

# Boletim Epidemiológico

10

Volume 54 | 19 jun. 2023

## Monitoramento da segurança das vacinas COVID-19 no Brasil até a semana epidemiológica n.º 11 de 2023

### SUMÁRIO

- 1 Introdução
- 2 Métodos
- 3 Resultados e discussão
- 14 Óbitos por eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização em crianças e adolescentes (menores de 18 anos)
- 16 Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização – miocardite/ pericardite
- 17 Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização – Pfizer/Wyeth Bivalente BA.4/BA.5
- 19 Considerações finais e recomendações
- 20 Melhorias alcançadas
- 21 Referências

Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente  
SRTVN Quadra 702, Via W5 – Lote D,  
Edifício P0700, 7º andar  
CEP: 70.719-040 – Brasília/DF  
E-mail: svsa@saude.gov.br  
Site: www.saude.gov.br/svs

### INTRODUÇÃO

A vacinação contra a covid-19 foi iniciada na segunda quinzena de janeiro de 2021, com as vacinas AstraZeneca/Fiocruz e Sinovac/Butantan em grupos populacionais considerados de maior risco. Em maio do mesmo ano, houve a inclusão de uma terceira vacina do laboratório Pfizer/Wyeth e em junho foi introduzida no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO) a vacina Janssen, de tal forma que atualmente estão disponíveis quatro imunobiológicos contra a doença.<sup>1</sup> Em fevereiro de 2023, foi iniciada a Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19 utilizando a vacina Pfizer/Wyeth bivalente para toda a população de 6 meses a 59 anos não vacinada ou com esquemas incompletos.<sup>2</sup>

Atualmente, a vacinação contra a covid-19 no Brasil é indicada para a população a partir de 6 meses de idade, com as formulações adultas já citadas e a formulação pediátrica da vacina Pfizer/Wyeth (a partir dos 6 meses a 11 anos de idade)<sup>2</sup> e a vacina Sinovac/Butantan, que está indicada a partir dos 3 anos de idade.<sup>3</sup>

Todas as vacinas ofertadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) são seguras, possuem autorização de uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e passam por um rígido processo de avaliação de qualidade pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz, instituição responsável pela análise de qualidade dos imunobiológicos adquiridos e distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>4</sup>

Previvamente à sua introdução, as vacinas COVID-19 passaram por todas as fases de estudos pré-clínicos e estudos clínicos (fase I, II e III), estando atualmente na fase IV de avaliação clínica, denominada fase pós-implantação, onde é realizada a farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos com

o monitoramento dos Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) de forma a identificar possíveis eventos adversos raros (entre 1 evento a cada mil doses a 1 evento a cada 10 mil doses) e muito raros (menos de 1 evento a cada 10 mil doses).<sup>4</sup>

É fundamental o monitoramento da efetividade e da segurança das vacinas durante a campanha, onde a detecção e a notificação oportuna dos ESAVIs COVID-19 permitem, juntamente com a contenção do agravo, não apenas o acolhimento dos indivíduos afetados, mas também a credibilidade e a segurança do programa de vacinação.

Este Boletim Epidemiológico descreve os resultados do monitoramento da segurança das vacinas COVID-19 ofertadas no Brasil até a semana epidemiológica (SE) n.º 11 de 2023, assim como, de forma mais detalhada, os ESAVIs ocorridos após a vacina Pfizer/Wyeth Bivalente BA.4/BA.5, os óbitos por ESAVI ocorridos em menores de 18 anos e ESAVIs notificados com descrição de Miocardite/Pericardite.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo das notificações de ESAVI registradas no sistema de informação e-SUS notifica – Módulo ESAVI e dados de doses aplicadas da Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS) entre as SE 3/2021 e 11/2023. Além disso, foram realizadas análise dos óbitos por ESAVI em crianças e adolescentes e ESAVIs notificados com descrição de miocardite/pericardite entre as SE 3/2021 e 52/2022, e análise de ESAVIs relacionados a vacina Pfizer/Wyeth Bivalente (SE 5 a 11/2023). A atualização das bases de dados de ESAVI e de doses aplicadas foi em 17/3/2023.

Foram utilizadas as seguintes definições:

- **Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI):** qualquer ocorrência médica indesejada temporalmente associada à vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Um ESAVI pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou achado laboratorial anormal.<sup>4</sup>
- **Notificação de ESAVI:** notificação individual registrada no sistema de informação, podendo conter um ou mais eventos e uma ou mais vacinas administradas.

■ **Par vacina/ESAVI:** pares individuais de vacina/evento, contendo apenas um evento e uma vacina (ex.: caso uma notificação tenha três (3) eventos e duas (2) vacinas com relação temporal com a ocorrência do evento, esta notificação gerará 6 [3x2] pares vacina/evento), a partir da técnica de desmembramento automatizado (verticalização) das notificações. Esse método não se aplica à análise dos óbitos notificados, considerando que, apesar de ser possível mais de um ESAVI por notificação, só é possível um óbito.

- **ESAVI grave (EG):** qualquer evento clinicamente relevante que (i) requeira hospitalização; (ii) possa comprometer o paciente, ou seja, que ocasione risco de morte ou 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.
- **ESAVI não grave (ENG):** qualquer outro evento que não preencha critério de EG.
- **Erro de imunização (programático):** é qualquer evento evitável, que pode causar ou levar ao uso inadequado de imunobiológicos e/ou danos ao paciente.

Os ESAVI são codificados de acordo com o *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) – Dicionário Médico para Atividades Regulatórias, terminologia médica específica e padronizada para o intercâmbio internacional de informações regulatórias sobre produtos médicos usados por seres humanos.<sup>5</sup> O MedDRA é estruturado em cinco níveis de termos organizados do muito específico ao muito geral, sendo: Termo de Baixo Nível (LLT), Termo Preferência (PT), Termo de Alto Nível (HLT), Termo de Alto Nível Agrupado (HLGT) e Sistema Órgão Classe (SOC).

Os ESAVI são notificados a partir dos termos LLT, sendo agregados nos níveis PT e SOC para análise dos dados por meio da incidência por mil doses aplicadas para os eventos em geral e os ENG, e por 100 mil doses aplicadas para os EG e óbitos.

A classificação de causalidade é realizada pelo método preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) nas seguintes categorias:<sup>4</sup>

- A-Consistente
  - » A1. Reações relacionadas ao produto, conforme literatura.
  - » A2. Reações relacionadas à qualidade do produto.
  - » A3. Erros de imunização.
  - » A4. Reações de ansiedade relacionadas à imunização e/ou estresse desencadeado em resposta a vacinação (EDRV).

**■ B-Indeterminada**

- » B1. Reação temporal consistente, mas sem evidência na literatura para se estabelecer relação causal.
- » B2. Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade.

**■ C-Inconsistente/coincidente****■ D-Inclassificável**

A análise dos dados foi realizada por meio da estatística descritiva, com medidas de frequência relativa e absoluta, coeficientes de notificação e incidências dos pares vacina/ESAVI. Foram ainda analisados os percentuais de encerramento dos EG e óbitos, baseados na relação entre o número de pares vacina/EG e óbitos encerrados e os notificados.

O coeficiente de notificação foi analisado por unidade da Federação (UF) com o objetivo de avaliar a sensibilidade das vigilâncias estaduais em notificar ESAVI não graves e graves, e calculado utilizando como numerador o número de notificações de ESAVI e como denominador as doses aplicadas. A incidência de pares vacina/ESAVI foi analisada de modo a medir o risco de ocorrência de ESAVI e foi calculado considerando como numerador o número de pares vacina/evento e como denominador as doses aplicadas.

Foram excluídas das análises as doses aplicadas no estado de São Paulo, uma vez que as notificações de ESAVI do referido estado não são registradas no sistema e-SUS notifica e sim em sistema de informação próprio. O DATASUS/MS e a Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP) continuam trabalhando para estabelecer a interoperabilidade com o sistema utilizado pelo MS.

Para o processamento dos dados, foi utilizado o Microsoft Excel 2016 e a Biblioteca Pandas para Python versão 1.1.3.

## ■ RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para melhor interpretação dos resultados, é preciso esclarecer que comparações diretas entre as incidências dos eventos pelas diferentes vacinas devem ser interpretadas com cuidado, tendo em vista a existência de importantes fatores de confundimento, tal como os diferentes perfis populacionais dos grupos que predominantemente utilizaram cada vacina. A incorporação das diferentes vacinas foi feita de maneira sequencial e a vacinação teve início com as vacinas Sinovac/Butantan e Astrazeneca/Fiocruz justamente pelos grupos mais vulneráveis, como os idosos, que apresentam maior risco de ocorrência de EG

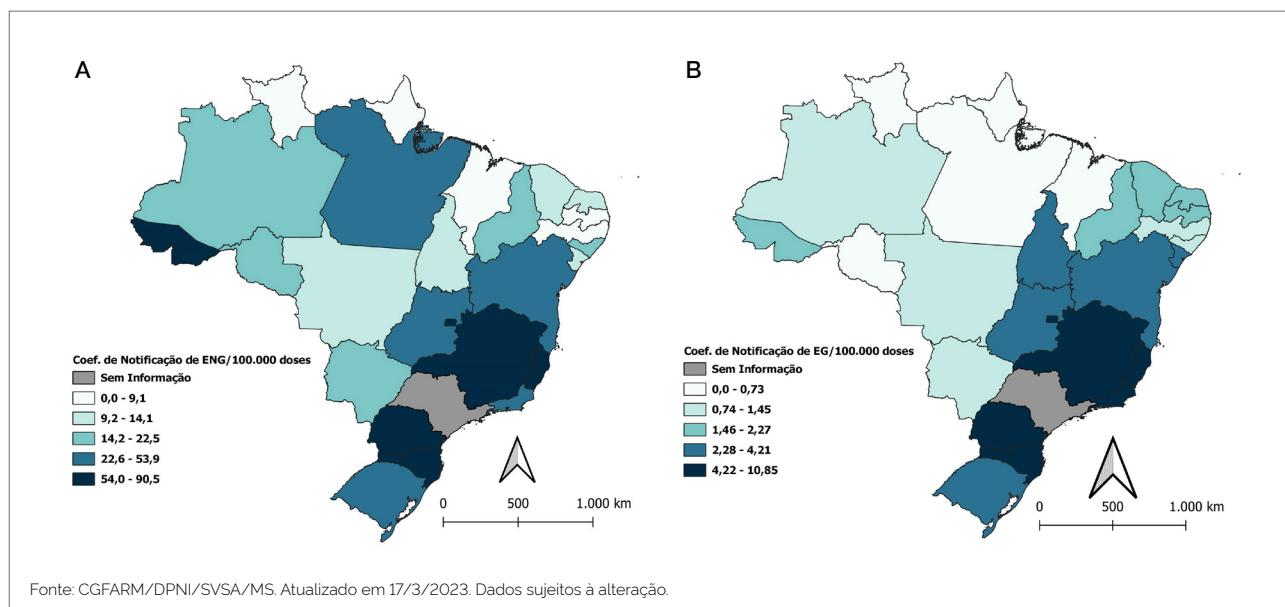
coincidentes (ESAVIs causados por outras condições de saúde, muitas vezes preexistentes, e não pelas vacinas), e profissionais de saúde, que estão mais sensíveis à detecção e notificação dos ESAVIs.

Entre 18/1/2021 e 17/3/2023, foram aplicadas no Brasil, exceto o estado de São Paulo e após exclusão dos registros com dados do fabricante ignorados ou em branco, 384.827.394 doses de vacinas COVID-19, sendo: 76.701.973 doses da vacina Sinovac/Butantan, 117.590.861 da Astrazeneca/Fiocruz, 168.017.956 da Pfizer/Wyeth e 22.513.655 da Janssen.

