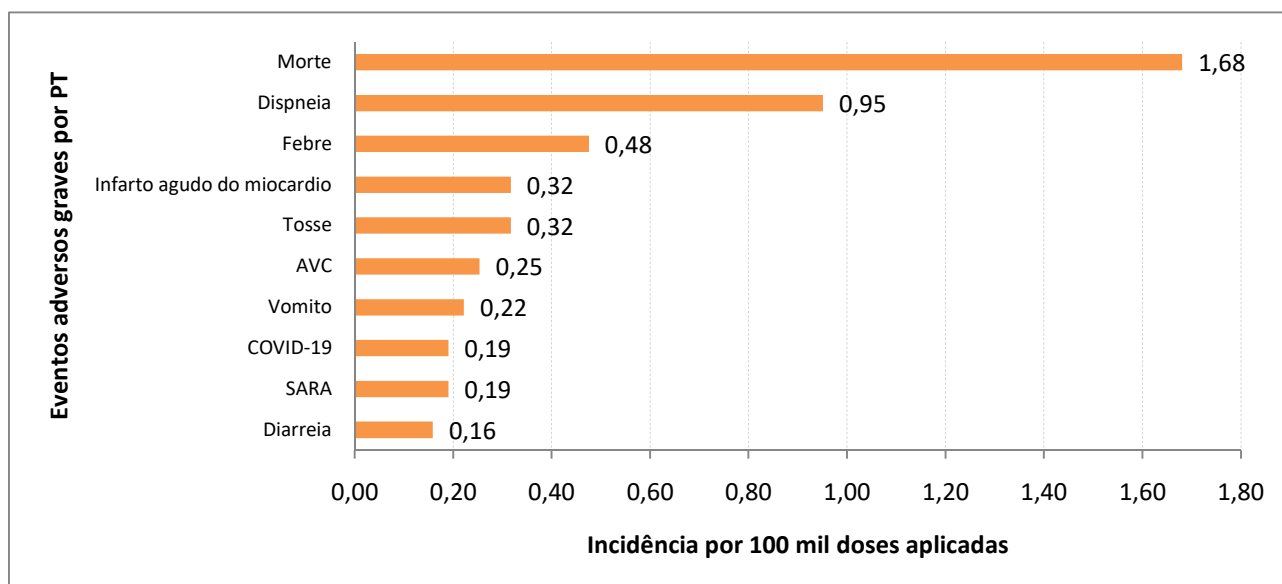
Considerando-se os EAG notificados devido à associação temporal com a vacinação, foi realizado o cálculo da incidência por 100 mil doses aplicadas. Para os eventos graves com maior incidência por Termo Preferência, para a Coronavac/Sinovac/Butantan, as maiores incidências foram: morte, dispneia, febre e infarto agudo do miocárdio (Figura 5a), já para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz, foram: febre, COVID-19, dispneia e morte (Figura 5b) e para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth foram: aborto retido, dificuldade para engolir, dor de cabeça e gripe (Figura 5c).

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.



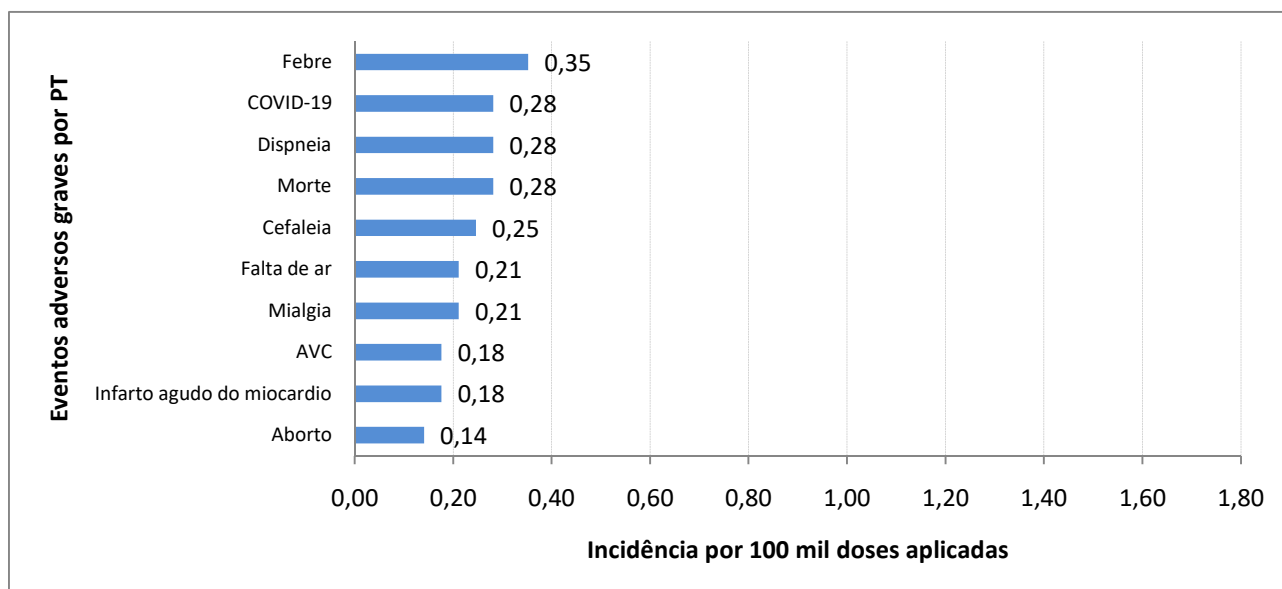
Figuras 5a, 5b e 5c: Incidência acumulada dos EAG mais frequentes por 100mil doses aplicadas, segundo tipo de vacina (n=24.652)

