

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Enfermagem
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
NUPESV - Núcleo de Estudos e Pesquisa em Vacinação

ROBERTA BARROS DA SILVA

**EPIDEMIOLOGIA DOS EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS
ÀS VACINAS COVID-19 DURANTE O PRIMEIRO ANO DA
VACINAÇÃO EM MINAS GERAIS, BRASIL**

BELO HORIZONTE
2023

ROBERTA BARROS DA SILVA

**EPIDEMIOLOGIA DOS EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS
ÀS VACINAS COVID-19 DURANTE O PRIMEIRO ANO DA
VACINAÇÃO EM MINAS GERAIS, BRASIL**

Dissertação de Mestrado em Enfermagem
apresentado ao Curso de Mestrado em Saúde e
em Enfermagem da Escola de Enfermagem da
Universidade Federal de Minas Gerais, como
requisito parcial à obtenção do Título de
Mestre em Saúde e em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde e Enfermagem
Linha de pesquisa: Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Fernanda Penido
Matozinhos

BELO HORIZONTE
2023

FICHA CATALOGRÁFICA

SI586e Silva, Roberta Barros da.
Epidemiologia dos eventos supostamente atribuíveis às vacinas COVID-19 durante o primeiro ano da vacinação em Minas Gerais, Brasil [recursos eletrônicos]. / Roberta Barros da Silva. -- Belo Horizonte: 2023. 87.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Fernanda Penido Matozinhos.
Área de concentração: Saúde e Enfermagem.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Vacinação. 2. Vacinas. 3. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. 4. COVID-19. 5. Epidemiologia. 6. Dissertação Acadêmica. I. Matozinhos, Fernanda Penido. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: WC 506

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

ATA DE DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

ATA DE NÚMERO 726 (SETECENTOS E VINTE E SEIS) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELA CANDIDATA ROBERTA BARROS DA SILVA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRA EM ENFERMAGEM.

Aos 14 (quatorze) dias do mês de julho de dois mil vinte e três, às 14:00 horas, realizou-se a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação "EPIDEMIOLOGIA DOS EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS ÀS VACINAS COVID-19 DURANTE O PRIMEIRO ANO DA VACINAÇÃO EM MINAS GERAIS, BRASIL", da aluna *Roberta Barros da Silva*, candidata ao título de "Mestra em Enfermagem", linha de pesquisa "Saúde Coletiva". A Comissão Examinadora foi constituída pelas seguintes professoras doutoras: Fernanda Penido Matozinhos (orientadora), Sheila Aparecida Ferreira Lachtim e Lilian Martins Oliveira Diniz, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

(x) APROVADA;

() REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, *Andréia Nogueira Delfino*, Secretária do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 14 de julho de 2023.

Profª. Drª. Fernanda Penido Matozinhos
Orientadora (Escola de Enfermagem/UFGM)

Profª. Drª. Sheila Aparecida Ferreira Lachtim
(Escola de Enfermagem/UFGM)

Profª. Drª. Lilian Martins Oliveira Diniz
(Faculdade de Medicina/UFGM)

Andréia Nogueira Delfino
Secretária do Colegiado de Pós-Graduação



Documento assinado eletronicamente por *Fernanda Penido Matozinhos*, Professora do Magistério Superior, em 16/07/2023, às 06:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por *Lilian Martins Oliveira Diniz*, Membro, em 19/07/2023, às 15:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por *Sheila Aparecida Ferreira Lachtim*, Professora do Magistério Superior, em 01/08/2023, às 10:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por *Andréia Nogueira Delfino*, Assistente em Administração, em 01/08/2023, às 10:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_externo=0, informando o código verificador 2473848 e o código CRC 82CE0B66.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família, em especial aos meus filhos, Camilla e Arthur, ao companheiro Roberto, minha irmã Rosana e minha irmã de coração Luciana Daher. O apoio e amor incondicional foram fundamentais nesta trajetória.

Agradecimentos

À querida professora Dr. ^a Fernanda Penido, pela perfeita orientação, por toda a confiança, carinho, paciência e conhecimento compartilhado. Seu incentivo, compreensão e atenção foram o suporte que eu tantas vezes precisei. Seu jeito simples, meigo e leve de ensinar fizeram toda a diferença na construção do conhecimento. Serei eternamente grata.

Ao Dr. Thales Philipe e à doutoranda Bianca Luvisaro, por me apoiarem nas diversas etapas da dissertação aqui apresentada.

Ao colega da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, Dr. Victor Bertollo, pelo compartilhamento de seus conhecimentos e por esclarecer as inúmeras dúvidas sobre o tema.

RESUMO

SILVA, Roberta Barros. Epidemiologia dos Eventos Supostamente Atribuíveis às vacinas Covid-19 durante o primeiro ano da vacinação em Minas Gerais, Brasil. 2023. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2023.

Introdução: A doença do coronavírus (COVID-19), causada pelo SARS-CoV-2, é caracterizada por uma infecção respiratória aguda, potencialmente grave. Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde a definiu como pandemia e foi considerada, até mesmo, uma sindemia. Considerando a recente introdução de vacinas contra COVID-19 de forma acelerada, com o uso de tecnologias diferentes de produção e o fato de que essas vacinas serão administradas em milhões de indivíduos, pode haver um aumento considerável de notificações de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI). Sendo assim, é de extrema relevância estudos de farmacovigilância de ESAVI. **Objetivo:** Estimar e descrever a ocorrência dos ESAVI notificados em Minas Gerais (MG), Brasil, e associados às vacinas COVID-19. **Método:** Estudo epidemiológico, descritivo, realizado com dados secundários de ESAVI do estado de MG, durante o período de 18 de janeiro de 2021 a 21 de janeiro de 2022. Verificou-se a frequência de todos os casos de ESAVI notificados associados às vacinas COVID-19, disponíveis naquele momento para aplicação no Brasil por meio do Programa Nacional de Imunizações. Calculou-se, também, a Taxa de Incidência de eventos adversos para 100 mil doses aplicadas. Para a análise dos dados, foi utilizado o programa Microsoft Office Excel (versão 2016) e Stata (versão 17.0). Os ESAVI foram apresentados em proporções (%), de acordo com imunobiológico administrado, dose, faixa etária, sexo, tipo de evento e classificação da causalidade. **Resultados:** No período do estudo, foram administradas 34.307.831 doses das vacinas COVID-19. Foram notificados 34.971 casos de ESAVI, sendo 31.544 (91,7%) eventos adversos, com TI de 91,9 casos a cada 100 mil doses aplicadas e 2.838 (8,2%) erros de imunização (EI), com TI de 8,3 casos a cada 100 mil doses aplicadas. Em relação à classificação da gravidade dos eventos adversos, 29.093 (92,2%) dos ESAVI foram classificados como eventos adversos não graves (TI = 84,8). Os eventos adversos graves corresponderam a 7,8% dos ESAVI (TI= 7,1) e, os óbitos, a 2,9% de todos os ESAVI (TI = 2,7). Os principais sinais e sintomas para os eventos não graves foram: calafrios, cefaleia, dor no local de aplicação e, para os eventos adversos graves, considerando a Classe de Sistema de Órgãos (SOC), destacam-se: distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino com maiores incidências para as vacinas Sinovac/Butantan e AstraZeneca/Fiocruz (TI=7,2 e 5,6 casos por cada mil doses aplicadas, respectivamente). Em relação à causalidade dos óbitos encerrados, 85,2% foram classificados como reações coincidentes, ou inconsistentes, e dois (2) óbitos como reação relacionada ao produto. **Conclusão:** Neste estudo, apesar de os ESAVI de vacinas contra a COVID-19 no Estado de Minas Gerais terem sido frequentes, em sua maioria foram não graves. Conclui-se, portanto, que as vacinas contra a COVID-19 se mostraram positivas e eficazes no combate ao vírus, diminuindo de forma significativa os casos de morbidades e mortalidades, além de seguras e competentes.

Palavras-chave: Vacinação. Vacinas. Eventos Adversos. COVID-19. Epidemiologia. Incidência.

ABSTRACT

SILVA, Roberta Barros. Epidemiology of Events Supposedly Attributable to Covid-19 vaccines during the first year of vaccination in Minas Gerais, Brazil. 2023. Dissertation (Master in Nursing)- Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, 2023.

Introduction: Coronavirus disease (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, is characterized by an acute, potentially serious respiratory infection. In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared it a pandemic and even considered it a syndemic. Given the recent accelerated introduction of COVID-19 vaccines, which employ various production technologies and will be administered to millions of individuals, there may be a significant increase in reports of Events Supposedly Attributable to Vaccination or Immunization (ESAVI). Therefore, pharmacovigilance studies on ESAVI are of utmost importance. **Objective:** To estimate and describe the occurrence of ESAVI reported in Minas Gerais (MG), Brazil, associated with COVID-19 vaccines. **Method:** This was an epidemiological, descriptive study using secondary data on ESAVI in the state of MG from January 18, 2021, to January 21, 2022. The frequency of all ESAVI cases temporally associated with COVID-19 vaccines (AstraZeneca/Fiocruz, Sinovac/Butantan, Pfizer/Wyeth, and Janssen) notified in the system, available during that time for application in Brazil through the National Immunization Program (PNI) was examined. The incidence rate (IR) of adverse events per 100,000 doses administered in the state was also calculated. Microsoft Office Excel (version 2016) and Stata (version 17.0) were used for data analysis. ESAVI cases were presented as proportions (%) based on the administered immunobiological, dose, age group, gender, type of event, and causality classification. **Results:** During the study period, a total of 34,307,831 doses of COVID-19 vaccines were administered. A total of 34,971 cases of ESAVI were reported, with 31,544 (91.7%) being adverse events, with an incidence rate (IR) of 91.9 cases per 100,000 doses administered, and 2,838 (8.2%) were immunization errors (IE), with an IR of 8.3 cases per 100,000 doses administered. Regarding the severity classification of adverse events, 29,093 (92.2%) of the ESAVI were classified as non-serious adverse events (IR = 84.8). Serious adverse events accounted for 7.8% of ESAVI (IR = 7.1), and deaths accounted for 2.9% of all ESAVI (IR = 2.7). The main signs and symptoms for non-serious events were chills, headache, and local pain at the injection site, while for serious events, considering the System Organ Class (SOC), respiratory, thoracic, and mediastinal disorders were prominent, with higher incidences for the Sinovac/Butantan and AstraZeneca/Fiocruz vaccines (IR = 7.2 and 5.6 cases per thousand doses administered, respectively). Regarding the causality of closed deaths, 85.2% were classified as coincidental or inconsistent reactions, and two (2) deaths were classified as product-related reactions. **Conclusion:** In this study, although ESAVIs from COVID-19 vaccines in the state of Minas Gerais were frequent, most of them were non-serious. It can be concluded, therefore, that COVID-19 vaccines have shown to be positive and effective in combating the virus, significantly reducing morbidity and mortality cases, in addition to being safe and competent reducing cases of morbidity and mortality, in addition to being safe and competent.

Keywords: Vaccination. Vaccines. Adverse events. COVID-19. Epidemiology. Incidence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação das Vacinas	22
Figura 2 – Dinâmica da interação entre a epidemiologia das doenças evitáveis, a cobertura vacinal, a incidência de eventos adversos e eventos de saúde pública relacionados à vacina.....	29
Figura 3 – Ciclo de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação	30
Figura 4 – Fluxograma de notificação e investigação de eventos adversos pós-vacinação	31
Figura 5 – Modelo Teórico-analítico da epidemiologia dos eventos supostamente atribuíveis às vacinas COVID-19 durante o primeiro ano da vacinação	34
Figura 6 – Fluxograma de identificação dos estudos para construção do quadro de extração de dados	39
Figura 7 – Distribuição de ESAVI supostamente associados às vacinas contra COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica	43
Figura 8 – Distribuição de ESAVI associados às vacinas COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica, segundo faixa etária e classificação de gravidade	45
Figura 9 – Distribuição de ESAVI associados às vacinas COVID-19, notificados no sistema de informação e-SUS notifica, segundo sexo e classificação de gravidade	46
Figura 10 – Distribuição dos óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica, segundo faixa etária e vacinas	47
Figura 11 – Distribuição da incidência dos principais ESAVI Não Graves, segundo eventos notificados por Termo Preferência e tipo de vacina. MG, Brasil	49
Figura 12 – Distribuição da incidência dos principais ESAVI Não Graves, segundo eventos notificados por Classe de Órgãos de Sistema, segundo tipo de vacina. MG, Brasil	50
Figura 13 – Distribuição da incidência dos principais ESAVI Graves, segundo eventos notificados por Termo Preferencia e tipo de vacina. MG, Brasil.....	51
Figura 14 – Distribuição da incidência dos principais ESAVI Graves, segundo eventos notificados por Classe de Órgãos de Sistema, segundo tipo de vacina. MG, Brasil	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de ESAVI associados às vacinas COVID-19, segundo gravidade e vacinas	44
Tabela 2 – Distribuição de óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 por vacinas	46
Tabela 3 – Distribuição dos óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica, por dose, sexo e intervalo entre data de vacinação e início dos sintomas.....	47
Tabela 4 – Distribuição óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 notificados no e-Sus Notifica, por classificação segundo a causalidade.....	48
Tabela 5 – Distribuição dos Erros de Imunização associados às vacinas COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica, por vacinas	53
Tabela 6 – Distribuição dos Erros de Imunização associados às vacinas COVID-19, notificados no sistema de informação e-SUS notifica, segundo tipo de ocorrências	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia de busca realizada nas bases de dados	37
Quadro 2 – Descrição da estratégia PICO para elaboração da questão norteadora do estudo	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIFAVI	Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos
EAG	Eventos Adversos Graves
EANG	Eventos Adversos Não Graves
EAPV	Eventos Adversos Pós-Vacinação
EI	Erros de Imunização
ESAVI	Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização
GRS	Gerências Regionais de Saúde
HLGT	Termo de Alto Nível Agrupado
HLT	Termo de Alto Nível
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LLT	Termo de Baixo Nível
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
PT	Termo Preferência
RNA	Ácido Ribonucleico
SNVEAV	Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação
SOC	Sistema Órgão Classe
STT	Síndrome de Trombose com Trombocitopenia
SUS	Sistema Único de Saúde
TI	Taxa de Incidência
TTS	Síndrome de Trombose com Trombocitopenia
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
URS	Unidades Regionais de Saúde
VLP	Partículas Semelhantes ao Vírus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	Objetivo geral.....	19
2.2	Objetivos específicos.....	19
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
3.1	Vacinas e sua história.....	21
3.2	Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização.....	24
3.3	Avaliação da causalidade.....	27
3.4	Vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação.....	28
3.5	<i>Fake news</i> , hesitação vacinal e ESAVI.....	31
3.6	Modelo analítico.....	33
4	MÉTODOS.....	36
4.1	Tipo de estudo.....	36
4.2	Estratégia de pesquisa e critérios de seleção.....	36
4.3	Critérios de elegibilidade e resultados de interesse.....	37
4.4	Seleção de estudos e extração de dados.....	38
4.5	Coleta de dados do estudo.....	39
4.6	Variáveis de estudo.....	40
4.7	Análise dos dados.....	40
4.8	Considerações éticas.....	41
5	RESULTADOS.....	43
6	DISCUSSÃO.....	55
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
	REFERÊNCIAS.....	66
	APÊNDICES.....	73

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus (COVID-19), causada pelo SARS-CoV-2, é caracterizada por uma infecção respiratória aguda, potencialmente grave. Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) a definiu como pandemia e foi considerada, até mesmo, uma sindemia (HORTON, 2020), devido a sua rápida disseminação (ADHIKARI et al., 2020; ZHU et al., 2020) às novas variantes e a sua complexidade biossocial (CHOUDHARY et al., 2021). Em 5 de maio de 2023, a OMS declarou o fim da Emergência de Saúde Pública da pandemia da Covid-19. Todavia, o momento mundial vivenciado em decorrência da pandemia COVID-19 foi impactado para além das condições de saúde, mas também nas questões socioeconômicas em quase todos os países do mundo (ITA, 2021).

O vírus se propagou rápido, e em 31 de janeiro de 2020, a pandemia se espalhou para 19 países, com 11.791 casos confirmados, abarcando 213 mortes. A OMS declarou uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ADHIKARI et al., 2020). Em 23 de junho de 2023, 768.187.096 casos de COVID-19 foram confirmados, incluindo 6.945.714 mortes relatados globalmente. No Brasil, 37.656.050 casos foram confirmados, com 703.719 mortes reportadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO, 2023). Em vista desse cenário epidemiológico, para uma nova vacina contra a COVID-19 alcançar a imunidade de rebanho, precisaria atingir uma cobertura vacinal de pelo menos 60% da população, garantindo um efeito manada e reduzir as mortes (DOMINGUES, 2021).

A COVID-19 possui alta taxa de transmissibilidade, morbidade e mortalidade (LAZARUS et al., 2021). A forma de contágio da doença ocorre devido ao contato próximo com uma pessoa infectada, exposta à tosse, espirros, gotículas respiratórias, aerossóis e até mesmo em superfícies contaminadas, levando o vírus até a área do nariz ou boca (SHEREEN et al., 2020; YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Os sintomas clínicos da infecção por COVID-19 podem ser observados após 2 a 14 dias de incubação, que difere, principalmente, em relação à idade e ao sistema imunológico de cada pessoa. Após quase dois anos de pandemia, muito tem se estudado sobre a população mais susceptível a complicações e maior gravidade, sendo, em especial pessoas com mais de 60 anos, gestantes, indivíduos com comorbidades crônicas, como diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e imunossuprimidos (LI et al., 2020; SAMUDRALA et al., 2020).

Os esforços para conter a pandemia envolvem medidas não farmacológicas e comportamentais, como o distanciamento social, a higienização das mãos e as medidas protetivas com equipamento de proteção individual, como as máscaras. Sugiram,

rapidamente, diversas iniciativas de desenvolvimento de vacinas contra a doença, considerando o caráter emergencial de segurança sanitária global (ITA, 2021; LAZARUS et al., 2021; SAMUDRALA et al., 2020; LURIE et al., 2020).

Diversas tecnologias estão sendo usadas para as vacinas de COVID-19. Desde as técnicas convencionais, como as vacinas inativadas, as inativadas com adjuvante e as atenuadas, até abordagens mais avançadas de vacinas com vetores virais e vacinas baseadas em RNA e DNA (EWEN-CALLAWAY; SPENCER, 2020). A pandemia de COVID-19 revelou aos órgãos reguladores, o desafio inédito de equilibrar a demanda pública pelo rápido desenvolvimento e aprovação de uma vacina segura e eficaz sem afetar as rigorosas exigências de pré-comercialização usadas para vacinas anteriores (TAU; YAHAV; SHEPSHELOVICH, 2020).

No Brasil, foram autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e disponibilizadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), as seguintes vacinas de COVID-19: Vacina adsorvida COVID-19 (Inativada) Sinovac/Butantan; Vacina COVID-19 (recombinante) Fiocruz/Oxford/Astrazenica; Vacina COVID-19 (RNAm) (Comirnaty) Pfizer/Wyeth; Janssen: vacina COVID-19 (recombinante) (consórcio Covax Facility) (BRASIL, 2021).

Diante da recente introdução de vacinas contra COVID-19 de forma acelerada, com o uso de tecnologias diferentes de produção e o fato de essas vacinas serem administradas em milhões de indivíduos, poderia haver um aumento considerável de notificações de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI). Sendo assim, é de extrema relevância estudos de farmacovigilância de ESAVI, a fim de conhecer os eventos supostamente associados a esses imunobiológicos (BRASIL, 2022; JEON; KIM; OH; LEE, 2021; WIBAWA, 2021).

A definição de caso de ESAVI atualmente utilizada é qualquer evento adverso temporariamente relacionado à vacinação, não necessariamente relacionado causalmente ao uso da vacina ou outro material imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos), podendo ser qualquer evento adverso ou não intencional, ou seja, doença ou testes laboratoriais de resultados anormais (BRASIL, 2022).

Os ESAVI precisam ser investigados cuidadosamente, visando um diagnóstico diferencial e possível tratamento. A maioria dos ESAVI se referem a associações temporais, ou seja, sem relação com as vacinas (BRASIL, 2020a). Para se estabelecer a existência de causa, muitos são os desafios envolvidos nesse processo, pois são necessárias informações completas que envolvem: dados da investigação, clínicos e laboratoriais, incluindo necrópsia,

diagnóstico definitivo compatível, informações pregressas dos pacientes, além de um banco de dados adequado e revisão de um comitê de especialistas (BRASIL, 2020a).

Os ESAVI podem contribuir para a falta de confiança no imunobiológico, diminuição na adesão ao esquema vacinal e, conseqüentemente, na cobertura vacinal, além de aumentar a situação de vulnerabilidade da população em relação aos agravos imunopreveníveis. Portanto, a confiança em qualquer vacina COVID-19 é crucial para seu sucesso (KFOURI; LEVI, 2021).

Os Erros de Imunização (EI), por sua vez, podem causar os ESAVI, e são eventos adversos causados pelo manuseio, prescrição ou administração incorreta de vacinas e que podem ser evitados por meio de treinamento da equipe, fornecimento adequado de equipamentos e insumos para vacinação e supervisão dos serviços (BRASIL, 2020a).

