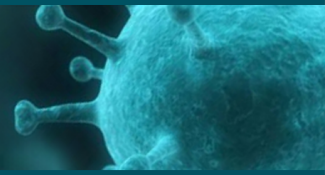




OBSERVATÓRIO COVID-19

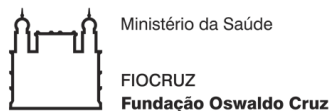
INFORMAÇÃO PARA AÇÃO



NOTA TÉCNICA OBSERVATÓRIO COVID-19 | FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)

# COVID-19:

## Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós Vacinação



## **EQUIPE**

### **Coordenadora ASCLIN/Biomanguinhos:**

Maria de Lourdes de Sousa Maia

### **Equipe Farmacovigilância ASCLIN/Biomanguinhos:**

Paulo Roberto Gomes Takey

Patrícia Mouta Nunes de Oliveira

Letícia Kegele Lignani

Renata Saraiva Pedro

### **Equipe Assuntos Médicos e acesso ASCLIN/Biomanguinhos:**

Ana Tereza Gomes Guerrero

Aline Dockhorn da Silva

Wilson Oliveira da Rocha

Amanda de Miranda Marques

## SUMÁRIO

Introdução	5
1. O que é a Farmacovigilância?	5
2. Por que realizar farmacovigilância da(s) vacina(s) COVID-19?	6
3. Quais os objetivos de realizar farmacovigilância da(s) vacina(s) COVID-19?	6
4. Quais os pontos chaves iniciais para promover a adesão e boa notificação?	6
5. Quais os benefícios em se realizar farmacovigilância da(s) vacina(s) COVID-19?	7
6. Quem são os atores responsáveis pela vigilância eventos adversos pós-vacinação (VEAPV) e notificação da(s) vacina(s) COVID-19?	7
7. Quais as metodologias utilizadas na Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação (VEAPV) da(s) vacina(s) COVID-19?	9
8. O que deverá ser notificado da(s) vacina(s) COVID-19, por quem e qual o fluxo?	9
9. Qual o sistema eletrônico de notificação de EAPV deverá ser utilizado para a(s) vacina(s) COVID-19?	13
10. Quem será responsável pela organização e prestação de serviços assistenciais referentes a vigilância da população vacinada contra COVID-19?	14
10.1. Como fazer a investigação epidemiológica da população vacinada contra COVID-19?	14
10.2. Como avaliar os casos quanto a classificação de causalidade da(s) vacina(s) COVID-19?	16
10.3. Quais as precauções e contraindicações recomendadas na estratégia nacional de vacinação contra a COVID-19?	17
10.4. Qual a orientação referente aos eventos adversos raro ou tardio da(s) vacina(s) COVID-19?	17
10.5. Como é realizada a vigilância da(s) vacina(s) contra COVID-19 utilizadas na campanha de vacinação?	18
10.5.1. Quais os tipos de notificação são utilizados na vigilância da(s) vacina(s) COVID-19?	19
Conclusão	21
Referências	21

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ADEM</b>	Encefalomielite Aguda Disseminada
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>CGPNI</b>	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
<b>CID</b>	Código Internacional de Doenças
<b>CIEVS</b>	Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde
<b>CRIE</b>	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
<b>DEIDT</b>	Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
<b>EAG</b>	Eventos Adversos Graves
<b>EAIE</b>	Eventos Adversos De Interesse Especial
<b>EAPV</b>	Eventos Adversos Pós-Vacinação
<b>e-SUS Notifica</b>	Plataforma utilizada pelo Sistema Único de Saúde para notificação e acompanhamento dos casos suspeitos de COVID-19
<b>FIOCRUZ</b>	Fundação Oswaldo Cruz
<b>GBS</b>	Síndrome de Guillain-Barré
<b>GFARM</b>	Gerência de Farmacovigilância
<b>GGMON</b>	Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária
<b>MedDRA</b>	Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
<b>Notivisa</b>	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
<b>NSP</b>	Núcleos de Segurança do Paciente
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	Proteína C-reativa
<b>PNI</b>	Plano Nacional de Imunização
<b>QT</b>	Queixas Técnicas
<b>SARS-COV-2</b>	Nome oficial dado ao novo coronavírus, que significa “ <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> ” (síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2)
<b>SNVEAPV</b>	Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>SVO</b>	Serviços De Verificação De Óbitos
<b>SVS</b>	Secretaria de Vigilância em Saúde
<b>VEAPV</b>	Vigilância de eventos adversos pós-vacinação
<b>VigiBase</b>	Banco de dados global do Relatório de Segurança de Casos da Organização Mundial da Saúde que contém Relatórios de segurança de casos individuais (ICSRs) enviados pelos estados membros participantes inscritos no programa internacional de monitoramento de medicamentos da OMS.
<b>VigiMed</b>	Sistema disponibilizado pela Anvisa para cidadãos e profissionais de saúde relatarem eventos adversos a medicamentos e vacinas

# Introdução

No atual contexto da pandemia tornaram-se dinâmicas as ações em saúde pública, dentre essas o desenvolvimento em tempo otimizado das vacinas e sua disponibilidade para o uso em saúde pública. Portanto, é de grande valia a participação ativa de todos os profissionais da saúde, no que tange a escuta e observação atentas aos possíveis relatos de eventos adversos pós-vacinação (EAPV). **A presente nota técnica tem como objetivo auxiliar os profissionais de saúde quanto as ações e ferramentas relacionadas às atividades de vigilância pós-vacinação.** Importante destacar que as informações disponibilizadas neste documento podem sofrer alterações na medida em que novas informações venham a ser disponibilizadas.

## 1. O que é a Farmacovigilância?

A farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos é definida como o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós-vacinação ou qualquer outro problema relacionado com a vacina ou à imunização (2020a)<sup>1</sup>. Importante destacar que, de acordo com a OMS, evento adverso pós-vacinal é:

“... qualquer ocorrência médica indesejada após vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou um achado laboratorial anormal” (WHO, 2012)<sup>2</sup>.

Portanto, o objetivo da farmacovigilância é que, a partir das informações que são geradas, ocorra a construção de medidas que visem assegurar a qualidade, eficácia e a segurança dos produtos e serviços de saúde disponibilizados para a população. Para tal objetivo é fundamental que alguns procedimentos referentes a coleta de informações sejam realizados, sendo esses (MS, 2020c)<sup>3</sup>:

- Coleta de informações sobre eventos adversos potencialmente causados após a utilização de medicamentos e/ou vacinas, e/ou imunobiológicos;
- Monitoramento da ocorrência de eventos adversos, incluindo os sintomas indesejáveis, alterações em resultados de exames laboratoriais ou clínicos, falta de eficácia (ausência de resposta terapêutica na dosagem indicada em bula), anormalidades na gravidez, no feto ou recém-nascido, interações medicamentosas e outros eventos inesperados.
- Análise cuidadosa para verificar a causalidade em relação ao produto administrado e o evento adverso observado;
- Divulgação das informações, e comunicação social de riscos utilizando as técnicas de aconselhamento relevante, confiável e aceitável e que seja de forma rápida, transparente e eficiente.