Figura 5a: Coronavac/Sinovac/Butantan



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

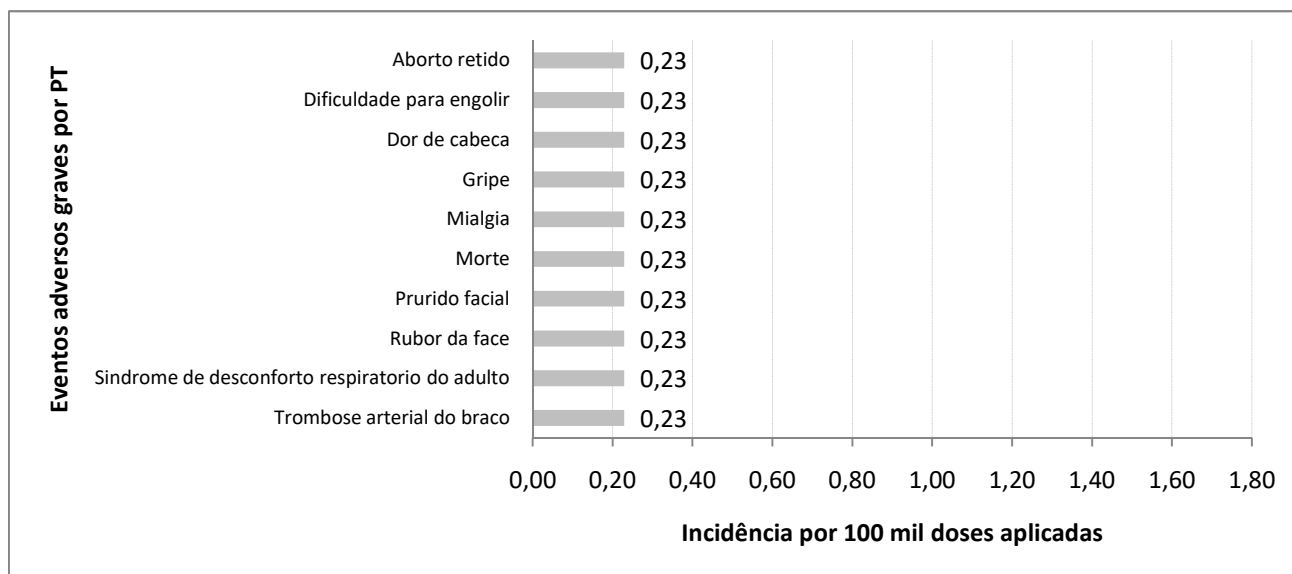
Figura 5b: Covishield/Astrazeneca/Fiocruz



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.



