

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Análise de notificações espontâneas de Farmacovigilância referentes  
à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) do Instituto  
Butantan/Sinovac entre 2021 e 2022**

**Fernanda Lima de Campos Oliveira**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientadoras:

Profa. Dra. Marília Berlofa Visacri

Profa. Dra. Vera Lúcia Gattás

São Paulo

2023

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais e mães Orixás, aos meus guias de Umbanda, por mais essa etapa concluída.

Agradeço aos meus pais pelas oportunidades que me deram durante a vida e por me ensinarem os melhores valores.

Agradeço a mim mesma por um dia ter tido a coragem para fazer diferente.

Agradeço às minhas orientadoras pela paciência e por todo conhecimento compartilhado.

Agradeço ao Instituto e à Fundação Butantan pela autorização para realizar este trabalho.

Agradeço grandemente à Dra. Vera Lúcia Gattás e à Profa. Mayra Moura, que me deram a oportunidade que eu precisava no momento certo e que sempre acreditaram no meu potencial.

Agradeço às equipes de Farmacovigilância e SAC do Instituto Butantan, que trabalharam e trabalham arduamente a serviço da vida.

Agradeço, por fim, aos meus amigos/amigas/amigues, que me apoiaram e estiveram juntas comigo durante essa fase intensa.

## SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
LISTA DE FIGURAS.....	2
LISTA DE TABELAS.....	3
RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVO.....	9
3. MATERIAL E MÉTODOS .....	10
4. RESULTADOS.....	16
4.1. Considerações gerais.....	16
4.2. Análise de CIS.....	17
4.3. Análise de ESAVI.....	20
5. DISCUSSÃO.....	33
6. CONCLUSÕES.....	41
7. REFERÊNCIAS.....	41
8. ANEXOS.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIS	Caso Individual de Segurança
COVID-19	<i>Coronavirus disease – 2019</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CVS-SP	Centro de Vigilância Sanitária do estado de São Paulo
DRM	Detentor de Registro de Medicamento
DVA	Doses de vacina administradas
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESAVI	Evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização
FB	Fundação Butantan
IB	Instituto Butantan
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IME List	<i>Important Medical Events List</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PT	<i>Preferred term</i>
RAG	Reação adversa grave
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RN	Recém-nascido
SAC	Serviço de Atendimento ao Consumidor
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>



### **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Categorização crescente de critérios de gravidade de ESAVI .....	14
Figura 2 - Distribuição mensal de notificações de CIS ao IB no período entre 17/01/2021 e 31/12/2022 .....	19
Figura 3 - Distribuição mensal de notificações de ESAVI COVID-19 ao IB no período entre 17/01/2021 e 31/12/2022 .....	19
Figura 4 - Distribuição diária de casos confirmados de COVID-19 no Brasil no período entre 17/01/2021 e 31/12/2022 .....	20
Figura 5 - Situações especiais notificadas ao IB para vacina adsorvida COVID-19 (inativada) entre 17/01/2021 e 31/12/2022.....	25

### LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Total de CIS referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada), notificados ao IB, por ano e por gravidade .....	17
Tabela 2 - Total de CIS referente à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) por faixa etária da pessoa acometida pelo ESAVI .....	18
Tabela 3 - Total de ESAVI referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) notificados ao IB por ano e por gravidade .....	20
Tabela 4 - Total de ESAVI por faixa etária da pessoa acometida por ele .....	21
Tabela 5 - Total de ESAVI por critério de gravidade categorizado de maneira crescente em ordem de gravidade .....	22
Tabela 6 - Previsibilidade dos ESAVI ocorridos em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos, referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) e notificados ao IB no período de 17/01/2021 a 31/12/2022 .....	22
Tabela 7 - Previsibilidade dos ESAVI ocorridos em adultos de 18 a 59 anos, referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) e notificados ao IB no período de 17/01/2021 a 31/12/2022.....	23
Tabela 8 - Previsibilidade dos ESAVI ocorridos em idosos com 60 anos e mais, referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) e notificados ao IB no período de 17/01/2021 a 31/12/2022.....	23
Tabela 9 - Classificação de causalidade dos ESAVI graves referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) notificados ao IB no período de 17/01/2021 a 31/12/2022 .....	24
Tabela 10 - Ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB após o uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) no período de 17/01/2021 a 31/12/2022 ocorridos em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos.....	26
Tabela 11 - Ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB após o uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) no período de 17/01/2021 a 31/12/2022 ocorridos em adultos de 18 a 59 anos .....	27
Tabela 12 - Ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB após o uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) no período de 17/01/2021 a 31/12/2022 ocorridos em idosos com 60 anos e mais .....	28