---

1. Brasil. Ministério da Saúde. Estratégia de vacinação contra o vírus sars-cov-2: protocolo de vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós-vacinação. Ministério da Saúde, Brasília. 2020a.

2. WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper—2012. *Relev Epidemiol Hebd.* 2012;87: 129–44.

3. Para detalhamentos sugere-se que seja consultado o Plano Nacional de Operacionalização Da Vacinação Contra Covid-19, 1ª Edição, Ministério da Saúde.

## 2. Por que realizar farmacovigilância da(s) vacina(s) COVID-19?

Para estabelecer estratégias e diretrizes para a atuação dos entes envolvidos na vigilância sanitária e epidemiológica das vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, de forma a avaliar a segurança do produto a partir da análise de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), bem como para identificar, investigar e atuar frente a eventuais problemas relacionados a qualidade dessas vacinas (Queixas Técnicas – QT); durante o período da estratégia de vacinação, estabelecido pelo PNI (MS, 2020a).

## 3. Quais os objetivos de realizar farmacovigilância da(s) vacina(s) COVID-19?

- Gerenciar e monitorar os EAPV e as QT, sob a responsabilidade do CGPNI/DEIDT/SVS e da ANVISA, a fim de proporcionar a tomada rápida de decisões para garantir a segurança das vacinas a serem utilizadas;
- Investigar as notificações de EAPV graves, raros, inesperados e eventos adversos de interesse especial (EAIE);
- Estabelecer estratégias para a capacitação dos profissionais de saúde na detecção, notificação, monitoramento e investigação dos EAPV e QT;
- Propor estratégias de comunicação, com o auxílio do Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde (CIEVS), para o enfrentamento de rumores ou falsa percepção do incremento de EAPV durante a campanha de vacinação, evitando-se o surgimento de possíveis ‘crises’ com a introdução das novas vacinas, a fim de se assegurar a integridade dos programas de imunização;
- Definir estratégias de comunicação de risco decorrente dos resultados das investigações dos EAPV ou de quaisquer outros problemas relacionados à segurança e qualidade das vacinas de forma rápida, transparente e eficiente.
- Combater “*fake news*” gerando material informativo baseado na ciência e disponibilizar à imprensa conteúdo para informação à população em geral.

## 4. Quais os pontos chaves iniciais para promover a adesão e boa notificação?

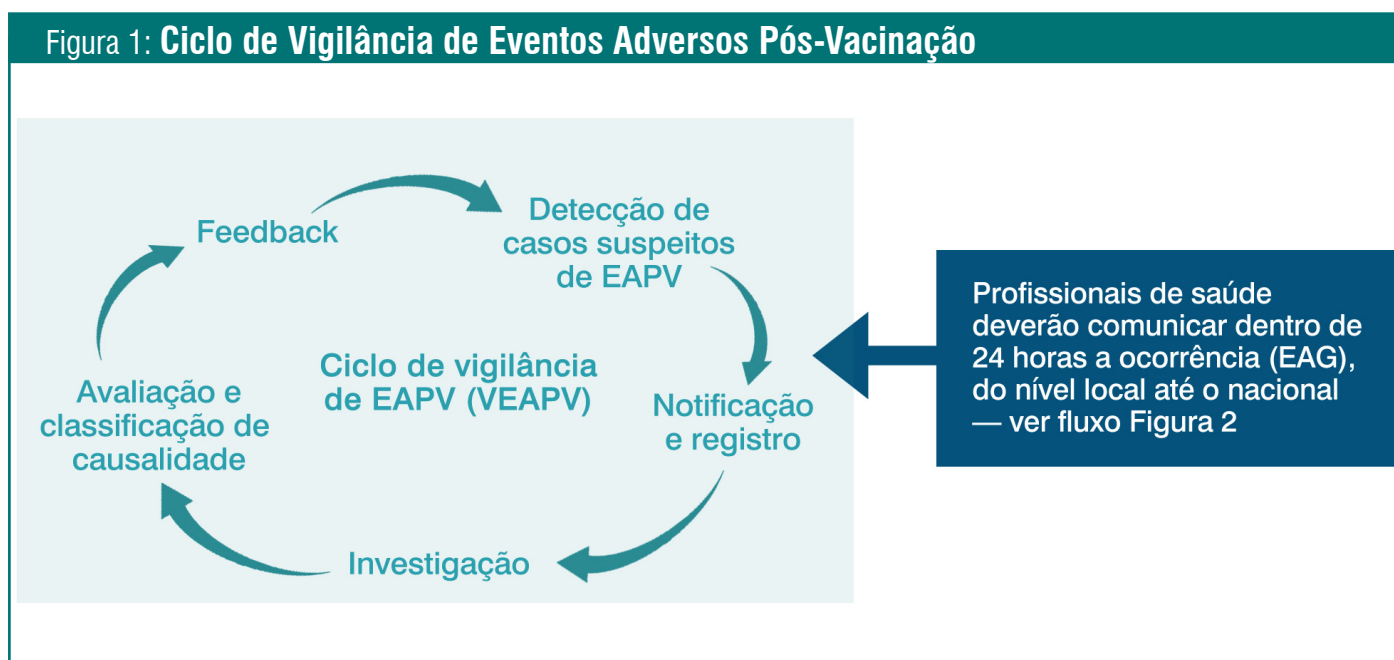
- Realizar a farmacovigilância da(s) vacina(s) COVID-19, por meio das ferramentas disponíveis e previstas em legislação para este fim;
- Sensibilizar os notificadores quanto a importância da notificação de EAPV e QT;
- Estabelecer fluxo de resposta para o município ou unidade notificante;
- Orientar a realização da notificação de EAPV e QT de forma correta, independentemente de sua gravidade, com atenção especial aos erros de imunização (programáticos) que incluem erros desde a produção, distribuição, conservação e manuseio dos imunobiológicos;

## 5. Quais os benefícios em se realizar farmacovigilância da(s) vacina(s) COVID-19?

- Identificar erros de aplicação de vacina diferente na 2ª dose (não são intercambiáveis), e avaliar questões de qualidade (queixas técnicas);
- Fazer diagnóstico diferencial, descartar e/ou confirmar casos;
- Enriquece a qualidade de informação sobre a segurança das vacinas;
- Assegurar perfil benefício risco-favorável;
- Promover a confiança da população e dos profissionais de saúde nas vacinas;
- Minimizar riscos (definindo possíveis novos fatores de risco, contraindicações, interações, etc);
- Orientar a atualização de documentos atualizados (bulas);
- Permitir avaliar necessidade de novos estudos clínicos;
- Colaborar com as informações adicionais referentes ao uso seguro e eficaz em grupos especiais (não incluídos nos ensaios mas que podem vir a usar a vacina);

## 6. Quem são os atores responsáveis pela vigilância eventos adversos pós-vacinação (VEAPV) e notificação da(s) vacina(s) COVID-19?

As atividades relacionadas a VEAPV requerem a detecção de casos suspeitos de EAPV, notificação, registro em sistema de informação, investigação clínica e laboratorial, busca ativa de novos eventos, avaliação das informações, classificação da causalidade, feedback ou retroalimentação oportuna. Abaixo segue um resumo esquemático das atividades de acordo com o fluxo determinado pelo Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação - SNVEAPV (Figura 1) (MS, 2020a e MS, 2020b)<sup>4</sup>.