Figura 5c: Comirnaty/Pfizer/Wyeth

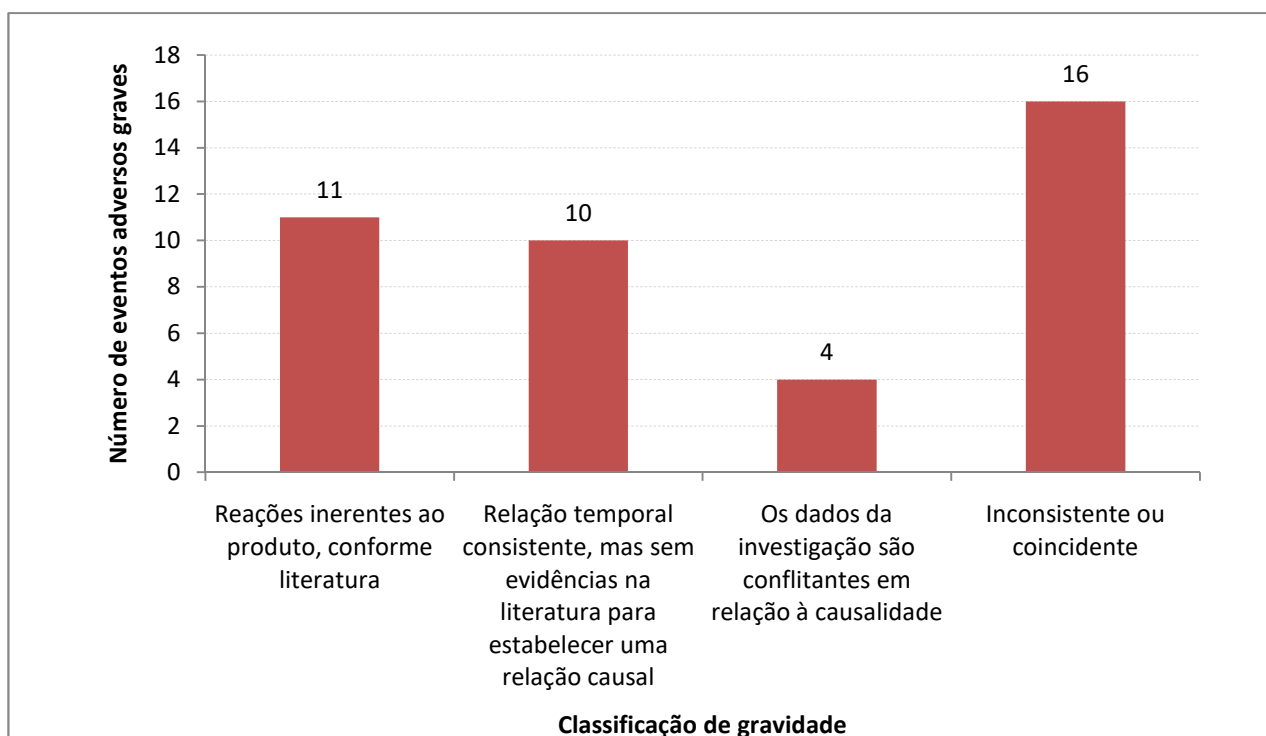


Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico Especial n.68 do Ministério da Saúde, os EAG mais incidentes notificados com associação temporal com as vacinas no período de 18/01/2021 a 23/05/2021, na análise por PT, para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan foram: dispneia, pirexia, tosse, morte, dor, covid-19. Para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz foram: dispneia, pirexia, dor, cefaleia, tosse, mialgia e para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth foram: dor, cefaleia, dispneia, parestesia, pirexia e mialgia².

No RS, dentre os eventos classificados como graves (n=608), a mediana de idade foi de 75 anos e a Figura 6 traz os 41 EAG que foram encerrados e apresentam a avaliação da causalidade. Os 04 óbitos com informação da causalidade estão descritos separadamente, junto da Tabela 5. Entre os eventos que ainda não foram encerrados, muitos contêm informações incompletas ou inconsistentes e se encontram em investigação, necessitando de complementação dos dados para a avaliação e o encerramento.

Figura 6: Classificação da causalidade dos EAG com investigação encerrada (n=41)



Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2021 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. Identificou-se 253 notificações de EAPV com óbitos e foram excluídas 63 por se tratarem de óbitos por COVID-19.

Tabela 5: Mediana de idade das notificações de EAPV com óbitos (n=190)

Vacina	n	Intervalo (anos)	Mediana idade
Coronavac/Sinovac/Butantan	153	29 - 103	84
Covishield/Astrazeneca/Fiocruz	36	24 - 91	78
Comirnaty/Pfizer/Wyeth	1	42	42
Geral	190	24 - 103	82

Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.



Os óbitos notificados estão temporalmente associados às vacinas contra COVID-19. Entre os óbitos notificados, 04 casos foram investigados e encerrados com causalidades: 01 inclassificável, necessita de complementação de dados para encerramento da causalidade; 01 com relação temporal com a vacinação e 02 inconsistentes ou coincidentes, eventos por condições preexistentes ou emergentes, sem relação causal com as vacinas. E 186 óbitos ainda se encontram em investigação da causalidade, devido à dificuldade em se obter todas as informações referentes ao quadro clínico e a história de saúde pregressa dos pacientes. De acordo com as informações preliminares, observa-se que entre os óbitos existem notificações de causalidades que indicam comorbidades e doenças preexistentes.

