

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO

MONITORAMENTO DOS EVENTOS
ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO
(EAPV) CONTRA A COVID-19
EM SANTA CATARINA

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO N°02/2021
DADOS DE JANEIRO A NOVEMBRO DE 2021
ATUALIZADO EM 30/12/2021



INTRODUÇÃO

A prevenção de doenças infecciosas mediante o processo de vacinação (imunização) é uma das medidas mais seguras e custo-efetivas para os sistemas de saúde. A partir da imunização, foi possível evitar milhões de óbitos e incapacidades ao longo da história, seja controlando várias doenças como sarampo, rubéola e poliomielite ou, até mesmo, erradicando, como a varíola.

As vacinas estão entre os medicamentos mais seguros para o uso humano. No entanto, como qualquer outro medicamento, não estão isentas de riscos, podendo causar eventos adversos, sendo a maioria deles sem gravidade. Para garantir sua segurança e eficácia, todas as vacinas passam por testes rigorosos antes de serem introduzidas no programa de vacinação de um país. A avaliação de uma vacina passa por diferentes fases (pré-clínica e clínica) até que receba aprovação regulatória. O objetivo de todo esse processo é garantir que seja oferecida uma vacina segura e eficaz, além de responder a outras perguntas, como a dosagem, o número e o intervalo entre as doses.

FASE PRÉ-CLÍNICA:

A primeira etapa corresponde à pesquisa básica e é quando novas propostas de vacinas são identificadas. Na segunda etapa, há a realização dos testes pré-clínicos (*in vitro* e/ou *in vivo*), que têm por objetivo demonstrar a segurança e o potencial imunogênico da vacina. A partir do ensaio pré-clínico, em que a segurança e o potencial para a prevenção da doença são testados em animais, a vacina que se mostra segura e capaz de desencadear uma resposta imune, passa a ser testada em ensaios clínicos com humanos, compostos por três fases:

FASE I

A vacina é aplicada num pequeno grupo de voluntários, para avaliar a sua segurança e confirmar se ela gera uma resposta do sistema imune, além de determinar a dosagem a ser utilizada. Geralmente, nesta fase, as vacinas são testadas em voluntários jovens e adultos saudáveis.

FASE II

Nesta fase, a vacina é administrada em centenas de voluntários, para continuar a avaliação de sua segurança e capacidade de gerar uma resposta do sistema imune. Os participantes têm as mesmas características (idade, sexo) que as pessoas a quem a vacina se destina. Normalmente, são feitos vários ensaios para avaliar diversos grupos etários e diferentes formulações do imunizante. Um grupo que não tenha recebido a vacina é incluído nesta fase como grupo de comparação, para determinar se as alterações no grupo vacinado são atribuíveis à vacina ou ocorreram por acaso.

FASE III

Nesta etapa, a vacina é administrada em milhares de voluntários – e comparada com um grupo semelhante de pessoas que não receberam a vacina, mas sim um produto denominado placebo – para determinar se a vacina é eficaz em conferir proteção contra a doença que se destina a combater e, assim estudar a sua segurança num grupo maior de pessoas. Na maior parte das vezes, os ensaios da fase três realizam-se em vários países e diferentes locais dentro de um mesmo território, para garantir que os dados do desempenho da vacina se aplicam a populações diferentes.

Quando os resultados de todos esses ensaios ficam disponíveis, é necessário seguir uma série de passos, incluindo análises de eficácia e segurança para aprovação das entidades reguladoras e de saúde pública. Os responsáveis em cada país estudam atentamente os dados dos ensaios e decidem se devem autorizar o uso da vacina. Uma vacina tem de comprovar que é segura e eficaz numa vasta população antes de ser aprovada e introduzida num programa nacional de vacinação. O nível de segurança e eficácia da vacina é extremamente elevado, reconhecendo que elas são administradas em pessoas completamente saudáveis e sem qualquer doença específica.

FASE IV

Depois de aprovada, a vacina é submetida a um monitoramento rigoroso e contínuo. Os países utilizam sistemas de vigilância para monitorar eventos adversos. Além disso, muitas vacinas são submetidas a esta fase para avaliar a efetividade e monitorar eventos adversos que possam ocorrer com frequência extremamente rara, por exemplo, um a cada 2-3 milhões de doses.