As vacinas disponibilizadas pelo PNI são seguras, possuem autorização pela Anvisa e intercorrem por um processo rigoroso de avaliação de qualidade pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS da Fundação Oswaldo Cruz (BRASIL, 2020b; BRASIL, 2022). Todavia, como qualquer outro medicamento, não são isentas de riscos (BRASIL, 2020a).

Notícias falsas, ou *Fake News*, se espalham em uma velocidade alarmante, disseminando notícias negativas em aplicativos ou redes sociais, resultando na falta de credibilidade na segurança das vacinas (OLIVEIRA et al., 2020), na queda nas coberturas vacinais, além do ressurgimento de vários surtos de doenças preveníveis em pessoas não vacinadas (SATO, 2018). Autores têm demonstrado que essa incerteza em se vacinar (OLIVEIRA et al., 2020) e o medo de eventos adversos são uma das principais barreiras para a imunização (SANTANA et al., 2022). Para garantir a confiança do público nos programas nacionais de imunização, é importante a vigilância de ESAVI, que além de melhor monitorar os eventos, fornece mais transparência à população (SATO, 2018).

Autores identificaram uma grande barreira à vacinação: a Internet. Os países com declínios significativos na confiança nas vacinas estão associados a campanhas e mobilizações antivacinas on-line altamente organizadas. Enquanto o acesso à internet e às mídias sociais revolucionou a produção e o consumo de informações, a crescente disseminação da desinformação tornou-se um problema de saúde pública no Brasil (FRUGOLLI et al., 2021).

A hipótese deste estudo é: os ESAVI notificados são supostamente associados às vacinas COVID-19, mas os eventos adversos graves pós-vacinação contra a COVID-19 são raros.

Considerando a escassez de estudos acerca da temática, em especial devido a recente introdução dessas vacinas em todo o mundo e o aumento das notificações durante a COVID-19, o presente estudo poderá fomentar, portanto, a discussão sobre a importância dos registros dos ESAVI decorrentes das vacinas de COVID-19 e demonstrar a segurança delas para a população, de modo a contribuir para o aumento da cobertura vacinal e redução do risco de morbi-mortalidade.

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estimar e descrever a ocorrência dos ESAVI notificados em Minas Gerais (MG), Brasil, e associados às vacinas COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

- a) Descrever os eventos adversos graves e não graves (frequência e distribuição) no estado de MG;
- b) Descrever os óbitos (frequência, distribuição, encerramento) no estado de MG;
- c) Descrever o perfil da ocorrência dos erros em imunização (EI) no estado de MG;
- d) Discriminar os EI no estado de Minas Gerais.

Revisão de Literatura

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Vacinas e sua história

Os imunobiológicos são substâncias utilizadas com a finalidade de imunizar. Atuam como antígenos, ou seja, substâncias estranhas que interagem com o sistema imunológico responsável pela defesa do corpo humano. Essa defesa é conhecida como resposta imune e é explicada pela produção de anticorpos (imunoglobulinas) e células de memória específicas (SILVA JÚNIOR, 2010; CORREA et al, 209).

Essa técnica provou ser muito eficaz, pois é usada há mais de dois séculos e, com melhorias e novas descobertas ao longo das décadas, conseguiu reduzir o nível de ameaça de várias infecções a um nível quase insignificante com seu uso (CORREA et al, 209).

A vacina é um produto que imuniza uma pessoa de forma que, sem contrair uma forma clínica significativa da doença à qual seu corpo está imune, ela seja capaz de se defender de um possível contato com o patógeno, evitando, assim, o desenvolvimento da doença por imunidade adquirida (MOLINA et al., 2007).

Vários fatores influenciam a resposta imune de uma pessoa, como: presença de anticorpos maternos, composição, dose e via de administração dos imunobiológicos, presença de adjuvantes, idade, imunossupressão e manutenção adequada dos imunobiológicos. Esta manutenção, realizada na “cadeia do frio”, é de grande importância para a qualidade dos imunobiológicos, e um dos pontos críticos dos serviços de vacinação (BRASIL, 2007).

Os imunobiológicos são classificados em três tipos: 1. vacinas, 2. imunoglobulinas e 3. soros. As vacinas são definidas como antígenos oferecidos ao organismo para estimular a produção de anticorpos com finalidade preventiva, curativa ou paliativa, gerando imunidade naqueles que as recebem. As vacinas são divididas em dois grupos: bacterianas e virais e podem ser feitas de microrganismos atenuados ou inativados (Figura 1).

Figura 1 – Classificação das Vacinas

TIPO DE VACINA	DOENÇAS CONTRA AS QUAIS PROTEGE	
Atenuadas	Bacterianas Tuberculose (BCG) Virais Poliomielite (oral) Sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral, SCR)	Rotavírus Febre amarela (FA) Encefalite japonesa Varicela (catapora) Herpes-zóster Febre tifoide
Inativadas	Bacterianas Coqueluche Febre tifoide (injetável) Cólera	Virais Poliomielite (injetável, VIP) Raiva Gripe ou influenza (IIV) Hepatite A
Vacinas de subunidade	Vacinas de subunidades proteicas Hepatite B Gripe ou influenza Coqueluche (acelular) Papilomavírus humano Meningococo B Toxoides Difteria Tétanos	Polissacarídeos puros Pneumococo 23-valente Meningococo A, B, C, W e Y Polissacarídeos conjugados <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b Pneumococo 10- e 13-valente Meningococo A, C, W e Y

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, update 2016. Genebra: OMS; 2014. Disponível em inglês, em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144>.

Uma vacina atenuada é aquela em que o vírus está vivo, mas sem a capacidade de causar doença, por exemplo: vacina de febre amarela, poliomielite, vacinas monovalentes (sarampo, rubéola e caxumba), biviais (sarampo e rubéola), tríplices de vírus (caxumba, rubéola e sarampo), varicela e varíola. Estas vacinas são contraindicadas em imunocomprometidas e grávidas. Uma vacina inativada contém um vírus que foi morto por agentes químicos ou físicos, ou subunidades e fragmentos geneticamente modificados. Neste caso, nunca ocorre reversão para a forma selvagem (influenza, hepatite A e B, poliomielite injetável e raiva). Essas vacinas são preferencialmente indicadas para indivíduos imunocomprometidos. No entanto, as vacinas inativadas também podem causar alguns eventos adversos (BRASIL, 2007).

Quanto ao histórico, o surgimento da vacina ocorreu em 1789, quando o médico inglês Edward Jenner, em seu experimento transformativo, injetou em um menino linfa das lesões de uma mulher que ordenhava uma vaca, baseado na possibilidade de que a pústula de vírus *Vaccinia* pudesse induzir imunidade naqueles que entrassem em contato. Ele observou que as mulheres que ordenhavam vacas não sofriam de varíola, mas apresentavam pequenas feridas nas mãos (LESSA; DÓREA, 2013). Graças a esse experimento, o processo de imunização

humana recebeu o nome de vacina, do latim *vacinnus*, que significa vaca (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

Em se tratando de uma época em que pouco se sabia sobre vírus e outros microrganismos, a imunologia de Jenner inovou a prevenção da varíola. Portanto, em sua homenagem, o termo ainda é utilizado para se referir ao processo de imunização decorrente da estimulação do organismo a produzir meios de proteção contra agentes virais ou bacterianos (REZENDE et al., 2002).

Mesmo que as descobertas de Edward Jenner tenham sido inicialmente fortemente criticadas, a vacinação ganhou força depois que foi confirmado que sua proposta era realmente inovadora e eficaz. Pesquisas de Larocca e Carraro (2000) indicam que no Brasil e no mundo muito se caminhou até que a vacinação em massa chegasse ao nível atual, seja pelo medo inicial da própria vacina, pelo receio de adquirir as características de um animal ou de contrair a doença em sua forma mais grave, o que dificultou a disseminação da cultura da vacinação, causando até revolta na população (LAROCCA; CARRARO, 2000).

Hochman (2011) salientou como foi difícil iniciar o processo de vacinação no Brasil antes de se ter a realidade atual. No início do século XX, a vacinação compulsória contra a varíola e a resistência de diversos grupos sociais se entrelaçaram na chamada Revolta das Vacinas, na qual a população se mostrou indignada com a vacinação compulsória.

Novas vacinas foram descobertas ao longo dos anos. Cem anos depois do experimento que deu origem à imunização contra a varíola, Louis Pasteur descobriu a possibilidade de produzir outros imunizantes (vacinas) a partir de microrganismos, bactérias e vírus (LAROCCA; CARRARO, 2000).

A descoberta da vacina foi precursora da medicina preventiva, que não trata a doença, mas tenta evitá-la, tendo em vista tanto o menor custo da prevenção em relação ao tratamento, quanto, sobretudo, os benefícios para a qualidade de vida, prevenção de agravos e promoção à saúde (HOCHMAN, 2011).

Em relação à atualidade, observa-se que em decorrência da pandemia ocasionada pela COVID-19, emergiram-se algumas vacinas. De acordo com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBI) (2021), as plataformas tecnológicas das vacinas contra a COVID-19 são: vacinas de vírus inteiros inativados, vacinas de vetores virais não replicantes, vacinas de RNA mensageiro (mRNA) e Vacinas proteicas (subunitárias, recombinantes ou de partículas semelhantes ao vírus - VLP).

As vacinas de vírus inteiros inativados são feitas a partir do vírus SARS-CoV-2 inativado ou morto. A inativação é feita com substâncias químicas que aniquilam o material genético do vírus e, conseqüentemente, impedem sua replicação, tornando-o incapaz de causar doenças. No entanto, esse processo mantém intacto o envelope do vírus, que contém a proteína S responsável por se ligar e penetrar em nossas células. Uma vez no corpo, o vírus da vacina é percebido como um agente estranho e desencadeia uma resposta do sistema imunológico. As primeiras células envolvidas nessa resposta (células apresentadoras de antígenos) “absorvem” o vírus, destroem-no por dentro e transferem a proteína S para sua superfície. Para exemplificar essas vacinas, têm-se: Instituto Butantan/Sinovac (Coronovac), Sinopharm Beijing, Sinopharm Wuhan e Bharat Biotech (Covaxin) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA/SBI, 2021).

As vacinas de vetores virais não causam infecção por meio do vírus usado como carreador ou por meio de um vírus patogênico como fonte de antígeno, e o material genético entregue à célula não se integra ao DNA do hospedeiro e são vistas como mais vantajosas as vacinas tradicionais (SBI, 2021). As vacinas de RNA mensageiro, por outro lado, são feitas de mRNA sintético que corresponde a uma determinada proteína do agente infeccioso. As pessoas que recebem esta vacina não são expostas a parte do micróbio causador da doença, mas sim ao seu modelo de RNA mensageiro. Isso faz com que as células produzam algumas das proteínas específicas do agente infeccioso para que o corpo saiba que é estranho e monte uma resposta imune (SBI, 2021).

Enfatiza-se, por fim, a recente introdução dessas vacinas em todo o mundo e o aumento das notificações de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI) durante a COVID-19, foco deste estudo.

3.2 Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização

Inicia-se a discussão sobre a terminologia atribuída em Nota Técnica pelo Ministério da Saúde, ao que antes se tratava de Eventos Adversos Pós-Vacinação(EAPV)¹, passa a ser denominado como Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI), terminologia que abrange de forma mais completa sobre o que se trata o fenômeno em questão.

¹ O termo foi substituído no ano de 2022. Contudo, a literatura consultada neste trabalho não se limita ao ano referido. Logo, no texto deste escopo, tem-se a terminologia usada anteriormente, também.

A mudança ocorreu por se tratar de um termo adotado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) na Região das Américas, devido a alguns aspectos: ao apontar que se trata de um evento supostamente atribuído, há incerteza sobre a relação causal entre o evento adverso e a vacina. Não é possível estabelecer tal nexo de causalidade no momento da notificação. Isso é necessário porque não se pode tirar conclusões sobre a relação entre o evento e a vacina durante a notificação inicial (BRASIL, 2022). Outro fator determinante é que ao distinguir vacinação de imunização, fica claro que o primeiro termo corresponde ao processo de aplicação ou administração da vacina, enquanto o segundo é o processo de gerar uma resposta do sistema imunológico do vacinado por meio da interação com o antígeno ou com outros componentes da vacina. Diante de um evento adverso, é necessário diferenciar o efeito causal de cada componente (BRASIL, 2022).

Conforme previamente ressaltado neste trabalho, a definição de caso de ESAVI atualmente utilizada refere-se a qualquer evento adverso temporariamente relacionado à vacinação, não necessariamente relacionado causalmente ao uso da vacina ou outro material imunobiológico, podendo ser qualquer evento adverso ou não intencional, ou seja, doença ou testes laboratoriais de resultados anormais (BRASIL, 2022).

Segundo a OMS, o EAPV pode ser considerado como qualquer evento adverso após a vacinação (sintoma, doença ou anormalidade laboratorial), não necessariamente relacionado causalmente ao uso da vacina ou de outros imunobiológicos (imunoglobulinas e soros heterólogos) (BRASIL, 2020a). Ademais, podem ser causadas por fatores relacionados aos componentes da vacina, ao processo de vacinação ou ao próprio vacinado (BRASIL, 2020a).

Como qualquer intervenção de saúde, a vacinação não é totalmente segura, e a interação das vacinas com o corpo humano pode gerar reações adversas que são detectadas durante o processo de ensaio clínico. Também podem acontecer defeitos de fabricação ou de outra natureza que afetem a qualidade da vacina, podendo causar eventos adversos. Ademais, pode haver perigos durante o transporte e manuseio que podem afetar quem recebe o produto e que requerem atenção clínica e notificação. Portanto, é necessário que os indivíduos estejam atentos aos ESAVI, bem como os profissionais da equipe multidisciplinar estejam capacitados para gerir essas aplicações, a fim de que esses EI (que podem causar os ESAVI, além de redução do efeito esperado das vacinas) sejam cada vez menores (BRASIL, 2022).

No entanto, nem todos os eventos de saúde que ocorrem após a vacinação são devidos à vacina ou à vacinação; muitas vezes outras situações relacionadas ao estado fisiológico da pessoa ou causadas por doenças que ocorrem concomitantemente ou após a vacinação também podem explicar o evento ou podem se sobrepor aos sinais ou sintomas presentes na pessoa vacinada (BRASIL, 2022).

No cenário de introdução de uma vacina recente na população, a farmacovigilância dos EAPV/ESAVI é de extrema importância (BRASIL, 2020b). Qualquer sinal ou sintoma grave, indesejável ou inesperado que apareça em uma pessoa que recebeu algum imunobiológico é considerado EAPV/ESAVI e pode ser causado por diversos fatores relacionados aos componentes do imunobiológico, ao processo vacinal ou ao vacinado (BRASIL, 2020a).

O Ministério da Saúde (MS) determina que todos os EAPV/ESAVI, de acordo com as definições de caso já estabelecidas no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, devem ser notificados, conforme processo estabelecido pelo Programa Nacional de Imunização (PNI), por meio do sistema e-SUS Notifica (BRASIL, 2020a).

Os EAPV/ESAVI podem ser categorizados como: Eventos Adversos Graves (EAG), sendo qualquer evento que requer hospitalização, ameaçando o paciente, isso é, causando risco de morte e exigindo intervenção clínica imediata para evitar a morte, causando disfunção significativa e/ou incapacidade, resultando em defeito congênito ou fatal; Eventos Adversos Não Graves (EANG), todos aqueles que não atendem aos critérios do EAG, bem como os EI.

No Manual de Vigilância de Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas, tem-se também os Eventos Coincidentes, que podem ocorrer quando o uso de vacinas pode coincidir com o início de um processo patológico que levará ao aparecimento da doença em pouco tempo, ou pode coincidir com uma doença cujos sintomas, por serem leves, não foram detectados antes. Também pode acontecer que um novo quadro clínico não relacionado à vacina apareça imediatamente após a vacinação. Em todas as situações descritas, a cronologia sugere que esse quadro clínico corresponda a uma reação à vacina (OMS, 2022).

A maioria dos EAPV/ESAVI são apenas associações temporais, não necessariamente relacionadas causalmente à vacina (BRASIL, 2020a). Para determinar se um evento adverso é a causa da vacina ou apenas uma coincidência temporária, é necessária uma investigação minuciosa (OLIVEIRA et al., 2020), a fim de obter um diagnóstico diferencial e possível

tratamento (BRASIL, 2020a). Os EAG devem ser notificados pelos profissionais de saúde nas primeiras 24 horas de seu início, desde o nível local até o nacional (BRASIL, 2020a).

3.3 Avaliação da causalidade

De acordo com Manual de Vigilância de Eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas (PAHO, 2022) para a avaliação da causalidade devem ser considerados vários critérios ou fatores - não apenas a observação de uma relação temporal entre a administração da vacina e o início dos sintomas (quadro clínico), ou a observação de associação no comportamento da frequência de casos ao longo do tempo (WHO, 2022).

A avaliação da causalidade é investigada por níveis, sendo eles: 1) Análise de causalidade individual e 2) Análise de causalidade populacional. A análise de causalidade individual deve ser feita pelo Comitê Nacional de Vacinação segura, e funcionar segundo as recomendações apontadas pela OMS. Mesmo que o relatório do comitê tenha a análise estabelecida, os profissionais de saúde que atuam na instituição onde aconteceu o problema podem analisá-lo também, averiguando todo o contexto. Esse processo colabora para que aconteçam medidas corretivas, bem como para descartar eventos que não são provenientes da vacina (WHO, 2022).

Há, ainda, a análise de causalidade populacional, que deve ser realizada por um painel interdisciplinar de especialistas, pois requer uma análise complexa com evidências técnicas sólidas, incluindo dados epidemiológicos, revisão e resumo da literatura e uma análise complexa de vários relatórios. Em nível nacional, isso é realizado por um comitê de especialistas em segurança de vacinas que pode solicitar contribuições de comitês regionais e globais (WHO, 2022).

As classificações possíveis para os Eventos apontadas pelo Manual são:

- a) Associação causal consistente com a vacina ou o processo de vacinação;
- b) Indeterminado;
- c) Sem associação causal consistente com a vacina ou a vacinação (evento coincidente);
- d) Inclassificável (WHO, 2022).

No grupo A, são incluídos dois tipos de eventos: 1) os que estão causalmente

associados à vacina ou a um de seus componentes; ou 2) algum evento associado à falta de qualidade da vacina, ou seja, ao processo de vacinação. Ainda, são aqueles eventos relacionados a erro programático, bem como a eventos ocorridos por conta de estresse, seja antes, durante ou depois da vacinação. No grupo B, são incluídas situações que depois de analisar as evidências, não se tem certeza sobre a causa. No grupo C, o evento foi ocasionado por uma comorbidade subjacente ou emergente, ou até mesmo por uma condição ocasionada por algo diferente da vacina. Já no grupo D, acontece quando as informações dispostas não se enquadram em nenhuma categoria, necessitando de informações adicionais (WHO, 2022).

3.4 Vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação

A vigilância do ESAVI faz parte da farmacovigilância (OLIVEIRA et al., 2020), conceituada como o processo de detectar, avaliar, compreender, prevenir e comunicar o ESAVI ou qualquer outro problema de vacina ou imunização (BRASIL, 2020a).

A segurança das vacinas é uma grande preocupação. Portanto, vários motivos exigem que sistemas de monitoramento de sua segurança sejam implementados. Isso inclui a necessidade de confirmar casos suspeitos de ESAVI, que podem colocar em risco a população e prejudicar a credibilidade do programa de imunização. A notificação, a investigação, o esclarecimento e o cumprimento dos resultados são necessários para manter a saúde da população e evitar colocar os indivíduos em risco (BRASIL, 2021). Muitos países optam por implementar a vigilância epidemiológica usando as informações coletadas por meio desse processo (OLIVEIRA et al., 2020).

Para manter a viabilidade de qualquer programa de imunização, é crucial que exista uma sólida base de evidências para os riscos de segurança das vacinas. No caso de um incidente, dados confiáveis e um plano de comunicação são necessários para o sucesso. Isso se deve a uma correlação positiva entre a confiança do público nas vacinas e a ocorrência de incidentes que causam o risco da vacina (WHO, 2022) (Figura 2).

O objetivo geral da vigilância da ESAVI a nível nacional é detectar, identificar e analisar eventos alegadamente causados por vacinações, de forma a organizar rapidamente uma resposta que reduza o impacto negativo no programa nacional de vacinas e vacinação. Quanto aos objetivos específicos, diferentes países decidem sobre uma meta específica para sua vigilância ESAVI com base em suas estratégias de imunização planejadas e recursos disponíveis (WHO, 2022).

Figura 2 – Dinâmica da interação entre a epidemiologia das doenças evitáveis, a cobertura vacinal, a incidência de eventos adversos e eventos de saúde pública relacionados à vacina



Observação: A linha vermelha representa a incidência da doença; a linha verde pontilhada, a cobertura vacinal; e a linha azul celeste, a taxa de incidência de eventos adversos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização.

Fonte: Adaptado de Borioheffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologics*. 2012;4(5):393-7.

Fonte: WHO (2022).