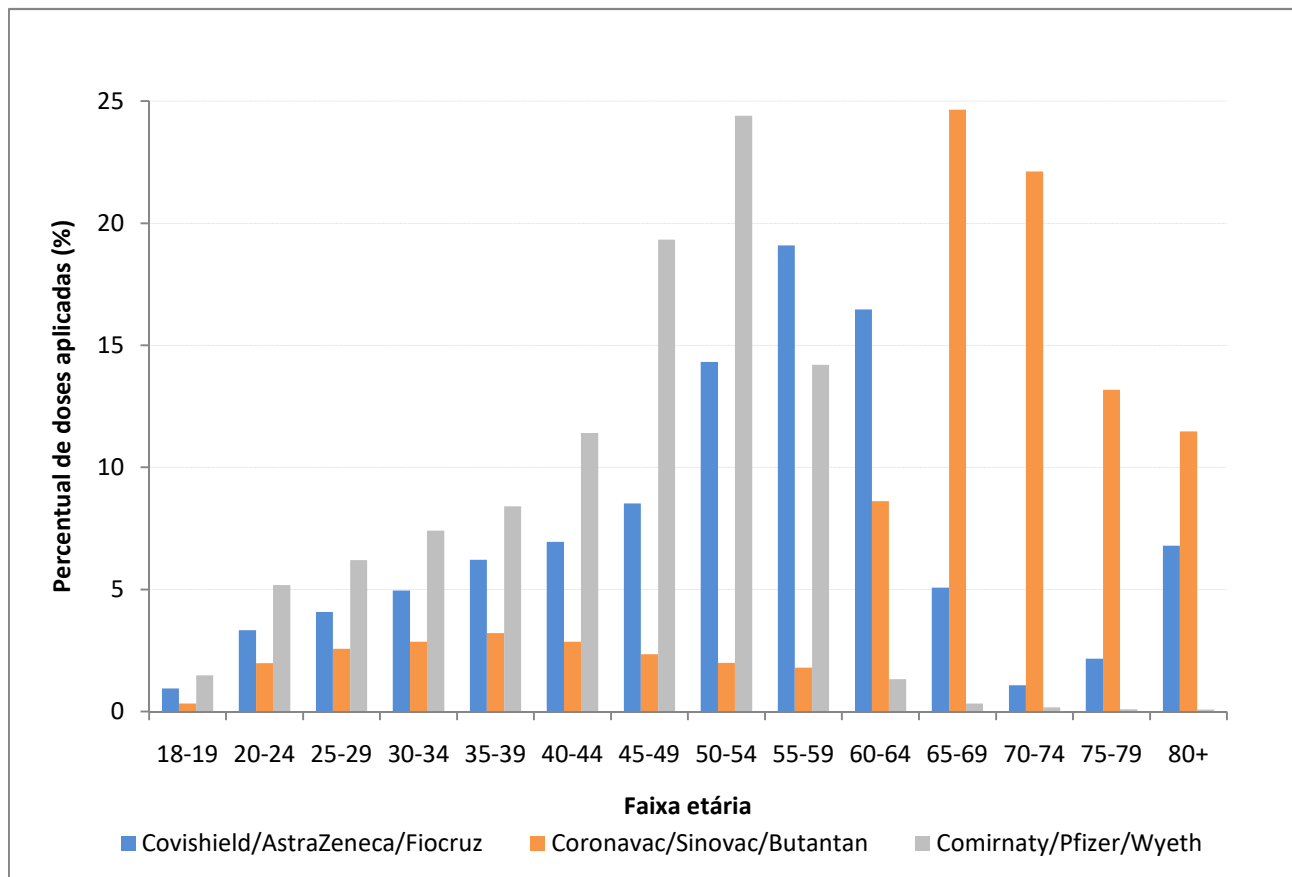
A mediana de idade das notificações com óbitos foi de 82 anos. Sabe-se que esta população apresenta maior vulnerabilidade e faz parte do grupo prioritário da campanha de vacinação, apresentando comorbidades importantes².

Dos 190 óbitos analisados, apenas 09 ocorreram em adultos abaixo de 60 anos. Os óbitos que ocorreram em pessoas abaixo de 60 anos ainda se encontram em investigação para o levantamento da causalidade, porém segundo os dados preliminares das fichas, os quadros dos pacientes trazem informações como: diabetes, hipertensão, obesidade, histórico familiar de acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM), cardiopatia prévia, AVC prévio, IAM, parada cardiorrespiratória, crise convulsiva, neoplasia gástrica e asma.

Para a comparação da incidência de eventos adversos entre as faixas etárias, é necessário considerar a população vacinada com cada imunobiológico. A figura 7 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+ anos, pois foi a primeira vacina aplicada no Brasil. Já a Covishield tem uma maior distribuição percentual entre 50 a 64 anos e a vacina Comirnaty, com início de uso mais recente, se distribui com maior predominância entre 40 a 59 anos.



Figura 7: Distribuição percentual das doses aplicadas por faixa etária e tipo de vacina (n=6.429.229)