O monitoramento continua de forma permanente mesmo após a aprovação e introdução da vacina. Existem sistemas para monitorar a segurança e a eficácia de todas as vacinas. Isso permite aos pesquisadores acompanharem o impacto da vacina e a sua segurança, mesmo quando é usada num grande número de pessoas, durante um longo período de tempo. Esses dados são utilizados para ajustar as políticas sobre o uso das vacinas, a fim de otimizar o seu impacto, permitindo também que a vacina seja acompanhada com segurança durante o seu uso.

Todas as vacinas que estão sendo utilizadas na Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19 no Brasil cumpriram todas as fases de estudos pré-clínicos e clínicos, possuem autorização de uso pelo órgão regulador nacional, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e passaram por um rígido controle de qualidade pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz. A vacinação no Brasil foi iniciada na segunda quinzena de janeiro, sendo até o momento utilizadas quatro vacinas de laboratórios produtores distintos: AstraZeneca, Sinovac/Butantan, Pfizer/Wyeth e Janssen **(Quadro 1)**.

QUADRO 1. Vacinas utilizadas na Campanha de Vacinação contra a COVID-19 no Brasil, aprovadas para uso pela Anvisa.

CoronaVac	Laboratório:	SinoVac/Butantan
	Tipo de vacina:	Vírus inativado
	Nº de Doses:	2 doses
	Registro na Anvisa	Aprovado em 17/01/2021 - Uso emergencial
Covishield	Laboratório:	Astrazeneca/Oxford/Fiocruz
	Tipo de vacina:	Vetor viral não replicante (adenovírus símio)
	Nº de Doses:	2 doses
	Registro na Anvisa	Aprovado em 17/01/2021 - Uso emergencial Aprovado em 12/03/2021 - Registro definitivo
Janssen	Laboratório:	Farmacêutica Janssen
	Tipo de vacina:	Vetor viral não replicante (adenovírus)
	Nº de Doses:	Dose única
	Registro na Anvisa	Aprovado em 31/03/2021 - Uso emergencial
Pfizer	Laboratório:	BioNTech/Pfizer
	Tipo de vacina:	RNA encapsulado
	Nº de Doses:	2 doses
	Registro na Anvisa	Aprovado em 23/02/2021 - Registro definitivo

O monitoramento da segurança e eficácia de todas as vacinas, incluindo as vacinas contra a COVID-19, continuam de forma permanente mesmo após a aprovação pela Anvisa e introdução no Programa Nacional de Imunização. As vacinas contra a COVID-19, assim como as demais, podem apresentar alguns Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV).

É considerado EAPV 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).

Esses eventos podem ser sistêmicos ou locais e são classificados conforme a intensidade, como: graves e não graves, podendo estar relacionados à composição da vacina, à técnica utilizada durante a administração, aos indivíduos vacinados, sendo a predisposição genética individual um importante fator no desenvolvimento de algumas desordens após a vacinação, ou a coincidência com outros agravos.

Os casos de EAPV não graves ocorrem de forma ordinária e ocasionam majoritariamente manifestações clínicas leves e moderadas no local ou próximo ao local de administração da vacina. Já os eventos adversos tidos como graves são os que requerem hospitalização por ao menos 24 horas, ou ampliação de hospitalização já existente, gera disfunção importante ou incapacidade incessante (sequela), tem potencial para originar anomalia congênita e, quando apresentam risco de morte, exigem intervenção clínica imediata com a finalidade de evitar o quadro de óbito.

O Brasil possui um Sistema de Vigilância de EAPV implementado em todos os municípios, o que permite acompanhar o impacto da vacina e a sua segurança, mesmo quando utilizada em um grande número de pessoas, durante um longo período de tempo. Os dados de EAPVs notificados são usados para ajustar as políticas públicas sobre o uso das vacinas, a fim de otimizar o seu impacto, permitindo também o acompanhamento com segurança durante o seu uso.