Fonte: MS, 2020a.

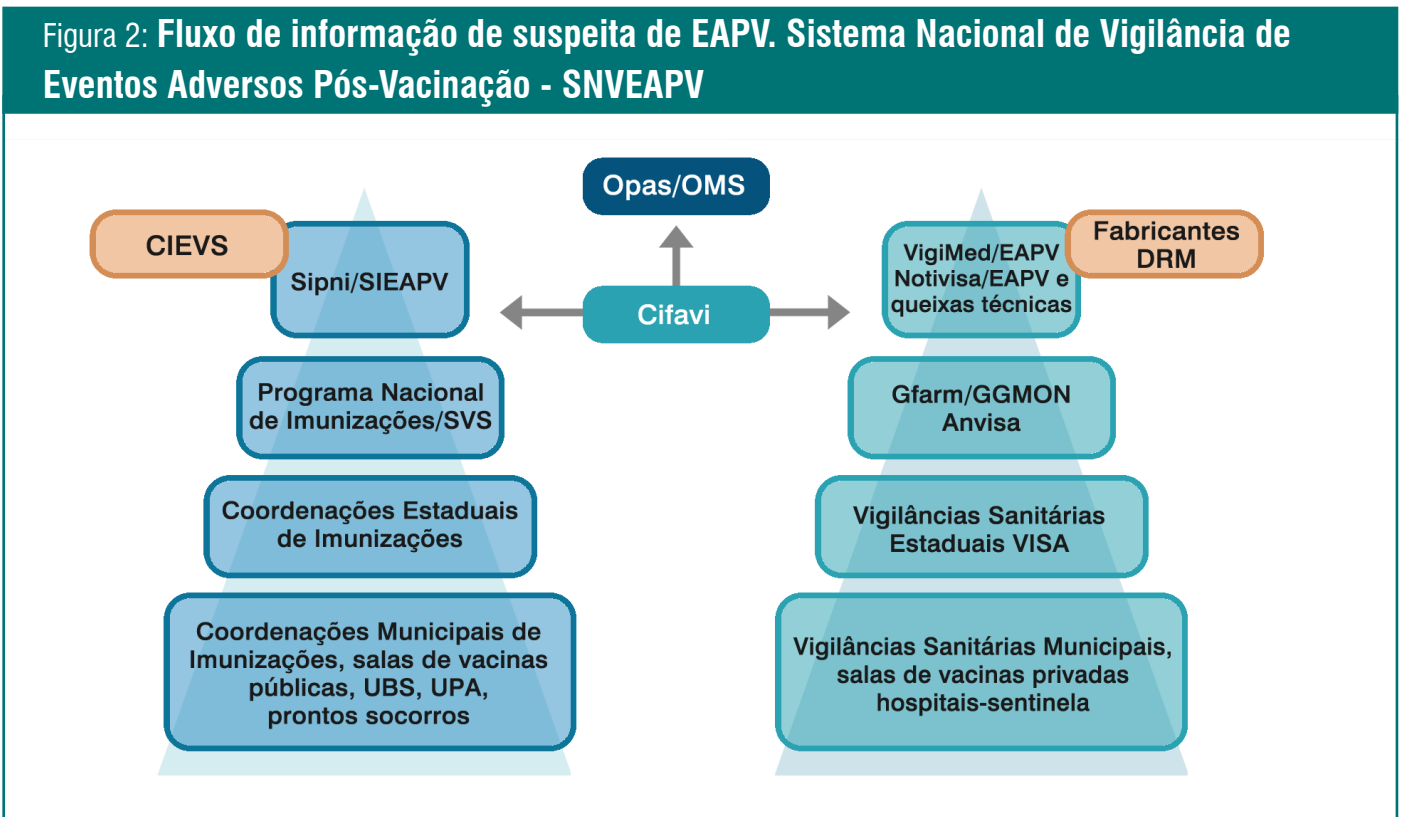
4. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 4ª Ed. Ministério da Saúde, Brasília. 2020b.

Os profissionais de saúde têm papel importante em todo o ciclo de vigilância de EAPV, mas há ainda outros atores envolvidos que qualificam a informação gerada. São considerados como atores relevantes para a farmacovigilância:

Quadro 1. Principais atores no sistema de Farmacovigilância:
Profissionais de Saúde;
Pacientes e associações de pacientes;
Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde / Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação (SNVEAPV);
Laboratórios farmacêuticos e detentores de registros;
Autoridade regulatória nacional;
Sistemas nacionais de Farmacovigilância;
Núcleos de Vigilância Hospitalares, Núcleos de Segurança do Paciente (NSP), as instituições cadastradas no VigiMed / Rede Sentinela - ANVISA e os Serviços de Verificação de óbitos (SVO) poderão ser unidades notificadoras, contribuindo, também, no processo da notificação/investigação dos EAPV por meio da busca ativa dos casos hospitalizados e óbitos sem causa definida;
Outras instituições de saúde;

Fonte: MS, 2020a.

Para que a informação gerada circule de forma organizada e oriente de modo oportuno as medidas sanitárias foi estabelecido um fluxo de informação de suspeita de EAPV, articulando o conjunto de atores.



Fonte: MS, 2020a.



## 7. Quais as metodologias utilizadas na Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação (VEAPV) da(s) vacina(s) COVID-19?

A coleta de dados para detecção de EAPV pode ser realizada por:

- vigilância passiva (especialmente pelos sistemas de notificação espontânea, a serem realizados por profissionais da saúde, paciente e usuários);
- vigilância passiva estimulada (profissionais da saúde treinados encorajem a notificação e o seguimento de EAPV dos pacientes vacinados utilizando como ferramentas canais de comunicação definidos, como chamadas telefônicas, envio de questionários por e-mail dias após a vacinação, podendo ser complementado pelas visitas domiciliares e outras estratégias);
- vigilância ativa (estudos observacionais e outros métodos).

Tais ações devem ser efetivadas, após pactuação tripartite, pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde mediante a notificação estimulada que pode ser útil para o monitoramento atento de EAPV, em especial os graves, além de sinais anormais e ou rumores que surjam após a introdução das vacinas COVID-19 nas campanhas de vacinação em massa.