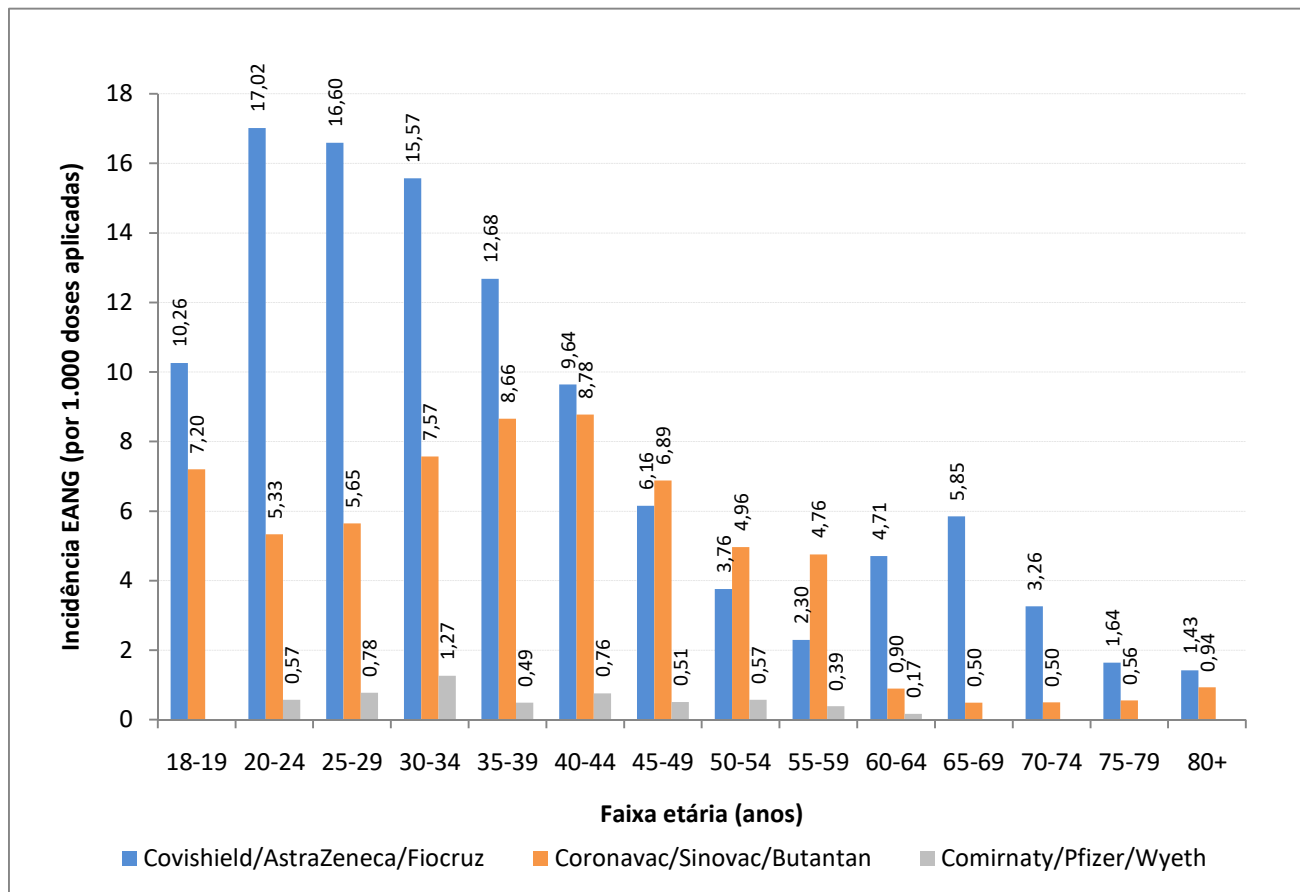


Fonte: SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

A Figura 8 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 maioria dos eventos adversos notificados ocorreu em indivíduos não idosos, com maior incidência na faixa de 20 a 34 anos para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz, na faixa de 35 a 44 anos para Coronavac/Sinovac/Butantan e, na faixa de 30 a 34 anos para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth.



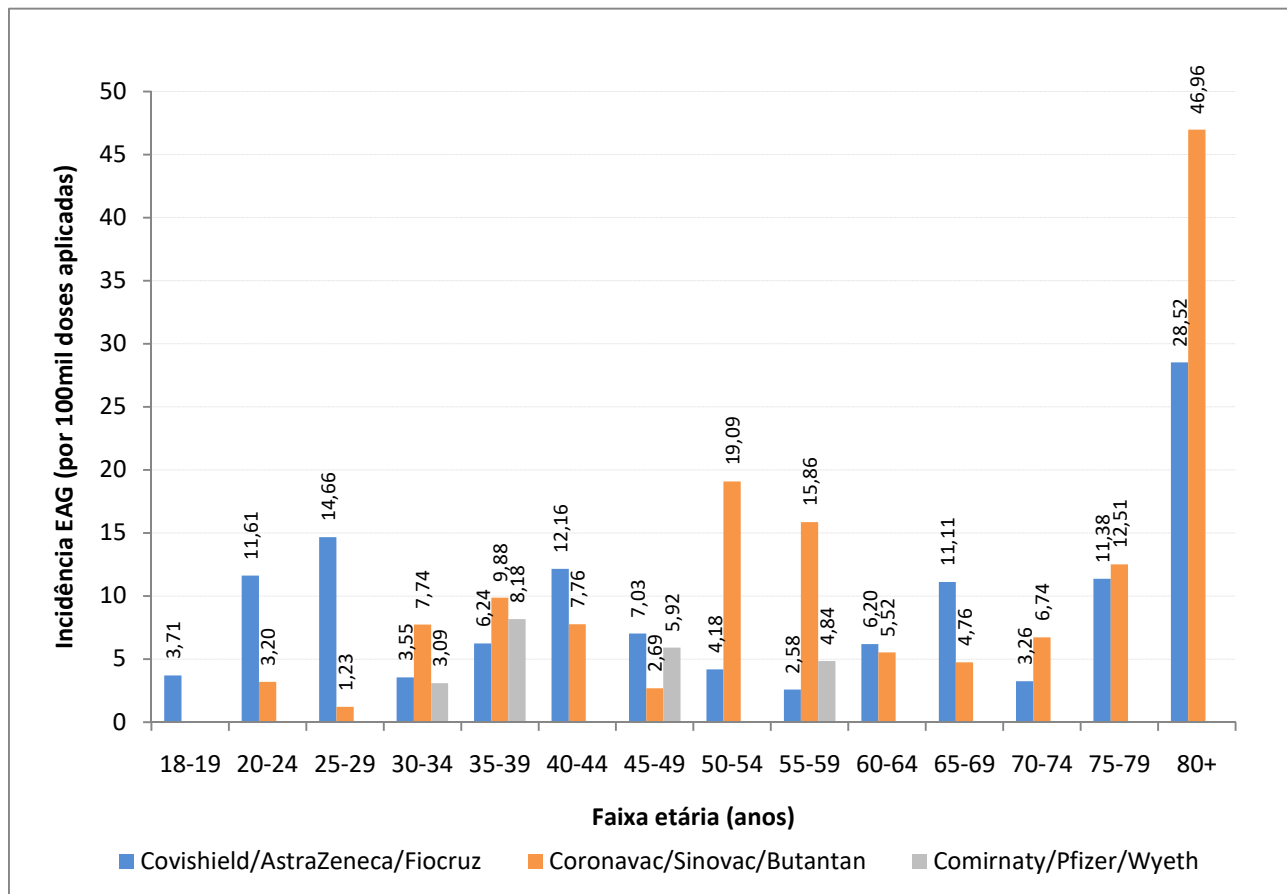
Figura 8: Incidência acumulada dos eventos adversos não graves por faixa etária e tipo de vacina por 1.000 doses aplicadas (EANG n=24.044)