O objetivo deste boletim é traçar um perfil epidemiológico dos EAPVs ocorridos com as vacinas contra a COVID-19 utilizadas na Campanha Nacional de Vacinação, no período de 18 de janeiro a 30 de novembro de 2021, no estado de Santa Catarina.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo no qual foram incluídos todos os casos de EAPVs notificados no estado de Santa Catarina, no sistema de informação e-SUS Notifica, durante o período de 18/01/2021 a 30/11/2021, relacionados às vacinas contra a COVID-19. Foram avaliados dados por laboratórios, tipo de dose, tipo de evento, idade, sexo, evolução do caso e causalidade. Foram utilizadas as seguintes definições:

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

A classificação de causalidade é realizada pelo método preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), descrita com mais detalhes no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação – 4ª edição (2020).

De maneira geral, os eventos podem ser classificados nas seguintes categorias:

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 à 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 de dados foi realizada por meio de estatística descritiva, com medidas de frequência relativa e absoluta. Para o processamento dos dados foi utilizado o programa Microsoft Excel.

RESULTADOS

Para realizar a análise dos EAPVs é necessário compreender o número de doses das vacinas contra a COVID-19 aplicadas no período. Dessa forma, no período de 18 de janeiro a 30 de novembro de 2021, foram aplicadas em Santa Catarina 11.335.351 doses de todas as vacinas contra a COVID-19, sendo 5.759.144 primeiras doses (D1), 5.030.050 segundas doses (D2) e doses únicas (DU) e 546.157 doses adicionais (DA) e doses de reforço (DR). Os dados por fabricante e tipo de dose podem ser visualizados na **Tabela 1**.

TABELA 1. Total de vacinas contra a COVID-19 aplicadas, por laboratório e dose, no período de 18/01 a 30/11/2021, em Santa Catarina.

VACINA	D1	D2/DU	DR/DA	TOTAL
AstraZeneca	2.233.130	2.062.988	1.140	4.297.258
Sinovac/Butantan	1.455.070	1.274.571	552	2.730.193
Pfizer	2.070.944	1.431.749	543.875	4.046.568
Janssen	-	260.742	590	261.332
TOTAL	5.759.144	5.030.050	546.157	11.335.351

Fonte: Vacinômetro SES/SC, em 07/12/2021.

*Dados sujeitos a revisão.

No mesmo período foram notificados 10.899 casos de Eventos Adversos Pós-Vacinais (EAPV) temporalmente associados à vacina COVID-19, o que corresponde a 0,1% do total de doses administradas. Além dos registros de EAPV, foram notificados 1.191 casos referentes a erros de imunização, sendo que os mais comuns foram a administração da vacina incorreta, administração de vacina para idade inadequada, dose inadequada de vacina administrada, exposição inadvertida à vacina, formulação inadequada de vacina administrada, intercambialidade, intervalo de administração de dose muito curto e extravasamento durante a administração.

Segundo a classificação por gravidade, dos 10.899 EAPVs que foram registrados, 10.176 (93,4%) foram classificados como Eventos Adversos Não Graves (EANG) e 723 (6,6%) foram classificados como Eventos Adversos Graves (EAG). Entre os EAG, 311 foram óbitos temporalmente associados à vacinação **(Tabela 2)**.

Na análise realizada pelo fabricante da vacina, foram notificados 6.443 EAPVs (59,1% do total) relacionados à vacina do laboratório AstraZeneca, com uma incidência de 149,93 casos por 100 mil doses aplicadas, seguido pela vacina do laboratório Sinovac/Butantan com 2.557 notificações (23,5%) e incidência de 93,66 casos por 100 mil doses aplicadas. Também foram registradas 1.645 notificações relacionadas à vacina Pfizer (15,1%) e incidência de 40,65 casos por 100 mil doses aplicadas e 254 relacionadas à Janssen (2,3%) e incidência de 97,19 casos por 100 mil doses aplicadas **(Tabela 2)**. É importante salientar que a vacina da AstraZeneca foi a mais aplicada no estado de Santa Catarina no período analisado.

TABELA 2. Total de EAPVs notificados e incidência acumulada por 100 mil doses aplicadas, segundo fabricante e gravidade, no período de 18/01 a 30/11/2021, em Santa Catarina.