## 8. O que deverá ser notificado da(s) vacina(s) COVID-19, por quem e qual o fluxo?

De acordo com o **Plano de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária** da Gerência de Farmacovigilância/ANVISA, estabelece-se a seguinte ordem de prioridade para relato e análise de eventos adversos (MS, 2021)<sup>5</sup>:

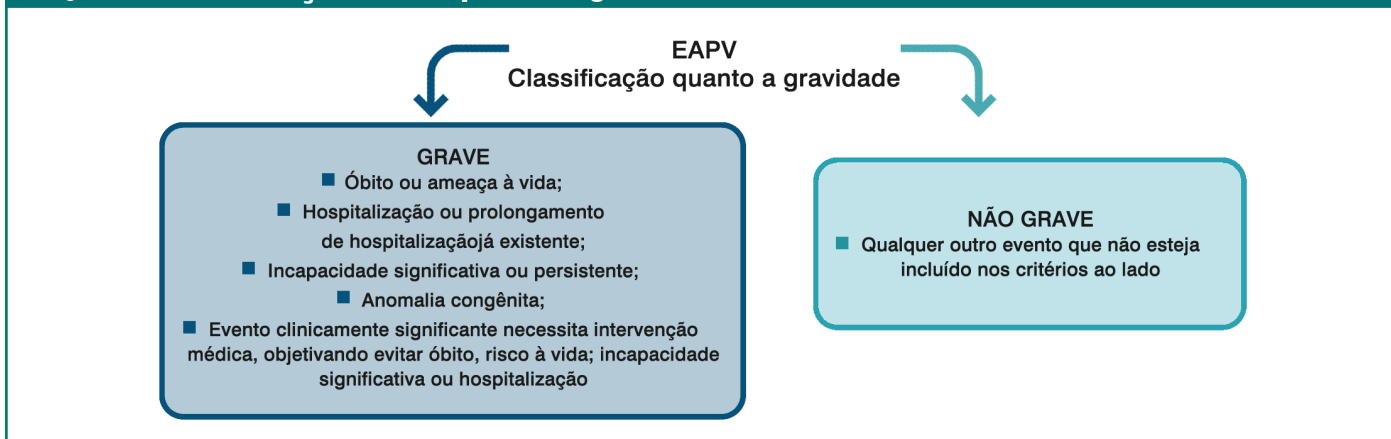
1. Reações adversas graves associadas a produtos farmacêuticos usados para tratamento ou prevenção da infecção responsável pela pandemia;
2. Reações adversas graves associadas a outros produtos;
3. Reações novas, inesperadas ou não descritas;
4. Reações adversas não graves associadas a produtos farmacêuticos usados para tratamento ou prevenção da infecção responsável pela pandemia;
5. Reações adversas não graves relacionadas a outros produtos.

Os EAPVs podem ser classificados como graves e não graves.

---

5. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós-Autorização de Uso Emergencial: Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o Enfrentamento da Covid-19. Brasília, Ministério da Saúde. 2021.

Figura 3: **Classificação EAPV quanto a gravidade**

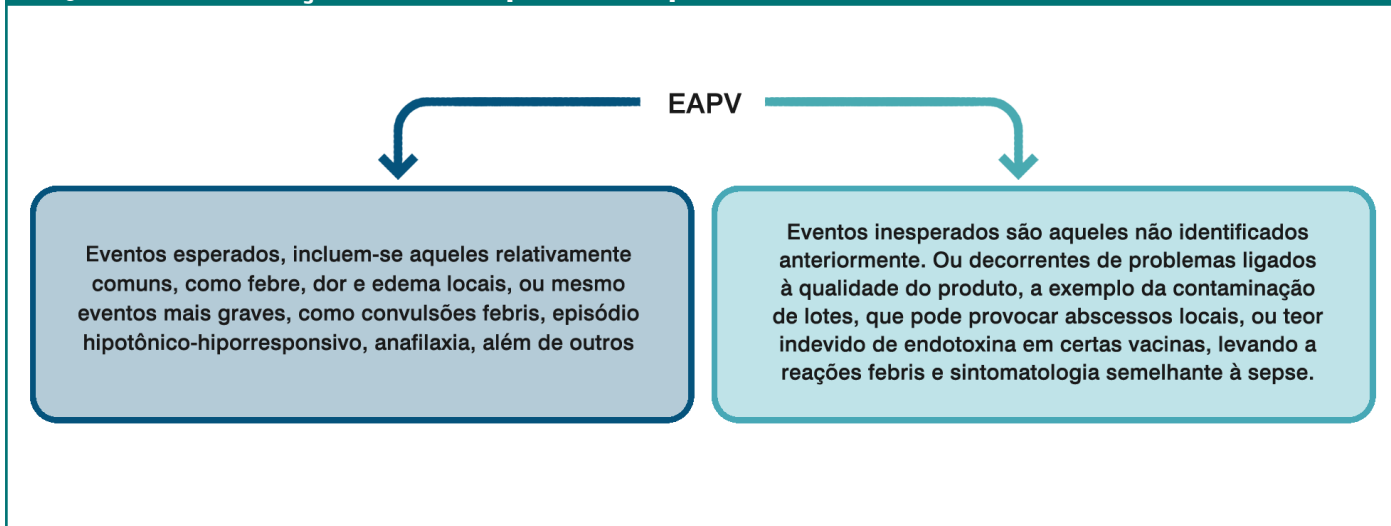


Fonte: MS, 2020b.

Os EAPVs também são classificados quanto ao tipo de manifestação: local ou sistêmico. A grande maioria deles é local e/ou sistêmica e de baixa gravidade. Por essa razão, as ações de vigilância são voltadas, principalmente, para os eventos moderados e graves. Apenas em situações raras e particulares o óbito pode ser decorrente da vacinação. O objetivo da vigilância epidemiológica de óbitos é, primordialmente, afastar as causas coincidentes e indevidamente atribuídas às vacinas.

Os EAPVs podem também ser classificados quanto a expectativa de sua ocorrência. Sendo classificados em EAPV esperados ou inesperados.

Figura 4: **Classificação de EAPV quanto a expectativa de ocorrência**



Fonte: MS, 2020b.

Muitos dos eventos adversos são meramente associações temporais, não se devendo à aplicação das vacinas. Assim, quando eles ocorrem, há necessidade de cuidadosa investigação, visando a um diagnóstico diferencial e possível tratamento.