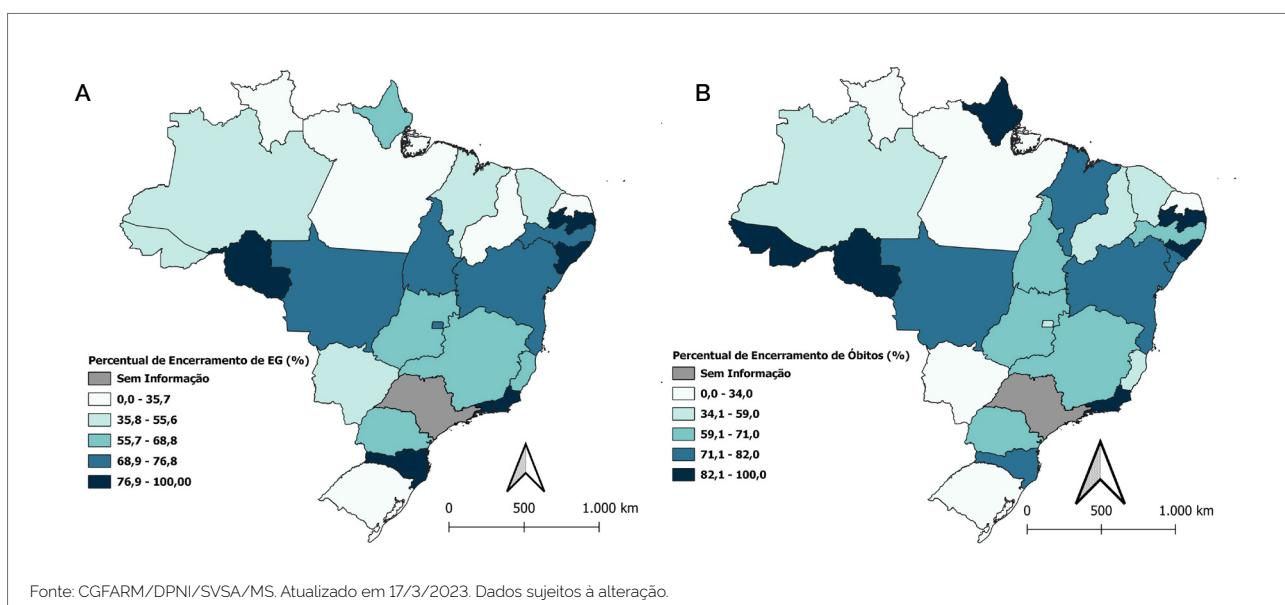
Desde que foi iniciada a campanha de vacinação contra a covid-19 no Brasil, foram registradas 200.863 notificações no sistema de informação e-SUS Notifica – Módulo ESAVI, entre as quais 155.599 (77,5%) continham registros de ESAVI relacionados às vacinas COVID-19 e 46.147 (23,0%) continham erros de imunização. Esse número de notificações representou 439.470 pares vacina/ESAVI registrados, onde 365.464 (83,2%) foram ESAVI e 74.006 (16,8%) foram erros de imunização. Apresenta-se a seguir a análise epidemiológica das notificações e pares vacina/ESAVI registrados.

No que diz respeito aos coeficientes de notificação de ENG por UF, observou-se os maiores coeficientes no Paraná (90,5 /100.000 doses aplicadas) e Santa Catarina (71,2/100.000 doses aplicadas), enquanto Roraima (2,86/100.000 doses aplicadas) e Amapá (6,6/100.000 doses aplicadas) registraram os menores coeficientes (Figura 1A). Quanto aos EG, os maiores coeficientes foram observados no Espírito Santo (10,9/100.000 doses aplicadas) e Distrito Federal (7,8/100.000 doses aplicadas). Roraima, Amapá, Pará, Rondônia e Maranhão apresentaram os menores coeficientes, menos de uma notificação em cada 100 mil doses aplicadas, indicando menor sensibilidade dos sistemas de vigilâncias destas UF quanto a notificação, mesmo os EG sendo de notificação compulsória (Figura 1B).

Em relação ao percentual de encerramento dos EG, os maiores foram observados em Santa Catarina (85,0%) e Rio de Janeiro (84,6%), enquanto os menores percentuais foram observados no Piauí (27,3%) e Rio Grande do Norte (28,3%) (Figura 2A). Quanto ao encerramento da investigação dos óbitos por EG, foram observados maiores percentuais no Amapá e em Rondônia, com 100% de encerramento, enquanto Roraima (0,0%) e Mato Grosso do Sul (12,5%) apresentaram os menores percentuais (Figura 2B). Ressalta-se que Roraima, Amapá, Rondônia, Mato Grosso do Sul e Acre registraram menos de 80 ESAVI graves e menos de 25 óbitos no período analisado.



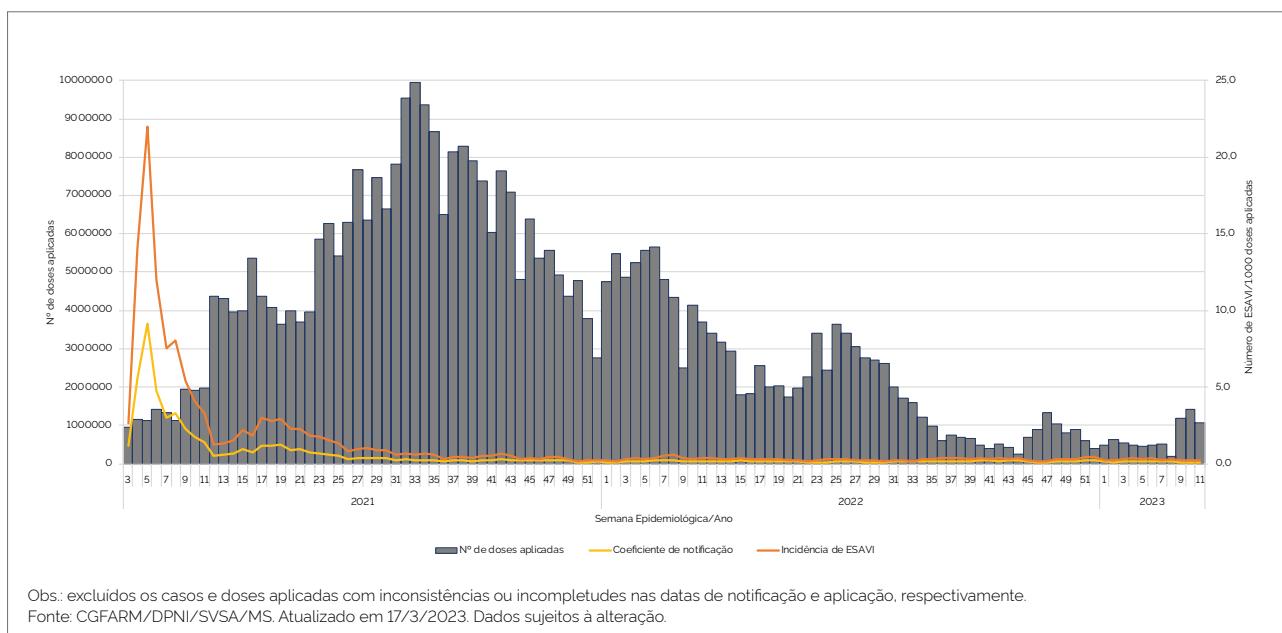
**FIGURA 1** Coeficiente de notificação de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização não graves e graves, por UF, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023



**FIGURA 2** Percentual de encerramento de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização graves e óbitos, segundo par vacina/ESAVI, por UF, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023

Embora a vigilância passiva consiga manter e alimentar o sistema de informação (e-SUS notifica), alguns estados apresentaram menor sensibilidade para a notificações e encerramento de ESAVI. Tal fato pode reduzir a sensibilidade para a identificação de novos casos, detecção de sinais ou mesmo o surgimento de novos tipos de eventos. Além disso, é uma investigação adequada que leva à avaliação de causalidade acurada e encerramento consistente e oportuno. Desta forma, é necessário reforçar a importância da notificação e investigação oportuna de ESAVI, visando prover as três esferas de governo com relação à gestão, à estruturação e à operacionalização a partir de informações atualizadas.<sup>4,6</sup>

No Brasil, observou-se para todas as vacinas COVID-19 analisadas um coeficiente de notificação de 0,40 notificações para cada 1.000 doses aplicadas, alcançando o máximo de 9,15 notificações/1.000 doses na SE 5/2021 e mantendo-se abaixo de 0,5/1.000 doses desde a SE 25/2021. Quanto aos pares vacina/ESAVI, observa-se incidência acumulada de 0,95/1.000 doses aplicadas, tendo alcançado 21,98 eventos/1.000 doses na SE n.º 5/2021, reduzindo desde então e mantendo-se em patamares abaixo de 0,5 evento/1.000 doses desde a SE 8/2022 (Figura 3).



**FIGURA 3** Distribuição das doses aplicadas ( $n = 384.825.879$ ) e incidência dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização, segundo par vacina/ESAVI, por SE de vacinação e notificação, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023

Em relação à classificação de gravidade, a maioria dos pares vacina/ESAVI registrados foi ENG ( $n = 346.502$ ; 94,8%), com incidência de 93,15 eventos/100.000 doses aplicadas. Os 18.962 (5,2%) EG corresponderam à 13.173 notificações e apresentaram incidência de 5,10 EG/100.000 doses. Entre os EG, 4.458 (23,5%) evoluíram à óbito, o que correspondeu à incidência de 1,20 óbitos/100.000 doses aplicadas. Analisando os

pares por tipo de vacina e classificação de gravidade, observa-se que, entre os ENG, apresentaram maiores incidências acumuladas aqueles relacionados a vacina Astrazeneca/Fiocruz (168,37/100.000 doses aplicadas). Já para os EG e óbitos, observa-se as maiores incidências acumuladas para a vacina Sinovac/Butantan, com 8,72/100.000 doses aplicadas e 3,16/100.000 doses aplicadas, respectivamente (Tabela 1).

**TABELA 1** Distribuição e incidência acumulada dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização, segundo notificação e par vacina/ESAVI, por gravidade e vacina, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023

