

Boletim Epidemiológico



Eventos Adversos Pós-vacinação - Vacinas Covid-19

Número 1

Setembro de 2021

Subsecretaria de Vigilância à Saúde | Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Introdução

Frente à introdução de novas vacinas de forma acelerada, usando novas tecnologias de produção e que serão administradas em milhões de indivíduos, como as vacinas Covid-19, pode haver um aumento considerável no número de notificações de EAPV. Assim, torna-se fundamental o fortalecimento dos sistemas de vigilância epidemiológica e sanitária no Distrito Federal.

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

Os EAPV são ainda classificados quanto à gravidade em Evento Adverso Grave (EAG) e Não-Grave (EANG). Um EAG é todo aquele que:

- Requer hospitalização por pelo menos 24 horas ou prolongamento de hospitalização já existente;
- Causa disfunção significativa e/ou incapacidade persistente (sequela);
- Resulte em anomalia congênita;
- Causa risco de morte (ou seja, induz à necessidade de uma intervenção clínica imediata para evitar o óbito);
- Causa o óbito.

Qualquer outro evento que não esteja incluído nesses critérios é considerado um EANG.

O erro de imunização é um erro de medicação, conceituado como qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos (entre estes, todos os imunobiológicos) ou causar dano a um paciente, enquanto o produto está sob controle de profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Pode estar relacionado à prática profissional, produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientação verbal, rotulagem, embalagem e nomenclatura, dispensação,

distribuição, administração, educação, monitorização e uso. Um erro de imunização com evento adverso é o que ocasiona sintoma ou alterações laboratoriais no paciente.

No caso da farmacovigilância de novas vacinas, também ganham destaque os Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIE), ou seja, qualquer evento grave ou não grave, que causa preocupação do ponto de vista científico e médico e que requer mais investigação para sua caracterização.

A partir da Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19, todos os EAPV serão notificados e investigados no sistema e-SUS Notifica módulo EAPV. Todos os EAPV relacionados às vacinas Covid-19, graves ou não-graves, e os erros de imunização devem ser notificados.

Cabe a Área Técnica de Imunização da GEVITHA a avaliação e classificação de causalidade - encerramento dos casos - a nível estadual e, também, está disponível para prestar todo apoio e suporte técnico às regiões de saúde.

Uma avaliação de causalidade é uma revisão sistemática de dados de um caso suspeito de EAPV e visa determinar a probabilidade de uma associação causal entre o(s) evento(s) e uma(s) vacina(s) recebida(s). Para casos individuais, tenta-se aplicar a evidência disponível com base no histórico e na temporalidade do evento para chegar à probabilidade causal. A classificação final de causalidade é baseada na disponibilidade de informações fidedignas e completas:

- A1 – Reação relacionada ao produto: causada ou precipitada pela vacina ou por um ou mais dos componentes das vacinas.
- A2 – Reação relacionada à qualidade das vacinas.
- A3 – Erro de imunização.
- A4 – Reação de ansiedade associada à vacinação e/ou a estresse desencadeado em resposta à vacinação.
- B1 – Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para estabelecer uma relação causal.
- B2 – Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade.
- C – Associação inconsistente ou coincidente.
- D – Inclassificável.

Figura 1. Classificação segundo causalidade.

	A. Consistente com associação causal com	B. Indeterminada	C. Inconsistente/ coincidente
Com informação adequada	<input type="checkbox"/> A1 Reações relacionadas ao produto, conforme literatura.	<input type="checkbox"/> B1* Reação temporal consistente, mas sem evidência na literatura para se estabelecer relação causal.	<input type="checkbox"/> C Condições preexistentes causadas por outros fatores e não por vacinas.
	<input type="checkbox"/> A2 Reações relacionadas à qualidade do produto.		
	<input type="checkbox"/> A3 Erros de imunização.	<input type="checkbox"/> B2 Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade.	
	<input type="checkbox"/> A4 Reações de ansiedade relacionadas à imunização e/ou estresse desencadeado em resposta a vacinação (EDRV).		
D. Inclassificável			
Com informação inadequada	<input type="checkbox"/> D Especificar informações adicionais necessárias para a classificação.		

Fonte: WHO, 2018.