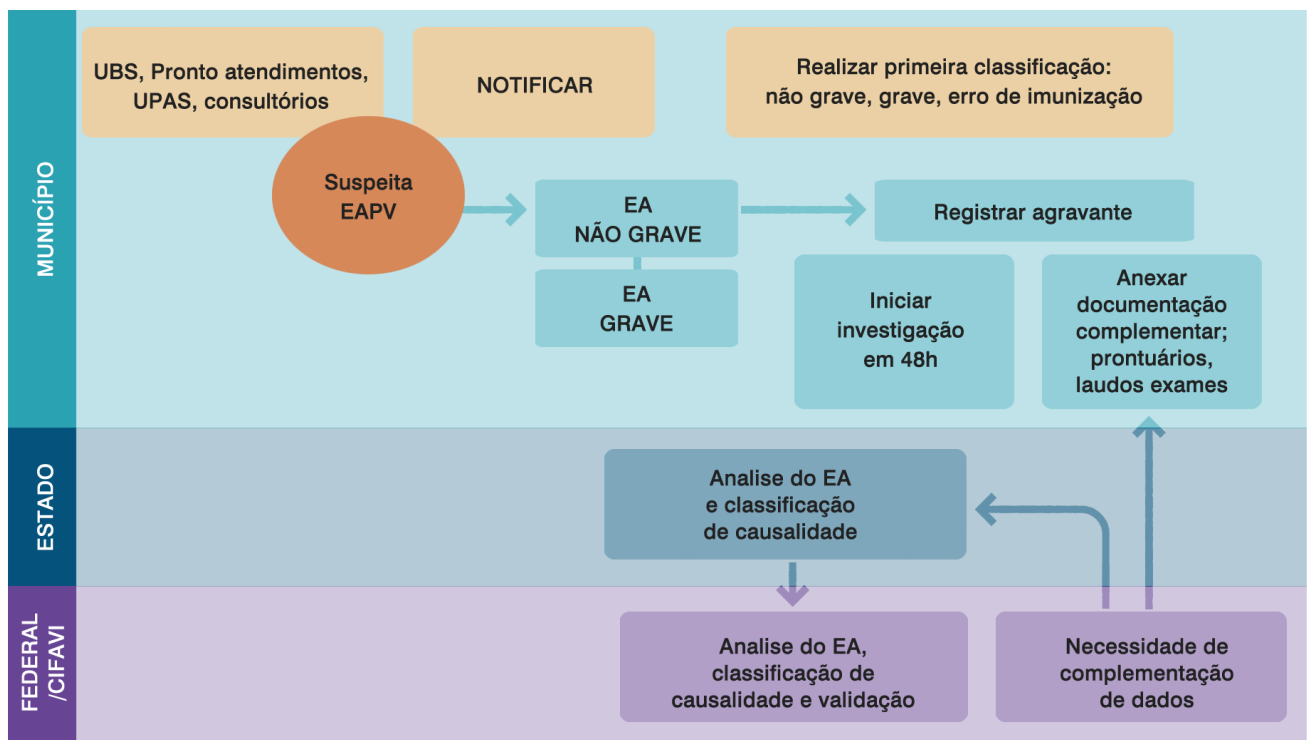
Caso esses eventos sejam realmente causados pela vacina, são três os pontos básicos para a investigação:

- Fatores relacionados à vacina: incluem o tipo (viva ou não viva), a cepa, o meio de cultura dos microrganismos, o processo de inativação ou atenuação, adjuvantes, estabilizadores ou substâncias conservadoras, lote da vacina.

- Fatores relacionados aos vacinados: englobam idade, sexo, número de doses e datas das doses anteriores da vacina, eventos adversos às doses prévias, doenças concomitantes, doenças alérgicas, autoimunidade, deficiência imunológica.
- Fatores relacionados à administração: referem-se a agulhas e seringas, ao local de inoculação e à via de inoculação (vacinação intradérmica, subcutânea ou intramuscular).

De acordo com os protocolos, os eventos adversos graves (EAG) deverão ser comunicados pelos profissionais de saúde dentro das primeiras 24 horas de sua ocorrência, do nível local até o nacional (MS, 2020a e MS, 2020b). De acordo com o fluxograma abaixo conforme determinado pelo Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação - SNVEAPV (Figura 1) (MS, 2020b).

Figura 5: Fluxograma de notificação e investigação de EAPV



**Atenção: Unidades Notificadoras** são todas as Unidades Básicas de Saúde/salas de vacinação, Unidades de Pronto Atendimento (UPA), prontos-socorros e hospitais. No entanto, qualquer unidade de saúde pública ou privada deve notificar a ocorrência de um EAPV.

Fonte: MS, 2020b.

**Todos os profissionais da saúde** que tiverem conhecimento de uma suspeita de EAPV, incluindo os erros de imunização (programáticos) tais como: problemas na cadeia de frio, erros de preparação da dose ou erros na via de administração etc. - deverão notificar os mesmos às autoridades de saúde, ressaltando-se que o papel a ser desempenhado pelos municípios, estados e Distrito Federal é vital para a plena efetivação do **Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação** (MS, 2020a).

Figura 6: **Orientação referente as ações de notificação e investigação de EAPV**



**ATENÇÃO:**

TODOS os casos adversos GRAVES e/ou INUSITADOS devem ser notificados imediatamente ao nível hierárquico superior, com a finalidade de alertar a vigilância e obter orientações quanto à investigação, se necessário, conforme segue:

Fluxo imediato dentro das primeiras **24 horas**, por telefone, e-mail, WhatsApp. O tempo máximo para iniciar uma **investigação de campo** em tempo oportuno é de **48 horas após a notificação**.

Fonte: MS, 2020b.

Cabe ressaltar a importância da qualidade dos dados utilizados no preenchimento das variáveis contidas na ficha de notificação/investigação. Na atual campanha deve se ter especial atenção ao tipo de vacina administrada e com possível suspeita de EAPV (MS, 2020a).

**ATENÇÃO:** Atualmente estão em distribuição no território nacional dois tipos de vacina. No quadro abaixo seguem informações referentes as duas vacinas disponibilizadas, até o momento, em território nacional.

**Quadro 2: Informações técnicas referentes as vacinas disponibilizadas até o presente momento no Brasil**

DENOMINAÇÃO	TIPO	NÚMERO DE DOSES	INTERVALO ENTRE AS DOSES	TEMPERATURA DE ARMAZENAMENTO
<b>Sinovac/ BUTANTAN</b>	Vírus inativado	2 doses	14 a 28 dias após a primeira dose	2 a 8°C
<b>Oxford/ AstraZeneca/ FIOCRUZ</b>	Vetor viral recombinante	2 doses	Até 12 semanas após a primeira dose	2 a 8°C

Fonte: ANVISA

## 9. Qual o sistema eletrônico de notificação de EAPV deverá ser utilizado para a(s) vacina(s) COVID-19?

O sistema eletrônico de notificações de EAPV a ser utilizado pelos notificadores, tanto referente às vacinas com registro sanitário, quanto referente às vacinas com autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, será o **e-SUS Notifica**.

Na impossibilidade de acesso ao sistema, os notificadores deverão contatar primeiramente à(s) coordenação(ões) de imunização ou a vigilância epidemiológica local, Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde (CIEVS) ou ainda utilizar o **VigiMed**.

A notificação de queixas técnicas das vacinas autorizadas para uso emergencial temporário, em caráter experimental, deve ser realizada no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - **Notivisa**.

Abaixo estão sumarizados os sistemas eletrônicos e os respectivos endereços.

Quadro 3: **Sistemas eletrônicos de notificação**

SISTEMA ELETRÔNICO	TIPO DE NOTIFICAÇÃO	ENDEREÇO ELETRÔNICO
<b>e-SUS Notifica</b>	EAPV de vacinas com registro sanitário, quanto referente às vacinas com autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental.	<a href="https://notifica.saude.gov.br/onboard">https://notifica.saude.gov.br/onboard</a>
<b>VigiMed</b> (Instituições cadastradas)	Na impossibilidade de acesso ao sistema, os notificadores deverão contatar primeiramente à(s) coordenação(ões) de imunização ou a vigilância epidemiológica local, (CIEVS) ou ainda utilizar o VigiMed.	Serviços de saúde e vigilâncias sanitárias: No link <a href="http://antigo.anvisa.gov.br/vigimed/saiba-mais">http://antigo.anvisa.gov.br/vigimed/saiba-mais</a> há tanto o link para as instituições cadastradas e informações de como se cadastrar
<b>e-reporting</b> (Instituições não cadastradas)	Na impossibilidade de acesso ao sistema, os notificadores deverão acessar e-reporting.	Para instituições não cadastradas, cidadãos e profissionais liberais o link é: <a href="https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR">https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR</a>
<b>Notivisa</b>	A notificação de queixas técnicas das vacinas COVID-19 autorizadas para uso emergencial temporário, em caráter experimental, deve ser realizada no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária.	<a href="http://antigo.anvisa.gov.br/notivisa">http://antigo.anvisa.gov.br/notivisa</a>

Fonte: MS, 2020b.