Tabela 13 - Reações adversas graves à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) ocorridas com crianças e adolescentes de 3 a 17 anos e notificadas ao IB no período entre 17/01/2021 a 31/12/2022 .....	29
Tabela 14 - Ranqueamento das 10 mais frequentes reações adversas graves à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) ocorridas com pacientes adultos de 18 a 59 anos, notificadas ao IB no período entre 17/01/2021 a 31/12/2022 .....	29
Tabela 15 - Ranqueamento das 10 reações adversas graves à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) mais frequentes ocorridas com pacientes idosos com mais de 60 anos notificadas ao IB no período entre 17/01/2021 a 31/12/2022 .....	30
Tabela 16 - Totalidade e taxa de frequência de notificações dos 10 ESAVI esperados e não esperados mais notificados ao IB entre 17/01/2021 e 31/12/2022, ocorridos em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos após uso de vacina adsorvida COVID-19 (inativada).....	31
Tabela 17 - Totalidade e taxa de frequência de notificações dos 10 ESAVI esperados e não esperados mais notificados ao IB entre 17/01/2021 e 31/12/2022, ocorridos em adultos de 18 a 59 anos após uso de vacina adsorvida COVID-19 (inativada)32	
Tabela 18 - Totalidade e taxa de frequência de notificações dos 10 ESAVI esperados e não esperados mais notificados ao IB entre 17/01/2021 e 31/12/2022, ocorridos em idosos com 60 anos e mais, após uso de vacina adsorvida COVID-19 (inativada) .....	33

## RESUMO

OLIVEIRA, F.L.C. **Análise de notificações espontâneas de Farmacovigilância referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) do Instituto Butantan/Sinovac entre 2021 e 2022.** 2023. no. 51. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: Vacina contra a COVID-19; Evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização; Farmacovigilância.

**INTRODUÇÃO:** A pandemia de COVID-19 levou o mundo a uma busca por vacinas e, no Brasil, o Instituto Butantan (IB) em parceria com a Sinovac, obtiveram junto à Anvisa, a autorização para uso emergencial da vacina adsorvida COVID-19 (inativada). O perfil de segurança da vacina foi estabelecido com base em ensaios clínicos de fases I, II e III conduzidos no Brasil e na China, que forneceram informações para compor a bula do produto. O serviço de Farmacovigilância do IB monitora os eventos adversos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) em todo o ciclo de vida do produto, incluindo o período pós-comercialização. **OBJETIVO:** Analisar a segurança da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pelo IB em parceria com a Sinovac nos dois primeiros anos de uso emergencial. **MATERIAL E MÉTODOS:** Este é um estudo observacional, descritivo, sobre a ocorrência de ESAVI temporalmente associados ao uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada), ocorridos em indivíduos de ambos os sexos e todas as idades aprovadas para vacinação, provenientes do território brasileiro e notificados ao IB entre 17/01/2021 e 31/12/2022. Realizou-se uma extração do banco de dados de segurança do IB referentes aos casos individuais de segurança (CIS) da vacina adsorvida COVID-19 (inativada), selecionando aqueles notificados no período de referência. Foram excluídos da análise os dados referentes a estudos de farmacovigilância ativa, CIS não válidos e ESAVI inespecíficos. Mantiveram-se no banco de dados a ser analisado os CIS e ESAVI espontâneos válidos. Os dados foram analisados sob as duas perspectivas – CIS e ESAVI - e em comparação com a bula da vacina conforme a faixa etária da população vacinada. **RESULTADOS:** Evidenciou-se que as notificações de CIS e ESAVI foram mais volumosas em 2021 do que em 2022, que houve predominância de ESAVI não graves e que, para adultos e idosos, o perfil de segurança observado na fase pós-comercialização é consistente com o que está descrito na bula, porém com algumas reações adversas raras relatadas, demonstrando a importância da farmacovigilância pós-comercialização. Para a população pediátrica, reações de hipersensibilidade foram identificadas e ainda não constam na bula da vacina, consistindo em uma divergência no perfil de segurança obtido nos ensaios clínicos e o observado na fase pós-comercialização. O ESAVI mais frequentemente relatado para adultos e idosos foi COVID-19 e a para população pediátrica foi pirexia. **CONCLUSÕES:** A vacina adsorvida COVID-19 (inativada) demonstrou um perfil de segurança consistente com a bula para adultos e idosos, divergindo em uma reação adversa para população pediátrica. A Farmacovigilância pós-comercialização demonstrou sua capacidade em identificar reações adversas raras e outras que não haviam sido relatadas em ensaios clínicos de fases I a III.