Vacinas	Classificação de gravidade				
	Não grave	Grave	Óbito	Total	
Astrazeneca/ Fiocruz	N.º de notificações	77.289	5.616	1.465	82.905
	Coeficientes de notificação	66,64	4,84	1,26	71,48
	N.º pares vacina/evento	195.283	8.006	1.465	203.289
	Incidência de pares vacina/evento	168,37	6,90	1,26	175,27
Sinovac/ Butantan	N.º de notificações	32.195	4.502	2.404	36.697
	Coeficientes de notificação	42,30	5,92	3,16	48,22
	N.º Pares vacina/evento	77.963	6.637	2.404	84.600
	Incidência de Pares Vacina/Evento	102,44	8,72	3,16	111,16
Pfizer/Wyeth	N.º de notificações	29.213	2.761	534	31.974
	Coeficientes de notificação	18,41	1,74	0,34	20,16
	N.º pares vacina/evento	61.735	3.806	534	65.541
	Incidência de pares vacina/evento	38,92	2,40	0,34	41,31

continua

conclusão

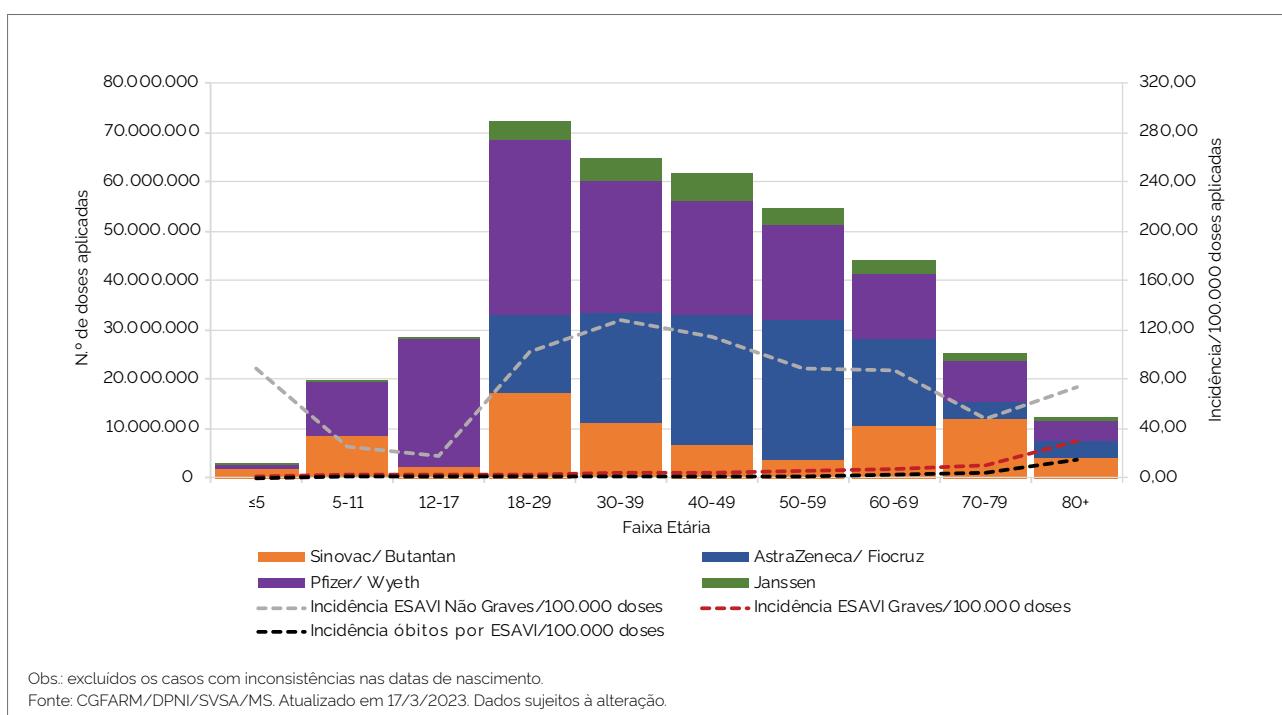
Vacinas	Classificação de gravidade				
	Não grave	Grave	Óbito	Total	
Janssen	N.º de notificações	3.729	294	55	4.023
	Coeficientes de notificação	17,54	1,38	0,26	18,92
	N.º pares vacina/evento	11.521	513	55	12.034
	Incidência de Pares vacina/evento	54,20	2,41	0,26	56,61
Total	N.º de notificações	142.426	13.173	4.458	155.599
	Coeficientes de notificação	38,29	3,54	1,20	41,83
	N.º pares vacina/evento	346.502	18.962	4.458	365.464
	Incidência de pares vacina/evento	93,15	5,10	1,20	98,25

Obs.<sup>1</sup>: coeficiente de notificação e incidência por 100 mil doses aplicadas. Obs.<sup>2</sup>: excluídos os casos com inconsistências na classificação de gravidade ou registro de óbito.

Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

Entre os pares vacina/evento, foram observadas maiores incidências de ENG entre os indivíduos de 18 a 49 anos, principalmente na faixa etária de 30 a 39 anos (128,36/100.000 doses aplicadas), seguida da faixa etária de 40 a 49 anos (113,32/100.000 doses) e da faixa etária de 18 a 29 anos (102,55/100.000 doses aplicadas). As maiores incidências de EG e óbitos foram observadas na faixa etária de 80 anos e mais (29,13/100.000 doses e 15,04/100.000 doses, respectivamente) (Figura 4).

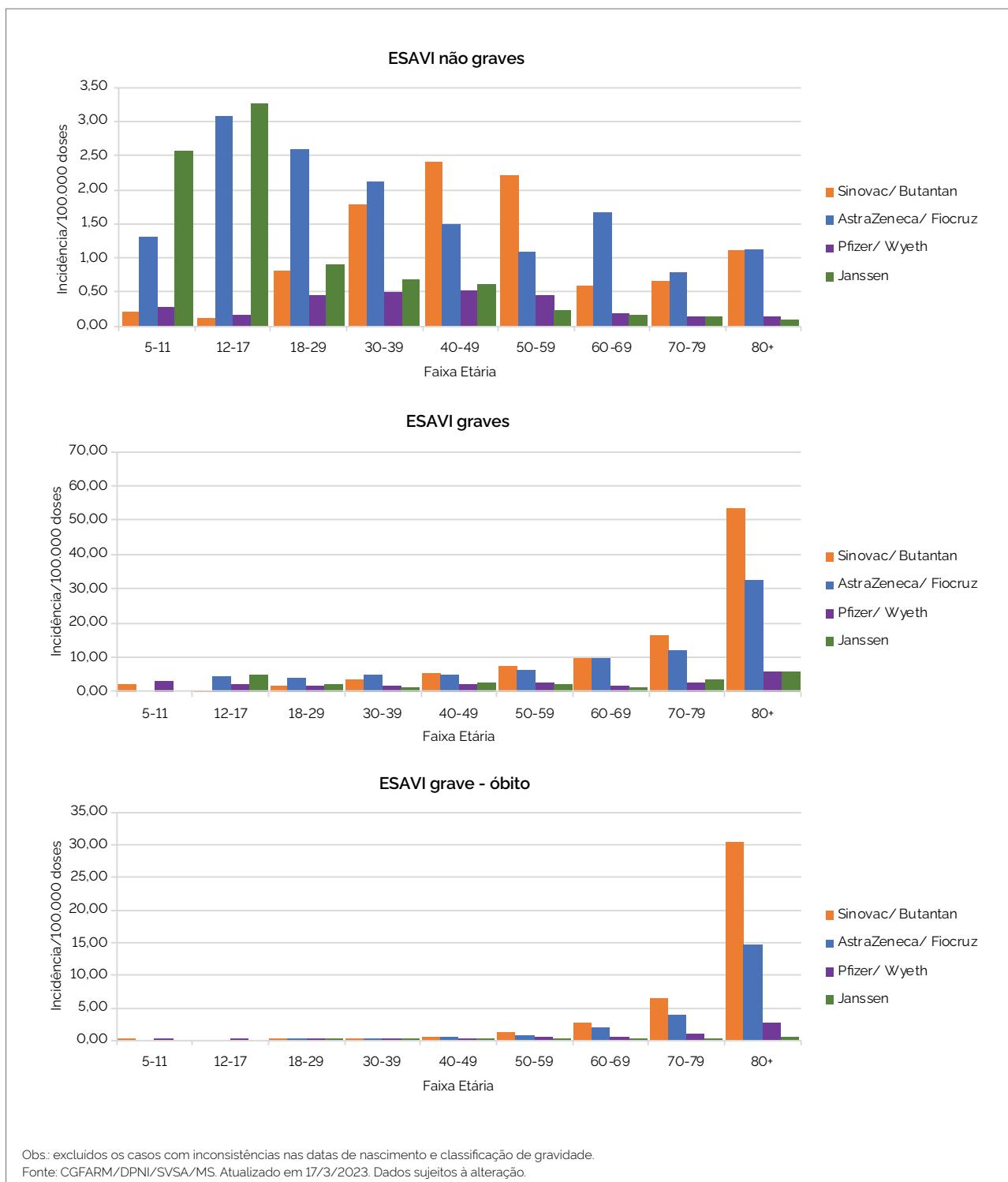
A vacina AstraZeneca/Fiocruz apresentou as maiores incidências de ENG, principalmente para as faixas etárias de 18 a 29 e de 30 a 39 anos (2,59/1.000 doses e 2,12/100.000 doses aplicadas) (Figura 5 A). Entre os EG e óbitos (Figura 5 B e C), foram observadas maiores incidências em pessoas que receberam a vacina Sinovac/Butantan com faixa etária acima de 60 anos, principalmente com 80 anos ou mais (53,78/100.000 e 30,48/100.000 doses, respectivamente) (Figura 5 B, C).



Obs.: excluídos os casos com inconsistências nas datas de nascimento.

Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

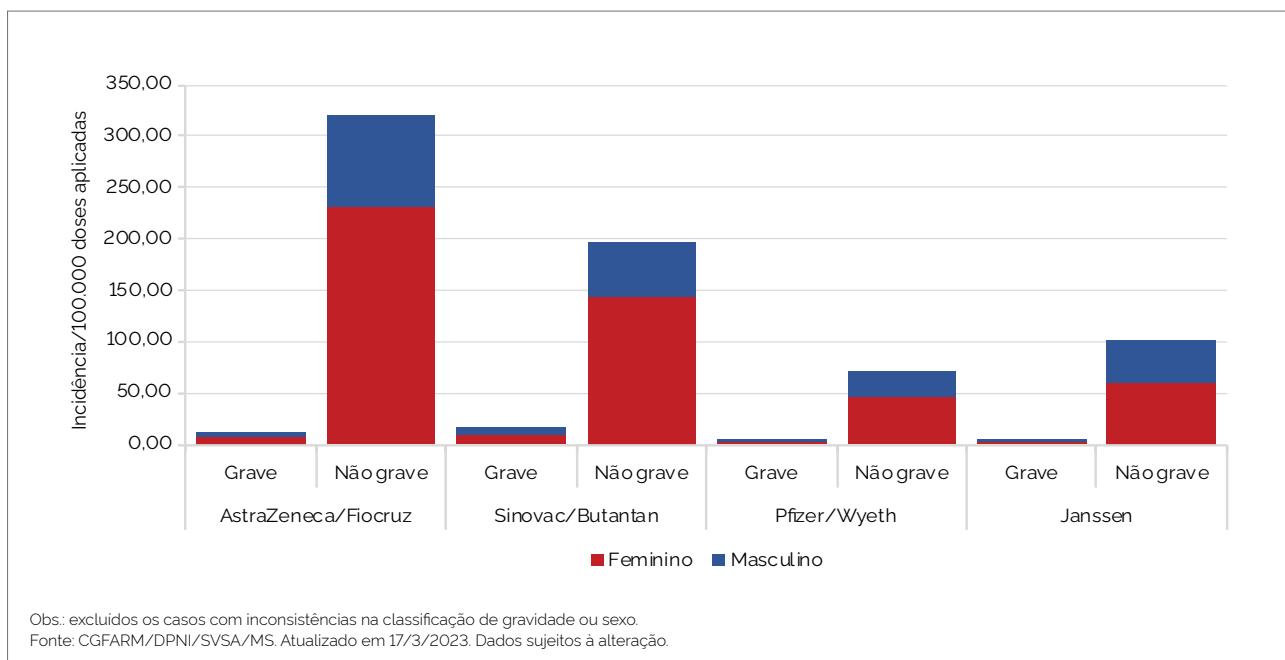
**FIGURA 4** Distribuição das doses aplicadas (n = 382.516.979) segundo faixa etária e tipo de vacina e incidência de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização, segundo par vacina/evento, por faixa etária, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023



**FIGURA 5** Incidência acumulada dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização não graves, graves e óbitos, segundo par vacina/evento, por faixa etária e tipo de vacina, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023

Sobre as incidências de ESAVI segundo gravidade, vacina e sexo, observa-se maior registro e incidência em pessoas do sexo feminino (128,23/100.000 doses aplicadas), onde os ENG ocorreram principalmente após receberem a vacina

Astrazeneca/Fiocruz (231,80/100.000 doses aplicadas) e os EG principalmente após receberem a vacina Sinovac/Butantan (8,92/100.000 doses aplicadas) (Figura 6).