Os dados coletados pelo e-SUS Notifica serão processados sob a coordenação da CGPNI com a colaboração da ANVISA (GFARM) e exportados no formato XML (segundo o padrão ICH E2B - R2) para serem inseridos no **VigiMed** e enviados ao banco de dados global da OMS **VigiBase** com vistas a contribuir com o monitoramento global da segurança e eficácia das vacinas contra a COVID-19 e atender os compromissos do Brasil perante o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS (MS, 2020b).

**ESPECIAL ATENÇÃO** e **BUSCA ATIVA** devem ser dadas à notificação de eventos adversos graves, raros e inusitados, óbitos súbitos inesperados, erros de imunização (programáticos), além dos EAIE. Para a notificação dos EAPVs podem ser úteis as definições de casos, que se encontram no [Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação](#) (MS, 2020b).

## 10. Quem será responsável pela organização e prestação de serviços assistenciais referentes a vigilância da população vacinada contra COVID-19?

A reponsabilidade de monitorar, bem como prestar assistência aos vacinados supostamente acometidos por eventos adversos associado(s) à(s) vacina(s) deve ser dos serviços de atenção básica de saúde, em nível local e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). A organização da rede de referência para o cuidado dos vacinados supostamente com evento adverso deverá ser organizada conjuntamente entre as coordenações estaduais juntamente com as coordenações municipais.

Para os casos graves de eventos adversos, os estados e municípios deverão estabelecer e realizar um sistema de referenciamento e contrarreferenciamento para o atendimento de possíveis eventos adversos. Essa organização do sistema de serviço deverá ser realizada em articulação com os CRIE, Atenção primária e Especializada, objetivando a integração e otimizando a vigilância ativa dos EAPV (MS, 2020b).

### 10.1. Como fazer a investigação epidemiológica da população vacinada contra COVID-19?

Após a verificação inicial da informação, segue-se a fase de investigação epidemiológica, a qual pode ser dividida nos seguintes eixos:

1. **Vacina:** obter os seguintes dados sobre as vacinas (com diluentes) e seringas utilizadas:



Fonte MS, 2020a.

As reavaliações do controle de qualidade dos lotes das vacinas implicadas dependerão da situação que se apresente, por exemplo, a taxa de EAPV esperada ou inesperada.

**2. Trabalhador de saúde:** avaliar o desempenho dos trabalhadores em relação à administração das vacinas e suas atitudes na orientação aos usuários. Deve-se observar:

- Boas práticas de injeção segura;
- Técnicas de aplicação e descarte adequado de agulhas e seringas;
- Condições do ambiente de trabalho;
- Organização e práticas de atenção à saúde do estabelecimento.

**3. Usuário:** as variáveis básicas que se coletam, geralmente através das entrevistas, são:

- Dados demográficos;
- Idade, sexo e lugar de residência;
- Tipo de evento, data de início dos sintomas, duração e evolução;
- Resumo clínico recente (sinais e sintomas, duração, exame clínico, exames auxiliares de laboratoriais, imagens, diagnóstico, tratamento e evolução). Atenção especial ao exame clínico neurológico;
- Antecedentes médicos e história clínica do paciente (condições de nascimento, uso de medicamentos, alergias, transtornos neurológicos pré-existentes etc.);
- Antecedentes vacinais (vacinação anterior, datas das últimas doses e ocorrência de EAPV);
- Antecedentes familiares;
- Identificação de diagnósticos ou quadros clínicos associados: é importante para isto revisar os registros no período estabelecido buscando identificar os diagnósticos segundo o Código Internacional de Doenças (CID) versão 10 e ou Dicionário Médico para Atividades Regulatórias – MedDRA;
- Em caso de morte: resultados de necropsia (anatomopatológico etc.).

**ATENÇÃO:** é necessário determinar:

- Se o evento notificado é um evento isolado ou se houveram outros do mesmo tipo;
- Verificar laboratórios produtores, lotes utilizados no mesmo período e locais de utilização;
- Verificar população não vacinada e ocorrência de incidentes similares.

Partindo da necessidade de atender as especificidades regionais, outras ações poderão ser incorporadas pelas autoridades de saúde locais que compõem o SUS.

**ATENÇÃO ESPECIAL** deve ser dada à investigação de eventos adversos graves, raros e inusitados, óbitos súbitos inesperados, erros de imunização (programáticos), além dos EAIE e eventos que causem preocupação significativa familiar ou na comunidade e profissionais de saúde 8.

## 10.2. Como avaliar os casos quanto a classificação de causalidade da(s) vacina(s) COVID-19?

A causalidade é a relação entre dois eventos (causa e efeito) em que o segundo acontecimento é uma consequência do primeiro. A avaliação de causalidade é o método que avalia o grau de relação entre um medicamento ou vacina e uma suspeita de reação adversa. Portanto, para realizar uma avaliação de causalidade é necessária a revisão sistemática de dados de um caso suspeito de EAPV objetivando determinar a probabilidade de uma associação causal entre os eventos adversos e uma(s) vacina(s) recebidas. Abaixo segue um quadro com a classificação dos eventos adversos segundo a relação causal.

### Quadro 4: Classificação dos eventos adversos segundo a causalidade

- A** **Reação relacionada ao produto:** EAPV causados ou precipitados pela vacina ou por um ou mais de seus componentes. “Produto” é todo ou qualquer dos componentes que compõem uma vacina; incluem o imunógeno (que provoca a resposta imune) e outros que podem estar presentes, como os adjuvantes, preservativos e outros aditivos utilizados durante o processo de produção, responsáveis pela qualidade/estabilidade (sais de sódio ou potássio, albumina, gelatina), crescimento e purificação dos imunógenos (proteínas do ovo, leveduras, antibióticos) ou toxinas inativadas (formaldeído).
- B** **Reação relacionada à qualidade das vacinas:** EAPV causados ou precipitados por desvio (alteração) de qualidade de uma vacina, incluindo as embalagens (ampolas, frascos, frasco-ampola etc) e acessórios (agulhas, conta-gotas, diluente, seringas, etc) utilizados em sua administração.
- C** **Erro de imunização:** EAPV causados por manuseio, prescrições e/ou administração inadequados, sendo, portanto, preveníveis.
- D** **Reação de ansiedade relacionada à imunização ou resposta desencadeada pelo estresse devido à vacinação:** EAPV motivados por ansiedade em relação ao processo de vacinação. Incluem síncope vagovagais, reações de hiperventilação ou reações conseqüentes a desordens psiquiátricas.
- E** **Coincidente:** eventos causados por outro(s) motivo(s) que não o produto (vacina). Condições emergentes coincidentes à vacinação.

Fonte: MS, 2020b.

Para informações adicionais, consultar os capítulos 4 e 25 do **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação** (MS, 2020b).