## 1. INTRODUÇÃO

A pandemia da doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) levou o mundo a uma busca por vacinas e fármacos para o seu tratamento. No Brasil, a vacina adsorvida COVID-19 (inativada), do Instituto Butantan (IB) em parceria com a Sinovac, obteve autorização para uso emergencial em 17/01/2021 (BRASIL, 2021a). O IB é um produtor de imunobiológicos de grande importância no cenário nacional e na América Latina (INSTITUTO BUTANTAN, 2023). A Fundação Butantan (FB) é uma entidade civil que apoia o IB na execução de suas atividades (FUNDAÇÃO BUTANTAN, 2023).

A vacina adsorvida COVID-19 (inativada) pertence à plataforma de vírus inteiro inativado produzida a partir da inoculação de cepas de SARS-CoV-2 em células Vero submetidas a um período de incubação. Após este período, os vírus são coletados e inativados com  $\beta$ -propiolactona. Após a inativação, o antígeno viral é concentrado, purificado e adsorvido em hidróxido de alumínio, que é o adjuvante da vacina. Este complexo antígeno-adjuvante é diluído em cloreto de sódio, solução salina tamponada com fosfato e solução aquosa antes de ser esterilizada e filtrada para compor o produto final (ZHANG et al., 2021). Vacinas inativadas geralmente causam menos reações adversas do que vacinas de inóculos vivos e o mesmo é observado quanto à eficácia delas. Por este motivo, vacinas inativadas geralmente são administradas em esquemas de múltiplas doses e tendem a conter adjuvantes para estimular o sistema imunológico (ZEPP, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS (WHO, 2023), a farmacovigilância é “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos/vacinas”. Quando um evento adverso ocorre após a administração de uma vacina, o termo mais adequado a ser utilizado é evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI) (BRASIL, 2020a).

Durante o desenvolvimento de uma nova vacina, ocorrem os estudos pré-clínicos e clínicos. Entre os estudos clínicos estão os estudos de fase IV, que

ocorrem após a vacina obter o registro na agência regulatória. A fase de vigilância pós-registro permite consolidar os dados de segurança identificados nas fases I a III, uma vez que cada vacina tem um perfil de segurança particular e as incidências de ESAVI variam conforme o produto. Para a vacina adsorvida COVID-19 (inativada) foi concedido o registro para autorização de uso emergencial. Dessa forma, o produto foi disponibilizado a um número de pessoas exponencialmente maior do que o número de participantes voluntários nas pesquisas de fases I a III.

A bula da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) lista as reações adversas encontradas durante os ensaios clínicos de fases I a III nas devidas populações dos estudos, sendo que para crianças e adolescentes (3 a 17 anos) somente constam em bula dados dos ensaios clínicos de fases I e II conduzidos na China (INSTITUTO BUTANTAN, 2023; HAN et al., 2021). Já para adultos (18 a 59 anos) e idosos (acima de 60 anos) constam dados de ensaios clínicos de fases I e II conduzidos na China e de fase III conduzido no Brasil (ZHANG et al. 2021; WU et al., 2021; PALACIOS et al., 2020).