**FIGURA 6** Incidência acumulada dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização, segundo par vacina/evento, por sexo, vacina e classificação de gravidez, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023

Esses achados corroboram com estudo de coorte *on-line*, que incluiu adultos com 18 anos ou mais e apontou que ESAVIs graves de vacinas COVID-19 foram raros, revelando que esquema de vacinação, vacina, idade mais jovem, sexo feminino e ter tido covid-19 antes da vacinação foram associados com maiores chances de ESAVI.<sup>7</sup>

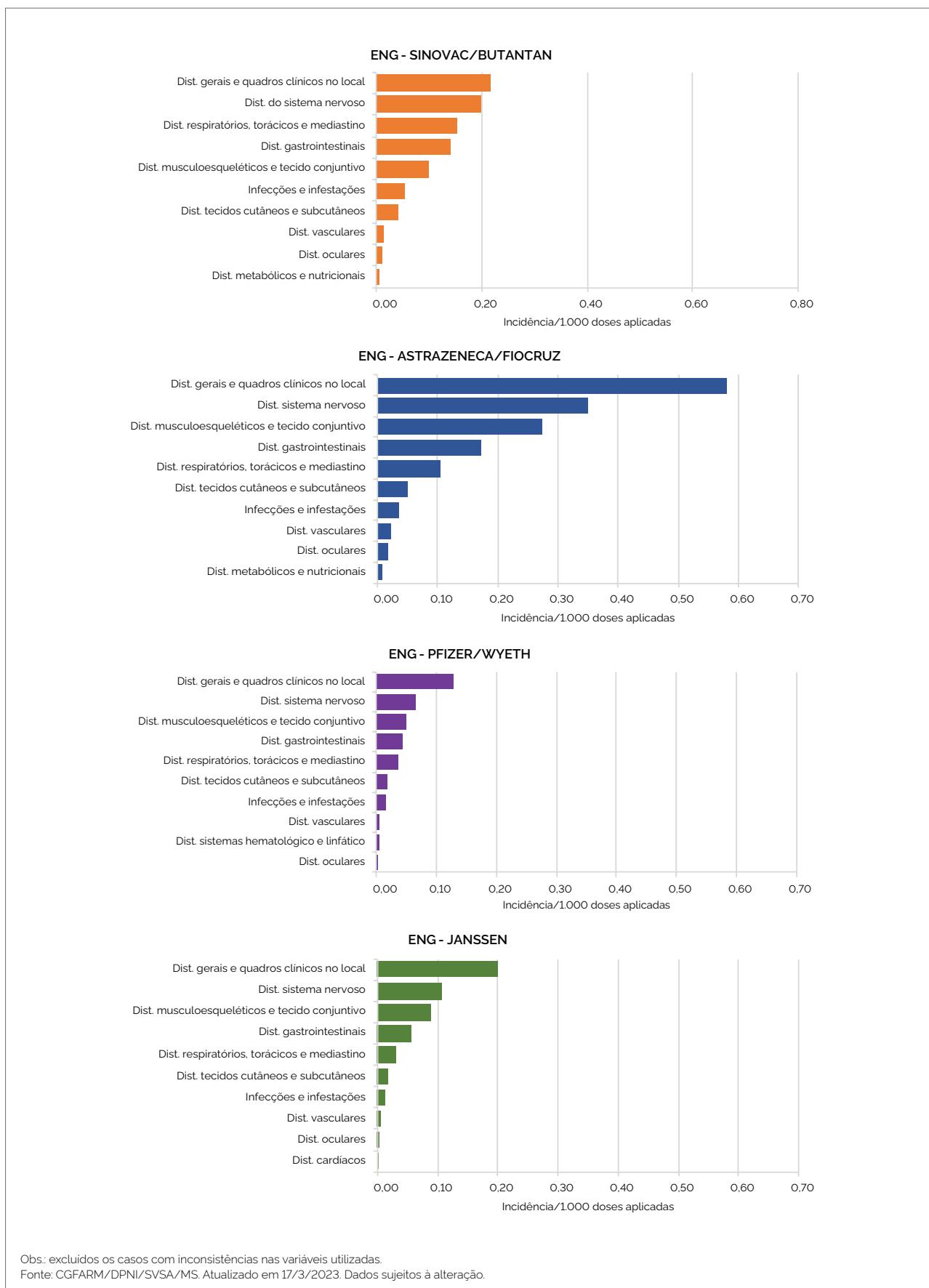
Sobre os principais ENG notificados, agregados pela categoria Sistema Órgão Classe (SOC), distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração e distúrbios do sistema nervoso estiveram entre as maiores incidências de todas as vacinas. As maiores incidências dentro destes SOC foram com a vacina Astrazeneca/Fiocruz (0,58/1.000 e 0,35/1.000 doses aplicadas), seguido da vacina Sinovac/Butantan (0,22/1.000 e 0,20/1.000 doses aplicadas), Janssen (0,20/1.000 e 0,11/1.000 doses aplicadas) e Pfizer/Wyeth (0,13/1.000 e 0,07/1.000 doses aplicadas) (Figura 7 A, B, C, D).

Na análise por Termo de Preferência (PT) para os ENG, foram observados, de forma geral, os mesmos sinais e sintomas em todas as vacinas, destacando-se cefaleia, pirexia e mialgia, porém com incidências diferentes e aumentadas na vacina AstraZeneca/Fiocruz (0,29/1.000, 0,24/1.000 e 0,20/1.000 total de doses aplicadas, respectivamente). Em relação as outras vacinas utilizadas, as incidências permaneceram entre 0,04/1.000 e 0,15/1.000 doses aplicadas (Figura 8 A, B, C, D).

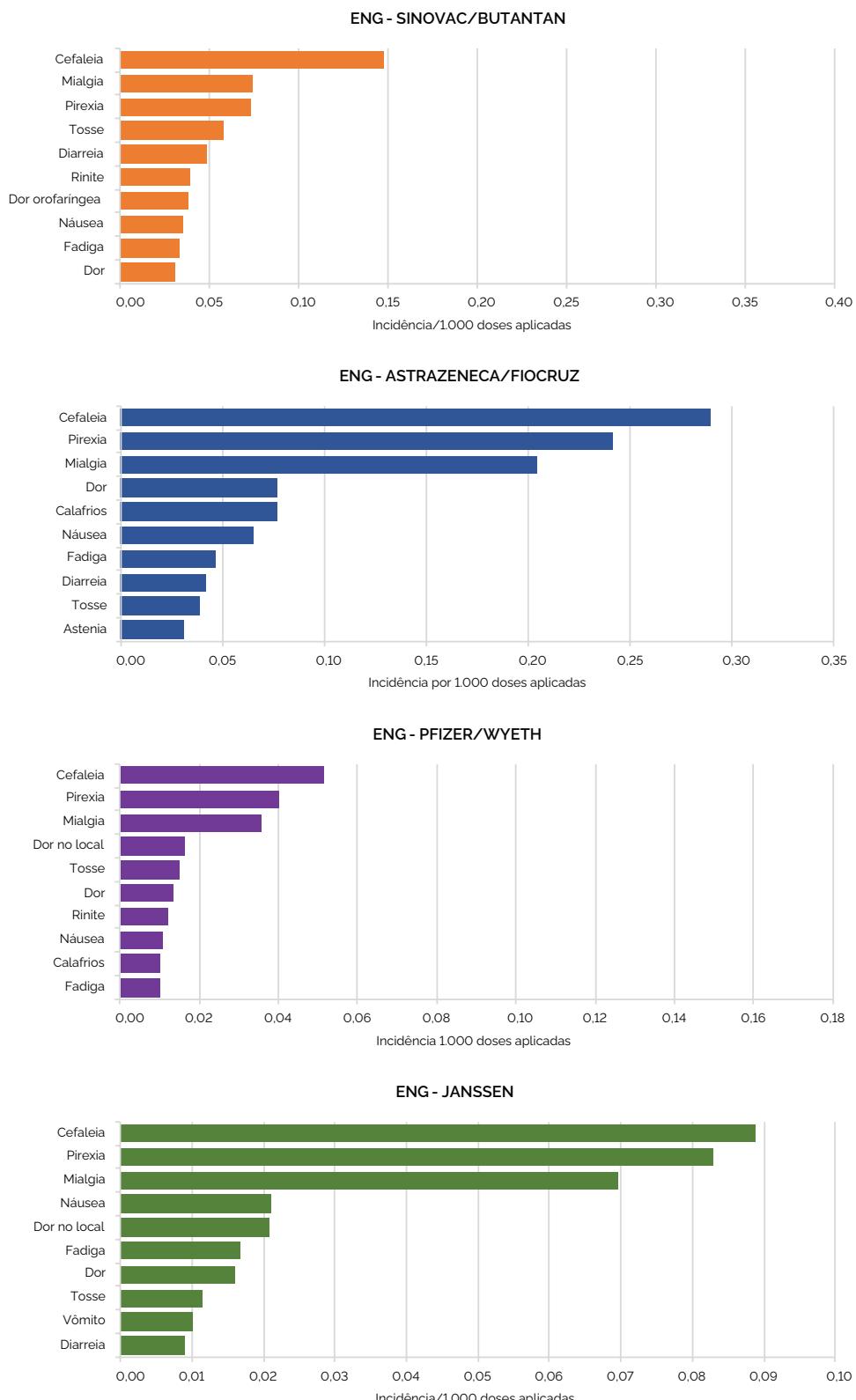
Para os EG notificados com associação temporal com as vacinas Sinovac/Butantan e Astrazeneca/Fiocruz, de acordo com o SOC, foram observados principalmente distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino, com 2,20/100.000 e 1,33/100.000 doses aplicadas, respectivamente. Para as vacinas Pfizer/Wyeth e Janssen, foram observados principalmente distúrbios do sistema nervoso, com 0,48/100.000 e 0,79/100.000 doses aplicadas, respectivamente, e distúrbio gerais e quadros clínicos no local de aplicação, com 0,44/100.000 e 0,35/100.000 doses aplicadas (Figura 9 A, B, C, D).

Estudo que realizou uma análise de classe latente (LCA) de notificações de EG após as vacinas COVID-19 de mRNA do banco de dados em escala global da OMS, identificou que os ESAVIs mais frequentemente relatados quanto ao SOC foram distúrbios do sistema nervoso (37,9%) e distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (19,1%)<sup>8</sup>, corroborando com os resultados que tem sido encontrados pelo monitoramento de ESAVIs no Brasil.

Para os EG notificados com associação temporal com as vacinas COVID-19, dispneia e pirexia foram os PT de maior ocorrência entre as vacinas Sinovac/Butantan (1,19/100.000 e 0,57/100.000 doses), Astrazeneca/Fiocruz (0,71/100.000 e 0,34/100.000 doses) e Pfizer/Wyeth (0,19/100.000 e 0,12/100.000 doses). Para a vacina Janssen, os principais PT observados foram dispneia (0,18/100.000 doses) e parestesia (0,10/100.000 doses) (Figura 10 A, B, C, D).