EAPV	AstraZeneca		Sinovac/Butantan		Pfizer		Janssen		Total	
	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.	N	Inc.
Não Grave	6.096	141,86	2.269	83,11	1569	38,77	242	92,60	10.176	89,77
Grave	347	8,07	288	10,55	76	1,88	12	4,59	723	6,38
Óbito**	98	2,28	196	7,18	16	0,40	1	0,38	311	2,74
Total	6.443	149,93	2.557	93,66	1.645	40,65	254	97,19	10.899	96,15

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/notificacoes> em 09/12/2021.

*Dados sujeitos a revisão.

**Óbito: Todos os casos registrados como óbitos são EAPVs graves.

Do total de EAPVs notificados, 7.548 (69,3%) casos correspondem ao sexo feminino e, 3.351 (30,7%) ao sexo masculino. A faixa etária com o maior número de notificações é de 18 a 35 anos de idade, com 3.813 casos (35%). Ainda, na análise por faixa etária, observou-se 36 notificações com idade ignorada, que podem estar relacionadas a erros de digitação **(Tabela 3)**.

TABELA 3. Distribuição dos eventos adversos pós-vacinação notificados no sistema e-SUS notifica, segundo idade e sexo, de 18/01 a 30/11/2021, em Santa Catarina.

	Variáveis	N	%
Faixa Etária (anos)	Idade ignorada	36	0,3
	12 a 17	148	1,4
	18 a 35	3813	35,0
	36 a 49	3123	28,7
	50 a 64	2359	21,6
	65 e +	1420	13,0
	Total	10899	100
Sexo	Fem	7548	69,3
	Masc	3351	30,7
	Total	10899	100

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/notificacoes> em 09/12/2021

*Dados sujeitos a revisão.

Cada notificação de EAPV pode conter o registro de mais de um sintoma que ocorreu após a aplicação da vacina, dentro de um período de até 30 dias após o recebimento do imunizante. Assim, dentre os 10.899 casos de EAPVs notificados, foram relatadas 21.622 reações (sinais e sintomas). Destes, conforme a descrição das bulas dos fabricantes, 16.082 foram classificadas como reações sistêmicas, subdivididas entre comuns (14.446) e incomuns (2.092) e 1.243 como reações locais, também subdivididas entre comuns (1.067) e incomuns (176). Entre as reações sistêmicas mais comuns aparecem a mialgia (21,67%) e febre (18,64%), enquanto para as reações locais foram relatados dor no local da aplicação (42,40%), rubor (13,44%) e eritema (11,26%) no local da aplicação.

EVENTOS ADVERSOS NÃO GRAVES (EANG)

Do total de notificações, os Eventos Adversos Não Graves (EANG) representaram 93,4% dos registros (10.176 notificações). Na **Tabela 4** é possível visualizar a distribuição dos EANGs notificados no sistema e-SUS Notifica, segundo idade e sexo. As notificações ocorrem principalmente na faixa etária dos 18 a 35 anos (36,6%) e no sexo feminino (72,9%).

TABELA 4. Distribuição dos eventos adversos Não Graves pós-vacinação notificados no sistema e-SUS notifica, segundo idade e sexo, de 18/01 a 30/11/2021 em Santa Catarina.

	Variáveis	N	%
Faixa Etária (anos)	Idade ignorada	33	0,3
	12 a 17	138	1,4
	18 a 35	3720	36,6
	36 a 49	2999	29,5
	50 a 64	2165	21,3
	65 e +	1121	11,0
	Total	10176	100
Sexo	Fem	7164	72,9
	Masc	3012	30,7
	Total	10176	100

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/notificacoes> em 09/12/2021.

*Dados sujeitos a revisão.

Os EANG ocorrem de forma ordinária e as manifestações clínicas são majoritariamente leves e moderadas. Considerando que cada notificação pode conter o registro de mais de um sintoma que ocorreu após a aplicação da vacina, dentro de um período de até 30 dias após o recebimento do imunizante, foram relatadas 20.223 reações, sendo que os sinais e sintomas mais relatados entre os EANG foram: mialgia (18,7%), febre (15,9%), tosse (10%), náusea (4,8%), diarreia (4,6%) e reação no local da aplicação (4%).