O Programa Nacional de Imunizações (PNI), de 1973, foi criado pelo Ministério da Saúde com o objetivo de reduzir as mortes e hospitalizações por doenças transmissíveis. O PNI implantou a vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós- vacinação, ou VEAPV, sugerida pela OMS em 1991 (OLIVEIRA et al., 2020). Com o aumento dos imunobiológicos no calendário vacinal (OLIVEIRA et al., 2020), em 1991, a OMS recomendou o estabelecimento de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação (VEAPV). Em 1992, o Brasil, por meio do PNI, iniciou a estruturação do Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação (SNVEAV) e, ainda para reforçar sua importância, os eventos graves ou óbitos pós- vacinação foram incluídos na lista de agravos de notificação compulsória publicada a Portaria MS/GM nº 33 (revogada pela Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016) (BRASIL, 2021).

As atividades relacionadas à VEAPV incluem a investigação, notificação de casos de

ESAVI, classificação de causalidade e realização de feedback ou feedback conforme necessário (figura 3).

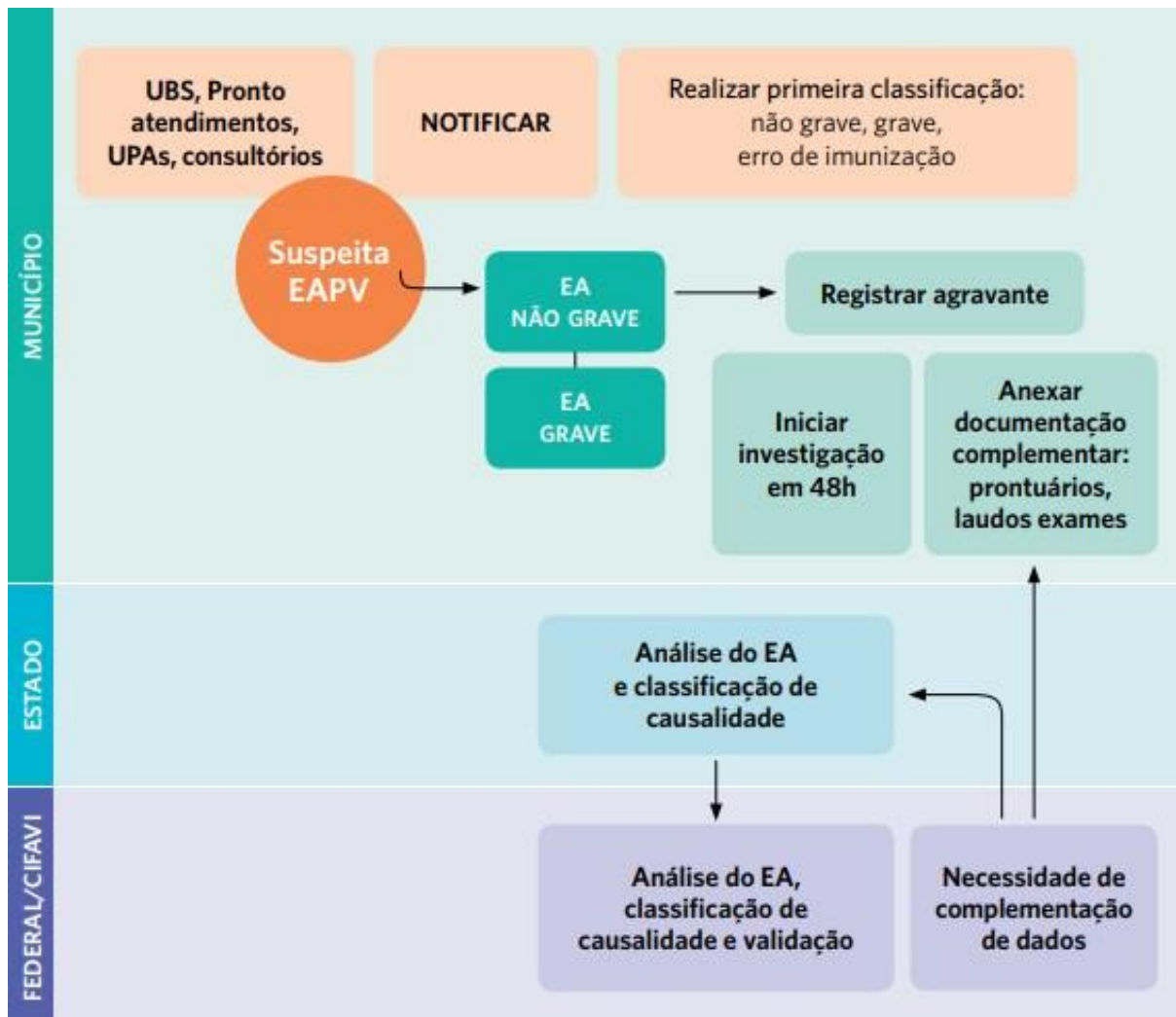
Figura 3 – Ciclo de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação



Fonte: BRASIL, 2020b.

Diante de um ESAVI, as unidades notificadoras classificam os eventos adversos conforme a gravidade e notificam no sistema de informação on-line e-SUS notifica. As notificações são investigadas pelas VEAPV das coordenações municipais de imunizações e encerradas pelas VEAPV das coordenações estaduais de imunizações, com revisão posterior e suporte do nível federal. Alguns casos mais graves são apresentados e discutidos para avaliação e classificação pelo Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CIFA VI). Após o encerramento final e validação dos casos pelo comitê, ocorre uma retroalimentação (*feedback*) a todos os envolvidos (Figura 4) (BRASIL, 2020a).

Figura 4 – Fluxograma de notificação e investigação de eventos adversos pós-vacinação



Fonte: BRASIL, 2020a.

Diante desses apontamentos, pode-se dizer que é muito relevante que os eventos adversos sejam notificados, para que se tenham estudos sobre eles, reparos, investigações, garantindo, enfim, que a saúde do indivíduo seja promovida.

3.5 Fake news, hesitação vacinal e ESAVI

Entre os assuntos relacionados à saúde, a vacinação é um dos maiores alvos das *fake news*. Em 2018, 9 dos 10 principais links sobre vacinação compartilhados nas redes sociais polonesas foram caracterizados como *fake news* (WASZAK, 2019).

Com a criação da vacina contra a COVID-19, muitas *fake news* surgiram, afetando na

cobertura vacinal. Autores referem que é a primeira vez que o mundo se confronta com uma pandemia na Era Digital, conhecida também como pós-verdade (GALHARDI et al., 2020). A era da pós-verdade é caracterizada como um conjunto de situações em que os fatos objetivos são menos favorecidos que as emoções e crenças pessoais (D'ANCONA, 2018).

Pesquisa realizada por Galhardi e colaboradores (2020) refletiu sobre as desinformações mais difundidas sobre o novo coronavírus nas redes sociais e mostrou como elas são prejudiciais à saúde pública. No estudo, os autores evidenciaram que as principais notícias falsas relacionadas à COVID-19 foram: métodos caseiros para prevenir o contágio e da COVID-19; métodos caseiros para curar a COVID-19; golpes bancários; golpes/arrecadações – instituições de pesquisa; e, por fim, a COVID-19 como uma estratégia política. Os autores concluíram que a disseminação dessas falsas notícias contribui para a falta de credibilidade da ciência e das instituições de saúde pública mundiais, além de fragilizar a adesão da população aos cuidados preventivos necessários em resposta aos surtos.

Além de Fake News relacionadas à doença, houve, também, notícias falsas sobre os efeitos das vacinas. Segundo Galhardi e colaboradores (2022), paradoxalmente, o sucesso do PNI tem sido apontado como um dos motivos de sua crise, pois as doenças se tornam menos conhecidas e a participação da população diminui à medida que as doenças deixam de se espalhar. Assim, criou-se um cenário favorável para a hesitação vacinal.

A hesitação vacinal mostra que as decisões de (não) vacinar-se ou (não) vacinar crianças ocorrem entre indivíduos e domicílios particulares (BARBIERI; COUTO, 2015; MILLS et al., 2005), expressa questões de pertencimento social a grupos cujas ações envolvem pró ou antivacinação (SOBO, 2016). A hesitação vacinal da vacina contra a COVID-19 partiu da crença de que as vacinas não tiveram tempo suficiente para serem estudadas, por conta de sua urgência, desconfiança da origem da vacina, bem como os fatores políticos (GALHARDI et al., 2022).

Em janeiro de 2021, quando mais de 200.000 pessoas no país morreram de COVID-19, mensagens duvidosas sobre as vacinas continuaram a alimentar a propagação do vírus no Brasil, confundindo os cidadãos e incentivando-os a ignorar os conselhos dos órgãos oficiais. Entre o início da vacinação contra a COVID-19 e abril de 2021, mais de 1,5 milhão de pessoas não retornaram para a segunda dose necessária da vacina. Os principais motivos para tais ausências citadas no estudo foram: crença em informações falsas sobre imunizações, medo de reações adversas, escassez de vacinas, confusão sobre os intervalos das doses e dificuldade em acessar os centros de vacinação (GALHARDI et al., 2022).

A vacinação e a pandemia de COVID-19 evidenciaram, indubitavelmente, o conflito entre o individual e o coletivo. Com relação às vacinas, é bem conhecido que a chamada imunidade de "rebanho" é alcançada quando vacinações em massa são administradas e altas taxas de cobertura são alcançadas. Essa imunidade, além de conferir proteção individual ao vacinado, também proporciona eliminação de patógenos infecciosos circulantes no ambiente e proteção indireta de populações suscetíveis (aquelas com contraindicações à vacina como prematuros, gestantes ou imunocomprometidos, e aquelas que não foram vacinados (PLOTKIN et al., 2017). Essa é, exatamente, a lógica para estruturar a ação de vacinação do ponto de vista da saúde pública.

A falta de vacinação implica diretamente na saúde coletiva, uma vez que traz à tona o risco de contaminação: mesmo que um se vacine, é imprescindível que o outro também aja da mesma forma, para que a saúde pública seja prioridade.

3.6 Modelo teórico-analítico

Diante do levantamento teórico apresentado neste estudo, foi elaborado um modelo analítico acerca da epidemiologia dos eventos supostamente atribuíveis às vacinas COVID-19 durante o primeiro ano da vacinação.

As vacinas contra a COVID-19 são disponibilizadas de forma gratuita pelo SUS por todo território brasileiro. Apesar dos dados apontarem para a queda de infectados e casos de óbitos, alguns indivíduos ainda não se vacinaram, outros não retornaram para a segunda dose ou para as doses de reforço.

De acordo com o “Vacinômetro”, plataforma criada Agência Brasil e da plataforma Localiza SUS, é possível visualizar as doses aplicadas por estado. Em especial para este trabalho, desde a última atualização (23 de junho de 2023), os dados revelam que 86,33% da população mineira tomou a primeira dose; enquanto 81,78% receberam a segunda dose; 65,16% tomaram a 1ª dose de reforço e 26,67% receberam a 2ª dose de reforço.

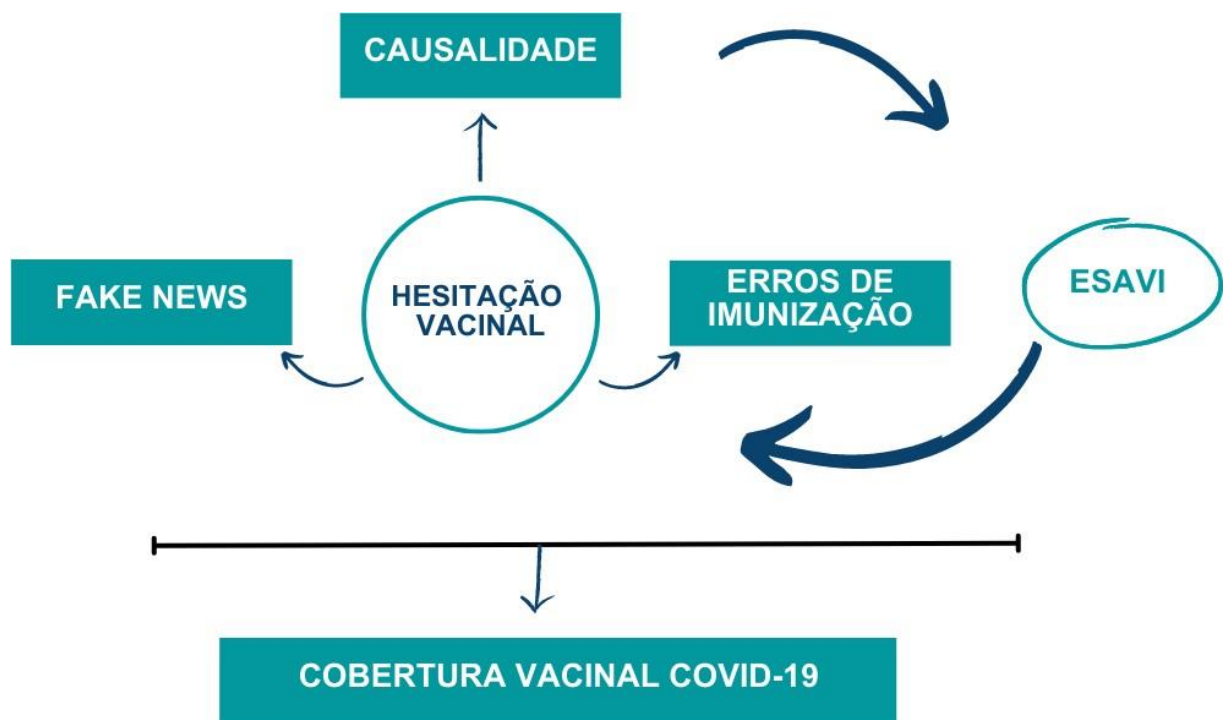
A baixa cobertura vacinal contra a COVID-19 pode estar associada à inúmeros aspectos individuais e ambientais, como: as lógicas institucionais atuantes na vacinação no país; a hesitação vacinal; as *fake news*, que se espalham pelas redes sociais com notícias sobre falsos sintomas ou falsas reações; os erros em imunização e, também, a vigilância e aos ESAVI que podem causar.

A Figura 5 elucidada esse modelo teórico-analítico, demonstrando, também, uma relação entre causalidade e ESAVI, como os EI e ESAVI, uma vez essas relações podem estar

relacionadas aos eventos supostamente adversos.

Todos esses fatores, de forma conjunta ou não, podem interferir na cobertura vacinal de COVID-19, pois é possível evidenciar que as implicações que giram em torno dos ESAVI estão relacionadas à queda da cobertura vacinal.

Figura 5 – Modelo Teórico-analítico da epidemiologia dos eventos supostamente atribuíveis às vacinas COVID-19 durante o primeiro ano da vacinação



Nota: ESAVI – Eventos Supostamente Atribuíveis a vacinação ou imunização

Considerando que as vacinas são mecanismos que buscam a imunização e, logo, a erradicação da doença, a não adesão vacinal implica diretamente com o aumento de casos graves e de óbitos. Esse fato se comprova ao analisar o número de óbitos por COVID-19 no Brasil, que caiu com a chegada das vacinas.

No dia 11 de janeiro de 2023, o Brasil registrou a maior queda móvel de mortes ocasionadas pela COVID-19, desde 17 de novembro de 2022. De acordo com o Ministério da Saúde (2023), essa queda é reflexo das vacinas, que trazem proteção contra sintomas mais graves, bem como óbitos pela doença (BRASIL, 2023).

Métodos

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo epidemiológico e descritivo sobre casos de ESAVI das vacinas contra a COVID-19 disponíveis para aplicação no Brasil por meio do PNI (AstraZeneca/Fiocruz, Sinovac/Butantan, Pfizer/Wyeth e Janssen), que ocorreram durante o período de 18 de janeiro de 2021 a 21 de janeiro de 2022.

4.2 Estratégia de pesquisa e critérios de seleção

Como percurso metodológico inicial deste estudo, realizou-se a estratégia de busca nas seguintes bases de dados bibliográficos, realizada em dezembro de 2022 a março de 2023:

- a) LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em ciências da Saúde);
- b) MEDLINE (US National Library of Medicine National Institutes of Health) via Pubmed;
- c) Web of Science (Acesso via Portal CAPES);
- d) Cochrane Library (Acesso público).

Inicialmente, foram identificadas palavras-chave (descritores) para componente da estratégia PICOS, a partir da leitura de estudos que abordaram o tema. Na base de dados Medline, revisada por meio do Pubmed, descritores Medical Subject Heading (MESH) mais adequados foram identificados para resgatar o maior número de referências. Após elaborada a estratégia de busca no PubMed, esta foi adaptada para as bases Cochrane e EMBASE. Para a busca na base de dados LILACS, foram identificados descritores controlados por meio da ferramenta Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e aplicados em todos os idiomas.

A busca foi iniciada pela base PubMed com cada componente da estratégia PICOS, buscando-se identificar o número de referências para cada termo individualmente e na sequência foram os termos de pesquisa sinônimos incluídos foram separados por operadores booleanos “OR” e cada grupo de termos sinônimos da Problema-Conceito-Contexto (PCC) agrupados por “AND”. As estratégias de busca em cada um dos bancos de dados estão descritas no Quadro 1 apresentados a seguir.

Quadro 1 – Estratégia de busca realizada nas bases de dados

BASE	ESTRATÉGIA
LILACS	("Vacinas contra COVID-19" OR "COVID-19 Vaccines" OR "Vacunas contra la COVID-19" OR ad26covs1 OR "ChAdOx1 nCoV-19" OR "BNT162 Vaccine") AND ("Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos" OR "Effets secondaires indésirables des médicaments" OR "Efeitos Adversos" OR "Eventos Adversos" OR "Experiências Adversas" OR "Reação no Local da Injeção" OR "Injection Site Reaction" OR "Reacción en el Punto de Inyección" OR "Réaction au site d'injection" OR "Efeito Adverso no Local de Injeção" OR "Reações Adversas" OR "Adverse Effects" OR "Adverse Events" OR "Adverse Experiences" OR "Side Effects" OR "Adverse Reactions" OR "Vaccine Adverse Event Reporting System" OR vaers) AND (db:("PREPRINT-MEDRXIV" OR "LILACS" OR "MULTIMEDIA" OR "BRISA" OR "IBECS" OR "PAHOIRIS" OR "BINACIS" OR "WHOLIS" OR "PREPRINT-BIORXIV" OR "BDNPAR" OR "BIGG" OR "MINSAPERU" OR "SOF" OR "coleccionaSUS"))
MEDLINE (Via Pubmed)	("COVID-19 Vaccines" OR Ad26COVS1 OR "ChAdOx1 nCoV-19" OR "BNT162 Vaccine") AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Injection Site Reaction" OR "Adverse Effects" OR "Adverse Events" OR "Adverse Experiences" OR "Side Effects" OR "Adverse Reactions" OR "Adverse Reactions" OR "Vaccine Adverse Event Reporting System" OR VAERS)
WEB OF SCIENCE (Via Portal Capes)	("COVID-19 Vaccines" OR Ad26COVS1 OR "ChAdOx1 nCoV-19" OR "BNT162 Vaccine") AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Injection Site Reaction" OR "Adverse Effects" OR "Adverse Events" OR "Adverse Experiences" OR "Side Effects" OR "Adverse Reactions" OR "Adverse Reactions" OR "Vaccine Adverse Event Reporting System" OR VAERS)
COCHRANE	("COVID-19 Vaccines" OR Ad26COVS1 OR "ChAdOx1 nCoV-19" OR "BNT162 Vaccine") AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Injection Site Reaction" OR "Adverse Effects" OR "Adverse Events" OR "Adverse Experiences" OR "Side Effects" OR "Adverse Reactions" OR "Adverse Reactions" OR "Vaccine Adverse Event Reporting System" OR VAERS)

Fonte: Própria.

4.3 Critérios de elegibilidade e resultados de interesse

A pergunta de pesquisa utilizada para responder ao objetivo deste estudo foi formulada por meio da estratégia PICOS, que representa um acrônimo formado pela inicial das palavras População ou problema, Intervenção ou tratamento de interesse, comparação ou controle e *Outcomes* (Desfecho) e *Study Type* (Tipo de estudo) (SANTOS, 2007).

A questão de pesquisa desta revisão foi: “A maior incidência dos ESAVI notificados é supostamente associada às vacinas COVID-19 e os eventos adversos graves pós-vacinação contra a COVID-19 são raros?”.

Os componentes que integram a estratégia PICOS para a formulação desta questão estão descritos a seguir (Quadro 2).

Quadro 2 – Descrição da estratégia PICO para elaboração da questão norteadora do estudo

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Pessoas que receberam as vacinas contra COVID-19
I	Intervenção	Vacinas contra COVID-19
C	Comparação	-----
O	Outcomes (desfecho/resultados)	Eventos adversos pós-vacinação
S	Study type (tipo de estudo)	Estudos com abordagem descritiva, estudos observacionais

Fonte: Própria.