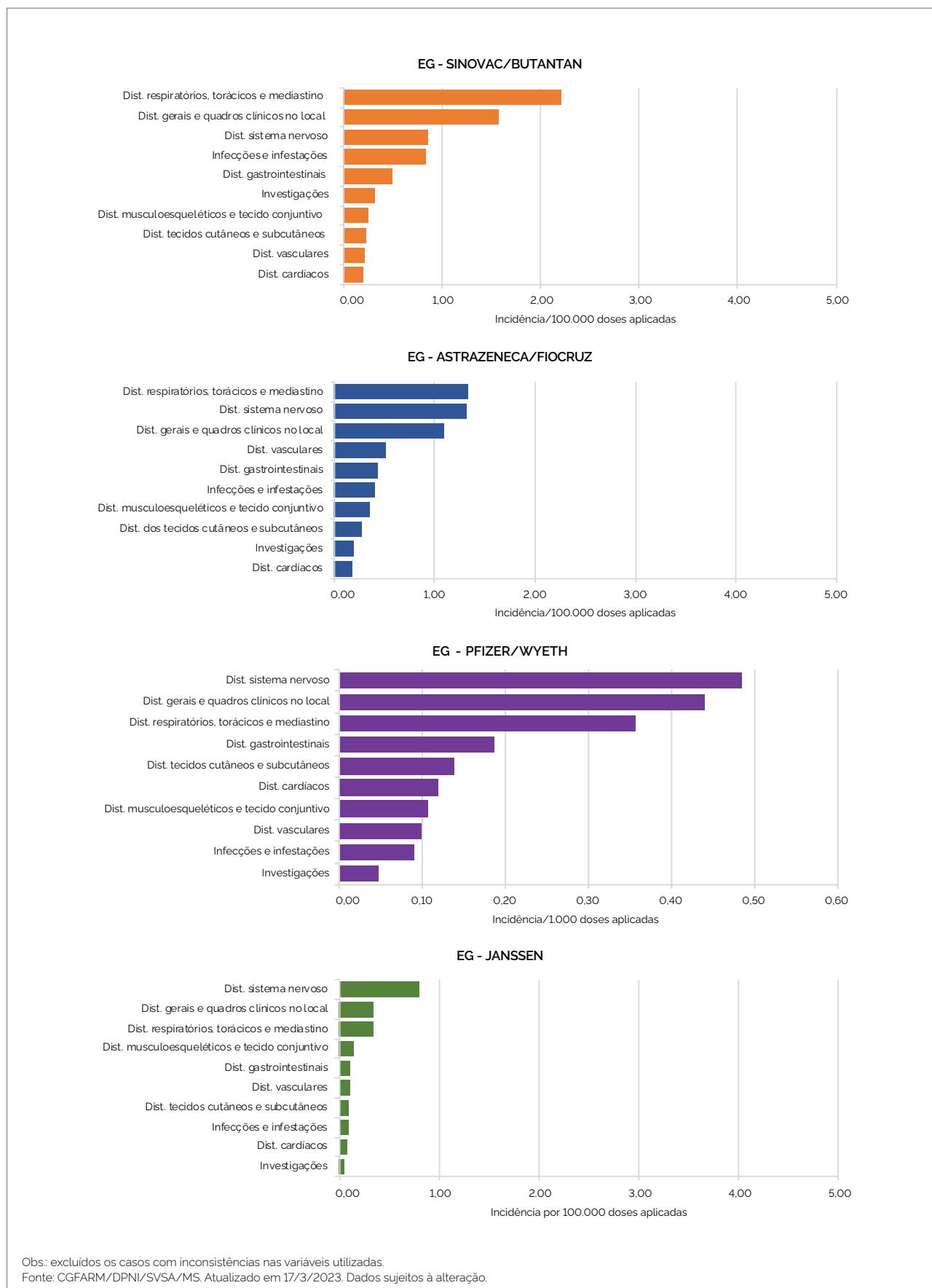
**FIGURA 7** Distribuição da incidência dos principais eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização não graves, segundo par vacina/evento, notificados por Sistema Órgão Classe e tipo de vacina, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023



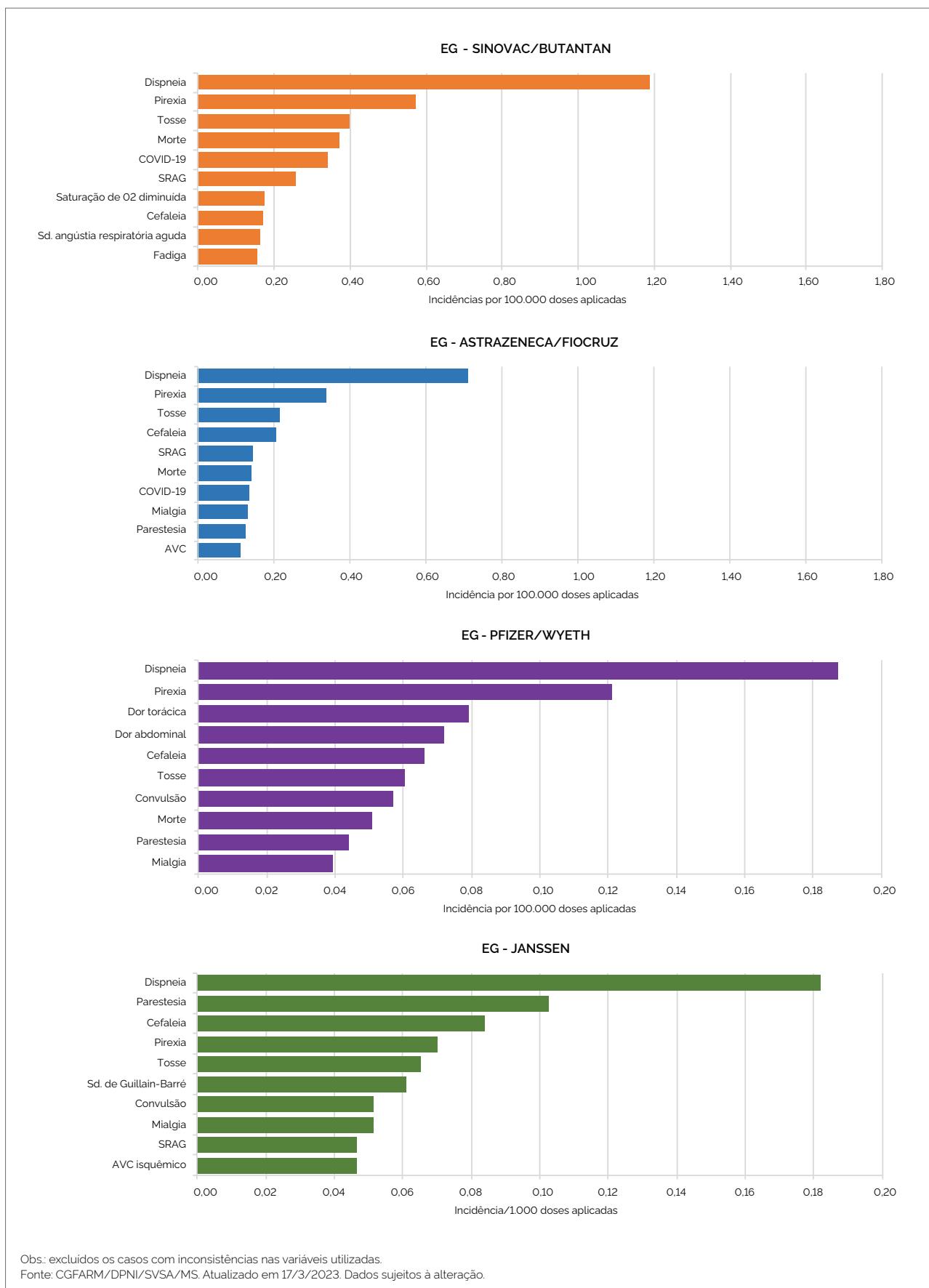
Obs.: excluídos os casos com inconsistências nas variáveis utilizadas.

Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

**FIGURA 8** Distribuição de incidências dos principais eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização não graves, segundo par vacina/evento, notificados por Termo Preferência e tipo de vacina, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023



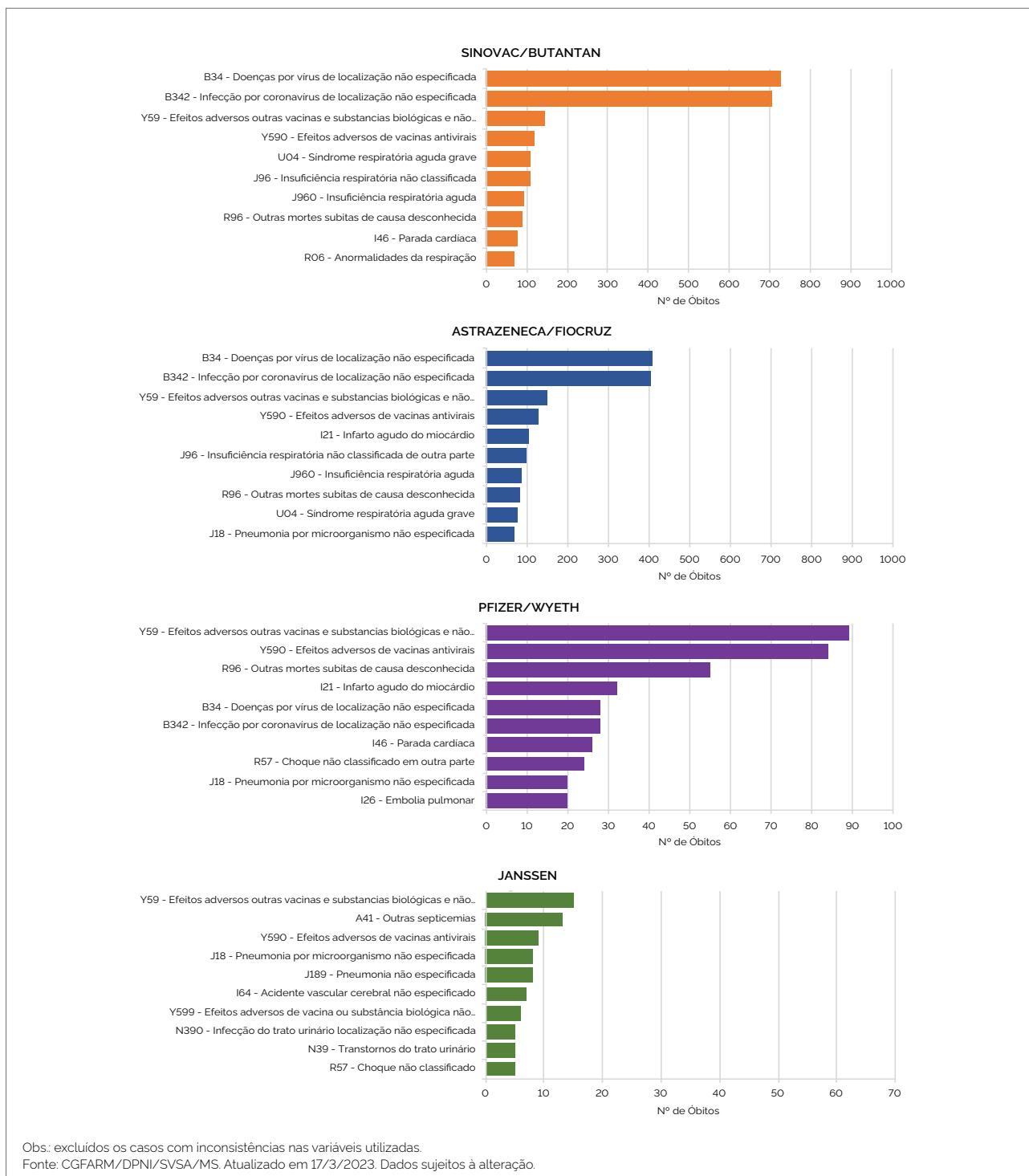
**FIGURA 9** Distribuição de incidências dos principais eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização graves, segundo par vacina/evento, notificados por Sistema Órgão Classe e tipo de vacina, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023



**FIGURA 10** Distribuição de incidências dos principais eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização graves notificados, segundo par vacina/evento, por Termo Preferência e tipo de vacina, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023

Entre os óbitos por EG, segundo par vacina/evento, independente da causalidade, os principais códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10<sup>a</sup> revisão (CID-10) registrados na notificação como relacionados à ocorrência do óbito foram, para as vacinas Sinovac/Butantan (Figura 11 A) e Astrazeneca/Fiocruz (Figura 11 B), B34 (doenças por vírus de localização não

especificada), com 728 e 407 óbitos, respectivamente, e B34.2 (infecção por coronavírus de localização não especificada), com 704 e 406 óbitos, respectivamente. Para as vacinas Pfizer/Wyeth (Figura 11 C) e Janssen (Figura 11 D), as principais CID-10 relacionadas foram Y59 (efeitos adversos de outras vacinas e substâncias biológicas e as não especificadas), com 89 e 15 óbitos, respectivamente.