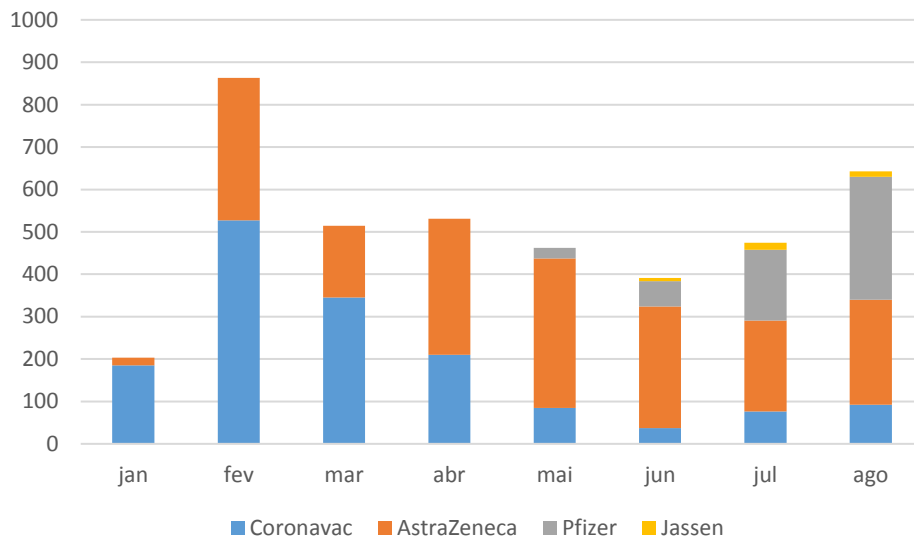
B1*: Pode se tratar de um sinal em potencial. Considerar a investigação.

EAPV relacionados temporalmente às vacinas Covid-19

O módulo EAPV do e-SUS Notifica foi disponibilizado pelo Ministério da Saúde na semana do início da campanha, em janeiro de 2021.

Após análise e retirada das duplicidades, até o dia 31/08/2021, foram notificados no sistema 4109 casos de EAPV associados temporalmente às vacinas contra Covid-19 (Gráfico 1). Lembrando que esses dados são preliminares e sujeitos à alteração.

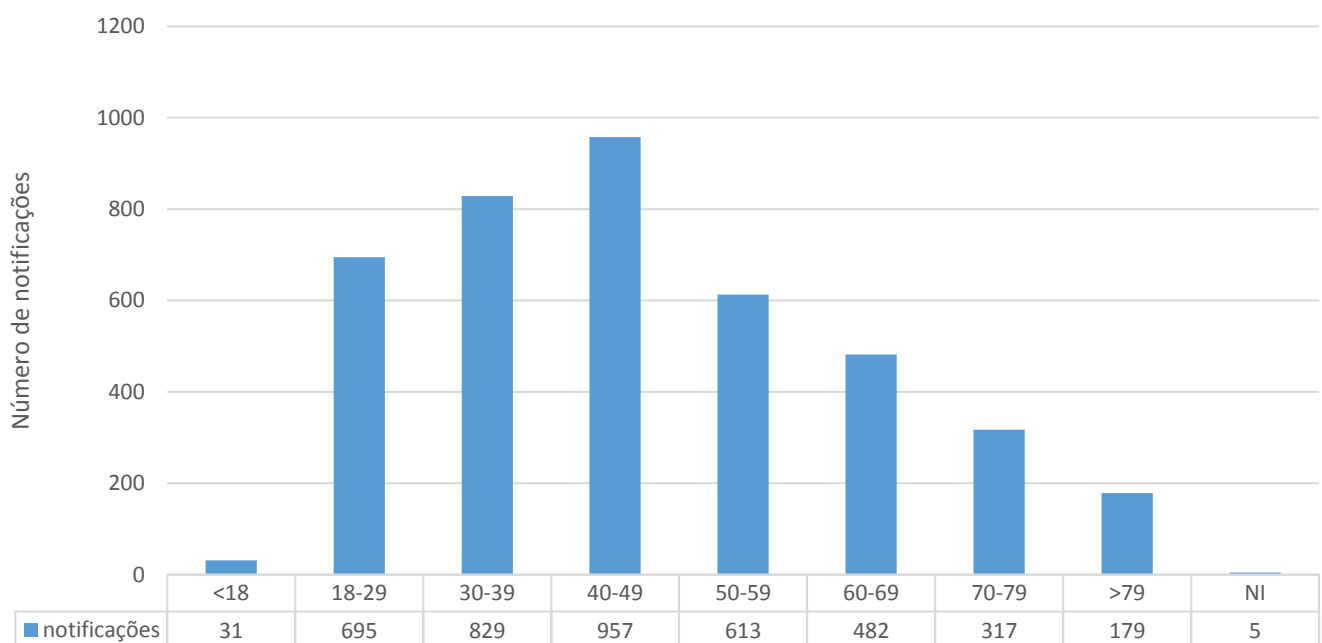
Gráfico 1. Notificações de eventos adversos pós-vacinação com vacinas Covid-19 por mês, no Distrito Federal, janeiro a agosto de 2021.



Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

Dessas notificações, 2876 (70%) foram de pacientes do sexo feminino e 1233 (30%) do sexo masculino. Observa-se que 43% do casos notificados foram de pacientes de 30 a 49 anos (Gráfico 2).

Gráfico 2. Notificações de eventos adversos pós-vacinação com vacinas Covid-19, segundo faixa etária, no Distrito Federal, janeiro a agosto de 2021.



*NI – não informado

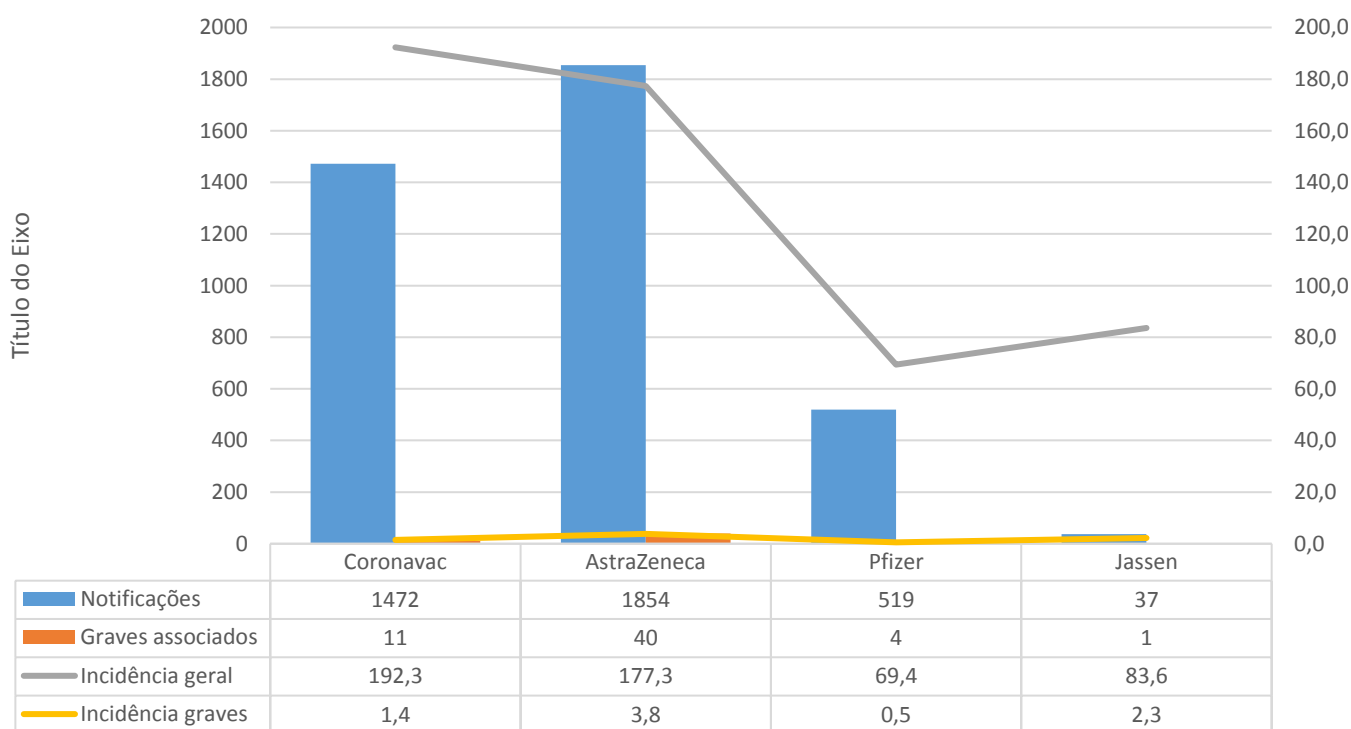
Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

De janeiro a agosto, segundo dados de vacinados do e-SUS Notifica, 2.603.093 doses de vacina foram administradas, sendo 1.865.845 como primeira dose, 639.006 como segunda e 44.242 como dose única. Foram registradas 765.412 doses de Coronavac (29,4%), 1.045.573 de AstraZeneca (40,2%), 747.866 de Pfizer (28,7%) e 44.242 de Janssen (1,7%).