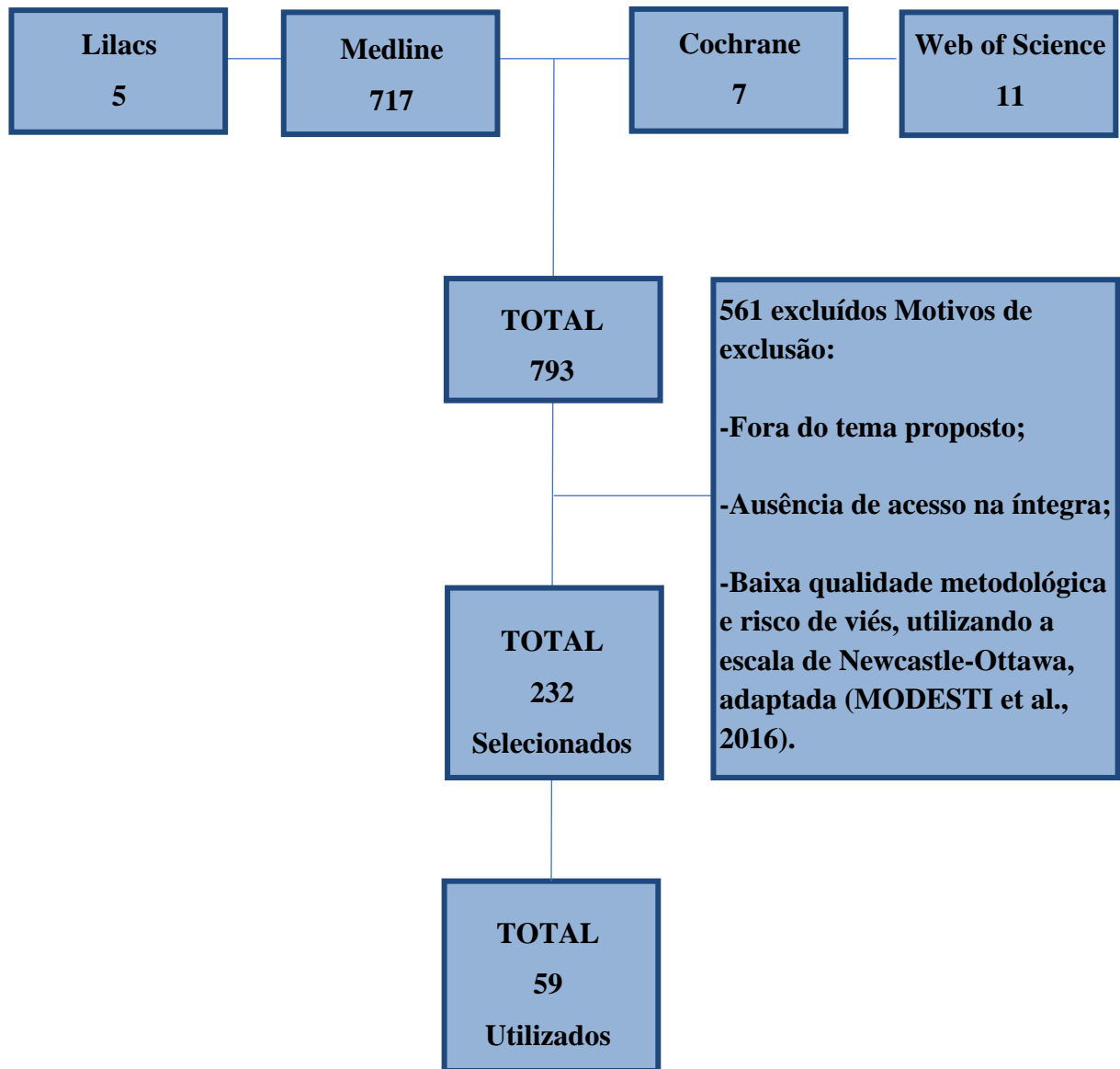
4.4 Seleção de estudos e extração de dados

Após a identificação dos artigos, estes foram exportados para o Mendeley. Em seguida, todos os artigos foram avaliados por meio da leitura dos títulos e resumos dos artigos identificados, aplicando-se os critérios de elegibilidade e selecionando os artigos que atenderem aos critérios de inclusão para leitura completa. Os trabalhos que atenderem aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão.

Foi possível elencar os critérios de inclusão, a saber: estudos que investigassem eventos adversos pós a administração das vacinas contra COVID-19 em todas as faixas etárias, publicados em todos os idiomas e sem restrição do período. Foram incluídos os estudos que avaliassem erro de imunização. No total, foram encontrados 793 trabalhos. Contudo, ao fazer uma leitura mais profícua, restaram 232 trabalhos, que foram discutidos e tratados no decorrer desta dissertação.

Para elucidar a busca desses trabalhos, tem-se o Fluxograma a seguir, que elenca de forma mais clara as etapas do processo de busca, a fim de consolidar o corpus deste trabalho. Os dados foram agrupados por síntese narrativa e os resultados formatados em forma descritiva.

Figura 6 – Fluxograma de identificação dos estudos para construção do quadro de extração de dados



Fonte: Própria (2022).

4.5 Coleta de dados do estudo

Foram utilizados os dados secundários do e-SUS Notifica no estado de MG, Brasil. Em consequência da pandemia de COVID-19, foi implementada em março de 2020, em todo o território nacional, a plataforma e-SUS Notifica, uma nova ferramenta on-line de registro de notificação imediata de casos suspeitos e confirmados de COVID- 19 no Brasil. Foi desenvolvida para utilização nas três esferas de governo, permitindo, por meio do módulo “Eventos Adversos”, o monitoramento dos ESAVI *on-line*, desde a notificação e investigação

até o encerramento dos casos (BRASIL, 2022). As unidades notificadoras podem ser todas as Unidades Básicas de Saúde, Unidade de Pronto atendimento (UPA), prontos-socorros e hospitais (BRASIL, 2020a).

A plataforma proporciona maior celeridade e oportunidade no recebimento dos registros para análises e divulgação das informações em todas as esferas de governo, além de subsidiar as ações de planejamento, acompanhamento e avaliação das atividades de vacinação (BRASIL, 2022).

4.6 Variáveis de estudo

Neste estudo, foram analisadas as notificações de ESAVI associados às vacinas contra a COVID-19 com e sem encerramento ocorrido no período estabelecido.

As variáveis analisadas para os casos de ESAVI foram: Situação da notificação, imunobiológico administrado (AstraZeneca/Fiocruz, Sinovac/Butantan, Pfizer/Wyeth e Janssen); dose (D1, D2, dose adicional, dose única e reforço); tipo de evento (evento adverso, erro de imunização), classificação da gravidade (evento adverso grave, evento adverso não grave), idade, sexo e classificação segundo a causalidade (Reações relacionadas ao produto, conforme a literatura; Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para se estabelecer relação causal; Dados da investigação conflitantes em relação à causalidade; Reações coincidentes ou inconsistentes; Inclassificáveis, devido a necessidade de informações ou casos em investigação).

4.7 Análise dos dados

Os ESAVI foram apresentados em proporções (%), de acordo com imunobiológico administrado, dose, faixa etária, sexo, tipo de evento e classificação da causalidade.

Calculou-se, ainda, a Taxa de Incidência (TI) de eventos adversos para 100 mil doses aplicadas no estado. No numerador, foi considerado o total de casos de EAPV da vacina contra a COVID-19 notificados e, como denominador, o total de doses da mesma vacina administrada no período. O número de doses foi obtido no site do Ministério da Saúde (<<https://localizadas.saude.gov.br/>>), informação coletada no dia 21 de janeiro de 2022, dia limite ao qual compreende o período de estudo desta pesquisa, entre 18 de janeiro de 2021 a 21 de janeiro de 2022. Para a análise dos dados, foi utilizado o programa Microsoft Office Excel (versão 2016) e Stata (versão 17.0).

Os eventos adversos são codificados de acordo com o Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), um rico conjunto de termos médicos altamente específicos e padronizados para facilitar a troca internacional de informações regulatórias sobre produtos médicos para uso humano. MedDRA é uma estrutura lógica e hierárquica organizada em cinco níveis de termos médicos, de muito específicos a muito gerais, a saber: 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 EAPV são documentados nos termos LLT e agregados ao nível da PT e SOC para análise dos dados registados no sistema de informação.

Os eventos adversos são codificados de acordo com o Medical Regulatory Dictionary (MedDRA), um conjunto padronizado e altamente específico de termos médicos a fim de facilitar a troca de informações regulatórias internacionais sobre produtos médicos para uso humano. O MedDRA é um arcabouço lógico e hierárquico estruturado em cinco níveis de termos médicos, indo do mais específico ao geral, sendo eles: 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 arquivados nos termos LLT no sistema de informação. Para esse estudo, os eventos foram avaliados de acordo com SOC e PT e as taxas foram calculadas por mil doses para eventos não graves e por 100.000 doses para os eventos graves.

4.8 Considerações éticas

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o protocolo CAAE 53843716.0.0000.5149.

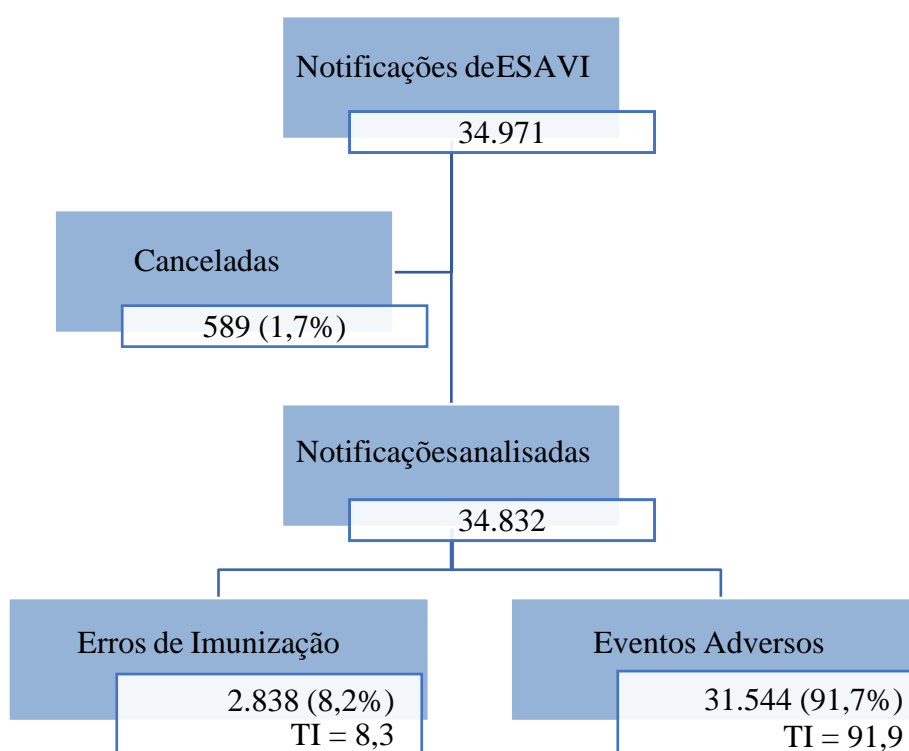
Resultados

5 RESULTADOS

No estado de MG, no período do estudo, foram aplicadas 34.307.831 doses das vacinas COVID-19, com total de 34.971 notificações de ESAVI associados às vacinas contra a COVID-19 no sistema de informação e-SUS notifica. Foram desconsideradas as notificações canceladas (1,7%), pois apesar de serem canceladas pelos próprios notificadores, elas ficam registradas no sistema.

Portanto, foram analisadas para este estudo, um total de 34.382 notificações. Dessas, 91,7% foram registradas como eventos adversos (TI = 91,9 casos a cada 100 mil doses aplicadas) e 8,2% foram registradas como EI (TI = 8,3 casos a cada 100 mil doses aplicadas) (Figura 7).

Figura 7 – Distribuição de ESAVI supostamente associados às vacinas contra COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica



Nota: Período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

Dos eventos adversos, segundo a classificação de gravidade, 7,8% foram classificados como eventos graves (TI = 7,1 casos a cada 100 mil doses aplicadas e a vacina Sinovac/Butantan apresentou as maiores incidências (3,2%), com TI = 12,2 casos a cada 100

mil doses aplicadas) e 92,2% foram classificados como eventos não graves (TI = 84,8 casos a cada 100 mil doses aplicadas), com maior incidência para a vacina AstraZeneca/Fiocruz (3,7%) (TI = 151,8 casos a cada 100 mil doses aplicadas) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição de ESAVI associados às vacinas COVID-19, segundo gravidade e vacinas

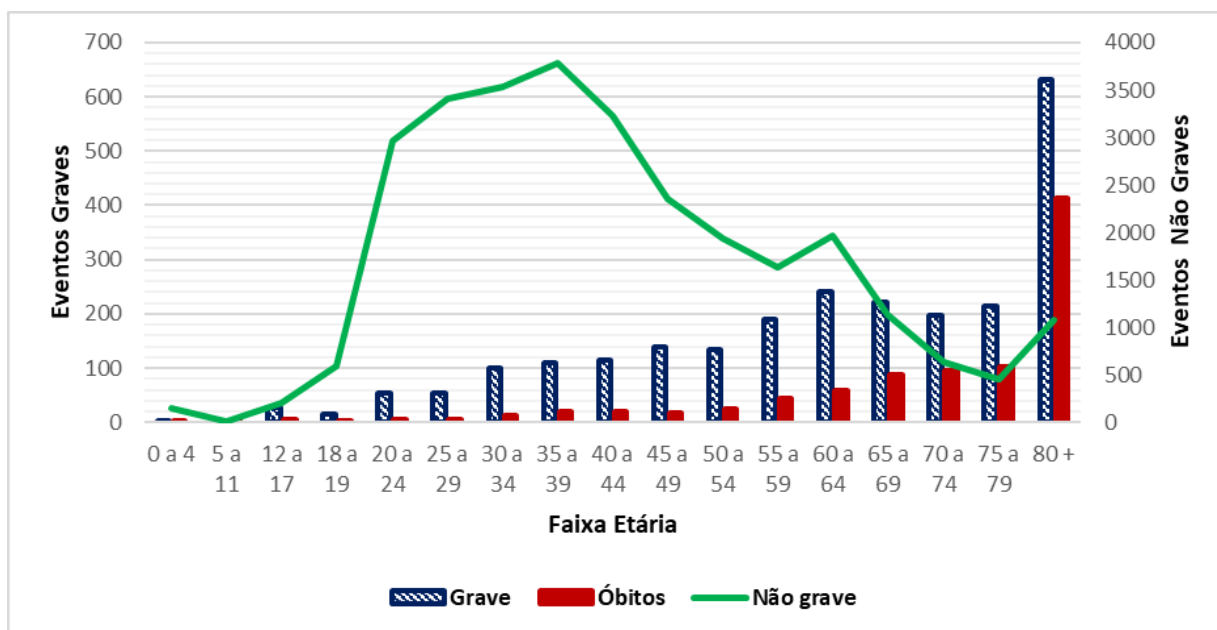
Vacinas	Doses aplicadas	Graves			Não graves			Total Geral	
		<i>n</i>	%	TI*	<i>n</i>	%	TI*	<i>n</i>	TI
Sinovac /Butantan	8.303.209	1.013	3,2	12,2	6.449	20,4	77,7	7.462	89,9
AstraZeneca/ Fiocruz	12.192.705	1.169	3,7	9,6	18.512	58,7	151,8	19.981	161,4
Pfizer	13.144.649	250	0,8	1,9	3.706	11,7	28,2	3.956	30,1
Janssen	667.268	19	0,0	2,8	426	1,4	63,8	445	66,7
Total	34.307.831	2.451	7,8	7,1	29.093	92,2	84,8	31.544	91,9

Notas: período: 18/01/21 a 21/01/2022; *Taxa de incidência por 100.000 doses aplicadas.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022

Em relação à distribuição por faixa etária e gravidade, a maioria dos eventos não graves ocorreu entre 20 e 44 anos e no sexo feminino, sendo mais prevalente naqueles que receberam a vacina AstraZeneca/Fiocruz. Para os eventos graves acima de 60 anos, destaca-se a faixa etária acima de 80 anos, com maior frequência de óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 (Figuras 8 e 9).

Figura 8 – Distribuição de ESAVI associados às vacinas COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica, segundo faixa etária e classificação de gravidade

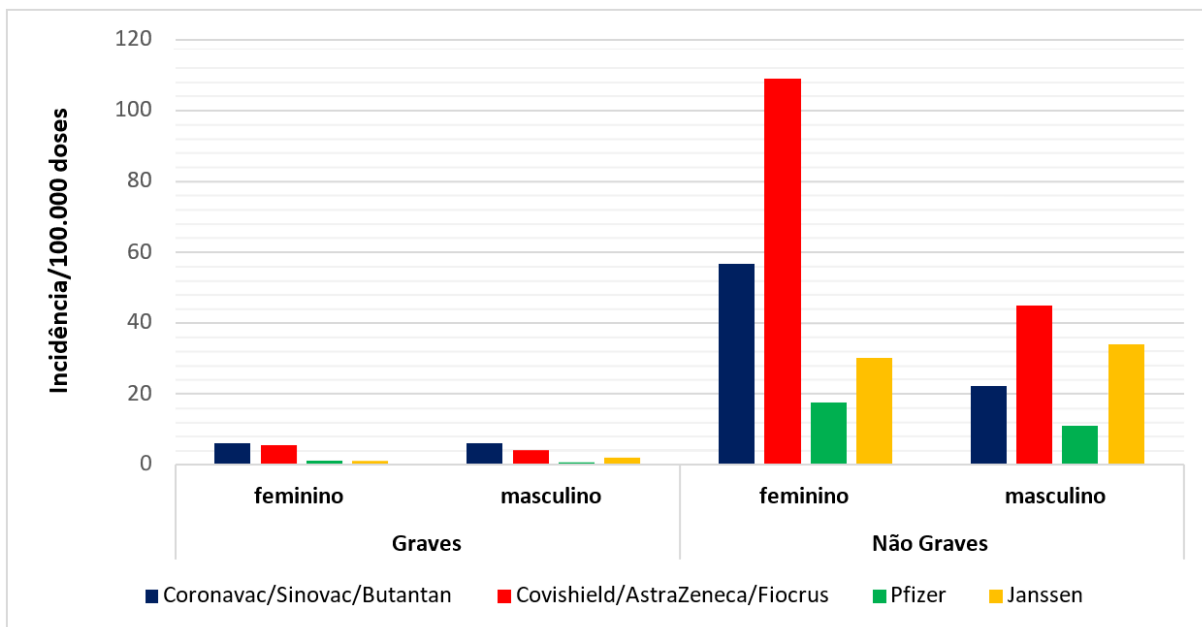


Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

Os óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 notificados corresponderam a 2,9% do total de notificações de ESAVI, com TI de 2,7 casos por 100 mil doses administradas, sendo a maioria em decorrência da vacina Sinovac/Butantan (1,8%). Observou-se a maior ocorrência após a primeira dose (67%) e a maioria foi de pessoas acima dos 80 anos, que receberam a vacina Corovavac e do sexo masculino (52%) (Tabelas 3 e 4 e Figura 10).