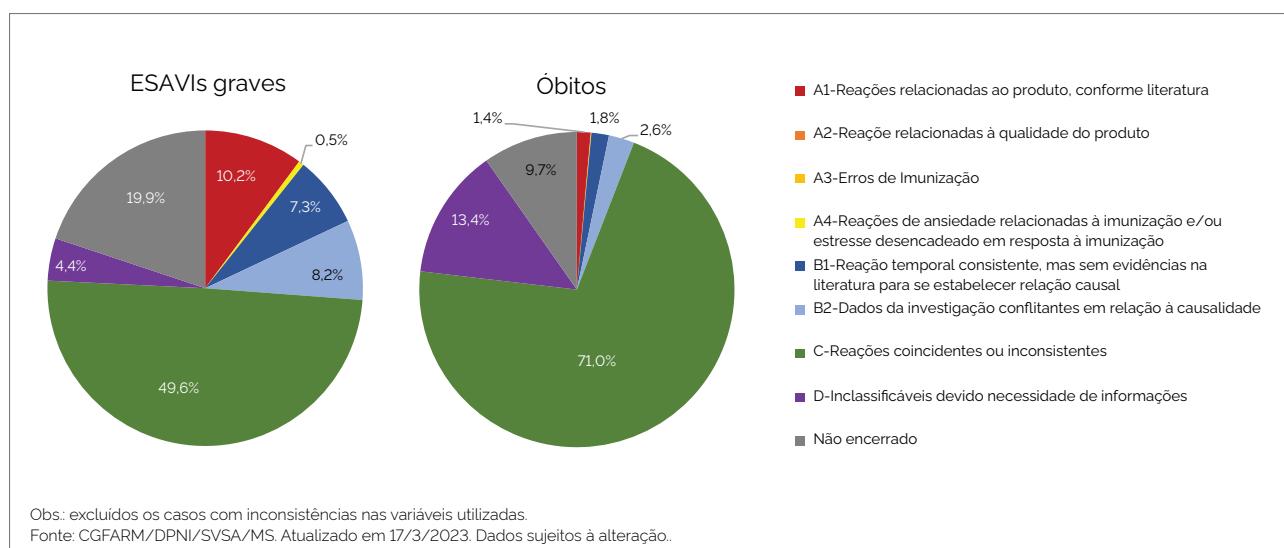


**FIGURA 11** Distribuição do número de óbitos, de acordo com as principais CID-10 registradas e tipo de vacina, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023 (n = 4.458)

Do ponto de vista da avaliação de causalidade, do total de notificações ( $n = 18.962$ ), 9.401 (49,6%) foram classificados como reações coincidentes ou inconsistentes (C), tratando-se de ESAVI sem relação causal com os produtos, ou seja, condições preexistentes ou emergentes causadas por outros fatores e não por vacinas. Foram classificados como reações inerentes ao produto conforme literatura (A1) apenas 10,2% ( $n = 1.926$ ) dos EG. São inclassificáveis (D) ou ainda permanecem em investigação 4.595 (24,2%) dos EG, tratando-se de registros com informações incompletas e que aguardam complementação de dados para encerramento da causalidade. Sobre os óbitos por EG ( $n = 4.458$ ), 3.163 (71,0%) foram classificados como inconsistentes ou coincidentes (C) e 1.032 (23,1%) são inclassificáveis (D) ou ainda não foram encerrados, aguardando complementação

de dados para encerramento da causalidade. Foram classificados pelas vigilâncias estaduais como tendo relação causal consistente (A1) com as vacinas COVID-19 63 (1,4%) óbitos.

Após revisão e reclassificação pela vigilância epidemiológica de ESAVI na esfera federal e/ou Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi), 50 (1,12%) dos óbitos notificados tiveram uma relação causal considerada como consistente com a vacinação (A1), sendo: 28 com a vacina Astrazeneca/Fiocruz, 17 com a vacina Sinovac/Butantan, 4 com a vacina Janssen e uma com a vacina Pfizer/Wyeth. Ressalta-se que esse resultado corresponde a aproximadamente 1 óbito em cada 10 milhões de doses aplicadas.



**FIGURA 12** Distribuição dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização graves ( $n = 18.962$ ) e óbitos ( $n = 4.458$ ), segundo par vacina/evento notificados, por classificação de causalidade, Brasil, SE 3/2021 a 11/2023

## ■ ÓBITOS POR EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES (MENORES DE 18 ANOS)

Desde o início da Campanha Nacional de Vacinação contra a covid-19, foram aplicadas 47.600.374 milhões de doses no período de 18/1/2021 a 31/12/2022 (SE 3/2021 a 52/2022), na faixa etária menor do que 18 anos. No mesmo período, foram registradas 24.801 notificações de ESAVI nesse grupo, exceto ESAVI ocorridos no estado de São Paulo, das quais 18.659 (75,2%) foram erro de imunização. Entre os ESAVI propriamente ditos notificados ( $n=6.142$ ),

5.408 (88,0%) se tratam de ESAVI's não graves e, dentre os 734 (12,0%) EG, foram identificados 48 (6,5%) com desfecho óbito, após excluídas 15 notificações com duplicidades ou inconsistências de datas de nascimento. Os óbitos em menores de 18 anos descritos aqui foram discutidos pelo Cifavi e encerrados no nível federal.

A incidência total dos óbitos notificados foi 0,10 a cada 100.000 doses aplicadas em menores de 18 anos, principalmente após receberem a vacina Pfizer/Wyeth (0,12/100.000 doses aplicadas). Ao excluir-se os eventos classificados como C, ou seja, aqueles eventos inconsistentes ou coincidentes, a incidência reduziu para 0,01 a cada 100.000 doses aplicadas e todos relacionados com a vacina Pfizer/Wyeth (Tabela 2).

A maioria dos óbitos notificados ocorreu entre crianças e adolescentes que receberam a vacina Pfizer/Wyeth (89,6%), sendo a maior parte do sexo feminino (51,2%), ocorridos na Região Sudeste (39,5%). A grande maioria

desses óbitos foi de crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos (97,7%) e após a primeira dose (72,1%) da referida vacina (Tabela 3).

**TABELA 2** Distribuição do número e incidência de óbitos notificados em menores de 18 anos por vacina COVID-19, Brasil, SE 3/2021 a 52/2022

Vacina	N.º de doses	Óbitos		Óbitos sem eventos com causalidade C	
		n	Incidência/100.000	n	Incidência/100.000
Pfizer/Wyeth	35.624.914	43	0,12	4	0,01
Sinovac/Butantan	11.831.914	5	0,04	0	0,00
Vacinas de Vetor Viral	143.546	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>47.600.374</b>	<b>48</b>	<b>0,10</b>	<b>4</b>	<b>0,01</b>

Fonte: RNDS e e-SUS Notifica – Módulo ESAVI. CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

**TABELA 3** Distribuição dos óbitos notificados em menores de 18 anos por perfil sociodemográfico, vacina COVID-19 e tipo de dose, Brasil, SE 3/2021 a 52/2022

Variáveis analisadas	Pfizer/Wyeth (n = 43; 89,6%)		Sinovac/Butantan (n = 5; 10,4%)		Total (n = 48)	
	n.º	%	n.º	%	n.º	%
<b>Sexo</b>						
Feminino	22	51,2	3	60,0	25	52,1
<b>Idade</b>						
< 5 anos	1	2,3	1	20,0	2	4,2
5 a 12 anos	21	48,8	4	80,0	25	52,1
13 a 17 anos	21	48,8	0	0,0	21	43,8
<b>Região</b>						
Sudeste	17	39,5	1	20,0	18	37,5
Sul	13	30,2	1	20,0	14	29,2
Nordeste	9	20,9	3	60,0	12	25,0
Norte	2	4,7	0	0,0	2	4,2
Centro-Oeste	2	4,7	0	0,0	2	4,2
<b>Dose</b>						
Primeira dose	31	72,1	4	80,0	35	72,9
Segunda dose	11	25,6	1	20,0	12	25,0
Reforço/adicional	1	2,3	0	0,0	1	2,1

Fonte: e-SUS Notifica – Módulo ESAVI. CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

Em relação a avaliação de causalidade, a maioria dos óbitos notificados (n = 44; 91,7%) foi classificada como evento coincidente ou inconsistente (causalidade C), com diagnóstico por outra causa não relacionada a vacina recebida. Ocorreu ainda um caso de miocardite após a vacina Pfizer/Wyeth, porém os dados coletados na investigação são conflitantes para estabelecer relação

causal, levando à classificação de causalidade B2, além de três casos inclassificáveis (causalidade D), devido ausência de dados suficientes na investigação para estabelecer o diagnóstico definitivo. Até o momento, não há nenhum evento com desfecho óbito em menores de 18 anos com associação causal consistente com a vacina utilizada (Tabela 4).

**TABELA 4** Distribuição dos óbitos notificados em menores de 18 anos segundo classificação de causalidade, diagnóstico da causa morte e vacina COVID-19, Brasil, SE 3/2021 a 52/2022

Óbitos em menores de 18 anos	Pfizer/Wyeth (n = 43)	Sinovac/Butantan (n = 5)	Total (n = 48)
<b>Causalidade B2</b>			<b>1</b>
Miocardite	1	0	1
<b>Causalidade C</b>			<b>44</b>
Infecção pelo Covid19	8	1	9
Morte súbita cardíaca	7	0	7
Morte súbita (Síndrome de Edwards/Displasia pulmonar)	3	0	3
Hepatite de causa desconhecida	2	0	2
Acidente vascular encefálico hemorrágico	3	0	3
Trombose de SNC	2	0	2
Meningite bacteriana/viral/fúngica ( <i>Haemophilus Influenzae/Mycoplasma Pneumoniae/Aspergillus sp.</i> )	3	1	4
Hipertensão intracraniana congênita	1	0	1
Crise convulsiva	2	0	2
Pneumonia	1	1	2
Sepse	3	1	4
Febre reumática	1	0	1
Dengue	0	1	1
Doença linfoproliferativa	1	0	1
Vasculite	1	0	1
Intoxicação exógena	1	0	1
<b>Causalidade D</b>			<b>3</b>
Morte súbita de causa desconhecida	1	0	1
Broncoaspiração	1	0	1
Crise convulsiva	1	0	1

Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

## ■ EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO – MIOCARDITE/PERICARDITE

Entre as SE 3 de 2021 e 52 de 2022, foram identificadas na base de dado do e-SUS Notifica – Módulo ESAVI, 268 notificações de ESAVI ocorridos no Brasil com menção aos termos miocardite/pericardite. Todos os casos foram avaliados individualmente e classificados de acordo com os critérios da *Brighton Collaboration* para miocardite/pericardite, disponíveis na nota técnica n.º139/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS de 20 de maio de 2022.<sup>9</sup>

Após avaliação, 114 (42,5%) notificações tiveram o diagnóstico de miocardite/pericardite descartado e foram encerrados com outros diagnósticos sindrômicos,

como insuficiência cardíaca e síndrome coronariana aguda, restando 154 (57,5%) notificações de ESAVI com casos suspeitos de miocardites e/ou pericardites, sendo a maioria (n=117; 75,9%) após a vacina Pfizer/Wyeth. A incidência total de ESAVI com miocardite/pericardite foi de 0,040 casos a cada 100 mil doses aplicadas, onde 0,070 em cada 100 mil doses foram relacionados a vacina Pfizer/Wyeth (Tabela 5).