Conforme descrito na RDC nº406/2020 da ANVISA:

**Reação adversa** é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. Diferentemente do Evento Adverso, a Reação Adversa caracteriza-se pela suspeita de relação causal entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável. Para fins de notificação, se um evento for relatado espontaneamente, mesmo que a relação seja desconhecida ou não declarada, ele atende à definição de reação adversa.

Na bula da vacina adsorvida covid-19 (inativada), do Instituto Butantan, as reações são divididas por categorias de frequência: muito comum ( $>1/10$ ), comum ( $> 1/100$  e  $\leq 1/10$ ) e incomuns ( $> 1/1000$  e  $\leq 1/100$ ). As reações adversas observadas desde a vacinação com a primeira dose até 28 dias após a administração da segunda dose da vacina no estudo de fase II conduzido com crianças e adolescentes na China foram: dor local (muito comum); inchaço local,

febre, dor de cabeça, tosse, coriza, dor de garganta, diminuição do apetite e mialgia (comuns); prurido, induração, eritema locais (incomuns); diarreia, náusea, vômitos, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, tontura, eritema, prurido, pápula, fadiga, dor laríngea, eritema de faringe, infecção de vias aéreas superiores, blefarite, herpangina e linfadenopatia (incomuns) (HAN et al., 2021; INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

As reações adversas observadas até sete dias após a administração da segunda dose da vacina no estudo de fase III conduzido com população adulta de 18 a 59 anos no Brasil foram: dor local, cefaleia e fadiga (muito comuns); eritema, inchaço, induração e prurido locais (comuns); náusea, diarreia, mialgia, calafrios, perda de apetite, tosse, artralgia, prurido, rinorreia e congestão nasal (muito comuns); hematoma local (incomum); vômito, febre, exantema, reação alérgica, dor orofaríngea, odinofagia, espirros, astenia, tontura, dor abdominal, sonolência, mal estar, rubor, dor nas extremidades, dor abdominal superior, dor nas costas, vertigem, dispneia, edema (incomuns) (PALACIOS et al., 2020; INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

As reações adversas observadas até sete dias após a administração da segunda dose da vacina no estudo de fase III conduzido com população idosa com mais de 60 anos no Brasil foram: dor local (muito comum); eritema, edema, induração e prurido locais (comuns); náusea, diarreia, cefaleia, fadiga, mialgia, tosse, artralgia, prurido, rinorreia, odinofagia e congestão nasal (comuns); hematoma local (incomum); vômito, calafrios, diminuição de apetite, reação alérgica, astenia, tontura, equimose, hipotermia e desconforto nos membros (incomuns) (PALACIOS et al., 2020; INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

Além dos ensaios clínicos realizados na China e no Brasil, cujos dados de segurança constam na bula da vacina adsorvida COVID-19 (inativada), outros ensaios clínicos foram realizados com o produto. No Chile, um estudo de fase III foi conduzido com 963 crianças e adolescentes saudáveis de três a 17 anos, utilizando um esquema de duas doses de 3 µg da vacina com intervalo de quatro semanas entre elas, assim como praticado na campanha nacional de imunização para COVID-19 no Brasil.

Para a população acima de 18 anos também foram realizados ensaios clínicos de fase III no Chile, na Turquia e na Indonésia, com duas doses de 3µg da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) ou placebo com intervalo de 14 dias entre elas (SOTO et al., 2022). No Chile, o estudo era multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e ocorreu com 434 participantes adultos e idosos (BUENO et al., 2022). Na Turquia, o estudo de fase III, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, incluiu 10.214 participantes adultos (TANRIOVER et al., 2021). Na Indonésia, o estudo de fase III, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado com 1.620 voluntários adultos (FADLYANA et al., 2021).