Dos EAPV notificados, 1472 foram associados exclusivamente à vacina Covid-19-Coronavac-Sinovac/Butantan, 1854 exclusivamente à vacina Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca, 519 exclusivamente à vacina Covid-19 - BNT162b2 - BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer, e 37 exclusivamente à vacina Covid-19 - Ad26.COV2S - Janssen-Cilag.

A vacina que apresentou maior incidência de casos de EAPV notificados por número de doses aplicadas foi a Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca, com 177,3 notificações para cada 100.000 doses aplicadas. Após a investigação e análise dos casos, a Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca também apresentou maior incidência de casos graves de EAPV por número de doses aplicadas, com 3,8 casos graves com associação causal com a vacina para cada 100.000 doses aplicadas (Gráfico 3).

Gráfico 3. Número de notificações, notificações graves com associação causal com a vacina, incidência de EAPV (por 100.000 doses aplicadas) e incidência de EAPV graves com associação causal com a vacina (por 100.000 doses aplicadas), segundo tipo de vacina, no Distrito Federal, jan-ago 2021.



Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

Duzentos e vinte e sete foram encerrados como erro de imunização, pois o usuário foi vacinado de maneira inadvertida com duas vacinas diferentes contra a Covid-19. Em 15 casos, o intervalo entre as doses foi inferior a 14 dias, sendo então a segunda dose considerada inválida. Os demais receberam as duas vacinas com um intervalo maior do que 14 dias, nesses casos, esses indivíduos não poderão ser

considerados como devidamente imunizados, no entanto, neste momento, não se recomenda a administração de doses adicionais de vacinas Covid-19 (Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19, 10ª Edição, 14/08/2021). Seis casos apresentaram evento adverso não-grave associado, outros 2 casos foram notificados como graves, mas ainda estão sendo analisados.

Até agosto de 2021, foram notificados 31 eventos adversos em menores de 18 anos. Desses, 26 foram erros de imunização, sendo todos os erros porque, na época da vacinação desses adolescentes, a vacina ainda não estava liberada para essa faixa etária e foram vacinados com Covid-19-Coronavac-Sinovac/Butantan, Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca ou Covid-19 - Ad26.COVS2S - Janssen-Cilag, mas para nenhum deles houve intercorrências. As outras cinco notificações foram de pacientes que apresentaram eventos adversos após Pfizer, sendo que quatro foram eventos não graves e um foi evento grave temporalmente associado à vacinação (levou à hospitalização), mas foi descartada a relação causal com a vacina.

Com relação aos EAPV exclusivos à vacina Covid-19-Coronavac-Sinovac/Butantan, 1216 casos foram classificados como não-graves, 96 erros de imunização, 5 erros de imunização com evento e 11 graves.

Dos eventos relacionados à vacina Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca, 1550 foram classificados como não-graves, 72 erros de imunização, 4 erros de imunização com evento e 40 graves.

Já com relação à vacina Covid-19 - BNT162b2 - BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer, 357 foram classificados como não-graves, 77 erros de imunização, 50 erros de imunização com evento e 4 graves.

E finalmente, dos eventos após a vacina Covid-19 - Ad26.COVS2S - Janssen-Cilag, 25 casos foram classificados como não-graves, 7 erros de imunização e 1 grave.

Todos os demais casos seguem ainda em investigação para avaliação da causalidade e para classificação da gravidade.

Eventos Adversos Graves

Foi realizada uma análise específica dos eventos adversos graves notificados no sistema eSUS Notifica. Os eventos graves foram classificados por tipo de doença e a causalidade definida após investigação e encerramento do caso.

Com relação à vacina Covid-19-Coronavac-Sinovac/Butantan, foram notificados 143 eventos adversos graves temporalmente associados à vacinas (Tabela 1). Em 11 (7%) deles, foi estabelecida uma relação causal com a doença (A1, B1 ou B2). Foram notificados 6 casos de eventos neurológicos com provável associação causal com a vacina.

Tabela 1. Casos graves de EAPV com vacina Covid-19-Coronavac-Sinovac/Butantan segundo classificação de causalidade e tipo de doença, no DF, janeiro a agosto de 2021.