A maioria dos casos foi de indivíduos do sexo masculino (64,9%), com mediana de idade de 32 anos, variando entre cinco e 78 anos, após terem recebido a 1ª dose (56,5%), que desenvolveram ESAVI grave (70,1%) com mediana de intervalo entre vacina e evento de 15 dias, variando entre um e 420 dias, indicando inconsistência na investigação. Entre os ESAVIs graves, cinco (3,2%) evoluíram à óbito (Tabela 6).

**TABELA 5** Distribuição dos ESAVI com termos de preferência miocardite/pericardite e respectivas incidências segundo tipo de vacina. Brasil, SE 3/2021 a 52/2022

Imunobiológico	Doses aplicadas	n.º	Incidência*
Pfizer/Wyeth	168.017.956	117	0,070
Astrazeneca/Fiocruz	117.590.861	30	0,026
Sinovac/Butantan	76.701.973	4	0,005
Janssen	22.513.655	3	0,013
<b>Total</b>	<b>384.824.445</b>	<b>154</b>	<b>0,040</b>

\*Incidência por 100 mil doses aplicadas.

Fonte: RNDS e e-SUS Notifica – Módulo ESAVI. CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

**TABELA 6** Distribuição dos casos de ESAVI por miocardites/pericardites (n = 154) segundo sexo, idade, dose, gravidade e intervalo entre vacina e evento. Brasil, SE 3/2021 a 52/2022

Variáveis analisadas	n.º	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	100	64,9
<b>Dose relacionada</b>		
1ª dose	87	56,5
2ª dose	37	24,0
Reforço	26	16,9
2º Reforço	4	2,6
<b>Gravidade</b>		
Grave	108	70,1
<b>Desfecho</b>		
Óbito	5	3,2
<b>Mediana</b>		<b>Mín.-Máx.</b>
Idade (anos)	32	5-78
Intervalo vacina-ESAVI (dias)	15	1-420

Fonte: CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/3/2023. Dados sujeitos à alteração.

Todos os ESAVI com desfecho óbito foram discutidos pelo Cifavi, onde dois foram classificados como coincidentes ou inconsistentes com a vacina (causalidade C), sendo um caso de miocardite pós-viral e um caso de pericardite por substâncias químicas/tóxicas. Os três óbitos restantes possuíam dados conflitantes em relação à causalidade e indicadores de outras causas e por isso foram classificados como indeterminado (causalidade B2): i) um com temporalidade improvável de dez horas com a referida vacina, ii) um com achados de derrame pleural e doença obstrutiva crônica (DPOC), ambos após receber a vacina Astrazeneca/Fiocruz, e iii) um se tratou de um caso de miocardite com intervalo de 25 dias entre os sintomas e a vacina Pfizer/Wyeth com hipótese de miocardite por etiologia infecciosa.

Um estudo de série de casos autocontrolado em indivíduos com 13 anos ou mais que foram vacinadas contra a covid-19 na Inglaterra aponta que o risco de miocardite é maior após a infecção por SARS-CoV-2 do que após a vacinação

COVID-19 e permanece modesto após doses sequenciais, incluindo uma dose de reforço da vacina de mRNA.<sup>10</sup>

## ■ EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO OU IMUNIZAÇÃO – PFIZER/WYETH BIVALENTE BA.4/BA.5

A campanha de vacinação com a vacina Bivalente BA.4/BA.5 teve seu início programado para 27 de fevereiro de 2023 no Brasil, conforme o Informe Técnico de Campanha. Entretanto, considerando que a distribuição das referidas vacinas iniciou em 30 de janeiro, algumas UF iniciaram a vacinação antes da data oficial para alguns grupos específicos de maior risco. Dessa forma, para esta análise, foram consideradas as doses aplicadas e os ESAVI registrados entre as SE 7 e 11 de 2023.

No período analisado, foram registradas 2.660.412 doses de vacina Pfizer/Wyeth Bivalente BA.4/BA.5 e um total de 289 notificações de ESAVI, entre as quais, 67 (23,2%) foram erros de imunização. Entre os 222 (76,8%) ESAVI propriamente ditos registrados, 192 (86,5%) foram não graves e, entre os 30 (13,5%) ESAVI graves notificados, 18 (60%) tinham o desfecho óbito registrado nas investigações.

Quanto ao perfil demográfico dos ESAVI analisados, as maiores incidências observadas foram de ESAVI não graves em indivíduos do sexo feminino (8,10/100.000 doses aplicadas) e nas faixas etárias de 40 a 49 e 50 a 59 anos (37,20/100.000 e 37,11/100.000 doses aplicadas, respectivamente). Entre os ESAVI graves e óbitos, observou-se maiores incidências do sexo masculino, sendo 1,53/100.000 e 0,76/100.000 doses aplicadas, respectivamente. Quanto à faixa etária, foram observadas maiores incidências de ESAVI graves entre 40 e 49 anos (3,92/100.000 doses aplicadas) e de óbitos entre 60 e 69 anos (0,71/100.000 doses aplicadas) (Tabela 8).

A incidência total foi de 8,34 ESAVI/100.000 doses aplicadas, enquanto as incidências de ESAVI graves e de óbitos notificados foram de 1,13/100.000 e 0,68/100.000 doses aplicadas, respectivamente (Tabela 7).

Todos os 18 casos com desfecho óbito foram encerrados como inclassificáveis (causalidade D – dois casos de morte súbita sem investigação adequada) ou como eventos coincidentes ou inconsistentes (causalidade C) com a vacina Bivalente. Os diagnósticos recebidos foram: quatro casos tiveram diagnóstico sindrômico de insuficiência cardíaca, quatro com diagnóstico de sepse, quatro casos de morte súbita, dois com diagnóstico de acidente vascular cerebral (AVC), um caso de tromboembolismo pulmonar (TEP), uma crise convulsiva, uma neoplasia metastática e um caso de dengue. Os dois casos de AVC tiveram temporalidade média de um dia entre a vacina e o início dos sintomas, idade média de 69 anos, com comorbidades relatadas de cardiopatia, neoplasia e AVC prévio. O caso de tromboembolismo pulmonar foi secundário a cardiopatia hipertrófica identificada em necropsia.

Com o avanço da avaliação de causalidade e encerramento dos casos, observa-se que entre os ESAVI graves e os óbitos, 56,7% e 88,9%, respectivamente, tiveram a relação causal com a vacina Pfizer/Wyeth bivalente descartada, permanecendo, no entanto, 23,3% dos ESAVI graves ainda em investigação. Não foi observado até o momento nenhum ESAVI graves ou óbito com relação causal confirmada com a referida vacina, ou seja, com classificação de causalidade A1 (Figura 13).

**TABELA 7** Distribuição de casos e incidência por 100 mil doses aplicadas de ESAVI após vacina Pfizer/Wyeth Bivalente notificados segundo perfil demográfico, classificação de gravidade e desfecho. Brasil, SE 7 a 11/2023

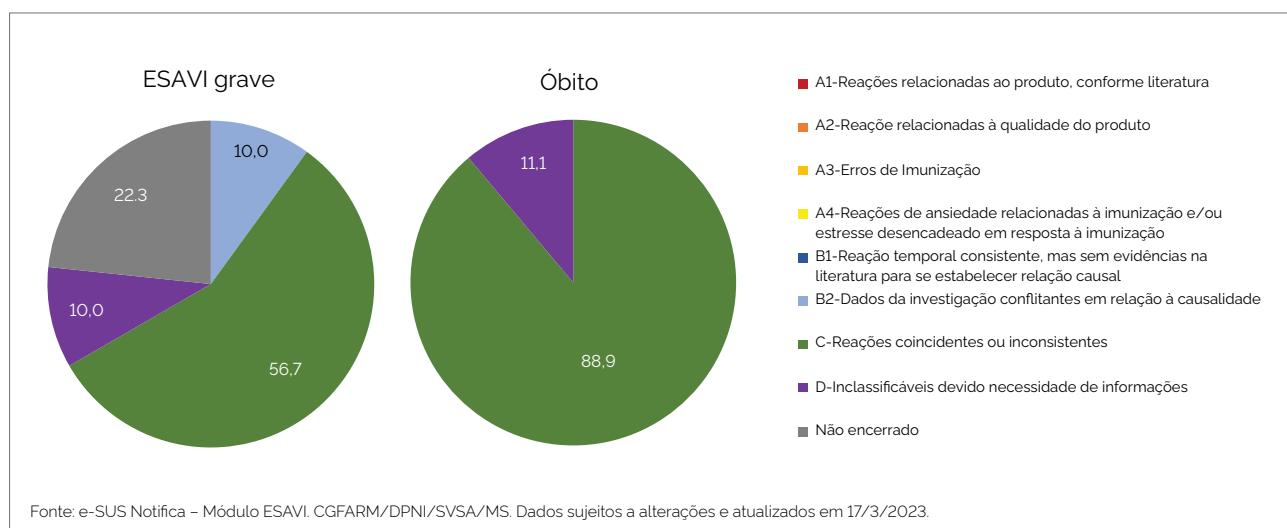
Perfil demográfico	ESAVI não graves		ESAVI graves		Óbitos	
	n.º	Incidência	n.º	Incidência	n.º	Incidência
<b>Sexo</b>						
Feminino	120	8,10	12	0,81	9	0,61
Masculino	72	6,11	18	1,53	9	0,76
<b>Faixa etária (anos)</b>						
12-17	0	0,00	0	0,00	0	0,00
18-29	7	20,46	1	2,92	0	0,00
30-39	11	26,06	0	0,00	0	0,00
40-49	19	37,20	2	3,92	0	0,00
50-59	22	37,11	0	0,00	0	0,00
60-69	35	4,16	8	0,95	6	0,71
70-79	63	5,72	11	1,00	5	0,45
80+	26	5,00	3	0,58	2	0,38

Fonte: RNDS e e-SUS Notifica – Módulo ESAVI. CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/03/2023. Dados sujeitos à alteração.

**TABELA 8** Distribuição de casos e incidência por 100 mil doses aplicadas de ESAVI após vacina Pfizer/Wyeth Bivalente notificados segundo classificação de gravidade e desfecho. Brasil, SE 7 a 11/2023

Classificação de gravidade	Vacina	
	Pfizer/Wyeth Bivalente BA.4/BA.5	
	N.º de Notificações	Incidência/ 100.000
Não grave	192	7,22
Grave	30	1,13
Óbito	18	0,68
<b>Total</b>	<b>222</b>	<b>8,34</b>

Fonte: RNDS e e-SUS Notifica – Módulo ESAVI. CGFARM/DPNI/SVSA/MS. Atualizado em 17/03/2023. Dados sujeitos à alteração.



**FIGURA 13** Distribuição dos ESAVI graves e óbitos após vacina Pfizer/Wyeth Bivalente notificados segundo classificação de causalidade. Brasil, SE 5 a 11/2023

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

A vacinação contra a covid-19 avança a passos largos em todo país, tendo sido administradas, no período analisado, cerca de 510 milhões de doses em todo o Brasil, com a consequente redução do número de casos, internações e óbitos pela doença. Ao vacinar um número tão grande de indivíduos, é esperada a notificação de um elevado número de ESAVI, incluindo EG. No entanto, destaca-se que, após a investigação adequada, apenas uma pequena parcela destes eventos teve qualquer relação causal com a vacinação. Ressalta-se ainda que a vacinação contra a covid-19 ocorreu em vigência de elevada incidência de casos de covid-19, de tal forma que um número expressivo de indivíduos pode ter sido vacinado no período de incubação do vírus SARS-CoV-2, levando a notificação de número expressivo de ESAVI coincidentes com a vacinação.