EVENTOS ADVERSOS GRAVES

Do total de notificações, os Eventos Adversos Graves (EAG) representaram 6,6% dos registros (723 notificações). Na **Tabela 5** é possível visualizar a distribuição dos EAG notificados no sistema e-SUS Notifica, segundo idade e sexo. Diferente do que ocorre com o EANG, as notificações de EAG ocorrem principalmente na faixa etária de pessoas com mais de 65 anos de idade (41,4%) e em pessoas do sexo feminino (53,1%).

TABELA 5. Distribuição dos Eventos Adversos Graves temporalmente associados à vacinação contra COVID-19 notificados no sistema e-SUS notifica, segundo idade e sexo, de 18/01 a 30/11/2021 em Santa Catarina.

	Variáveis	N	%
Faixa Etária (anos)	< 12	3	0,4
	12 a 17	10	1,4
	18 a 35	93	12,9
	36 a 49	124	17,2
	50 a 64	194	26,8
	65 e +	299	41,4
	Total	723	100
Sexo	Fem	384	53,1
	Masc	339	46,9
	Total	723	100

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/notificacoes> em 09/12/2021.

*Dados sujeitos a revisão.

Considerando que cada notificação pode conter o registro de mais de um sintoma que ocorreu após a aplicação da vacina, dentro de um período de até 30 dias após o recebimento do imunizante, foram relatadas 1.399 reações, sendo que os sinais e sintomas mais relatados entre os EAG foram: dispneia (9,3%), tosse (5,4%), febre (4,9%) e síndrome do desconforto respiratório agudo - SARA (3,4%).

Dos 723 EAG notificados, 556 (76,9%) tiveram a investigação concluída, de forma a permitir a avaliação e o encerramento do caso frente aos desfechos e 167 (23,1%) estão em investigação.

Dos EAG com investigação concluída, 198 (27,4%) apresentaram relação temporal, sem evidências na literatura para estabelecer uma relação causal; outros 209 (28,9%) tiveram como causa outras patologias, principalmente ocasionadas por complicações da infecção pela COVID-19; 65 (9%) foram inclassificáveis, ou seja, não apresentavam informações que possibilitasse estabelecer causalidade; e para 32 (4,4%), os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade. Dentre o número total de EAG analisados, 51 (7,1%) foram considerados como tendo relação causal com as vacinas COVID-19, por apresentarem reações inerentes ao produto, conforme literatura **(Tabela 6)**.

TABELA 6. Distribuição dos Eventos Adversos Graves quanto à causalidade relacionados à vacinação contra COVID-19 notificados no sistema e-SUS notifica, segundo causalidade, de 18/01 a 30/11/2021 em Santa Catarina.

Causalidade	N	%
A1 - Reações inerentes ao produto, conforme literatura	51	7,1%
A4 - Reações de ansiedade relacionadas à imunização e/ou estresse desencadeado em resposta à vacinação (EDRV)	1	0,1%
B1 - Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para estabelecer uma relação causal	198	27,4%
B2 - Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	32	4,4%
C - Inconsistente ou coincidente	209	28,9%
D - Inclassificável	65	9%
Em Investigação	167	23,1%
Total	723	100,0

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/notificacoes> em 09/12/2021.

*Dados sujeitos a revisão.

ÓBITOS

Dos 723 Eventos Adversos Graves (EAG) notificados foram identificados 311 óbitos que ocorreram no período de até 30 dias após o recebimento da vacina. Estes óbitos foram considerados, para fins de investigação epidemiológica, como suspeitos de EAPV, por terem ocorrido num período de até 30 dias após a aplicação da vacina. Considerando que a notificação de quaisquer EAPV deva ocorrer num prazo de até 30 dias após o recebimento da vacina, é necessário avaliar com cautela essa informação, pois os óbitos podem estar associados a outras causas e não necessariamente à vacina. Portanto, essas notificações demandam investigação para a conclusão dos casos. Em muitas situações, os casos são notificados de forma incompleta, sendo necessária a solicitação de informações adicionais pelas unidades de saúde e equipes municipais para conclusão da investigação.