Doença	Classificação de causalidade					Em análise	Total Geral
	A1	B1	B2	C	D		
Aborto				1			1
Alérgica	1		1			2	4
Cardiológica				2			2
Covid				83			83
Gastrointestinal	1			1	1	1	4
Infecciosa				11			11
Metabólica				2			2
Morte súbita					2	1	3
Neoplásica				1			1
Neurológica		4	2	2	1	1	10
Renal				1			1
Respiratória				4	3		7
Tromboembólica				11			11
Outras	1						1
Causa externa				2			2
Total Geral	3	4	3	121	7	5	143

Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

Com relação aos óbitos após vacinação com Covid-19-Coronavac-Sinovac/Butantan, foram notificados 58 óbitos e, após a investigação e análise dos casos, foi identificado que 100% dos casos não estavam relacionados à vacina (Tabela 2).

Tabela 2. Óbitos após vacina Covid-19-Coronavac-Sinovac/Butantan segundo classificação de causalidade e tipo de doença, no DF, janeiro a agosto de 2021.

Doença	Classificação de causalidade		Total Geral
	C	D	
Cardiológica	1		1
Causa externa	1		1
Covid	37		37
Infecciosa	8		8
Morte súbita		3	3
Neurológica		1	1
Renal	1		1
Respiratória		3	3
Tromboembólica	3		3
Total Geral	51	7	58

Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

Com relação à vacina Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca, foram notificados 208 eventos adversos graves temporalmente associados à vacinas (Tabela 3). Em 40 (19%) deles, foi estabelecida uma relação causal com a doença (A1, B1 ou B2). Foram notificados 28 eventos graves tromboembólicos após a vacinação: três eventos relacionados à vacina, de acordo com o relatado em literatura científica, 14 casos que a relação causal com a vacina não pode ser descartada, seis casos que o evento foi associado a outras causas e dois casos que as informações foram insuficientes para o estabelecimento da causalidade. Foi notificado um caso de evento neurológico associado à vacina e 8 casos de eventos neurológicos com provável associação causal.

Tabela 3. Casos graves de EAPV com Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca segundo classificação de causalidade e tipo de doença, no DF, janeiro a agosto de 2021.

Doença	Classificação de causalidade						Total Geral
	A1	B1	B2	C	D	Em análise	
Aborto				1			1
Alérgica	5					1	6
Cardiológica		2		9	1	2	13
Covid				83			83
Externa				2			2
Hematológica		1	3			1	5
Infecciosa				15	1		16
Metabólica				1			1
Neoplásica				4			4
Neurológica	1	8		6		12	27
Renal				1			1
Respiratória	1			8	1		10
Reumatológica		1		1		1	3
Tromboembólica	3	11	3	6	2	4	28
Urológica				1			1
Gastrointestinal				3	1		4
Outras	1						1
Total Geral	11	23	6	138	6	24	208

Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

Com relação aos óbitos após vacinação com Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca, foram notificados 43 óbitos e, após a investigação e análise dos casos, foi identificado que 40 (93%) casos não estavam relacionados à vacina (Tabela 4). Os outros três casos foram de fenômenos tromboembólicos, sendo que em um pôde ser confirmada a Síndrome de Trombose com Trombocitopenia.

Tabela 4. Óbitos após Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca segundo classificação de causalidade e tipo de doença, no DF, janeiro a agosto de 2021.

Doença	Classificação de causalidade				Total	
	A1	B1	B2	C	D	Geral
Cardiológica				1	1	2
Covid				19		19
Externa				1		1
Gastrointestinal					1	1
Infecciosa				8	1	9
Neoplásica				3		3
Respiratória				1		1
Tromboembólica	1	1	1	1	3	7
Total Geral	1	1	1	34	6	43

Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

Com relação à vacina Covid-19 - BNT162b2 - BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer, foram notificados 30 eventos adversos graves temporalmente associados à vacinas (Tabela 5). Em 4 (13%) deles, foi estabelecida uma relação causal com a doença (A1, B1 ou B2). Foram notificados 3 casos de eventos neurológicos com provável associação causal com a vacina.

Tabela 5. Casos graves de EAPV com Covid-19 - BNT162b2 - BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer segundo classificação de causalidade e tipo de doença, no DF, janeiro a agosto de 2021.