Figura 9 – Distribuição de ESAVI associados às vacinas COVID-19, notificados no sistema de informação e-SUS notifica, segundo sexo e classificação de gravidade



Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

Tabela 2 – Distribuição de óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 por vacinas

Vacinas	Doses aplicadas	Óbitos		
		<i>n</i>	%	TI*
Sinovac/Butantan	8.303.209	561	1,8	6,8
AstraZeneca/Fiocruz	12.192.705	315	1,0	2,6
Pfizer	13.144.649	43	0,1	0,3
Janssen	667.268	3	0,0	0,4
Total	34.307.831	922	2,9	2,7

Notas: período: 18/01/21 a 21/01/2022; *Taxa de incidência por 100.000 doses aplicadas.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

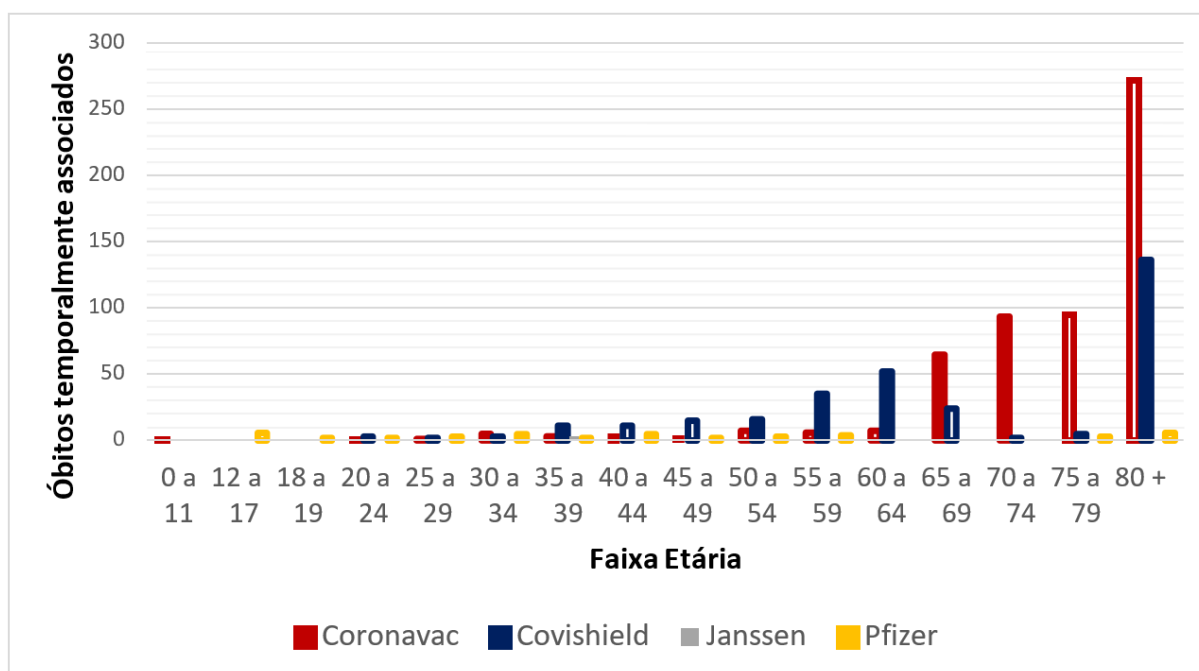
Tabela 3 – Distribuição dos óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica, por dose, sexo e intervalo entredata de vacinação e início dos sintomas

Variáveis		<i>n</i>	%
Doses	D1 - dose 1	618	67
	D2 - dose 2	294	31,9
	Dose de reforço/adicional	10	1
Sexo	Masculino	480	52
	Feminino	442	47,9
Total		922	100
Mediana (dias)		6	(min - max)
Vacinação e início dos sintomas			0 - 45

Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

Figura 10 – Distribuição dos óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica, segundo faixa etária e vacinas



Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022

No que tange à causalidade dos óbitos, 85,2% não tiveram associação causal com as vacinas e foram encerrados como “Condições preexistentes causadas por outros fatores e não

por vacinas”. Além disso, 0,2% dos casos foram “Reações relacionadas ao produto, conforme a literatura”, ou seja, houve relação causal com a vacina (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição óbitos supostamente associados às vacinas COVID-19 notificados no e-Sus Notifica, por classificação segundo a causalidade

Classificação segundo à causalidade	n	%
*A1 - Reações relacionadas ao produto, conforme literatura	2	0,2
B1 - Relação temporal consistente, mas sem evidência na literatura para se estabelecer relação causal	66	7,2
B2 - Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	31	3,4
C - Condições preexistentes causadas por outros fatores e não por vacinas	786	85,2
D - Inclassificável.	15	1,6
Em investigação.	22	2,4
Total	922	100,0

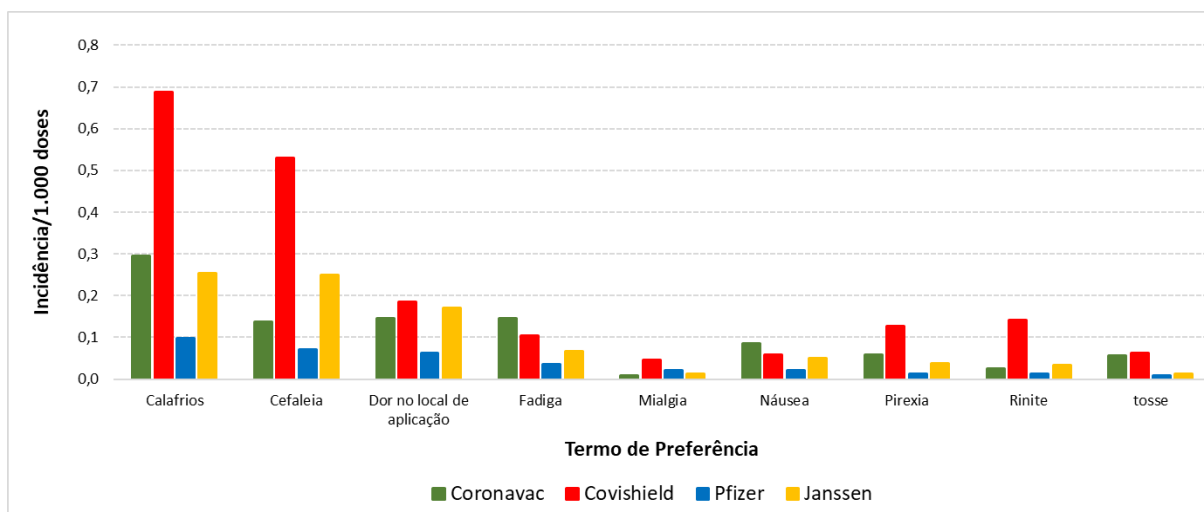
*Diagnóstico: Síndrome de Trombose com trombocitopenia - TTS

Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022;

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 18/11/2022

Em relação aos principais sinais e sintomas entre os ESAVI não graves, considerando o PT, de forma geral, foram observados os mesmos sinais e sintomas para todas as vacinas (calafrios, cefaleia, dor no local da aplicação da vacina e fadiga), destacando-se calafrios e cefaleia com as maiores incidências para a vacina AstraZeneca/Fiocruz (0,7 e 0,5 casos em cada mil doses aplicadas, respectivamente) (Figura 11).

Figura 11 – Distribuição da incidência dos principais ESAVI Não Graves, segundo eventos notificados por Termo Preferência e tipo de vacina. MG, Brasil

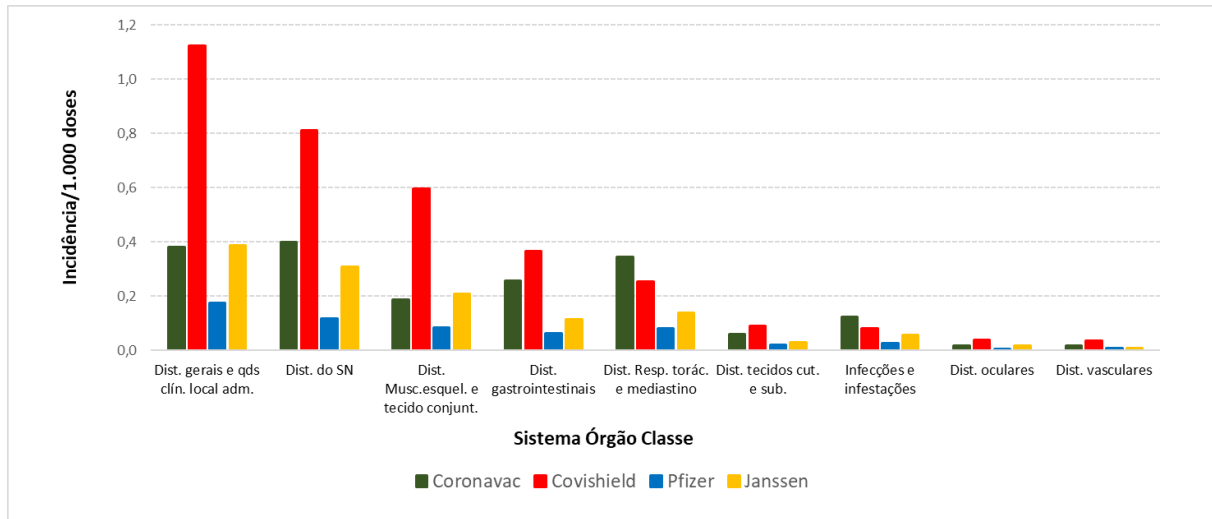


Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

Em relação aos principais eventos não graves notificados, agregados pela categoria SOC, distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração e distúrbios do sistema nervoso apresentaram as maiores incidências para todas as vacinas, destacando-se a vacina AstraZeneca/Fiocruz (1,6 e 0,8 casos por cada mil doses aplicadas). Em relação a outras vacinas, as incidências permaneceram abaixo de 0,4 casos por cada mil doses aplicadas (Figura 12).

Figura 12 – Distribuição da incidência dos principais ESAVI Não Graves, segundo eventos notificados por Classe de Órgãos de Sistema, segundo tipo de vacina. MG, Brasil

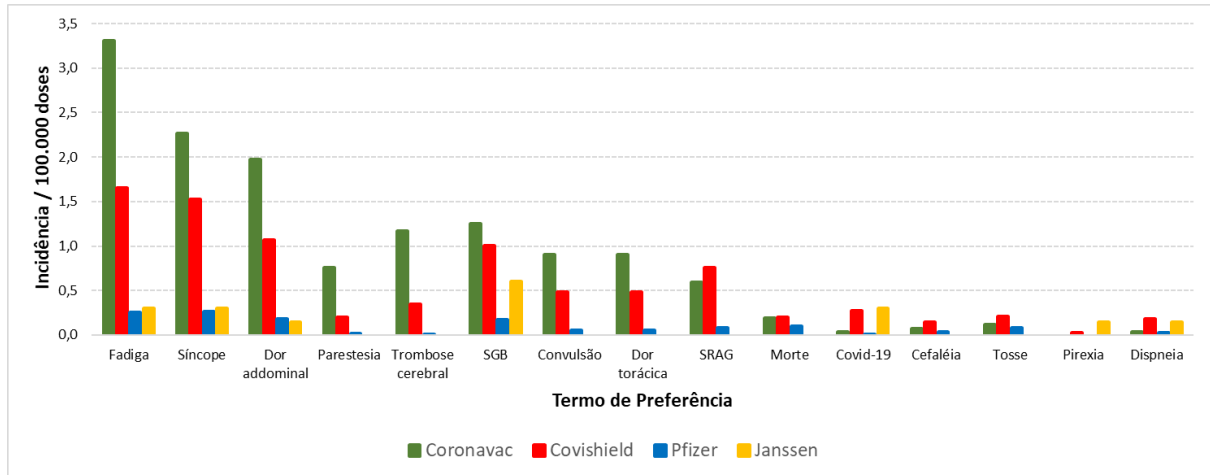


Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

Para os ESAVI graves notificados, chama atenção os casos de Síndrome de Guillan Barré, com as maiores incidências para as vacinas Sinovac/Butantan, AstraZeneca/Fiocruz e Janssen; trombose cerebral e Convulsão com maiores incidências para Sinovac/Butantan e AstraZeneca/Fiocruz (Figura 13).

Figura 13 – Distribuição da incidência dos principais ESAVI Graves, segundo eventos notificados por Termo Preferencia e tipo de vacina. MG, Brasil

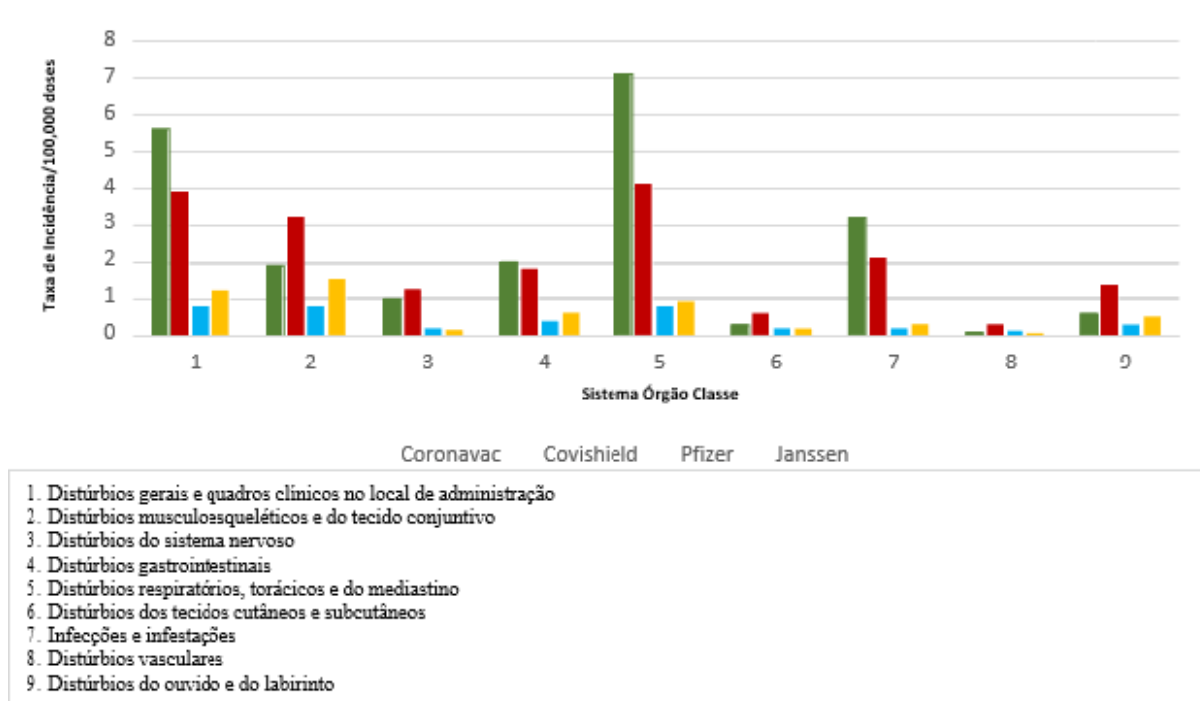


Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022

Em relação aos principais eventos graves notificados, agregados pela categoria SOC, foram observadas as maiores incidências para distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino para as vacinas Sinovac/Butantan e AstraZeneca/Fiocruz, com incidências aproximadas de 7,1 e 4,1 casos por cada mil doses aplicadas, respectivamente, seguido por distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração, com incidências aproximadas de 5,5 e 3,9 casos por cada mil doses aplicadas para vacinas Sinovac/Butantan e AstraZeneca/Fiocruz, respectivamente. Para as vacinas Pfizer e Janssen, distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo e distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração apresentaram maiores incidências aproximadas variando de 0,8 a 1,5 casos por cada mil doses aplicadas (Figura 14).

Figura 14 – Distribuição da incidência dos principais ESAVI Graves, segundo eventos notificados por Classe de Órgãos de Sistema, segundo tipo de vacina. MG, Brasil



Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

Por fim, quanto às notificações de EI com evento adverso, 2,8% apresentaram eventos não graves, com TI de 0,2 a cada 100 mil doses aplicadas. Do total dos erros, a maior TI foi em decorrência da vacina Janssen (TI = 16 a cada 100 mil doses aplicadas). A maioria dos erros (24,2%) foi em decorrência de trocas de vacinas, seguido de intervalo inadequado entre elas (12,7%) (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 – Distribuição dos Erros de Imunização associados às vacinas COVID-19 notificados no sistema de informação e-SUS notifica, por vacinas

Vacinas	Doses aplicadas	Erros de imunização						Total	%	TI*
		Sem evento adverso			Com evento adverso					
		n	%	TI*	n	%	TI*			
AstraZeneca /Fiocruz	8.303.209	644	22,7	7,8	24	0,8	0,3	668	23,5	8,0
Sinovac/Butantan	12.192.705	962	33,9	7,9	41	1,4	0,3	1.003	35,3	8,2
Pfizer	13.144.649	1.058	37,3	8	2	0,0	0	1.060	37,4	8,0
Janssen	667.268	94	3,3	14,1	13	0,8	1,9	107	3,8	16,0
Total	34.307.831	2.758	97,2	8	80	2,8	0,2	2.838	100	8,3

Notas: período: 18/01/21 a 21/01/2022; *Taxa de incidência por 100.000 doses aplicadas.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022

Tabela 6 – Distribuição dos Erros de Imunização associados às vacinas COVID-19, notificados no sistema de informação e-SUS notifica, segundo tipo de ocorrências

Erros de Imunização - Manuseio e administração	n	%
Intercambialidade de vacinas (Troca de vacinas)	686	24,2
Intervalo entre as vacinações	361	12,7
Vacinas fora do prazo de validade	322	11,3
Doses inadequadas	311	11,0
Idade fora da recomendada	307	10,8
Extravasamento durante a administração	189	6,7
Administração via incorreta	4	0,1
Outros Fatores (Conservação da Vacina em Temperatura fora da especificada pelo laboratório fabricante; Administração em público diferente do preconizado no período, como por exemplo, gestantes, privados de liberdade; Administração de imunobiológicos diferente (troca de frascos); Diluição Incorreta).	658	23,2
Total	2838	100,0

Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

Discussão

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que foi frequente a ocorrência de ESAVI em relação à vacina contra a COVID-19. No entanto, apenas 7,8% foram considerados como graves, sendo a TI de 7,1 casos para cada 100 mil doses aplicadas. Ainda, foi possível observar que a vacina Coronovac foi a que se apresentou com maiores incidências, com TI de 12,2 casos para cada 100 mil doses aplicadas, para os eventos não graves, a maior incidência para vacina AstraZeneca/Fiocruz, com TI de 151,8 casos para cada 100 mil doses aplicadas, afetando mais pessoas do sexo feminino.

Esses achados corroboram com dados nacionais, segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2023), em sua maioria, os casos notificados foram não graves afetando mais as mulheres. Apesar dos eventos graves, neste estudo, apresentarem maior frequência que os dados nacionais, esses dados são menores que os achados em estudo realizado nos EUA, por Rosenblun e colaboradores (2022).

Estudo realizado por Urakawa e colaboradores (2022) com o objetivo de analisar o perfil de reações adversas após a vacinação de BNT162b2, bem como o perfil dos vacinados por meio de um questionário, evidenciou que, por meio da análise de regressão logística, a incidência foi significativamente maior em mulheres do que em homens para muitos tipos de reações adversas, como também em pessoas mais jovens do que em pessoas mais velhas.

O fato de as mulheres se mostrarem mais suscetíveis aos eventos adversos em detrimento dos homens pode se dar pelo fato de que as mulheres tradicionalmente procuram mais o serviço de saúde e o processo de vacinação deu início com os profissionais de saúde, que, em sua maioria, são da enfermagem, área composta por mulheres, em sua maior parte (86,2% de mulheres) (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM/COFEN, 2021).

Com relação à faixa etária, observou-se uma maior incidência entre pessoas com 20 e 44 anos no grupo dos eventos não graves; enquanto nos eventos graves, encontravam-se indivíduos com mais de 60 anos de idade, destacando-se a faixa etária com mais de 80 anos que corresponde a uma camada social com mais comorbidades, vulnerabilidade do sistema imunológico e, até mesmo, pacientes mais acamados. Ademais, o envelhecimento é um continuum de desenvolvimento pessoal com aumento da vulnerabilidade à saúde devido a alterações orgânicas, funcionais e psicológicas, que envolvem aspectos pessoais e sociais que afetam o estilo de vida, ampliando-se em situação pandêmica (BRITO et al., 2022).

Em relação aos óbitos supostamente associados as vacinas COVID-19 notificados nesse estudo, e que foram incluídos no grupo de eventos graves, observou-se que, em sua

grande maioria eram as pessoas com mais de 80 anos e após a primeira dose (67%). Em relação à classificação segundo a causalidade dos casos encerrados, 85,5% não tiveram relação causal com as vacinas, sendo, portanto, causados por condições preexistentes causadas por outros fatores, e não por vacinas. Após revisão pela vigilância epidemiológica e ESAVI na esfera federal e/ou Cifavi, 2 óbitos tiveram relação causal considerada consistente com vacinação.

Dos óbitos supostamente notificados a nível nacional reportados no Boletim Epidemiológico, 50 (1,12%) caso tiveram relação causal com a vacinação, resultado que corresponde a aproximadamente 1 óbito para cada 10 milhões de doses aplicadas (BRASIL, 2023). Salienta-se que os óbitos relatados, em sua maioria, foram de moradores de instituições de longa permanência para idosos, debilitados, acamados ou com dificuldade de locomoção, além de indivíduos em tratamento dialítico e com múltiplas comorbidades (BRASIL, 2021). Em um estudo recente afirmou-se que as mortes foram reduzidas com o advento da vacinação (SALES-MOIOLI et al., 2022).

Percio e colaboradores (2022) mostraram que, após um ano em que foram introduzidas as vacinas contra a COVID-19, foi possível contemplar a eficácia geral da vacinação contra a COVID-19 no que tange à redução das tendências de morbidade e mortalidade pela doença no Brasil, mesmo com as três ondas de epidemia e da disseminação preocupante de vírus mutantes. Esses achados ajudaram a entender melhor os programas de vacinação em massa contra a COVID-19.

Até a data de 23 de junho de 2023, foram registrados, aproximadamente, 704 mil óbitos (BRASIL, 2023). Segundo levantamento realizado em Londrina, no Paraná, 75% das mortes registradas por COVID-19 nos primeiros dez meses de 2021 ocorreram em indivíduos que não foram vacinados contra a doença. Quase três vezes mais idosos não vacinados morreram do que idosos vacinados. Entre os menores de 60 anos, houve 83 vezes mais mortes não vacinadas do que mortes vacinadas. O estudo foi conduzido em conjunto pela Universidade Estadual de Londrina, Secretaria Municipal de Saúde de Londrina, Universidade Federal de São Carlos e Faculdade de Medicina Albert Einstein, nos Estados Unidos (INSTITUTO BUTANTAN, 2022).

Diante disso, pode-se dizer que o público investigado nesse estudo teve maior impacto com as consequências da COVID-19 do que, de fato, pela vacina – o que, novamente, assegura a importância da vacinação.

Outro ponto importante trazido pelo Boletim Epidemiológico (2023) que corrobora com os resultados desse estudo, são os sinais e sintomas notificados. Para os eventos não

graves, na análise por PT, eventos semelhantes foram observados para todas as vacinas, destacando calafrios, dor no local da administração, cefaleia e fadiga. Já na análise dos eventos agregados por SOC, distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração, bem como distúrbios do sistema nervoso estiveram presentes nas maiores incidências de todas as vacinas descritas (BRASIL, 2023).

Neste trabalho evidenciou-se que os distúrbios gerais e quadros clínicos no local de aplicação foram os que mais se destacaram. Esses sintomas corroboram com o artigo realizado pela OMS (2021), completando, ainda, que as vacinas são projetadas para dar imunidade sem o risco de contraí-la. Alguns efeitos colaterais leves a moderados geralmente ocorrem quando ocorre a aplicação da vacina, pois o sistema imunológico está direcionando o corpo para responder de certas maneiras, aumentando o fluxo sanguíneo (para que mais células imunológicas possam circular) e a temperatura corporal (para matar vírus (OMS, 2021)).