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, 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 há maior incidência para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan, na faixa etária 80+, sendo a maior incidência geral. Para a vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz a incidência maior também ficou na faixa etária 80+, sendo importante salientar que esta população apresenta maior vulnerabilidade a comorbidades. Para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth, a maior incidência ocorreu na faixa etária de 35 a 49 anos (Figura 9).

Figura 9: Incidência acumulada dos eventos adversos graves por faixa etária e tipo de vacina por 100 mil doses aplicadas (EAG n= 608)

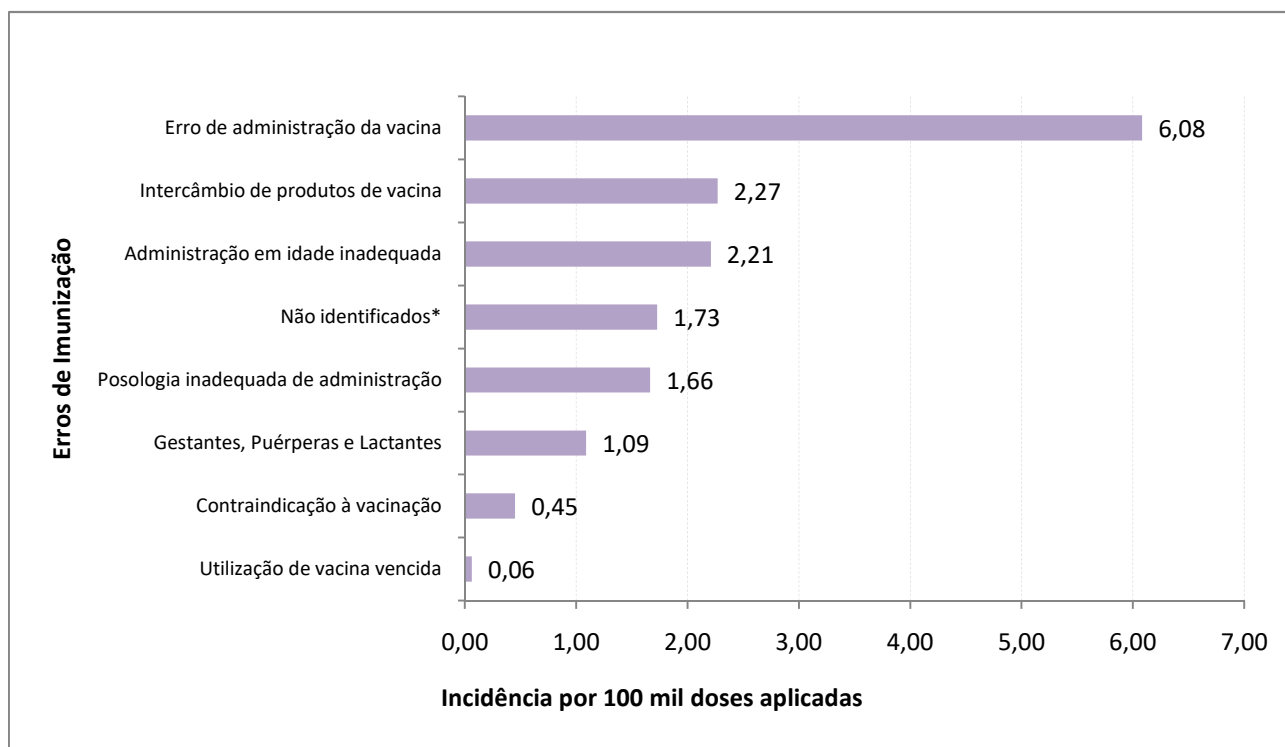


Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

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 1.000, sendo que os que apresentaram maior incidência foram: erro de administração da vacina, intercâmbio de vacinas e administração em idade inadequada, erros não tipificados e posologia inadequada de administração, entre outros. 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=1.000)



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

Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

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 68 EAPV tromboembólicos. Entre eles, 38 eventos (55,9%) foram associados à vacina Covishield/Astrazeneca/Fiocruz, 29 eventos (42,6%), com a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan e um evento (1,5%), com a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth. Os casos tromboembólicos foram separados por classificação clínica, distribuindo-se em: 34 casos de acidente vascular cerebral (AVC), seguido de tromboes, agrupando trombose venosa profunda, trombose arterial de membro, trombose venosa mesentérica, trombose cerebral, embolia e tromboes venosas de veia não especificadas, embolia e trombose de outras porções da aorta e tromboes não especificadas.