**ATENÇÃO:** avaliação de causalidade dos EAPV será realizada pelas Coordenações de Imunização Estaduais e Municipais conforme o fluxo já estabelecido pelo PNI. Para maiores detalhamentos, consultar os seguintes materiais: **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação** (MS, 2020b), **Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós Vacinação – Estratégia de Vacinação contra a COVID-19** (MS, 2020a).



### 10.3. Quais as precauções e contraindicações recomendadas na estratégia nacional de vacinação contra a COVID-19?

Até o momento as evidências existentes quanto as precauções e contraindicações das vacinas contra COVID-19 estão descritas no quadro abaixo.

#### Quadro 5. Evidências científicas referentes às precauções e contraindicações das vacinas disponibilizadas contra COVID-19

PRECAUÇÕES	CONTRAINDICAÇÕES
Doenças agudas febris, moderadas ou graves, é recomendado adiar a vacinação.	Pessoas menores de 18 anos, gestantes, ocorrência prévia de reação anafilática confirmada a uma dose anterior de vacina COVID-19 ou a qualquer componente da(s) vacina(s).

Fonte: MS, 2020a.

**ATENÇÃO:** Não há evidências, até o momento, de qualquer preocupação de segurança na vacinação de indivíduos com história anterior de infecção ou com anticorpo detectável pelo SARS-COV-2. É improvável que a vacinação de indivíduos infectados (em período de incubação) ou assintomáticos tenha um efeito prejudicial sobre a doença. Entretanto, recomenda-se o adiamento da vacinação nas pessoas com infecção confirmada para se evitar confusão com outros diagnósticos diferenciais. Como a piora clínica pode ocorrer até duas semanas após a infecção, idealmente a vacinação deve ser adiada até a recuperação clínica total e pelo menos quatro semanas após o início dos sintomas ou quatro semanas a partir da primeira amostra de PCR positiva em pessoas assintomáticas (MS, 2020a).

### 10.4. Qual a orientação referente aos eventos adversos raro ou tardio da(s) vacina(s) COVID-19?

Até o momento, os resultados obtidos nos ensaios clínicos demonstram eficácia e segurança das vacinas em desenvolvimento. Portanto, as vacinas utilizadas na vacinação contra COVID-19 apresentam relação benefício-risco positiva. No entanto, faz-se necessária uma vigilância ativa e contínua, além de um monitoramento intensivo dos possíveis eventos adversos pós-vacinação, que poderão surgir, relacionados com essa(s) vacina(s) que será(ão) administrada(s) em milhões de brasileiros (MS, 2020a).

Diante do cenário imposto pela pandemia, faz-se necessário o monitoramento e investigação de eventos adversos de interesse especial (EAIE), sendo o mesmo definido como um evento adverso grave ou não grave, que causa preocupação do ponto de vista científico e médico e que requer mais investigação para sua caracterização.

As condições comumente consideradas como EAIE incluem, eventos graves que se seguiram a outras imunizações (por exemplo, GBS, ADEM, anafilaxia), eventos graves potencialmente relacionados a novas plataformas, eventos graves potencialmente relacionados a adjuvantes, eventos graves relacionados à falha da imunogenicidade da vacina (doença intensificada) ou eventos que são potencialmente específicos para populações especiais.

Essas condições, de acordo com o Protocolo do MS (MS, 2020a), devem ser pré-selecionadas se houver:

- Associação comprovada com a imunização que é verdadeira para a maioria, senão todas as vacinas;
- Associação comprovada com uma plataforma de vacina conhecida e / ou adjuvante que está sendo usado em qualquer vacina COVID-19;

- Preocupação teórica baseada na imunopatogênese da doença covid-19;
- Preocupação teórica relacionada à replicação viral durante a infecção pelo vírus SARS-CoV-2; ou
- Preocupação teórica porque foi demonstrada em um modelo animal com uma ou mais plataformas de vacinas candidatas.

**Quadro 6: Lista de EAIE recomendados para vigilância ativa e vacinas COVID-19 e tempos de acompanhamento**

Nº	SISTEMAS	EAIE   TIPO DE EVENTO	TEMPO DE ACOMPANHAMENTO RECOMENDADO
1	<b>Neurológico</b>	Convulsões generalizadas	4 semanas
2		Síndrome de Guillain-Barré	4-6 semanas
3		Encefalomielite disseminada Aguda (Adem)	4-6 semanas
4		Anosmia e ageusia	4-6 semanas
5		Meningoencefalites	4 semanas
6	<b>Imunológico</b>	Doença exacerbada por vacinação	1 ano
7		Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica (SIM-P)	1 ano
8		Anafilaxia	2 dias
9		Artrite séptica aguda	
10	<b>Respiratório</b>	Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)	1 ano
11	<b>Cardíaco</b>	Doença cardiovascular aguda (arritmias, doenças coronarianas, miocardiopatias, etc)	1 ano
12	<b>Hematológico</b>	Coagulopatias (hemorragias, tromboembolismo)	1 ano
13		Trombocitopenia	4-6 semanas
14	<b>Renal</b>	Doença renal aguda	1 ano
15	<b>Dermatológico</b>	Urticária, lesões pápulo-vesiculosas, prurido intenso)	4-6 semanas
16		Vasculite (somente de um órgão)	4-6 semanas
17		Eritema multiforme	4-6 semanas
18	<b>Gastrointestinal</b>	Doença hepática aguda	4-6 semanas

Fonte: MS, 2020a.

## 10.5. Como é realizada a vigilância da(s) vacina(s) contra COVID-19 utilizadas na campanha de vacinação?

Está sob responsabilidade da ANVISA a solicitação de documentação junto aos detentores de registros da(s) vacina(s) e subsequente avaliação dos documentos referentes ao monitoramento do perfil benefício-risco da(s) vacina(s) disponibilizadas na campanha de vacinação contra COVID-19. Abaixo segue a relação de documentos solicitados pela ANVISA:

- Estudo clínico;
- Plano de Gerenciamento de Riscos;
- Plano de Minimização de Riscos;
- Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco das vacinas já registradas;

Importante destacar que ao solicitar a autorização temporária de uso emergencial, a desenvolvedora da vacina deverá apresentar:

- uma avaliação de risco demonstrando que a relação benefício-risco do uso emergencial da vacina é favorável;
- um plano de gerenciamento de riscos para identificação de problemas decorrentes do uso da vacina e descrição das medidas a serem adotadas para minimizar ou sanar os possíveis problemas.