Por se tratar de uma vacina cuja necessidade de aprovação foi urgente dado o perfil de mortalidade e transmissibilidade de COVID-19 no período de 2020 e uma vez que o estudo de fase III conduzido no Brasil pelo IB ocorreu por um período mais curto do que se observa para vacinas sem necessidade de uso emergencial, a farmacovigilância pós-registro tem sido de fundamental importância para o monitoramento do perfil de segurança e assim conhecer melhor a distribuição dos ESAVI na população brasileira (PALACIOS et al., 2020).

É por meio da farmacovigilância pós-registro que algumas reações adversas raras e aquelas que se manifestam após um intervalo longo de tempo podem ser identificadas. Outra possibilidade viabilizada com a farmacovigilância pós-registro é a identificação de alguma condição médica pré-existente ou algum fator de risco que se associe mais à ocorrência de determinado evento adverso. Avaliam-se as possíveis alterações nas frequências das reações adversas já conhecidas e é possível identificar se há um lote em particular de determinado produto causando mais eventos adversos na população. Por fim, a farmacovigilância pós-registro pode identificar demandas por outros estudos para elucidar a associação entre evento adverso e produto para uma possível recomendação de uso (WODI; SHIMABUKURO, 2021).

## **2. OBJETIVO**

O objetivo deste estudo é descrever as notificações espontâneas pós-comercialização referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) e comparar



com as informações da bula do produto, nos primeiros dois anos de uso emergencial (2021 e 2022).

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, sobre a ocorrência de ESAVI temporalmente associados ao uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) do IB em parceria com a Sinovac, ocorridos em indivíduos de ambos os sexos e todas as idades aprovadas para vacinação, provenientes do território brasileiro e notificados ao IB entre 17 de janeiro de 2021 e 31 de dezembro de 2022.

O IB e a FB têm ciência da realização deste trabalho e duas das pesquisadoras são colaboradoras das instituições. A pesquisadora que não é colaboradora do IB e da FB não teve acesso aos dados brutos, somente aos dados já analisados, mantendo a confidencialidade das informações pessoais dos ESAVI registrados no banco de dados do IB e da FB. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (CAAE: 72936223.9.0000.0067, número do parecer: 6.306.595, Anexo).

Realizou-se uma extração do banco de dados de segurança do Instituto Butantan selecionando o período de referência e o produto “vacina adsorvida covid-19 (inativada)”. Os critérios de inclusão de um CIS são: conter as informações mínimas conforme a RDC nº 406/2020 e o guia ICH E2B R2 do Conselho Internacional para Harmonização (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) - paciente ou grupo de pacientes identificáveis, produto suspeito, evento adverso e notificador (BRASIL, 2020; ICH, 2001). Os critérios de exclusão são: CIS e ESAVI provenientes de estudos de farmacovigilância ativa e ESAVI codificado como “evento adverso” na terminologia MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – em português, dicionário de termos médicos para atividades regulatórias.

As variáveis segundo as quais os dados foram analisados são:

- Ano de notificação ao IB;
- Fonte de notificação;

- Região geográfica do notificador;
- Notificador profissional de saúde;
- Gravidade do CIS;
- Sexo da pessoa acometida por ESAVI;
- Faixa etária da pessoa acometida por ESAVI.
- Cor da pele da pessoa acometida por ESAVI;
- Critério de gravidade do ESAVI grave;
- Previsibilidade do ESAVI;
- Causalidade do ESAVI grave;
- ESAVI;
- Reação adversa grave (RAG);
- Taxa de frequência de notificações de ESAVI.

Os CIS e ESAVI foram identificados por ano de notificação ao IB, separando-se entre aqueles cuja notificação inicial ocorreu em 2021 e em 2022.

As fontes de notificação contempladas na análise são “espontânea”, “mídia social” e “outras”. Entre os CIS de fonte “espontânea” estão os que foram recebidos pelo Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) do IB, por meio de colaboradores do IB/FB que são orientados a notificar à Farmacovigilância qualquer ESAVI de que tomem conhecimento após o uso de produtos da instituição e os relatados à Farmacovigilância pelo Ambulatório Médico da instituição. Os CIS provenientes de relatos de mídia social foram captados pelo monitoramento dos perfis do IB no YouTube, Facebook, Instagram, LinkedIn, TikTok, Twitter (atual X) e no site do Reclame Aqui. A única fonte contemplada na categoria “outras” foi a autoridade regulatória.