Doença	Classificação de causalidade					D Em análise	Total Geral
	A1	B1	B2	C			
Alérgica	1						1
Covid				18			18
Dermatológica						1	1
Distúrbio hidroeletrolítico				1			1
Neurológica	1	1	1			1	4
Óbito fetal						1	1
Respiratória				3			3
Cardiológica						1	1
Total Geral	2	1	1	21	1	4	30

Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

Com relação aos óbitos após vacinação com Covid-19 - BNT162b2 - BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer, foram notificados sete óbitos e, após a investigação e análise dos casos, foi identificado que 6 (86%) casos não estavam relacionados à vacina (Tabela 6).

Tabela 6. Óbitos após Covid-19 - BNT162b2 - BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer segundo classificação de causalidade e tipo de doença, no DF, janeiro a agosto de 2021.

Doença	Classificação de causalidade			Total Geral
	B2	C	D	
Covid		3		3
Neurológica	1			1
Óbito fetal		1	1	2
Respiratória		1		1
Total Geral	1	5	1	7

Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

Com relação à vacina Covid-19 - Ad26.COV2S - Janssen-Cilag, foram notificados 5 eventos adversos graves temporalmente associados à vacinas (Tabela 7). Em 1 (20%) deles, foi estabelecida uma relação causal com a doença. Não há notificações de óbitos após Jassen.

Tabela 7. Casos graves de EAPV com Covid-19 - Ad26.COV2S - Janssen-Cilag segundo classificação de causalidade e tipo de doença, no DF, janeiro a agosto de 2021.

Doença	Classificação de causalidade		Total Geral
	A	C	
Alérgica	1		1
Covid		3	3
Gastrointestinal		1	1
Total Geral	1	4	5

Fonte: eSUS Notifica. Dados disponíveis em 02/09/21.

Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS)

Nas notificações de eventos adversos pós-vacinação com Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca no DF, foram notificados cinco casos suspeitos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS). Trata-se de uma síndrome rara de trombose, frequentemente trombose do seio venoso cerebral e trombocitopenia, e é destacada por afetar pacientes de todas as idades e ambos os sexos, sendo que atualmente não há um sinal claro de fatores de risco. A explicação plausível para a combinação de formação de coágulos sanguíneos e trombocitopenia seria o desencadeamento de uma resposta imunológica contra o fator plaquetário 4, que levaria a um grande aumento na ativação e no consumo plaquetários, de forma semelhante à uma condição observada eventualmente em pacientes tratados com heparina (trombocitopenia induzida por heparina - HIT). Em relação às vacinas Covid-19, utiliza-se o termo Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS) para a avaliação desses eventos.

O perfil dos casos de TTS no DF é de pacientes com mediana de idade de 45 anos, sendo 80% do sexo feminino, 100% dos casos o evento ocorreu após a primeira dose da vacina, com uma mediana de

tempo de 10 dias após a vacinação. Em 100% dos casos houve acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e a mediana das plaquetas chegaram a 28.000. Apenas dois casos testaram o anti PF4 e o resultado foi positivo. Três pacientes realizaram d-dímero, com mediana de 14,21 ng/ml. Três dos cinco pacientes tinham histórico de hipertensão arterial sistêmica. Dos cinco pacientes, três evoluíram para óbito. Em três (60%) casos foi possível confirmar a relação causal com a vacina (classificação A1). Em dois casos, as informações disponíveis não possibilitaram confirmar a relação com alto nível de certeza, porém apresentavam fortes indícios.

A taxa de casos suspeitos de TTS no DF, até o momento, é de 4,78 casos notificados a cada um milhão de vacinas Covid-19-Covishield-Oxford/AstraZeneca aplicadas. Em países europeus a incidência é de aproximadamente 1 a 8 casos por milhão de indivíduos vacinados.



Subsecretário de Vigilância à Saúde

Divino Valero Martins

Diretor de Vigilância Epidemiológica - Substituto

Fabiano dos Anjos Pereira Martins

**Gerência de Vigilância das Doenças Imunopreveníveis e de Transmissão
Hídrica e Alimentar**

Renata Brandão

Elaboração

Anna Paula Bise Viegas - Área técnica de imunização/GEVITHA/DIVEP
Gisele de Souza Pereira Gondim - Área técnica de imunização/GEVITHA/DIVEP

Colaboração e revisão

Renata Brandão - GEVITHA

Dúvidas e Sugestões

SEPS 712/912 Bloco D Asa Sul

CEP: 70390-125

Brasília-DF

E-mail: imunizadf@gmail.com