A mediana de idade destes eventos ficou em 63 anos. A Tabela 6 traz a mediana de idade para cada classificação clínica, o número de casos por vacina e o cálculo da incidência dos casos por 100mil doses aplicadas.

Tabela 6: Eventos tromboembólicos com mediana de idade e incidência por 100mil doses aplicadas (n=68)

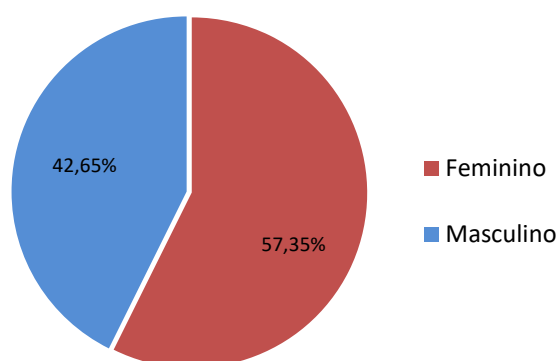
Classificação Clínica*	Idade Mediana (min-máx)	AstraZeneca/ Fiocruz (n)	Incidência	Sinovac/ Butantan (n)	Incidência	Pfizer/ Wyeth (n)	Incidência	Total	Incidência
AVC	80 (36-93)	13	0,46	21	0,67	0	-	34	0,53
IAM	65 (24-79)	2	0,07	2	0,06	0	-	4	0,06
TEP	63	1	0,04	0	-	0	-	1	0,02
Tromboflebite	66 (63-68)	2	0,07	2	0,06	0	-	4	0,06
Tromboses	56 (23-84)	20	0,70	4	0,13	1	0,2	25	0,39
Total	63 (23-93)	38	1,34	29	0,92	1	0,2	68	1,06

*AVC = Acidente vascular cerebral, IAM = Infarto agudo do miocárdio, TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

Entre os 68 casos de EAPV tromboembólicos, distribuíram-se 39 (57,35%) no sexo feminino e 29 (42,65%) no sexo masculino (Figura 11). Até o momento da avaliação, um caso teve a investigação encerrada, com causalidade “inconsistente ou coincidente” apresentou queixas de dor em membro inferior e constatou-se trombose venosa de veia não especificada. Os demais 67 casos se encontram em investigação aberta, aguardando complementação de dados pelos notificadores para estabelecimento da causalidade.

Figura 11: Percentual dos EAPV tromboembólicos separados por sexo.



Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.



EAPV em gestantes vacinadas

No RS foram aplicadas 22.230 vacinas em gestantes até 26/06/2021, 108 vacinas Sinovac/Butantan, 6.262 vacinas da Astrazeneca/Fiocruz e 15.860 vacinas da Pfizer/Wyeth. No mesmo período, houve 112 notificações de EAPV, sendo que 10 casos foram sinalizados como graves e 102 como não graves.

A vacinação em gestantes no início da campanha de vacinação foi 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 comorbidades pré-existentes⁶. Em maio houve suspensão temporária da vacinação com a vacina AstraZeneca/Oxford em gestantes e puérperas; interrupção da vacinação contra a covid-19 em gestantes sem comorbidades e continuidade da vacinação contra a covid-19 em gestantes com comorbidades⁷ e recomendou-se a interrupção da vacinação das gestantes e puérperas sem outros fatores que impliquem em 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 Cominarty/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, pode ser utilizada a vacina Sinovac/Butantan¹¹.

A mediana de idade entre as gestantes com EAPV notificados foi de 28 anos, sendo de 30 anos para eventos graves e 28 anos para eventos não graves. A Tabela 7 apresenta a incidência dos eventos em gestantes por vacina e por 1mil doses aplicadas. Percebe-se uma incidência geral de 0,45 para eventos graves e de 4,59 para eventos não graves, sendo as incidências para a vacina Coronavac/Sinovac/Butantan: 64,81 não graves e nenhuma notificação de eventos graves, em seguida para a vacina Covishield/Astrazenca/Fiocruz: 14,69 não graves e 1,44 para eventos graves, e para a vacina Comirnaty/Pfizer/Wyeth: 0,19 não graves e 0,06 eventos graves.

Tabela 7: Eventos adversos em gestantes e incidência por 1mil doses aplicadas (n=68)

	AstraZeneca/ Fiocruz (n)	Incidência	Sinovac/ Butantan (n)	Incidência	Pfizer/ Wyeth (n)	Incidência	Total	Incidência
Graves	9	1,44	0	-	1	0,06	10	0,45
Não graves	92	14,69	7	64,81	3	0,19	102	4,59
Total	101	16,13	7	64,81	4	0,25	112	5,04