Com relação à região geográfica do Brasil de origem do notificador, os dados originais traziam a informação do estado da federação, portanto, foi realizada a correlação entre o estado e a região a qual ele pertence.

A profissão do notificador é uma informação coletada na rotina da Farmacovigilância do IB, entre outras razões, para identificá-lo como profissional de saúde conforme a resolução nº 287 de 08/10/1998 do Conselho Nacional de Saúde

(CNS) (BRASIL, 1998). Essa identificação tem a finalidade de atender à portaria CVS 05 de 05/02/2010, do Centro de Vigilância Sanitária do estado de São Paulo (CVS-SP), referente à Farmacovigilância (MEGID, 2010). Segundo a portaria e o comunicado CVS 04 de 04/02/2021, o Detentor de Registro de Medicamento (DRM) deve notificar ao CVS-SP os eventos adversos graves sem óbito como desfecho clínico e os não graves, ambos quando confirmados por profissional de saúde, sendo definidos como tal os profissionais de nível superior listados na resolução nº 287/1998 do CNS (MEGID, 2010). São, portanto, considerados profissionais de saúde para fins de notificação: assistentes sociais, biólogos, biomédicos, profissionais de educação física, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, médicos, nutricionistas, cirurgiões-dentistas (odontólogos), psicólogos e terapeutas ocupacionais (BRASIL, 1998).

A informação do sexo da pessoa acometida por ESAVI aparece em três possibilidades: feminino, masculino e não informado. A cor da pele da pessoa acometida por ESAVI é uma informação coletada conforme a percepção do notificador, que nem sempre é a pessoa que apresentou o ESAVI, portanto não é possível afirmar que é sempre uma informação autodeclarada. As opções de cor da pele são: branca, amarela, vermelha, parda, preta e não informada. Quanto à faixa etária da pessoa acometida por ESAVI, foi realizada uma reclassificação da informação original extraída do banco de dados de segurança da Farmacovigilância do IB. Na extração, as faixas etárias disponíveis eram “0 a 28 dias: recém-nascido (RN)”, “29 dias a 2 anos: lactente”, “2 anos e 1 dia a 12 anos: criança”, “12 anos e 1 dia a 18 anos: adolescente”, “18 anos e 1 dia a 60 anos: adulto”, “Acima de 60 anos e 1 dia: idoso” e “Não informado”. Porém, na bula da vacina adsorvida COVID-19 (inativada), as faixas etárias são mencionadas de forma diferente, de tal modo que foi realizada uma reclassificação e as opções são: “Abaixo de 3 anos”, “Crianças e Adolescentes: de 3 a 17 anos”, “Adultos: de 18 a 59 anos”, “Idosos: 60 anos e mais” e “Não informado” (INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

Os ESAVI são recebidos na rotina da Farmacovigilância do IB conforme relatados pelo notificador e codificados por meio da terminologia MedDRA. A codificação do ESAVI é feita por um colaborador da Farmacovigilância do IB e

conferida por um segundo colaborador. O MedDRA é uma ferramenta desenvolvida pelo ICH com a finalidade de facilitar o compartilhamento internacional de informações regulatórias referentes a produtos médicos usados por humanos (MEDDRA, 2023). Desde novembro de 2016, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é membro do ICH e o artigo 35 da RDC nº 406/2020 determina que os DRM utilizem a terminologia MedDRA para termos médicos e eventos adversos em relatórios e notificações ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2020b). Com isso, os ESAVI analisados estão descritos conforme o termo preferencial (*preferred term* – PT) do MedDRA. Além disso, os ESAVI foram dispostos em ranqueamentos para identificar os mais relatados por faixa etária do paciente.

Quanto à gravidade do CIS, as possibilidades são “grave” e “não grave”, sendo que, ainda que um CIS tenha diversos ESAVI não graves e apenas um ESAVI grave, ele é considerado um CIS grave. A classificação de gravidade é realizada por um colaborador da Farmacovigilância do IB e conferida por um segundo colaborador.