Os dados nacionais, para os eventos graves, agregados por SOC, distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino tiveram maiores incidências para as vacinas Sinovac/Butantan e AstraZeneca/Fiocruz (TI de 2,2 e 1,3 para cada 100 mil doses aplicadas, respectivamente) (BRASIL, 2023), dado que também corrobora com esse estudo, porém, com incidências aumentadas (TI de 7,2 e 5,2 casos por cada 100 mil doses aplicadas, respectivamente).

Outro dado, disponível nas bulas das vacinas contra a COVID-19, que reforça esse estudo são os estudos clínicos e experiência pós autorização em indivíduos com 5 anos de idade ou mais (vacina Pfizer) e indivíduos com 18 anos ou mais (vacina Astrazeneca/Fiocruz). As reações adversas mais frequentes incluíram distúrbios gerais e alterações no local de administração, tais como: dor no local de injeção, fadiga, calafrios, inchaço no local da injeção; distúrbios do sistema nervoso como a cefaleia e distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos como a artralgia e mialgia. Tais sintomas são considerados reações adversas muito comuns ($\geq 1/10$) ou comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) (PFIZER, 2022; ASTRAZENECA/FIOCRUZ, 2022; CORONAVAC, 2022; JANSSEN, 2022).

Após a aplicação da vacina COVID-19, é possível que ocorram ESAVI. Nos eventos esperados, a maioria deles é leve, como febre, dor de cabeça e mialgia, e é resolvida nas 48 horas iniciais. Sintomas como tosse, dispneia, rinorreia, odinofagia, anosmia ou disgeusia são menos associados à vacinação e pode tratar-se de sintomas causados pela infecção por SARS-CoV-2 ou até mesmo, outra infecção (CDCP, 2023). Embora não haja nenhuma vacina que não cause reações adversas, o risco de complicações é muito menor que o impacto da

doença (BRASIL, 2021).

Moll e colaboradores (2022) salientam que a maioria dos adversos decorrentes das vacinas da COVID-19 é autolimitado e desaparece em alguns dias. Esses fatos acontecem devido ao fato de que muitos dos sintomas desses eventos adversos se sobrepõem aos sintomas associados a níveis elevados de histamina. Assim, quando os níveis de histamina caem abaixo do limiar de tolerância do vacinado, esses sintomas desaparecem.

Casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) foram identificados após a comercialização das vacinas Astrazeneca/Fiocruz e Janssen, porém com frequência muito rara ($<1/10.000$) (ASTRAZENECA/FIOCRUZ, 2022; JANSSEN 2022). Há relatos pós-comercialização de eventos raros, como SGB e convulsão, para as vacinas Sinovac/Butantan, contudo, não sendo possível estimar de forma confiável a frequência e estabelecer relação causal com exposição da vacina (CORONAVAC, 2022).

É importante refletir que os impactos advindos da COVID-19 estão além do risco de morte ou de internações, sendo possível levar a algumas complicações, como miocardite e pericardite; encefalite e doenças desmielinizantes; hemorragias cerebrais; síndromes neurológicas, como a SGB; arritmia; infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar, dentre outras complicações (BRASIL, 2023).

Casos graves e muito graves de Síndrome de trombose com trombocitopenia - TTS) (incluíram trombose venosa, como trombose dos seios venosos cerebrais, trombose da veia esplâncnica, bem como trombose arterial, concomitante com trombocitopenia) foram reportados após comercialização das vacinas AstraZeneca/Fiocruz, porém, com frequência inferior a $1/100.000$ (ASTRAZENECA/FIOCRUZ, 2022) e, na vacina Janssen, com frequência muito rara ($< 1/10.000$) (JANSSEN 2022).

Segundo Simpson e colaboradores (2021), relatos de trombocitopenia e eventos adversos vasculares associados à vacina ChAdOx1 (AstraZeneca/Fiocruz) levaram alguns países a restringirem seu uso. Os autores não identificaram nenhum risco geral aumentado nos eventos adversos de interesse em indivíduos recebendo BNT162b2 (Pfizer). No que diz respeito à primeira dose de ChAdOx1, esta foi associada a pequenos riscos aumentados de púrpura trombocitopênica idiopática, com evidências sugestivas de um risco aumentado de eventos tromboembólicos e hemorrágicos arteriais. Dados esses pequenos riscos aumentados para ChAdOx1, vacinas alternativas para baixo risco de COVID-19 pode ser justificadas quando o suprimento permitir.

Andrews e colaboradores (2022) salientaram que trombose com trombocitopenia ou trombocitopenia isolada foi relatada após a vacinação contra a COVID-19. Estudo de coorte

nacional na Inglaterra avaliou o risco após a vacinação com os vetores adenovirais de mRNA ChAdOx1 e BNT162b2 e os resultados mostraram que o período de risco elevado em pessoas de 15 a 39 anos foi mais alto 4 a 13 dias após a vacinação, como também não foram encontradas incidências relativas elevadas para pessoas com mais de 65 anos ou após uma segunda dose de ChAdOx1, nem para receptores da vacina BNT162b2 de qualquer idade.

Segundo Pavord e colaboradores (2021), trombocitopenia e trombose imune induzida por vacina é uma nova síndrome contra o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave associada à vacina do vetor adenoviral ChAdOx1 nCoV-19. Faltam dados sobre as características clínicas e os critérios prognósticos desta doença. Os autores avaliaram 294 pacientes, sendo 170 casos definitivos e 50 prováveis. A alta mortalidade associada à trombocitopenia e trombose imune induzida por vacina foi maior entre os pacientes com baixa contagem de plaquetas e hemorragia intracraniana.

Em um estudo feito na Inglaterra, Hippisley-Cox e colaboradores (2021) avaliaram a associação entre vacinas contra COVID-19 e risco de trombocitopenia e eventos tromboembólicos entre adultos. Os autores apontaram sobre um risco aumentado de eventos hematológicos e vasculares, levando a internação ou morte foi observado logo após a primeira dose das vacinas de mRNA ChAdOx1 nCoV-19 e BNT162b2. O risco da maioria desses eventos foi muito maior e durou muito mais tempo após a infecção por SARS-CoV-2 do que após a vacinação na mesma população.

Evidenciou-se, neste estudo, que 2,8% das notificações foram registradas como EI com TI de 8,3 casos a cada 100 mil doses aplicadas, dado inferior aos dados nacionais (23%) reportados no Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde. As maiores incidências dos EI foram em relação à troca de vacinas, intervalo inadequado entre a vacinação, doses inadequadas e idade fora da recomendada. Apenas uma pequena parcela desses erros ocorreu algum evento adverso (2,8%) incidência de 0,2 casos a cada 100 mil doses aplicadas.

Pode-se observar que mesmo com os EI, a maioria foi de natureza não grave. Ademais, as doses são consideradas válidas em alguns erros em imunização, conforme Nota Técnica n° 192/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS:

- a) administração de vacina Janssen ou AstraZeneca para faixa etária <18 anos na primeira dose: considerar dose válida e manter esquema com a vacina recomendada para faixa etária;
- b) vacinação com CoronaVac em crianças <6 anos: considerar dose válida e completar esquema com a vacina recomendada se esquema ainda incompleto;

- c) vacinação com Pfizer pediátrica em pessoas de 12 a 17 anos: considerar dose válida e manter esquema com a vacina recomendada para faixa etária;
- d) vacinação com Pfizer pediátrica em pessoas de 18 anos ou mais: dose não válida, revacinar de imediato;
- e) administração de doses de reforço em faixas etárias sem indicação: considerar dose válida (mesmo que não esteja atualmente e encerrar esquema).

Nos casos de intervalo inadequado, a Nota Técnica nº 192/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS explica o seguinte:

- a) atrasos em relação ao intervalo (intervalos muito longos): dose válida, não revacinar, seguir esquema;
- b) segunda dose ou dose adicional administrada antes do intervalo mínimo recomendado (Pfizer pediátrica ou adulto: 21 dias); (AstraZeneca: 28 dias); (Coronavac na população adulta: 14 dias); (Coronavac pediátrica: 28 dias): não válida, revacinar com intervalo adequado em relação a última dose;
- c) reforço com intervalo menor do que 60 dias: não válido, revacinar com intervalo de 4 meses após a última dose.

Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de educação continuada da equipe responsável pela vacinação, com enfoque à necessidade de maior atenção e realização o lançamento correto das doses aplicadas, a fim de evitar os EI, que são erros evitáveis.

No entanto, alguns EI são esperados durante as campanhas de vacinação em massa e, caso aconteçam, é de suma relevância que a equipe responsável saiba qual conduta seguir, de modo a monitorar e relatar esses erros e tomar as ações apropriadas contra os diferentes erros potenciais identificados.

Ademais, de acordo com Batista e colaboradores (2021), as condutas dos profissionais de enfermagem, como triagem adequada, orientações sobre vacinas e eventos adversos e ações frente aos EAPV, podem influenciar na vigilância dos ESAVI, importante ferramenta para o controle da segurança vacinal, profissional e do usuário.

Neste contexto reforça-se sobre a vacinação segura, uma estratégia que inclui a produção de vacinas de altíssima qualidade, distribuição adequada, armazenamento e aplicação de vacinas e vigilância do ESAVI. Espera-se minimizar o risco de eventos adversos causalmente relacionados à vacinação, seja para o receptor, para o vacinado ou para o

ambiente, proporcionando o maior benefício da vacinação à população (WHITTEMBURY & TICONA, 2009).

Segundo Buttery e Clothier (2022), com o advento das tecnologias digitais, há muitas vantagens e desvantagens inseridas nesse contexto, pois, ao mesmo tempo em que as informações sobre os ESAVI são compartilhadas de forma instantânea, não se pode afirmar que esses eventos são, de fato, recorrentes das vacinas. É de suma relevância que essa facilidade seja utilizada como uma forma mais dinâmica de coletar os dados, alimentar os bancos e gerar informações.

Por fim, este estudo apresenta algumas limitações: Por ser desenvolvido em base de dados secundários e a inserção das notificações no e-SUS Notifica ser realizada por diversos profissionais, pode ser induzindo a viés de informação. Exemplifica-se a classificação de gravidade dos eventos, que é realizada no momento da notificação, podendo ser alterada no encerramento pelas coordenações estaduais e federais.

Outro ponto a considerar são as subnotificações, uma realidade presente no cotidiano nas unidades de saúde, que podem comprometer a eficácia da informação, sendo imprescindível a realização de mais pesquisas que possam apontar onde ocorre essas falhas durante o processo de subnotificação.

Ademais, com o intuito de uma melhor interpretação dos resultados, é necessário esclarecer que as comparações diretas entre as TI e eventos das diferentes vacinas contra a COVID-19 devem ser interpretadas com cautela, levando-se em consideração a presença de importantes fatores de confusão, como diferentes grupos populacionais indicados para cada vacina. Reforça-se que a introdução das vacinas foi realizada de forma sequencial, iniciada na segunda quinzena de janeiro de 2021, com as vacinas Sinovac/Butantan e Astrazeneca/Fiocruz em grupos considerados de maior risco, como os idosos, grupo com maior vulnerabilidade, podendo, ainda, estar mais suscetíveis a eventos graves coincidentes com a própria vacinação, ou ainda, os profissionais de saúde, que estão mais sensíveis a descobertas e notificação de ESAVI. Em maio do mesmo ano houve a inclusão da vacina Pfizer/Wyeth e em junho foi introduzida a vacina Janssen.

Considerações finais

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de uma pandemia ocasionada pela COVID-19, foram constatados muitos casos, complicações e óbitos, levando a uma situação emergencial. Nesse caso, medidas foram tomadas, como o isolamento social, mas a busca pela vacina foi essencial, pois era a única forma de amenizar a situação. Devido à situação de emergência, a vacina foi realizada em um rápido ritmo de desenvolvimento e, conseqüentemente, muitos duvidaram da eficácia da vacina.

A prevenção de doenças infecciosas por meio da vacinação é considerada uma das maiores conquistas da saúde pública e uma das medidas mais seguras e de melhor custo-benefício para os sistemas de saúde. Práticas de vacinação planejadas e organizadas têm evitado historicamente milhões de mortes e incapacidades, controlando a evolução de várias doenças.

Garantir a segurança de todas as vacinas é essencial para programas nacionais de imunização eficazes. Todo programa deve estar preparado para lidar com possíveis preocupações do público sobre sua segurança, bem como quaisquer efeitos colaterais relacionados à vacina. Se um número significativo de ESAVI ocorresse por meio de vacinas ou imunizações, isso poderia causar uma crise de saúde pública, prejudicaria a confiança do público no programa nacional de imunização, o que levaria a uma maior desconfiança e possível reação contra ele.

Vale destacar que quando acontece a vacinação em muitas pessoas, é esperado que haja notificações de ESAVI em quantidade, inclusive, eventos graves. Ademais, como elucidado no Boletim Epidemiológico, durante o período de vacinação contra a COVID-19, em paralelo, houve também uma alta incidência de casos do vírus, podendo também que muitos indivíduos tenham se vacinado durante o período de incubação do vírus SARS-CoV-2, conseqüentemente, esses sujeitos podem ter apresentado ESAVI coincidentes com a vacinação.

Apesar de todas essas garantias comprovadas cientificamente, deparamo-nos com movimentos antivacinas, hesitação vacinal e a volta de doenças que já foram erradicadas com a vacina, como é o caso da poliomielite. Não se pode negar que há a presença dos ESAVI nesse processo de vacinação, como foi exposto neste estudo, mas ele evidencia a importância da educação continuada aos profissionais da equipe multidisciplinar e de que os relatos sejam notificados, a fim de que se tenha um fidedigno panorama da situação, com credibilidade com a população, combate às *fake news*, além de se evitar os EI.

Apesar de todos os obstáculos, as vacinas contra a COVID-19 se mostraram seguras e eficazes no combate ao vírus, diminuindo de forma significativa os casos de morbidades e mortalidades.

Os resultados encontrados neste estudo oferecem, portanto, dados importantes sobre a realidade de MG, Brasil, e enfatizam a importância da vigilância e da descentralização dos casos de ESAVI. Espera-se que possam contribuir com subsídios para a mudança de práticas, combate à desinformação, infodemia e, conseqüentemente, aumento da cobertura vacinal – além de estimular a educação continuada, educação em saúde e comunicação mais efetiva.

Referências

REFERÊNCIAS

ADHIKARI, S. P. et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 17 Mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/S40249-020-00646-X>. Acesso em: 22 jun. 2023.

ANDREWS, N. J. et al. Risk of venous thrombotic events and thrombocytopenia in sequential time periods after ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines: A national cohort study in England. **The Lancet Regional Health - Europe**, v. 13, p. 100260, 2022.

ASTRAZENECA [Bula]. Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351976294202126/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

BARBIERI, C. L. A.; COUTO, M. T. Decision-making on childhood vaccination by highly educated parents. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 49, art. 18, 2015.

BATISTA, E. C. C. et al. The influence of nursing team's behavior in adverse event following immunization surveillance. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 75, n. 3, p. e20210132, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **A casa de Jenner – O Portal dos Soros e das Vacinas**. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos, CEVAP, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília, DF, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**. Brasília, DF; 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19**. Brasil Imunizado Somos Uma Só Nação 2020. Brasília, DF; 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Estratégia de Vacinação contra o Vírus SARS-CoV-2 COVID-19: Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação 2020**. Brasília, DF; 2020b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/21/estrategia_vacinacao_covid19.pdf. Acesso em: 24 dez.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação** [Internet]. 4^a ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 342p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos-_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf. Acesso em: 17 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **e-SUS Notifica: manual de instruções [recurso eletrônico]**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/e-sus-notifica-manual-de-instrucoes#:~:text=Por%20meio%20do%20e%2DSUS,investiga%C3%A7%C3%A3o%20e%20encerram%20ento%20do%20caso>. Acesso em: 17 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **NOTA TÉCNICA No 192/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-no-192-2022-cgpni-deidt-svs-ms>. Acesso em: 21 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus. **Painel Coronavírus**. 30/03/2023. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 30 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Monitoramento da segurança das vacinas COVID-19 no Brasil até a semana epidemiológica n.º 11 de 2023, v.54, n. 10, 19 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resultado da Vacina. **Brasil tem maior queda na média móvel de mortes por Covid-19 desde 2022**. [12/01/2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/janeiro/brasil-tem-maior-queda-na-media-movel-de-mortes-por-covid-19-desde-2022>. Acesso em: 01 mar. 2023.

BRITO, A. A. C. DE et al. Vulnerabilidade da pessoa idosa institucionalizada e o apoio social na perspectiva da pandemia de covid-19. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 25, n. 6, p. e220051, 2022.

BUTTERY, J. P.; CLOTHIER, H. Information systems for vaccine safety surveillance. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 18, n. 6, p. 2100173, 30 nov. 2022.

CDCP. Centers for Disease Control and Prevention. **Stay Up to Date with COVID-19 Vaccines Including Boosters** [Internet]. Georgia: CDC; 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html>. Acesso em: 17 abr. 2023.

CHOUDHARY, S. et al. Role of Genetic Variants and Gene Expression in the Susceptibility and Severity of COVID-19. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 41, n. 2, p. 129–138, Mar. 2021.

COFEN. Conselho Federal de Enfermagem. **Pesquisa Perfil da Enfermagem no Brasil**. [Banco de Dados], 2021. Disponível em: <http://www.cofen.gov.br/perfilenfermagem/index.html>. Acesso em: 01 mar. 2023.

CORONAVAC [Bula]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos/bulas-uso-emergencial/vacinas>. Acesso em: 22 abr. 2023.

CORREA, J.; ROJO, C. SETENARESKI, L.; SIMM, K. Vacinas: um caminho histórico. IN: **Anais do 17º Encontro Científico Cultural Interinstitucional**, 2019. Disponível em: https://www2.fag.edu.br/coopex/inscricao/arquivos/ecci_2019/03-10-2019--17-31-21.pdf. Acesso em: 21 dez. 2022.

D'ANCONA, M. **Pós-verdade**: a nova guerra contra os fatos em tempos de fake news. Barueri: Faro editorial; 2018.

DOMINGUES, C. M. A. S. Desafios para a realização da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil. **Cadernos de Saude Pública**, v. 37, n. 1, p. 5, 2021.. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/KzYXRtNwy4fZjTXsgwSZvPr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 jun. 2023.

EL-AZIZ, T. M. A.; STOCKANDA, J. D. Recent progress and challenges in drug development against Covid-19 Coronavirus (Sars-CoV-2): an update on the status. **Infection, Genetics and Evolution**, Amsterdam, v. 83, 104327, 2020.

FRUGOLI, A. G.; et al. Fake news sobre vacinas: uma análise sob o modelo dos 3Cs da Organização Mundial da Saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 55, p. e03736, 2021.

GALHARDI, C. P.; et al. Fato ou Fake? Uma análise da desinformação frente à pandemia da Covid-19 no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. suppl 2, p. 4201–4210, out. 2020.

GALHARDI, C. P.; et al. Fake news e hesitação vacinal no contexto da pandemia da COVID-19 no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 5, p. 1849–1858, maio 2022.

HIPPISLEY-COX, J. et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. **BMJ**, p. n1931, 26 ago. 2021.

HOCHMAN, G. Vacinação, varíola e uma cultura da imunização no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 2, p.375-386, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n2/v16n2a02.pdf>. Acesso em: 22 dez.2022.

HORTON, R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. **The Lancet**, v. 396, n. 10255, p. 874, set. 2020.

INSTITUTO BUTANTAN. **Não vacinados representam 75% das mortes por Covid-19, diz estudo brasileiro**. Portal do Butantan. 04 mar. 2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/nao-vacinados-representam-75-das-mortes-por-covid-19-diz-estudo-brasileiro>. Acesso em: 16 jan. 2022.

ITA, K. Coronavirus Disease (COVID-19): Current Status and Prospects for Drug and Vaccine Development. **Archives of Medical Research**, v. 52, n. 1, p. 15–24, 2021.

JANSSEN [Bula]. Instituto Butantan. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351008911202169/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

JOSHI, R. K. et al. Higher incidence of reported adverse events following immunisation (AEFI) after first dose of COVID-19 vaccine among previously infected health care workers. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 77, p. S505–S507, jul. 2021.

LAROCCA, L. M.; CARRARO, T. E. O mundo das vacinas – caminhos (des)conhecidos. **Cogitare Enfermagem**, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 43-50, jul./dez. 2000.

LAZARUS, J. V. et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. **Nature Medicine**, v. 27, p. 225-228, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-1124-9>. Acesso em: 22 jun. 2023.

LESSA, S.C.; DÓREA, J.G. Bioética e vacinação infantil em massa. **Revista Bioética**, v.21, n.2, p. 226-36, 2013.

MA, Y. et al. Genetic predisposition to adverse events in Chinese children aged 3-24 months after diphtheria, tetanus, acellular pertussis and haemophilus influenzae type b combined vaccination. **Expert Review of Vaccines**, v. 21, n. 12, p. 1923–1928, 2 dez.2022.

MESQUITA JÚNIOR, D. et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 552–580, out. 2010.

MILLS, E. et al. Systematic review of qualitative studies exploring parental beliefs and attitudes toward childhood vaccination identifies common barriers to vaccination. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 58, n. 11, p. 1081-1088,2005.