Em relação à idade dos óbitos suspeitos, a faixa etária de 65 anos de idade ou mais representou 71,7% dos registros, sendo que 1 notificação (0,3%) foi identificado erro de registro que impossibilitou a avaliação por faixa etária (idade ignorada) e 51,1% dos óbitos notificados eram do sexo masculino **(Tabela 7)**. Importante destacar que a vacina do laboratório Sinovac/Butantan foi amplamente utilizada em grupos acima de 60 anos nos primeiros meses de vacinação, grupo mais vulnerável e que apresenta uma série de comorbidades, além de apresentar alta taxa de mortalidade por COVID-19 em geral.

TABELA 7. Distribuição dos óbitos temporalmente associados à vacinação contra COVID-19 notificados no sistema e-SUS notifica, segundo idade e sexo, de 18/01 a 30/11/2021 em Santa Catarina.

	Variáveis	N	%
Faixa Etária (anos)	Ignorado	1	0,3
	12 a 17	1	0,3
	18 a 35	14	4,5
	36 a 49	17	5,5
	50 a 64	55	17,7
	65 e +	223	71,7
	Total	311	100
Sexo	Fem	152	48,9
	Masc	159	51,1
	Total	311	100

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/notificacoes> em 09/12/2021.

*Dados sujeitos a revisão.

Dos 311 óbitos suspeitos de EAPV, 259 (83,3%) tiveram a investigação concluída, de forma a permitir a avaliação e o encerramento do caso frente aos desfechos e 52 (16,7%) estão em investigação **(Tabela 8)**.

Dos 259 óbitos com investigação concluída, 02 (0,7%) tiveram relação causal com as vacinas Covid-19, por apresentarem reações inerentes ao produto, conforme literatura. Os demais 257 (99,3%) não tiveram relação causal com as vacinas Covid-19, sendo que 101 (32,50%) apresentaram relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para estabelecer uma relação causal; 108 óbitos (34,7%) tiveram como causa outras patologias, principalmente ocasionados por complicações da infecção pela COVID-19; 43 óbitos (13,8%) foram inclassificáveis, ou seja, não apresentavam informações que possibilitasse estabelecer causalidade; e para 5 (1,6%) os dados da investigação foram conflitantes em relação à causalidade **(Tabela 8)**.

TABELA 8. Distribuição dos óbitos quanto à causalidade relacionados à vacinação contra COVID-19 notificados no sistema e-SUS notifica, segundo causalidade, de 18/01 a 30/11/2021 em Santa Catarina.

Causalidade	N	%
A1 - Reações inerentes ao produto, conforme literatura	2	0,7
B1 - Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para estabelecer uma relação causal	101	32,5
B2 - Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	5	1,6
C - Inconsistente ou coincidente	108	34,7
D - Inclassificável	43	13,8
Em Investigação	52	16,7
Total	311	100,0

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/notificacoes> em 09/12/2021.

*Dados sujeitos a revisão.

Os dois óbitos que tiveram relação causal com a vacina COVID-19 foram notificados e investigados pelas equipes de imunização estadual, regional e municipal, contando também com o apoio da equipe técnica de avaliação de eventos adversos do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde. Trata-se de um homem de 28 anos, residente em Blumenau, que iniciou sintomas (calafrios, sensação febril e cefaleia) no dia 23 de agosto, evoluindo a óbito em 26 de agosto, sendo este desfecho desencadeado por um quadro de trombose de sistema nervoso central com plaquetopenia associada. O segundo caso foi de uma mulher de 27 anos, residente em Timbó, que iniciou sintomas (febre, dor abdominal e dor nas costas) em 10 de setembro e que evoluiu a óbito em 23 de setembro, devido a um quadro de trombose de veias porta e esplênica, associada com plaquetopenia. Ambos os óbitos foram temporalmente associados à vacina do laboratório AstraZeneca, sendo esses dois casos confirmados tendo seus desfechos com relação a Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT/TTS).