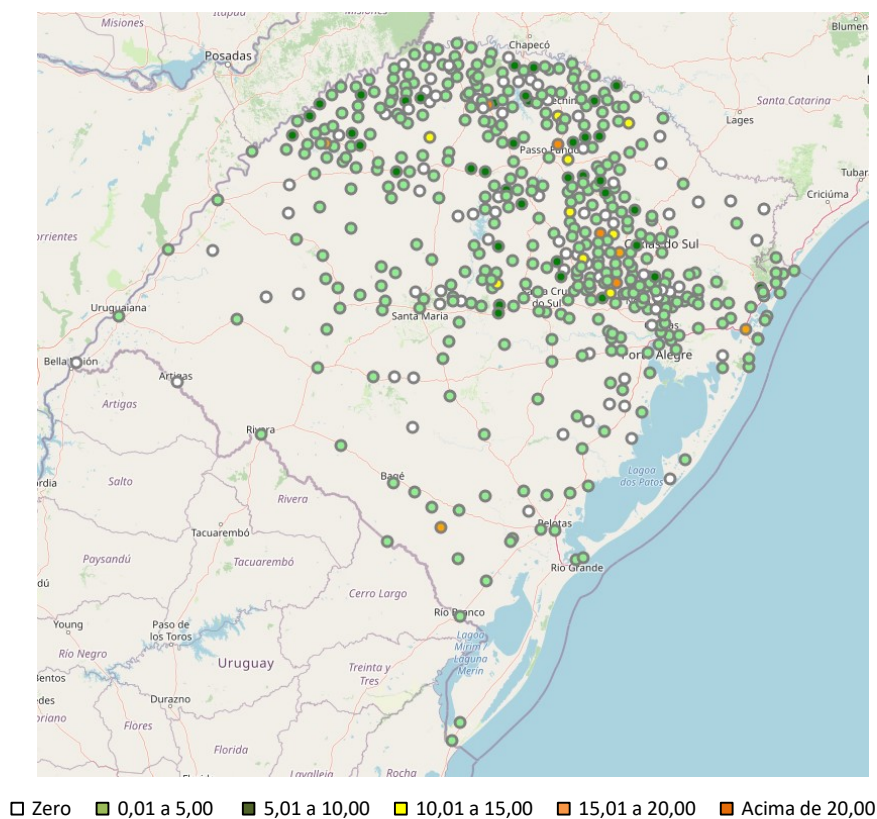
Fonte: E-SUS Notifica/RS, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

É importante destacar que a vacina Coronavac foi aplicada em menor número de gestantes, seguida pela Covishield e a Cominarty com o maior número de vacinadas o que reflete no cálculo da incidência de EAPV.

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 conforme sua taxa de incidência: branco – taxa igual a zero (sem notificações de EAPV no período); verde claro - entre 0,01 e 5,00; verde escuro - entre 5,01 e 10,00; amarelo - entre 10,01 e 15,00, laranja claro - 15,00 e 20,00, laranja escuro - acima de 20,01. 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 coloridos, 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 interativo da incidência de EAPV por município por 1.000 doses aplicadas (n=8.931)



Fonte: E-SUS Notifica/RS e SI-PNI, dados extraídos em 27/06/2021 às 11h, sujeitos à revisão.

Clique no link para acessar o mapa interativo:

<https://coronavirus-admin.rs.gov.br/upload/arquivos/202108/04105632-mapa-interativo-da-incidencia-de-eapv-por-municipio-boletim-02-2021.zip>



CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 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 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 causalidade. 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.

Os dados apresentados neste boletim trazem a análise de um recorte temporal e passaram por análise de inconsistências, porém, ressalta-se que ainda pode persistir imprecisão em algumas informações. Buscou-se minimizar o impacto dos dados inconsistentes e faltantes com análise minuciosa e busca ativa por correção das informações e inclusão de dados faltantes junto aos notificadores. Sabe-se que as oscilações e a instabilidade no sistema de informações impactam nas notificações e na disponibilidade dos dados, bem como no monitoramento. O Ministério da Saúde tem informado que está atuando a melhoria do Sistema E-SUS Notifica, tamanha é a complexidade dos dados da área da saúde em especial do banco de dados do Sistema E-SUS.



4. 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 Especial n.68. Semana Epidemiológica 24. Versão 1, 24 Jun. 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 a COVID-19. 9ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- ⁴ CIB/RS - Comissão Intergestores Bipartite/RS. RESOLUÇÃO Nº 155/21 - CIB/RS. Vacinas – distribuição aos municípios para aplicação. Porto Alegre/RS, Brasil. 18 de junho de 2021.
- 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.
- ⁶ BRASIL. 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.
- ¹² ANVISA. Vacinas contra a COVID-19. Comunicado GGMON 002/2021. Análise de Farmacovigilância mantém relação benefício-risco da vacina Oxsford/Astrazeneca e Fiocruz.
- 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 7.0. Porto Alegre, 06 de abril 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 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, aprovada pela Anvisa em 14/07/2021.

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.

WYETH, Indústria Farmacêutica Ltda. Comirnaty™ vacina covid-19. Rua Alexandre Dumas – São Paulo – SP, aprovada pela Anvisa em 20/07/2021.

Elaboração: Ana Carolina Almeida da Silva, Ana Cláudia Tedesco Zanchi, Helena de Medeiros Terra Ramos, Lorenzo Riffel Gröehs, Paola Lucca Pizutti, Renata Petzhold Mondini, Rosemeri Cohen.

Coordenação e revisão: Tani Maria Schilling Ranieri