MODESTI, P. A. et al., ESH working group on CV risk in low resource settings. Panethnic differences in blood pressure in Europe: A systematic review and meta- analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. e0147601, 2016.

MOLINA, A.C. et al. Situação vacinal infantil e características individuais e familiares do interior de São Paulo. **Acta Scientiarum**. Health Sciences, v. 29, n. 2, p. 99-106, 2007.

MOLL, K. et al. Background rates of adverse events of special interest for COVID-19 vaccine safety monitoring in the United States, 2019–2020. **Vaccine**, v. 41, n. 2, p. 333–353, jan. 2023.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Manual de vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização na Região das Américas**. Versão adaptada em português da obra original em inglês [*Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization*], 2022. Disponível em: HTTPS://IRIS.PAHO.ORG/BITSTREAM/HANDLE/10665.2/55946/9789275723869_POR.PDF?SEQUENCE=1&ISALLOWED=Y. Acesso em: 23 dez. 2022.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Vacina da Oxford/AstraZeneca contra a COVID-19: o que precisa de saber**. [13/06/2022]. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>. Acesso em: 23 fev. 2022.

PAVORD, S. et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and

thrombosis. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 18, p. 1680–1689, 28out. 2021.

PERCIO, J.; et al. Effect of vaccination against Covid-19 one year after its introduction in Brazil. **Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines**, v. 8, n. 1, p. 25, 18 nov.2022.

PFIZER [Bula]. BioNTech. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1924271?nomeProduto=COMIRNATY>. Acesso em: 22 abr. 2023.

PLOTKIN, S. et al. The complexity and cost of vaccine manufacturing: an overview. **Vaccine**, Kidlington, v. 35, n. 33, p. 4064-4071, 2017.

REZENDE, F.M.; et al. **Vacinas de interesse ocupacional**. 45f. 2002. (Especialização em Medicina do Trabalho). Sociedade Universitária Estácio de Sá. Campo Grande: Associação Médica do Mato Grosso do Sul, 2002.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 6. ed. Barueri: Manole, 2003.

ROSENBLUM, HG. et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. **Lancet Infect Dis**. 2022 Jun;22(6):802-812. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00054-8. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35271805; PMCID: PMC8901181.

SALES-MOIOLI, A. I. L. et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccination on Reduction of Hospitalizations and Deaths in Elderly Patients in Rio Grande do Norte, Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 21, p. 13902, 26 out. 2022.

SANTOS, C. M. D. C.; PIMENTA, C. A. D. M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508–511, jun. 2007.

SBI. Sociedade Brasileira de Imunizações. **Plataforma Tecnológica das Vacinas**. Covid-19 – Desenvolvimento e Tecnologia das Vacinas. 26/08/2021. Disponível em: <https://sbim.org.br/covid-19/87-desenvolvimento-e-tecnologia-das-vacinas/plataforma-tecnologicas-das-vacinas>. Acesso em: 23 dez. 2022.

SERPA, F. S. et al. Vacinas COVID-19 e imunobiológicos. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 5, n. 2, p. 126-134, 2021.

SES-MG. Secretária do Estado de Minas Gerais. Vacinômetro: SES-MG, Belo Horizonte, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/vacinometro> Acesso em: 21 fev. 2023.

SILVA JÚNIOR, A. M. **Proposta de gestão on-line das informações de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 84f, 2010. Dissertação (Mestrado em Modalidade Profissional em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, 2010.

SIMPSON, C. R. et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. **Nature Medicine**,

v. 27, n. 7, p. 1290–1297, jul. 2021.

SOBO, E. J. Theorizing (vaccine) refusal: through the looking glass. **Cultural Anthropology**, v. 31, n. 3, p.342-350, 2016.

URAKAWA, R. et al. Impact of age, sex and medical history on adverse reactions to the first and second dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Japan: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 179, dez. 2022.

WASZAK, P. M.; WASZAK, W. K.; KUBANEK, A. The spread of medical fake News in social media - The pilot quantitative study. **Elsevier**, Polônia, 27 abr. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211883718300881>. Acesso em: 4 jan. 2022.

WHITTEMBURY, A.; TICONA, M. Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización (ESAVI). **Revista Peruana de Epidemiología**, v. 13, n. 3, p. 1-12, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 22 jun. 2023.



Apêndices

APÊNDICES

APÊNDICE A – Infográfico produto dessa dissertação

Epidemiologia dos eventos supostamente atribuíveis às vacinas COVID-19 durante o primeiro ano da vacinação em Minas Gerais, Brasil

Roberta Barros da Silva | Prof^a Dra. Fernanda Penido Matozinhos

INTRODUÇÃO

Os ESAVI podem contribuir para a falta de confiança no imunobiológico, diminuição na adesão ao esquema vacinal e aumentar a situação de vulnerabilidade das pessoas em relação aos agravos imunopreveníveis. Portanto, é de extrema relevância estudos de farmacovigilância de ESAVI. Dessa forma, o objetivo é estimar a ocorrência dos ESAVI associados às vacinas COVID-19 notificados em MG.

MÉTODO

Estudo epidemiológico e descritivo, realizado com dados do e-SUS Notifica no estado de MG no período de 18 de janeiro de 2021 a 21 de janeiro de 2022.

RESULTADOS

Foram administradas 34.307.831 doses das vacinas COVID-19 e notificados 34.971 ESAVI, sendo 31.544 (91,7%) eventos adversos, com TI de 91,9 casos a cada 100 mil doses aplicadas e 2.838 (8,2%) erros em imunização (EI), com TI de 8,3 casos a cada 100 mil doses aplicadas.



Figura 1 - Distribuição de ESAVI temporalmente associados às vacinas contra COVID-19 notificados no e-SUS notifica, segundo a classificação de gravidade. Período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Em relação à gravidade, 29.093 (92,2%) dos ESAVI foram classificados como eventos não graves (TI = 84,8) e 2.451 (7,8%) eventos graves (TI= 7,1) e maior incidência para vacina Covishield (TI= 161,4) (tabela 1).

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

A maior frequência dos eventos não graves ocorreu entre 20 e 44 anos e sexo feminino. Para os eventos graves acima de 60 anos, destaca-se a faixa etária acima de 80 anos com maior frequência de óbitos temporalmente associados às vacinas COVID-19 (Figuras 2 e 3).

Tabela 1 - Distribuição de ESAVI – COVID-19, segundo gravidade e vacinas. 18/01/21 a 21/01/22, MG, Brasil.

Vacinas	Doses aplicadas	Graves			Não graves			Total Geral	
		n	%	TI*	n	%	TI*	n	TI
Sinovac	8.303.209	1.013	3,2	12,2	6.449	20,4	77,7	7.462	89,9
Covishield	12.192.705	1.169	3,7	9,6	18.512	58,7	151,8	19.681	161,4
Pfizer	13.144.649	250	0,8	1,9	3.706	11,7	28,2	3.956	30,1
Janssen	667.268	19	0,0	2,8	426	1,4	63,8	445	66,7
Total	34.307.831	2.451	7,8	7,1	29.093	92,2	84,8	31.544	91,9

Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022. *Taxa de incidência por 100.000 doses aplicadas.

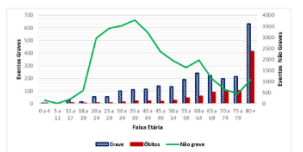


Figura 2 - Distribuição de ESAVI, segundo faixa etária e gravidade. Período: 18/01/21 a 21/01/2022.

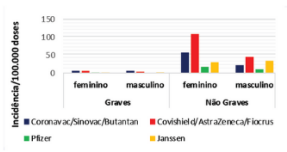


Figura 3 - Distribuição de ESAVI, segundo sexo e gravidade. Período: 18/01/21 a 21/01/2022.

Tabela 2 - Distribuição de óbitos temporalmente associados às vacinas COVID-19 notificados, por vacinas. 18/01/21 a 21/01/22, MG, Brasil.

Vacinas	Doses aplicadas	Óbitos		
		n	%	TI*
Coronavac/Sinovac/Butantan	8.303.209	561	1,8	6,8
Covishield/AstraZeneca/Fiocruz	12.192.705	315	1,0	2,6
Pfizer	13.144.649	43	0,1	0,3
Janssen	667.268	3	0,0	0,4
Total	34.307.831	922	2,9	2,7

Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022. Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 18/11/2022.

Os óbitos temporalmente associados às vacinas COVID-19 corresponderam a 2,9% das notificações com TI de 2,7 casos por 100 mil doses administradas, maior frequência decorrente da vacina Coronavac (1,8%). Em relação à causalidade, 85,1% não tiveram associação causal com as vacinas (Tabelas 2 e 3).

Classificação segundo a causalidade	n	%
A1 - Reações relacionadas aos produtos, conforme literatura	2	0,2
B1 - Relação temporal consistente, mas sem evidência na literatura para se estabelecer relação causal	66	7,2
B2 - Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	31	3,4
C - Condições preexistentes causadas por outros fatores e não por vacinas	786	85,2
D - Inclassificável	15	1,6
Em investigação	22	2,4
Total	922	100,0

Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Análise: 21/01/2022. Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022. Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 18/11/2022.

Tabela 3 - Distribuição óbitos temporalmente associados às vacinas COVID-19 notificados, por classificação segundo a causalidade, MG, Brasil, 18/01/21 a 21/01/22.

Destaca-se como principais sinais e sintomas: calafrios, cefaleia, dor no local de aplicação, com incidências aproximadas de 0,7; 0,5; e 0,2 casos em cada mil doses aplicadas, respectivamente (Figura 3).

Figura 3 - Distribuição dos principais ESAVI não graves notificados por “Termo Preferência” segundo tipo de vacina. Período: 18/01/21 a 21/01/2022.



Considerando a Classe de Sistema de Órgãos (SOC), para eventos graves, destaca-se: distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino com maiores incidências para as vacinas Coronavac e Covishield (TI=7,2 e 5,6 casos por cada mil doses aplicadas, respectivamente) (Figura 4).

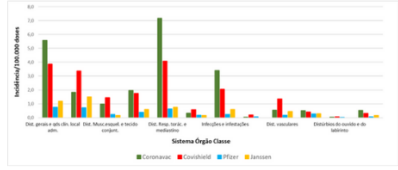


Figura 4 - Distribuição dos principais ESAVI graves por Classe de Sistema de Órgãos do Sistema, segundo vacina. 18/01/21 a 21/01/2022.

Tabela 4 - Distribuição dos Erros de Imunização associados às vacinas COVID-19, notificados, por vacinas, MG, Brasil. 18/01/21 a 21/01/22.

Erros de Imunização - Missões e administração	n	%
Inadequabilidade de vacinas (Troca de vacinas)	606	24,2
Intervalo entre as vacinações	341	12,7
Vacinas fora do prazo de validade	322	11,3
Doses inadequadas	311	11,0
Idade fora da recomendada	307	10,8
Entrevistado durante a administração	189	6,7
Administração via incorreta	4	0,1
Outros Erros	658	23,2
Total	2.838	100,0








Nota: período: 18/01/21 a 21/01/2022. Fonte: <https://notifica.saude.gov.br/exportacoes>. Atualização: 21/01/2022.

A maior frequência dos erros em imunização foi em decorrência de trocas de vacinas, seguido de intervalo inadequado.

Considerações Finais: A maioria dos ESAVI foram não graves e, a maioria dos óbitos não estavam relacionados à vacinação. Conclui-se, portanto, que as vacinas contra a COVID-19 são seguras, ressaltando a importância de treinamentos a fim de evitar os erros em imunização.

REFERÊNCIAS: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. Brasília, DF, 2020a. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano Nacional de Especificação da Vacinação contra a Covid-19. Brasil Imunizado Somos Uma Só Nação 2020. Brasília, DF, 2020. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [Internet]. 4o ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 342 p.

Adverse events following immunization against SARS-CoV-2 (covid-19) in the state of Minas Gerais

Roberta Barros da Silva¹ , Thales Philippe Rodrigues da Silva¹ , Ana Paula Sayuri Sato^{III} ,
Francisco Carlos Felix Lana^{IV} , Josianne Dias Gusmão^I , Janaina Fonseca Almeida Souza^I ,
Fernanda Penido Matozinhos^{IV} 

¹ Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

^{III} Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Epidemiologia. São Paulo, SP, Brasil

^{IV} Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Enfermagem. Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze adverse events following immunization (AEFI) against SARS-CoV-2 (covid-19) in the state of Minas Gerais (MG), Brazil.

METHODS: Epidemiological, descriptive study, with data from e-SUS *Notifica* (e-SUS Notification) in the state of Minas Gerais from January 20 to March 5, 2021. All suspected cases of AEFI of the covid-19 vaccine in the state were analyzed, totaling 7,305 cases. In this study, we verified the possible correlation between AEFI and the possible immunobiological administered causalities. The variables analyzed for AEFI cases were the immunobiological agent administered (AstraZeneca or Coronavac), the type of event, the evolution of the case, and the time in days since the administration of the immunobiological agent and the onset of symptoms and causality. The incidence rate (IT) was calculated for 100,000 doses applied.

RESULTS: The occurrence of AEFI as a result of the covid-19 vaccine was frequent (TI: 777.12) in the state. However, only 3% were classified as a severe AEFI, with a 20.85 IT, and 4.71% of them evolved to deaths (8.19 deaths per 100,000 doses applied). Among the deaths analyzed, 84.4% were classified as preexisting conditions caused by factors other than vaccines. Regarding non-serious AEFI, 1.11% occurred by immunization errors (TI: 8.62 EI for every 100 thousand doses applied).

CONCLUSION: This work encourages the discussion about the importance of recording AEFI related to covid-19 vaccines, demonstrating its safety for the population.

DESCRIPTORS: Coronavirus Infections, prevention & control. Vaccines, adverse effects. Clinical Trials Data Monitoring Committees.

Correspondence:
Fernanda Penido Matozinhos
Universidade Federal de Minas
Gerais
Escola de Enfermagem
Departamento de Enfermagem
Materno-Infantil e Saúde Pública
Avenida Alfredo Balena, 190, Santa
Efigênia
30130-100, Belo Horizonte, MG,
Brasil
E-mail: nandapenido@hotmail.com

Received: Apr 7, 2021
Approved: Apr 20, 2021

How to cite: Silva RB, Silva TPR, Sato APS, Lana FCF, Gusmão JD, Souza JFA, Matozinhos FP. Adverse Events Following Immunization against SARS-CoV-2 (covid-19) in the state of Minas Gerais. Rev Saude Publica. 2021;55:66. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003734>

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.



INTRODUCTION

Since November 2019, the world has suffered the consequences and transformations caused by a new virus, called SARS-CoV-2, and the related disease, the covid-19. Nowadays we live a pandemic^{2,3} or syndemic⁴ situation given its rapid spread^{1,5} and the occurrence of new variants⁶.

The spread of this virus has been rapid in several countries^{1,5}. Until April 6, 2021, 131,593,180 cases of covid-19 were confirmed worldwide, with 2,856,632 deaths, distributed in 200 countries⁷. In Brazil, 13,013,601 cases and 332,752 deaths have been confirmed⁸. A study with 250,000 cases of covid-19 in Brazil showed a wide distribution of the disease in all regions of the country, resulting in a high overall burden of the disease⁹. In this epidemiological context, a new covid-19 vaccine will need to cover at least 55% of the population to provide collective immunity, reaching 85% depending on the country¹⁰.

The transmission of SARS-CoV-2 can occur by droplets, by contact, or by aerosol. The first occurs by the ingestion or inhalation of droplets expelled by an infected person when coughing or sneezing. The second occurs when an individual touches a surface or contaminated object. The third form of contamination is the indoor contact¹¹. From a clinical point of view, the infection presents with a febrile condition associated with respiratory symptoms with cough, which can progress to bilateral pneumonia. Severe cases of the disease are usually in older patients and people with comorbidities, such as hypertension, diabetes, and cardiovascular diseases¹¹.

A worldwide effort to develop a vaccine against this virus began, in view of the seriousness of the disease, the high rate of transmission, and the high demand for health service by infected patients. Several technologies are used to produce vaccines against SARS-CoV-2 and at a surprising speed. In less than 6 months, different vaccine candidates have reached the clinical stage. In Brazil, given the epidemiological emergency resulting from covid-19, the country established a temporary authorization for the emergency use of covid-19 vaccines on an experimental basis to face a public health emergency¹².

The *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (Anvisa - National Health Surveillance Agency), the Brazilian State's regulatory body, authorized Coronavac vaccines, an inactivated immunizing agent, developed by the Chinese laboratory *Sinovac Life Sciences Co. Ltd.*, in partnership with the *Instituto Butantan* (IB - Butantan Institute), of the State of São Paulo, Brazil, and the non-replicating viral vector vaccine ChAdOx1 nCoV-19, developed by Oxford University and pharmaceutical company AstraZeneca, with technology transfer to *Fundação Oswaldo Cruz* (Fiocruz - Oswaldo Cruz Foundation) - Institute of Technology in Immunobiologicals - Bio-Manguinhos and the Indian laboratory *Serum Institute of India Pvt. Ltd.*¹².

In a scenario of the introduction of a recent vaccine to the population, the pharmacovigilance of Adverse Events Following Immunization (AEFI) is extremely relevant^{13,14}. Any serious, undesirable or unexpected sign or symptom manifested in an individual who has received any type of immunobiological is considered an AEFI and can be caused by several factors related to the components of the immunobiological, the vaccination process, or the person already vaccinated^{14,15}.

The Ministry of Health (MH) establishes that all AEFI, related with the definitions of cases already established in the *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação* (Manual for Epidemiological Surveillance of Adverse Post-Vaccination Events), must be notified¹⁵, according to the *Programa Nacional de Imunização* (PNI - National Immunization Program) and the e-SUS *Notifica* system^{12,15,16}.

AEFI can be classified as a Serious Adverse Events (SAE), which is an event that requires hospitalization, compromises the patient, that is, that causes risk of death and that requires immediate clinical intervention to prevent death, causes significant dysfunction and/or permanent disability, results in congenital anomaly or causes death; or a Non-Serious Adverse Events (NSAE), which are all those events that do not meet the SAE criteria¹⁵.

Immunization errors (IE) are adverse events caused by inadequate handling, prescriptions and/or administration and are preventable by personnel training, adequate supply of equipment and supplies for vaccination, and supervision of services¹⁵.

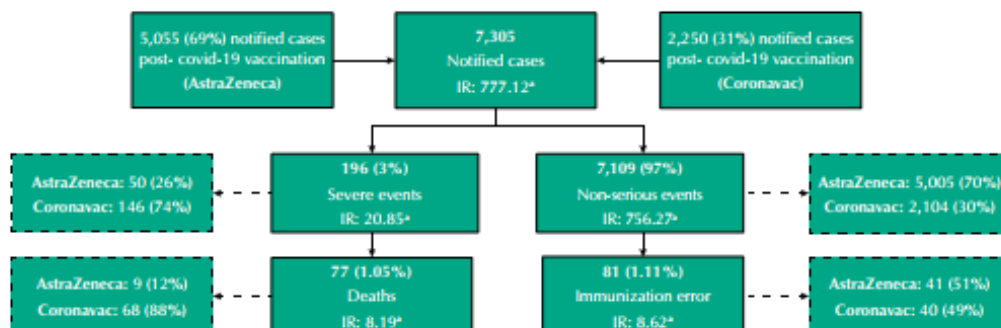
Given the recent introduction of anti-covid-19 vaccines, trust in any of these immunobiological will be crucial for success¹⁷ and AEFI can contribute to the lack of confidence, decrease in adherence to the vaccine schedule, and consequently in vaccination coverage. Besides, AEFI could increase the situation of vulnerability of the population in relation to vaccine-preventable diseases¹⁸. Thus, pharmacovigilance studies are very important to better understand the scenario. So far, a systematic review shows that AEFI caused by vaccines against covid-19 were resolved within 24 hours after vaccination, with a more local adverse reaction. Pain or sensitivity in the region of application is common, in addition to fatigue, fever, or body pain¹⁹. We intend to analyze the AEFI against SARS-CoV-2 (COVID-19) in the state of Minas Gerais (MG), Brazil.

METHODS

This is an epidemiological, descriptive study, based on data from e-SUS *Notifica* (e-SUS Notification) in the state of Minas Gerais from January 20 to March 5, 2021. All suspected cases of AEFI of the covid-19 vaccine were analyzed, totaling 7,305 cases. The sample selection flowchart for AEFI can be seen in Figure 1.

The state of MG has 853 municipalities, in a 586,522,122 km² territorial range and an estimated population of 21,168,791 inhabitants in 2019^{20,21}. For the organization and planning of health care (given its demographic, socioeconomic, geographic, sanitary, epidemiological, service provision, and relations between municipalities), the state is divided into 14 health macro-regions: South; South Center; Center; Jequitinhonha; West; East; Southeast; North; Northwest; Southeast; North East; Southern Triangle; Northern Triangle and Steel Valley.

For this study, we analyzed suspected cases of AEFI with and without closure. The variables analyzed for AEFI cases were the immunobiological administered (AstraZeneca or Coronavac); the type of event (non-serious, severe, immunization error or immunization error with adverse event); the evolution of the case (cure without sequelae, cure with sequelae, in follow-up, it is not AEFI, death or others); and the time in days between the administration of the immunobiological agent and the onset of symptoms. The classification of AEFI causality was also considered (consistent temporal relationship, but without evidence in the literature to establish a causal relationship, the investigation data are conflicting in relation to causality, unclassifiable and inconsistent, or coincident association)¹⁵. The Incidence Rate (IT) was also calculated for 100,000 doses applied according to the following formula:



* AEFI Incidence rate for 100,000 doses applied.