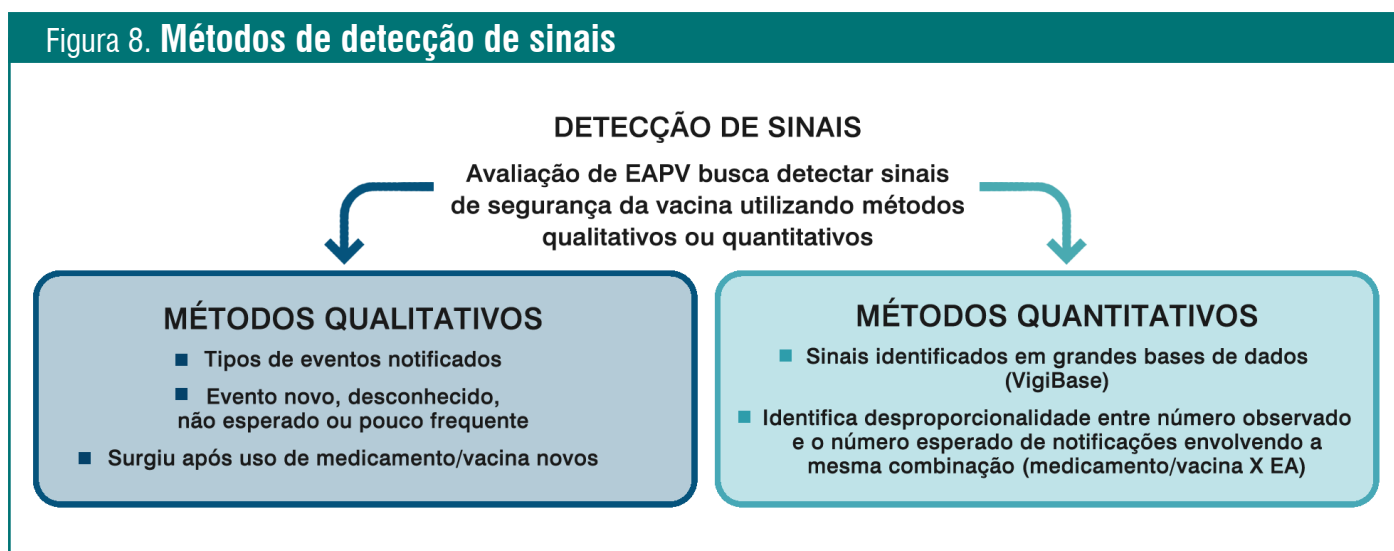
É imprescindível que a requerente da autorização temporária de uso emergencial proceda a avaliação contínua de seus benefícios e riscos para manter o uso da vacina nesta condição, bem como tenha um plano adequado para a coleta de dados de segurança entre indivíduos vacinados sob a referida autorização (MS, 2020a).

**ATENÇÃO:** Como parte do monitoramento do perfil benefício-risco da(s) vacina(s), a GFARM utilizará indicadores que auxiliarão no monitoramento da segurança destes produtos. Serão utilizados para tal finalidade a taxa total de EAPV/100.000 doses de vacina COVID-19 administradas/distribuídas e taxa de EAPV grave (EAG) por 100.000 doses de vacina COVID-19 administradas/distribuídas. Para maiores informações consultar **Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós Vacinação – Estratégia de Vacinação contra a COVID-19** (MS, 2020a).

### 10.5.1. Quais os tipos de notificação são utilizados na vigilância da(s) vacina(s) COVID-19?

São dois tipos principais: Detecção de sinais e Desvios de qualidade (QT)

Para a detecção de sinais são utilizados métodos qualitativos e quantitativos, como disposto na Figura 8.



Fonte: MS, 2020a.

A GFARM/GGMON busca a melhoria constante da qualidade das notificações, para isso, é importante que além dos dados básicos, tais como: sexo, idade, detalhes demográficos, os notificadores forneçam as seguintes informações (MS, 2021):

1. histórico médico relevante (incluindo condições simultâneas);
2. resultado da reação;
3. resultados de testes e procedimentos;
4. causa da morte (se aplicável);
5. narrativa, diagnóstico e comentários do remetente.

Assim como a notificação de EAPV, é dever do profissional de saúde notificar os desvios de qualidade identificados. A notificação de um desvio de qualidade é denominada Queixa Técnica (QT). Ao notificar uma QT, deve-se atentar para fornecer as informações com riqueza de detalhes, e caso possível, devem ser realizados registros fotográficos do desvio. É importante também, se possível, armazenar a amostra com desvio, pois pode ser necessário realizar investigação mais aprofundada do problema.

### Figura 9: Investigação de desvios de qualidade/queixa técnica

#### **Problemas relacionados a aspectos técnicos ou legais da(s) vacina(s), e que podem não causar danos à saúde individual e coletiva**

**Problemas relacionados ao aspecto da(s) vacina(s)**  
(alterações na cor, densidade, viscosidade, odor);

**Presença de corpo estranho ou suspeita de contaminação microbiológica;**

**Problemas relacionados à embalagem**  
(embalagens com dizeres incorretos, inacurados ou ausentes; embalagens violadas ou seriamente danificadas; embalagens trocadas e/ou adulteradas);

**Alterações no volume de medicamentos injetáveis**  
(volume menor que não é capaz de fornecer o total de doses previstas para um frasco);

**Falsificação e adulteração**

Fonte: MS, 2020a.

**ATENÇÃO:** Assim como a notificação de EAPV, é dever do profissional de saúde notificar os desvios de qualidade identificados. A notificação de um desvio de qualidade é denominada Queixa Técnica (QT). Ao notificar uma QT, deve-se atentar para fornecer as informações com riqueza de detalhes, e caso possível, devem ser realizados registros fotográficos do desvio. É importante também, se possível, armazenar a amostra com desvio, pois pode ser necessário realizar investigação mais aprofundada do problema.

A partir das QTs referentes à(s) vacina(s) de COVID-19 notificadas no sistema Notivisa (vacinas com autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental) 4, acesso pelo link <http://antigo.anvisa.gov.br/notivisa>.

## Conclusão

O país conta com um arcabouço normativo, com sistema de informação e notificação ágeis, com material de orientação e fluxos bem desenhados que permitem coletar dados, investigar e monitorar todo o espectro de EAPV de importância sanitária.

A notificação e observação sistemática de EAPV são de importância vital, pois somente com o sistema de vigilância ativo e participante será possível realizar a avaliação periódica do perfil benefício-risco, fornecendo informação confiável, consistente e atualizada para garantir o uso de vacinas seguras e eficazes para a população brasileira.

## Referências

Brasil. Ministério da Saúde. Estratégia de vacinação contra o vírus sars-cov-2: protocolo de vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós-vacinação. Ministério da Saúde, Brasília. 2020a. Disponível em: <http://cosemsma.org.br/2021/01/protocolo-de-vigilancia-epidemiologica-de-eventos-adversos-pos-vacinacao/>

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 4ª Ed. Ministério da Saúde, Brasília. 2020b. Disponível em: <http://cosemsma.org.br/2021/01/protocolo-de-vigilancia-epidemiologica-de-eventos-adversos-pos-vacinacao/>

Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós-Autorização de Uso Emergencial: Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o Enfrentamento da Covid-19. Brasília, Ministério da Saúde. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-o-plano-de-monitoramento-de-eventos-adversos-de-vacinas>

Brasil. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização da Vacina contra a Covid-19. 1ª Ed. Brasília, Ministério da Saúde. 2020c. Disponível em: [www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/16/plano\\_vacinacao\\_versao\\_eletronica-1.pdf](http://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/16/plano_vacinacao_versao_eletronica-1.pdf)

WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper. Relev Epidemiol Hebd. WHO, 2012; 87: 129–44. Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12006391?via%3Dihub](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12006391?via%3Dihub)