A STT é definida pela presença de trombose/tromboembolismo, geralmente em locais incomuns, como o seio venoso cerebral ou as veias esplêncnicas com trombocitopenia acentuada após a vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante contra COVID-19. Também foram relatados casos de trombose/tromboembolismo em localização comum (ou seja, trombose venosa profunda pulmonar, artérias coronárias, artérias cerebrais) após vacinação com uma vacina de vetor de adenovírus não replicante contra COVID-19. No Brasil, as vacinas dos laboratórios AstraZeneca e Janssen são as únicas vacinas de vetores de adenovírus que têm sido utilizadas pelo Programa Nacional de Imunizações.

Trata-se de uma síndrome rara de trombose com plaquetopenia, que pode ocorrer numa incidência aproximada de 1 caso a cada 100 mil doses aplicadas, ou seja, 0,001% dos indivíduos vacinados, podendo afetar pessoas de todas as idades e ambos os sexos, não havendo 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).

A STT deve ser suspeitada em pacientes que apresentarem cefaleia intensa e incomum podendo estar associada com náuseas e vômitos, alterações visuais, dor abdominal persistente, sangue nas fezes, início súbito de dificuldade respiratória, dor no peito ou nos membros e edema em membros inferiores, especialmente em pessoas com menos de 60 anos, nas quatro semanas após a vacinação. Os pacientes com sintomas clínicos sugestivos devem ser imediatamente submetidos a investigações para descartar eventos trombóticos e a presença de trombocitopenia, pois a identificação em tempo hábil é essencial para o manejo adequado e precoce dos indivíduos acometidos, evitando complicações e auxiliando na rápida recuperação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme fluxo estabelecido pelo PNI, diante da suspeita de ocorrência de um EAPV, em especial os casos considerados graves, raros e/ou inusitados, bem como do registro de erros de imunização e dos casos de óbitos temporalmente associados às vacinas, estes devem ser imediatamente comunicados pelas vigilâncias locais às instâncias superiores, para que possam ser investigados e, posteriormente analisados, a fim de obter respostas se a sua causalidade pode ser associada ou não com a vacina.

A maioria dos casos de EAPV notificados em Santa Catarina que foram investigados e avaliados, foram classificados como Eventos Adversos Não Graves (EANG), os quais tiveram em seu desfecho boa evolução e com melhora dos sintomas. Os Eventos Adversos Graves (EAG) e os óbitos temporalmente associados à vacinação que foram investigados, em sua grande maioria, não estavam relacionados com as vacinas contra a COVID-19, mas, sendo decorrentes de condições preexistentes, causadas por outros fatores, incluindo a própria infecção por COVID-19.

Os dois EAPVs graves que evoluíram para óbito e que tiveram relação causal com a vacina COVID-19 representam uma taxa de incidência de 0,05 casos por 100 mil doses aplicadas. Estes EAPVs são descritos na literatura médica como eventos raros e associados a vacinas de plataforma de vetor viral, das quais as vacinas dos laboratórios AstraZeneca e Janssen são as únicas distribuídas no Brasil pelo PNI/MS.

Os EAPVs relacionados à trombose com plaquetopenia são raros e foram descritos inicialmente em países europeus, podendo ocorrer dentro de um período de 28 dias após a vacinação (mais comumente entre 4 e 20 dias). Com base nos dados mais recentes disponíveis, o risco de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT/ TTS) com vacinas AstraZeneca é muito baixo. Dados do Reino Unido sugerem que o risco é de aproximadamente quatro casos por milhão de adultos (1 caso por 250 000) que recebem a vacina, enquanto que a taxa é de aproximadamente 1 por 100.000 na União Europeia (UE), mas que pode haver uma variação geográfica no risco desses raros eventos adversos.

Até o momento, não foram confirmados casos de EAPVs graves relacionados à miocardite/pericardite no contexto da vacinação contra a COVID-19 em Santa Catarina. Apenas um caso suspeito foi notificado, sendo descartado após investigação por tratar-se de um evento coincidente com patologia cardíaca anterior à vacina.