Figure 1. Suspected cases of AEFI-covid-19 notified in the e-SUS Notification information system, from January 20 to March 5, 2021. Minas Gerais, Brazil.

$$IT = \left(\frac{AEFI}{\text{Number of doses applied}} \right) \times 100,000 \text{ doses applied}$$

The numerator considered the total number of AEFI cases of the covid-19 vaccine; we used the doses of the same vaccine administered in the period as the denominator. We obtained the number of doses from the website of the *Secretária Estadual de Saúde do Estado de Minas Gerais* (SES - MG - State Health Department of the State of Minas Gerais), information collected on March 5, 2021, being the deadline which comprises this study the period between January 20 and March 5, 2021.

For data analysis, we used the *Statistical Software for Professional* (Stata) program, version 16.0. Estimates of AEFI were presented in proportions (%), according to the immunobiological agent administered (AstraZeneca or Coronavac), age group, and sex, in addition to the type of event and case evolution. For the interval between vaccine administration and the onset symptoms (in days), we presented the data as median, because of the lack of normality in the distribution of the variable assessed by the Shapiro-Wilk test.

The research was approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais, protocol CAAE 53843716.0.0000.5149.

RESULTS

Between January 20 and March 5, 2021, 940,013 doses were administered in Minas Gerais, most of them as a first dose (633,032) and 306,981 as a second shot. In the same period, 7,305 cases of AEFI were reported, corresponding to 0.45% of the total administered doses, with an incidence rate of 777.12 cases per 100,000 doses applied. Most cases (69%) were due to immunobiological tests from the AstraZeneca laboratory (Figure 1).

According to the AEFI classification, 3% were considered an SAE (IT: 20.85 AEFI- EAG for every 100 thousand doses applied), and 4.71% of these events evolved into deaths (IT: 8.19 deaths in every 100 thousand doses applied). However, 97% of the notified cases were classified as NSAE and 1.11% were EI (IT: 8.62 IE for every 100 thousand doses applied) (Figure 1).

Seven (0.09) of the IE cases were also associated with adverse events (AE), with an IT of 0.74 per 100,000 doses.

Considering the total number of notifications, 43.6% affected people aged between 18 and 35 years, with more incidence on women (83.4%). The time between vaccination and onset of symptoms had a median of six days (Table 1).

Table 1. Distribution of suspected AEFI cases – covid-19, by age group, sex and time between vaccination and onset of symptoms. Minas Gerais, Brazil. 2020.

Variables	n	%
Age group (years)		
13 to 17 years	4	0.1
18 to 35	3,182	43.6
36 to 49	2,736	37.5
50 to 64	969	13.3
≥ 65	398	5.4
Not provided	16	0.2
Sex		
Male	1,204	16.5
Female	6,101	83.5
Vaccination and onset of symptoms (days) ^a	6 (0–44)	

^a Median (minimum and maximum).

Table 2. Distribution of suspected cases of SAE - covid-19, by age group, sex and time between vaccination and onset of symptoms. Minas Gerais, Brazil. 2020.

Variables	n	%
Age group (years)		
18 to 35	25	12.8
36 to 49	28	14.3
50 to 64	24	12.2
≥ 65	119	60.7
Sex		
Male	68	34.7
Female	128	65.3
Vaccination and onset of symptoms (days) ^a	8 (0-35)	

^a Median (minimum and maximum).

Table 3. Distribution of deaths - covid-19, by age group, sex, time between vaccination and onset of symptoms and classification of causality. Minas Gerais, Brazil. 2020.

Variables	n	%
Age group (years)		
18 to 35	1	1.3
36 to 49	3	3.9
50 to 64	4	5.2
≥ 65	69	89.6
Sex		
Male	33	42.9
Female	44	57.1
Vaccination and onset of symptoms (days) ^a	8 (0 - 35)	
Classification according to causality		
Consistent temporal relationship, but no evidence in the literature to establish a causal relationship	1	1,3
Preexisting conditions caused by factors other than vaccines	65	84,4
Under investigation.	11	14,3

^a Median (minimum and maximum).

Regarding the SAE, the majority (60.7%) affected people aged 65 years or more and females (65.3%). Symptoms started eight days after vaccine administration (Table 2).

77 deaths were reported and the majority (89.6%) were people aged 65 years or older and female (57.1%). The onset of symptoms occurred eight days after the administration of the vaccine; 84.4% were classified as having pre-existing conditions, caused by factors other than the vaccine (Table 3).

Most deaths were residents of long-term care facilities for the elderly and with comorbidities such as adenocarcinoma of the prostate, chronic obstructive pulmonary disease, malignant prostate cancer, diabetes, congestive heart failure, hypertension, and end-stage renal disease. The death diagnoses characterized them as septicemia, cardiac arrest, stroke, acute myocardial infarction, congestive heart failure, bacterial infection, urinary tract infection, and hypertension secondary to endocrine disorders.

In the reported cases of immunization errors, 43.2% occurred to people aged between 18 and 35 years, mostly women (80.2%) and, of the total, seven (8.6%) were IE with AE (TI: 0.74 for every 100 thousand doses applied).

The classification of IE, according to the type of occurrence, can be seen in Figure 2. The majority (27.2%) of IE were due to extravasation, followed by vaccination in pregnant women (18.5%) outside the priority group (Figure 2).

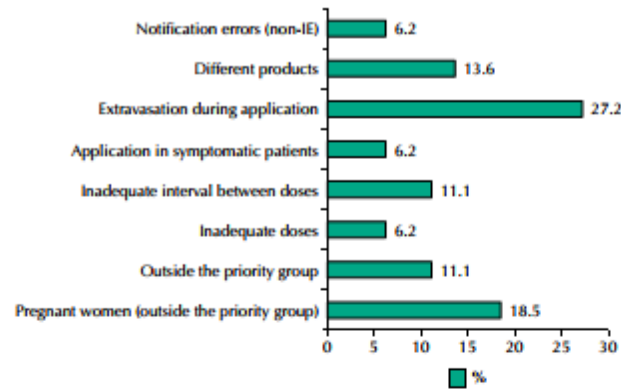


Figure 2. Classification of immunization errors according to the type of occurrence (n = 81).

DISCUSSION

This study demonstrates that the AEFI is a frequent result of the vaccine against covid-19 in Minas Gerais. However, only 3% were classified as severe, with an IT of 20.85 per 100,000 doses applied, and 4.71% of the SAE evolved to death (IT: 8.19 deaths per 100,000 doses applied). Among the deaths analyzed, most of them (84.4%) were classified as caused by pre-existing conditions of other factors and not by vaccines, demonstrating that so far none of the deaths had a causal relationship with covid-19 vaccines. Regarding EANG, 1.11% were due to IE (IT: 8.62 IE for every 100 thousand doses applied)

Our results are aligned with data published in the Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (Epidemiological Bulletin of the Ministry of Health - 2021), in which the majority of notified cases were classified as NSAE and affected females with a higher incidence. Regarding SAE and deaths, both IT were lower than the national incidence rate for the same event²¹ (IT - SAE: 0.21 *versus* 7.1 per 1,000 doses applied; IT - death: 0.08 *versus* 2.4 per 1,000 doses applied, the rates of these data were transformed to 1,000 doses, for comparison with the Bulletin)²². The data reinforce the safety and efficacy of anti-covid-19 immunobiological available in Brazil^{23,24}.

The sociodemographic profile data of the cases show a higher incidence of AEFI in women aged between 18 and 35 years, results that were already expected, due to the flow of priority groups followed by the vaccination scheme against covid-19, starting with health professionals¹², most of them are nursing professionals, in which there is a predominance of women (85.1%)²⁵, leading to the fact that by March 5, 2021, 442,099 health professionals received the first dose of the vaccine and another 246,565 had already completed the vaccine scheme against covid-19²⁶.

Most deaths occurred among residents in Skilled Nursing Facilities (SNF). They were patients extremely vulnerable, debilitated, bedridden, or with walking difficulties, in addition to presenting care involving dialysis and with multiple comorbidities. The older adults, especially residents in a SNF, are also classified as a priority group for vaccination against covid-19 in Brazil¹².

The *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) subcommittee for the covid-19 vaccine safety at a meeting on January 19, 2021, reviewed reports of deaths in frail older adults vaccinated with the Pfizer-BioNTech COVID-19 dose (vaccine not yet used in Brazil during the study) and concluded that "current reports do not suggest any unexpected or unfavorable increase in fatalities in frail older adults or any unusual features of adverse events after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine"²⁷.

In Brazil, the Information Note No. 11/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, of February 2, 2021, was emitted in order to clarify the adverse events supposedly attributable to vaccination against covid-19. It concludes that it cannot be affirmed the existence of an AEFI with a proven causal association and it reinforces that, of the 37,765 doses applied to older residents in SNF, up to the date of the informative note, the incidence of deaths among them was 34.4 per 100,000 doses applied, a rate considered lower than the baseline mortality rate observed in this population in Brazil (325 to 916 deaths per month per 100,000 older adults living in SNF)²⁸.

The occurrence of immunization errors was low and, in particular, the number of IE with AE had a 0.74 IT per 100,000 doses, which can be considered as any preventable event that could cause or lead to inappropriate use of immunobiological or cause harm to the patient²⁹. IE can be classified as production error (non-compliance with good manufacturing practices that can lead to quality deviation, such as potency changes and increased reactivity); error in the cold chain (vaccine transported or stored incorrectly); error in handling; and administration error (non-sterile injection, reconstitution error, injection in the wrong place, ignored contraindication, expired vaccine), which occur due to non-compliance with standards and techniques, which may result in an adverse event^{29,30}.

The IE that resulted in adverse events in this study, presented IT less than 1 per 100,000 doses applied. As preventable events, it is necessary that immunization coordinations reinforce training on the correct vaccination technique³¹, especially in municipal ones and where there is emergency hiring of vaccinators. However, in mass vaccination campaigns, with immunization against covid-19, it is expected that immunization errors occur³¹.

The most common IEs were extravasation and administration in pregnant women outside the priority group. According to Information Note No. 21/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, of March 3, 2021, the occurrence of extravasation, whether during or after application, at the injection site or at the syringe-needle connection, should be considered as EI and, consequently, notified³². However, the Note reinforces that it is unlikely that extravasation of small volumes will cause a worse immune response on the part of the vaccinated person and, consequently, extra doses are not recommended³².

A preliminary cohort study with a small number of pregnant participants, evaluating serum and breast milk, demonstrated that covid-19 mRNA vaccines (Pfizer or Moderna, not yet linked by the Brazilian Ministry of Health, at the time of the research, to vaccinate the population), generated a satisfactory humoral response in pregnant and lactating women, with immunogenicity and reactogenicity similar to those observed in non-pregnant women³².

Technical Note No. 1/2021-DAPES/SAPS//MS, of March 11, 2021, reinforces that so far there is no evidence to contraindicate the vaccines available in Brazil for pregnant, postpartum, and breastfeeding women. Moreover, the document adds that those women belonging to the priority groups must be immunized³³. In Brazil, the Brazilian Covid-19 and Pregnancy Study Group identified that comorbidities are conditions significantly associated with mortality in the population of pregnant women³⁴.

This study, however, has some limitations, as it is developed based on data from secondary databases, limited to specific information present in the notification form, which may have inconsistencies because the insertion of notifications in e-SUS *Notifica* is performed by several professionals. Furthermore, 14.3% of deaths in the period are still under investigation. However, taking into account the percentages of the causes of deaths investigated, we assumed that there would be no change in the conclusion of this study. All these factors make the closure and causality attribution process slower, thus slowing down the analysis of the data produced. The *Unidades Regionais de Saúde* (Regional Health Units) are frequently required to present such inconsistencies in an attempt to improve the process with the notifying municipalities, improving the quality of the data produced by the central level (technical area of AEFI of the *Coordenação de Imunização da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais*/ Coordination of Immunization of the State Secretariat of Minas Gerais Health).

CONCLUSION

Most of the suspected AEFI cases were considered NSAE. Therefore, this work encourages the discussion on the importance of recording AEFI resulting from vaccines against covid-19, demonstrating that they are safe for the population.

The results found also suggest that post-covid-19 vaccine deaths were not related to vaccination, but to the preexisting conditions caused by factors other than vaccines.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Liya G, Yuguang W, Jian L, Huaiping Y, Xue H, Jianwei H, et al. Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a literature review. *APMIS*. 2020;128(6):423-32. <https://doi.org/10.1111/apm.13047>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a Report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
4. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet*. 2020;396(10255):874. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32000-6)
5. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
6. Choudhary S, Sreenivasulu K, Mitra P, Misra S, Sharma P. Role of genetic variants and gene expression in the susceptibility and severity of COVID-19. *Ann Lab Med*. 2021;41(2):129-38. <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.2.129>
7. Practice BB. Coronavirus disease 2019. Geneva: WHO; 2019 [cited 2020 Apr 5]:2633. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
8. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel Coronavírus. [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
9. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):407-18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
10. Kwok KO, Lai F, Wei WJ, Wong SYS, Tang JVT. Herd immunity - estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J Infect*. 2020;80(6):e32-3. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.027>
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
12. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19. Brasil Imunizado Somos Uma Só Nação 2020. Brasília, DF; 2020 [cited 2021 Mar 20]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/23/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19-de-2021>
13. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Estratégia de Vacinação contra o Vírus SARS-CoV-2 COVID-19: Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação 2020. Brasília, DF; 2020 [cited 2021 Mar 20]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/21/estrategia_vacinacao_covid19.pdf
14. World Health Organization; Council for International Organizations of Medical Sciences. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance: report of CIOMS/WHO Work Group on Vaccine Pharmacovigilance. Geneva: WHO/CIOMS; 2012.

15. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. Brasília, DF; 2020 [cited 2021 Jul 22].
16. Ministério da Saúde (BR). e-SUS Notifica. Available from: <https://notifica.saude.gov.br/login>.
17. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*. 2021;397(10269):72-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4)
18. Domingues CMAS, Maranhão AGK, Teixeira AM, Fantinato FFS, Domingues RAS. The Brazilian National Immunization Program: 46 years of achievements and challenges. *Cad Saude Publica*. 2020;36 Supl 2:e00222919. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X00222919>
19. Xing K, Tu XY, Liu M, Liang ZW, Chen JN, Li JJ, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021;23(3):221-8. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2101133>
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Áreas territoriais. Rio de Janeiro: IBGE; 2019 [cited 2020 Dec 21]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html>
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Coordenação de População e Indicadores Sociais. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2019. Rio de Janeiro: IBGE; 2019 [cited 2020 Dec 21]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101662>
22. Ministério da Saúde (BR), Secretária de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação contra a covid-19, Brasil, 2021. *Bol Epidemiol*. 2021;52(9):1-7.
23. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021;397(10277):881-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)
24. Palacios R, González Patiño E, Piorelli RO, Conde MTRP, Batista AP, Zeng G, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of treating healthcare professionals with the adsorbed COVID-19 (inactivated) vaccine manufactured by Sinovac - PROFISCOV: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):853. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04775-4>
25. Maria Helena Machado, coordenadora. Perfil da Enfermagem no Brasil: relatório final. Rio de Janeiro: Fiocruz/COFEN; 2017.
26. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Vacinômetro. Belo Horizonte: SES-MG; 2021 [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/vacinometro>
27. World Health Organization. GACVS COVID-19 Vaccine Safety subcommittee meeting to review reports of deaths of very frail elderly individuals vaccinated with Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 Feb 22]. Available from: <https://www.who.int/news/item/22-01-2021-gacvs-review-deaths-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-bnt162b2>
28. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Informativa Nº 11/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Esclarecimentos sobre eventos adversos supostamente atribuíveis à vacinação contra a covid-19. Brasília, DF; 2021 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/05/nota-informativa-esclarecimentos-sobre-eventos-adversos-covid-19.pdf>
29. Bisetto LHL, Ciosak SI. Análise da ocorrência de evento adverso pós-vacinação decorrente de erro de imunização. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(1):87-95.
30. Monteiro SAMG, Takano OA, Waldman EA. Avaliação do sistema brasileiro de vigilância de eventos adversos pós-vacinação. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14(3):361-71. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2011000300002>
31. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Informativa Nº 21/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Orientações referentes aos erros de imunização relacionados às vacinas COVID-19. Brasília, DF; 2021 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/nota-informativa-no-21-2021-cgpnideidt-svs-ms-orientacoes-referentes-aos-erros-de-imunizacao-relacionados-as-vacinas-covid-19/?wpdmcl=8463>

32. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>
33. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Ação Programáticas Estratégicas. Nota Técnica N° 1/2021-DAPES/SAPS/MS. Recomendações referentes a administração de vacinas covid 19 em gestantes, puérperas e lactantes, incluindo os esclarecimentos que devem ser fornecidos para tomada de decisão. Brasília, DF; 2021 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/nota-tecnica-no-01-2021-ms-tratam-se-das-recomendacoes-referentes-a-administracao-de-vacinas-covid-19-em-gestantes-puerperas-e-lactantes/?wpdmdl=8507>
34. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MMR, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(1):154-6. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13300>

Acknowledgements: To the *Núcleo de Estudo e Pesquisa em Vacinação* of the *Escola de Enfermagem* of the *Universidade Federal de Minas Gerais* (NUPESV) and *Secretaria de Saúde de Minas Gerais* (SES-MG) for their support in carrying out this study.

Authors' Contribution: Data interpretation, writing, and critical review of the manuscript: RBS, TPRS, APSS, FCFL, JDG, JFAS, FPM. Critical review of the manuscript: RBS, TPRS, APSS, FCFL, JDG, JFAS, FPM. All authors approved the final version after the modifications suggested by the reviewers of the *Revista de Saúde Pública*.

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

APÊNDICE C – Certificado de apresentação de trabalho

CERTIFICADO



Certificamos que o trabalho

ERROS DE IMUNIZAÇÃO EM CRIANÇAS: UMA ANÁLISE EM MINAS GERAIS, BRASIL

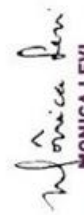
Foi apresentado na **XXIV Jornada Nacional de Imunizações – SBIm 2022**, realizada de **07 a 10 de setembro de 2022** na Categoria de **Pôster Menção Honrosa**.

Autores: JOSIANNE DIAS GUSMAO, SABRINA MARTELETO DE CAMARGOS, MARIA LUISA SENA DE OLIVEIRA, ROBERTA BARROS DA SILVA, BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO, THALES PHILIPPE RODRIGUES DA SILVA, JANAINA FONSECA ALMEIDA SOUZA, FERNANDA PENIDO MATOZINHOS

Instituição: Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) e Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Belo Horizonte - MG - Brasil

São Paulo, 10 de setembro de 2022.


JUAREZ CUNHA
Presidente da SBIm 2021/2022


MONICA LEVI
Presidente da Jornada 2022


ISABELLA BALLALAI
Presidente da Comissão Científica da Jornada 2022



APÊNDICE D – Certificado de aprovação de trabalho

Para validar, acesse <http://www.abrascoeventos.org.br/validacao/?cod=5097925>



SALVADOR/BA - 21 A 24 DE NOVEMBRO DE 2022

Certificamos que o trabalho

EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAS COVID-19 EM MINAS GERAIS

dos autores: ROBERTA BARROS DA SILVA; BIANCA MARIA OLIVEIRA LUVISARO; THALES PHILIPPE RODRIGUES DA SILVA; SHEILA APARECIDA FERREIRA LACHTIM; CÁSSIA BIANCA ALMEIDA GOMES SANTOS; ROSÂNGELA APARECIDA DE AZEVEDO; JOSIANNE DIAS GUSMÃO; TÉRCIA MOREIRA RIBEIRO DA SILVA; FERNANDA PENIDO MATOZINHOS, foi aprovado na modalidade Apresentação Curta Assíncrona, no 13º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva ocorrido de 21 a 24 de novembro de 2022.

24 de novembro de 2022

Rosana Teresa Onocko Campos

Presidente da Abrasco

Isabela Cardoso de Matos Pinto

Presidente do Congresso

Realização:



Apoio:



APÊNDICE E – Submissão de manuscrito

Ciência & Saúde Coletiva - Manuscript ID CSC-2023-1039

De: Ciência & Saúde Coletiva onbehalfof@manuscriptcentral.com

Para: thalesphilipe27@hotmail.com

Cc: thalesphilipe27@hotmail.com , roberta.silva@saude.mg.gov.br ,
carolinamachadom@hotmail.com , gabriela.munizv@gmail.com ,
maizadiniz30@gmail.com , rafafroes97@gmail.com , josiannedgusmao@yahoo.com.br ,
tercialud@gmail.com , nandapenido@hotmail.com

Data: seg., 3 de jul. de 2023, 08:59

03-Jul-2023

Dear Mr. Rodrigues da Silva:

Your manuscript entitled "EVENTOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍVEIS À VACINAÇÃO DE COVID-19 PFIZER BIVALENTE EM MINAS GERAIS" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the *Ciência & Saúde Coletiva*.

Your manuscript ID is CSC-2023-1039.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the *Ciência & Saúde Coletiva*.

Sincerely,

Ciência & Saúde Coletiva Editorial Office