A maioria dos ESAVIs notificados com as vacinas COVID-19 são ENG, apresentando uma incidência de cerca de 98,25 eventos/100 mil doses aplicadas. Em relação aos ESAVIs graves, apenas 0,005% do total de doses aplicadas no período analisado evoluiu para essa classificação, ou seja, a maciça maioria desses eventos não teve qualquer relação causal com a vacinação. Além disso, apesar de 4.458 notificações conterem o desfecho óbito, após revisão das avaliações de causalidade e encerramento pela esfera federal e/ou Cifavi, apenas 50 óbitos tiveram relação causal consistente com a vacinação, isto é, 0,013 casos/100 mil doses aplicadas.

Uma publicação do *Imperial College London*, estimou que a vacinação evitou no Brasil entre 700 a 880 mil mortes até o final de 2021, ou seja, para cada óbito por ESAVI com relação causal consistente com a vacinação, entre 43.750 a 55.000 outros óbitos foram evitados pela vacinação<sup>11</sup>. Ressalta-se, ainda, que estas foram estimativas

conservadoras, tendo em vista que a estimativa de óbitos evitados não incluiu o pico epidêmico ocorrido em 2022, momento em que a incidência de casos graves e óbitos pela covid-19 teve sua maior ocorrência na população não vacinada desde o início da pandemia no Brasil.

Ainda, o impacto da covid-19 vai muito além do risco de morte ou internações, podendo levar a complicações tais como: tromboses venosas, miocardite e pericardite, síndromes neurológicas como a síndrome de Guillain-Barré, encefalite e doenças desmielinizantes, hemorragias cerebrais, arritmia, infarto agudo do miocárdio (IAM), embolia pulmonar, entre outros.<sup>12-14</sup>

Isso posto, os dados aqui apresentados denotam o excelente perfil de benefício *versus* risco da vacinação contra a covid-19. No entanto, como qualquer outro medicamento, não se pode descartar totalmente o risco de ocorrência de EG. É importante destacar, no entanto, que estes eventos são muito raros, ocorrendo em média um (1) caso a cada 100 mil doses aplicadas, apresentando um risco significativamente inferior ao risco de complicações pela própria covid-19.

Os EG notificados com provável ou possível, mas não necessariamente com relação causal confirmada com a vacinação após o seu uso em larga escala foram principalmente: reações de hipersensibilidade graves, síndrome de trombose com trombocitopenia (STT) relacionados as vacinas da plataforma de vetor viral (Astrazeneca e Janssen), eventos de pericardite e miocardite com as vacinas de RNAm e a síndrome de Guillain-Barré.

Os dados apresentados neste Boletim devem ser considerados como sujeitos a alterações, devido ao caráter dinâmico e com constantes atualizações da vigilância epidemiológica de ESAVI. O MS segue monitorando a ocorrência de ESAVI com as vacinas COVID-19 administradas no país. Até o momento, os dados indicam que essas vacinas apresentam excelente perfil de benefício *versus* risco, tendo gerado um impacto extremamente positivo na saúde da população brasileira, com a redução expressiva dos casos, internações e óbitos pela doença.

Uma limitação clássica da vigilância passiva de ESAVI é a possibilidade da subnotificação. Na farmacovigilância de rotina, a taxa de notificação representa em média 6 a 10% dos casos reais de ESAs, e a subnotificação pode ser maior para casos não graves,<sup>15</sup> segundo alguns autores. Isto, por sua vez, dificulta a mensuração da real incidência de ESAs nos estudos epidemiológicos.<sup>16</sup>

Desta forma, aos profissionais de saúde, ressalta-se a importância da notificação e da investigação aprofundada dos ESAs ocorridos em associação temporal com as vacinas COVID-19, para uma adequada apreciação do caso e consequentemente avaliação de risco.

Às vigilâncias estaduais e municipais, recomenda-se ações orientativas e de educação continuada de forma a esclarecer e atualizar os profissionais que trabalham nas vigilâncias e aqueles de estabelecimentos de saúde que são porta de entrada para casos de ESAVI, e com isso melhorar a sensibilidade para a notificação de casos com relação temporal com imunobiológicos, assim como a qualidade e a oportunidade das investigações para avaliações de causalidade e encerramentos adequados.

## MELHORIAS ALCANÇADAS

- Implementação do sistema de vigilância de ESAVI durante a pandemia por meio de execução de projetos de vigilância ativa (Acompanhamento de Gestantes Vacinadas Contra a Covid-19 e Rede Sentinel de Eventos Adversos de Interesse Especial) e incorporação de recursos humanos para apoio das vigilâncias estaduais.
- Implantação de novo sistema de informação para notificação de ESAVI, e-SUS Notifica, módulo ESAVI, um sistema totalmente online que permite o registro das notificações em tempo real por qualquer profissional de saúde previamente cadastrado, com implementação de variáveis para melhor detalhamento dos casos, alinhado com o sistema Vigimed da Anvisa e o Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para o Monitoramento Internacional de Medicamentos (Uppsala Monitoring Centre) e utilizando o dicionário MedDRA de terminologia médica.
- Publicação e atualização em 2021 de materiais técnicos, como:
  - » Estratégia de Vacinação contra o Vírus SARS-CoV-2 (Covid-19): Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação.
  - » Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação – 4<sup>a</sup> edição atualizada (2021).
- Implementação dos protocolos de vigilância e manejo de ESAVI por meio da publicação de documentos técnicos orientativos (Notas Técnicas, Notas Informativas, Boletins Epidemiológicos) direcionados para as vigilâncias e profissionais de saúde baseados na rotina de análise e evidências científicas no campo da farmacovigilância.

- Aproximação da sociedade científica com o serviço por meio da organização de eventos científicos, como:
  - » Seminário de Farmacovigilância e a regulação das vacinas COVID-19 no Brasil: Bases de segurança e confiança do seu uso (2021).
  - » Ciclos de Estudos da SVSA: Farmacovigilância das Vacinas COVID-19 (2022) e Hesitação Vacinal (2023).
  - » Reunião nacional de vigilância epidemiológica dos ESAVI e de avaliação das estratégias ativas de acompanhamento de gestantes vacinadas contra a covid-19 e vigilância de eventos adversos de interesse especial (EAIE) (2022).
- Capacitação da rede de profissionais ligados à farmacovigilância de vacinas por meio de elaboração e execução, em parceria com instituições de ensino e institutos de pesquisa, de materiais e capacitações para profissionais de saúde, como:
  - » Guia rápido em eventos adversos graves pós-vacinação contra a covid-19 em parceria com Bio-Manguinhos/Fiocruz.
  - » EaD de Vigilância Epidemiológica de ESAVI em parceria com Opas/OMS e UNA-SUS.
  - » Carta-Acordo com o Instituto de Psiquiatria da USP (IPQ) para produção de modulo do EaD sobre reações de estresse a vacinação e produção/atualização de fascículo sobre o mesmo assunto do Manual de Vigilância Epidemiológica de ESAVI, em parceria com USP, Opas/OMS e UNA-SUS.
  - » Capacitações regionais sobre avaliação de causalidade e encerramento de casos de ESAVI.
- Atualizações e trocas de experiências com países da rede regional de farmacovigilância por meio de participação na 1ª Reunião Regional de Vacinação Segura das Américas (2023) e no Encontro Internacional de Farmacovigilância das Américas (2022) com apresentações das experiências do Brasil nas vigilâncias passiva de ESAVI e vigilância ativa de EAIE e ESAVI em gestantes vacinadas.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 [Internet]. 2ª. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 121 p. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_nacional\\_operacionalizacao\\_vacinacao\\_covid19.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_operacionalizacao_vacinacao_covid19.pdf).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. Informe técnico operacional de vacinação contra a covid-19 [Internet]. Brasília; 2023. (Informes técnicos). Report n.º 1. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/informes-tecnicos/2023/informe-tecnico-operacional-de-vacinacao-contra-a-covid-19/view>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica n.º 213/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS [Internet]. Brasília; 2022. (Nota Técnica). Report n.º 213. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-no-213-2022-cgpni-deidt-svs-ms-1/view>.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 4. ed. atu. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. editor. Vol. 53, Diário da República, 1.ª série. Brasília; 2021. 340 p. : il.
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities [Internet]. [cited 2023 May 10]. Disponível em: <https://www.meddra.org/>.
6. Oliveira PMN de, Lignani LK, Conceição DA da, Farias PMC de M, Takey PRG, Maia M de L de S, et al. O panorama da vigilância de eventos adversos pós-vacinação ao fim da década de 2010: importância, ferramentas e desafios. Cad Saude Publica [Internet]. 2020;36(suppl 2). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2020001402001&tlang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020001402001&tlang=pt).
7. Beatty AL, Peyer ND, Butcher XE, Cocohoba JM, Lin F, Olglin JE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. JAMA Netw Open [Internet]. 2021 Dec 22 [cited 2023 May 23];4(12):e2140364. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34935921/>.

8. Lee MT, Choi W, You SH, Park S, Kim JY, Nam DR, et al. Safety Profiles of mRNA COVID-19 Vaccines Using World Health Organization Global Scale Database (VigiBase): A Latent Class Analysis. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2023 Feb 15 [cited 2023 May 23];12(2):443–58. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-022-00742-5>.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica n.º 139/2022 - CGPNI/DEIDT/SVS/MS [Internet]. Brasília; 2022. (Nota Técnica). Report n.º: 139. Disponível em: <https://www.gov.br/saude-pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-no-139-2022-cgpni-deidt-svs-ms/view#:~:text=Dispõe%20das%20atualizações%20do%20diagnóstico,%20Covid-19%20no%20Brasil>
10. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation* [Internet]. 2022 Sep 6 [cited 2023 May 23];146(10):743–54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35993236/>.
11. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Jan 7];22(9):1293–302. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S1473309922003206/fulltext>.
12. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Heal* [Internet]. 2021 Sep 28;9(September):1–26. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.711616/full>
13. Vosko I, Zirlík A, Bugger H. Impact of COVID-19 on Cardiovascular Disease. *Viruses* [Internet]. 2023 Feb 11 [cited 2023 May 23];15(2):508. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9962056/](https://pmc/articles/PMC9962056/).
14. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2023 Mar 13 [cited 2023 May 23];21(3):133–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36639608/>.
15. Borges GM. Health transition in Brazil: regional variations and divergence/convergence in mortality. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2017 Aug 21;33(8):1–15. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2017000805001&lng=en&tlang=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000805001&lng=en&tlang=en).
16. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf* [Internet]. 2006 [cited 2023 May 23];29(5):385–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16689555/>.



**Boletim Epidemiológico**

ISSN 2358-9450

©1969. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

*Comitê editorial***Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA**

Ethel Leonor Noia Maciel

**Departamento de Doenças Transmissíveis – DEDT**

Alda Maria da Cruz

**Departamento do Programa Nacional de Imunizações – DPNI**

Eder Gatti Fernandes

**Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis – Daent**

Maria del Carmen Bisi Molina

**Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – DSAST**

Maria Juliana Moura Corrêa

**Departamento de Emergências em Saúde Pública – Demsp**

Márcio Henrique de Oliveira Garcia

**Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente – Daevs**

Pedro Eduardo Almeida da Silva

**Departamento de Hiv/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DATHI**

Draurio Barreira Cravo Neto

*Equipe editorial***Coordenação-Geral de Farmacovigilância – CGFARM/DPNI**

Martha Elizabeth Brasil da Nóbrega, Roberta Mendes Abreu Silva, Carla Dinamerica Kobayashi, Cibelle Mendes Cabral, Mônica Brauner, Jadher Péricio.

*Editoria Científica***Editor responsável**

Guilherme Loureiro Werneck

**Editoras assistentes**

Maryane Oliveira Campos

Paola Barbosa Marchesini

*Produção***Núcleo de Comunicação – Nucom**

Edgard Rebouças

**Editorial Nucom**

Fred Lobo

**Revisão Nucom**

Erinaldo Macêdo

Samantha Nascimento