Os EAPVs de miocardite e pericardite descritos na literatura são raros. O último levantamento realizado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), de 11 de junho de 2021, identificou 1.226 casos de miocardite e pericardite após a vacinação, com início dos sintomas após 3 dias da vacina, 76% após a segunda dose da vacina e a maioria em homens jovens (mediana de 26 anos de idade) e com resolução completa do quadro. Na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) identificou 283 casos até 31 de maio de 2021, com uma taxa de incidência de 1,4/milhão de doses (197 milhões de doses de vacina RNAm COVID-19) e ocorrendo com padrão semelhante nos primeiros 14 dias após a vacina e nos homens jovens. Vale ressaltar que a taxa de incidência geral estimada antes da pandemia de COVID-19 na União Europeia era de 1 a 10 a cada 100.000 pessoas por ano.

O Programa Nacional de Imunizações (PNI/MS) orienta que os profissionais de saúde fiquem atentos aos sintomas de dor no peito, falta de ar, palpitações e febre, assim como alterações específicas nos exames de eletrocardiograma, marcadores de necrose miocárdica e ecocardiograma. É importante evidenciar que o risco/benefício da vacina é altamente favorável, uma vez que o risco da doença COVID-19 na ausência da vacinação e o desenvolvimento de formas graves é maior do que a baixa probabilidade da ocorrência de um EAPV. Além disso, os episódios de miocardite/pericardite, com provável associação à vacina, ocorreram de forma leve e com boa evolução clínica.

Os dados apresentados neste boletim são preliminares e sujeitos a alterações. A Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina segue acompanhando os EAPVs das vacinas administradas em seu território, em especial os EAG. Até o momento, os dados indicam que as vacinas aplicadas apresentam um perfil favorável de risco-benefício, tendo reduzido as internações pelas formas graves da doença e consequentemente óbitos. Estima-se que pelo menos 251 mil hospitalizações e 119 mil óbitos foram evitados desde o início da Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19 em todo o Brasil.

AÇÕES DA DIVE/SC

- Publicação em janeiro/2021 do Informe Técnico Estadual sobre a Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19, com orientações específicas sobre a farmacovigilância;
- Acompanhamento pela equipe do Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) das notificações realizadas e orientações técnicas aos profissionais de saúde sobre os casos notificados;
- Monitoramento diário sobre as notificações de EAPV realizadas, solicitando informações complementares para a investigação e encerramento dos casos;
- Publicação da Nota Informativa N° 0017/2021 GEDIM/DIVE/SUV/SES sobre o Encerramento de casos de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV) pela vacina contra a COVID-19 no Estado de Santa Catarina;
- Organização da Sessão sobre "Síndrome de Trombose com Trombocitopenia: como diagnosticar e tratar" em parceria com a equipe da Fiocruz;
- Realização de webconferência com as equipes regionais para discussão da notificação e investigação dos EAPVs.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 (Covid19). Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/21/estrategia_vacinacao_covid19.pdf
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós- Vacinação. 4ª Edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica - nº 933-2021 - CGPNI-DEIDT-SVS-MS. Atualização das orientações para a investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia no contexto da vacinação contra a covid-19 no Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contr-a-covid-19/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-933-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf/view>
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica - nº 1057/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS - Dispõe sobre orientações para identificação, investigação e manejo do evento adverso pós vacinação de miocardite/pericardite no contexto da vacinação contra a COVID-19 no Brasil.. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-1057-2021-cgpni-deidt-svs-ms.pdf/view>
5. Pan American Health Organization. Pharmacovigilance for COVID-19 vaccines. Disponível em: <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/>
6. SANTA CATARINA. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Covid-19 (Coronavírus). Disponível em: <http://www.dive.sc.gov.br/index.php/d-a/item/covid19>
7. Organização Mundial da Saúde. Declaração provisória do subcomitê COVID-19 do Comitê Consultivo Global da OMS sobre segurança vacinal sobre a vacina AstraZeneca COVID-19. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/07-04-2021-interim-statement-of-the-covid-19-subcommittee-of-the-whoglobal-advisory-committee-on-vaccine-safety>

GOVERNO DO ESTADO DE SANTA CATARINA
Secretaria de Estado da Saúde - SES
Superintendência de Vigilância em Saúde - SUV
Diretoria de Vigilância Epidemiológica - DIVE
Gerência de Doenças Infecciosas Agudas e Imunização - GEDIM
Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais - CRIE