Entre todos os ESAVI foi realizada uma categorização hierarquizada de critérios de gravidade, uma vez que um ESAVI pode conter mais de um critério assinalado e, para fins de análise, foi considerado o critério mais grave. Os ESAVI são avaliados na rotina de trabalho da Farmacovigilância do IB conforme os critérios de gravidade descritos na RDC nº 406 de 22/07/2020 da ANVISA:

**evento adverso grave/reação adversa grave:** qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo.

A RDC nº 406/2020 também define o que deve ser considerado um evento adverso clinicamente significativo:

**evento clinicamente significativo:** qualquer evento que possa colocar em risco o paciente ou que possa exigir intervenção, a fim

de se evitar morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita.

Para além da RDC nº 406/2020, no IB os ESAVI são avaliados também quanto à lista de eventos clinicamente significativos, ou *Important Medical Event list* (IME *list*) mantida e atualizada pela *European Medicines Agency* (EMA), a agência reguladora europeia. A IME *list* contém os eventos adversos já classificados na terminologia MedDRA e que são considerados pela EMA como “clinicamente significativos” (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2023). Embora o critério “suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio do medicamento” não conste na RDC nº 406/2020, a portaria CVS 05/2010 cita a Instrução Normativa nº 14 de 27/10/2009, que está revogada, para fins de definições e este é um critério de gravidade (BRASIL, 2009).

A categorização foi realizada conforme a ordem crescente de gravidade demonstrada na Figura 1.

Figura 1 - Categorização crescente de critérios de gravidade de ESAVI



Fonte: Adaptado da RDC nº 406/2020 – ANVISA.

Dessa forma, se um ESAVI continha os critérios “motivou ou prolongou a hospitalização” e “óbito”, foi categorizado o critério “óbito”. Da mesma maneira, um ESAVI com critérios “incapacidade permanente ou significativa” e “ameaça à vida”, foi categorizado conforme o critério de “ameaça à vida”.

Quanto à previsibilidade, os ESAVI foram avaliados conforme a faixa etária do paciente, quando informada, e no geral, sem considerar a idade, quando esta não havia sido informada, em comparação com a bula da vacina adsorvida COVID-19 (inativada). Um ESAVI recebeu a previsibilidade “esperado” quando constava em bula e “não esperado” quando não constava. A classificação “não aplicável” foi atribuída à previsibilidade dos ESAVI para erros de administração de produto, uso não descrito em bula, exposição durante a gravidez, exposição pelo leite materno, problema relacionado à qualidade do produto e outras situações especiais que não sejam ESAVI propriamente ditos. A avaliação de previsibilidade dos ESAVI é realizada por um colaborador da Farmacovigilância do IB e conferida por um segundo colaborador. Para avaliação dos ESAVI, realizaram-se ranqueamentos dos 10 eventos mais notificados por faixa etária.

No que se refere à causalidade, os ESAVI graves foram classificados conforme o algoritmo da OMS e do *Uppsala Monitoring Centre* (OMS-UMC) (UPPSALA MONITORING CENTRE, 2018). As classificações são determinadas conforme as seguintes categorias: Certa, Provável, Possível, Improvável, Não relacionado e Inclassificável. Para avaliação das reações adversas graves, realizaram-se ranqueamentos das 10 reações mais notificadas por faixa etária, acrescidas da classificação de causalidade que elas receberam.

Além disso, os dados foram analisados de forma a se fazer uma correlação entre os momentos da pandemia de COVID-19, as notificações de CIS e as notificações de ESAVI COVID-19, comparando-se os números de casos confirmados da doença no Brasil com o número de notificações feitas ao IB a cada mês do período analisado.

Por fim, os ESAVI notificados ao IB no mesmo período foram avaliados por meio de um indicador para vigilância de ESAVI descrito pela OMS com o objetivo de avaliar o Sistema de Farmacovigilância. O indicador denomina-se “Taxa total de

ESAVI/100.000 doses de vacina COVID-19 administradas/distribuídas” e neste trabalho utilizou-se o total de doses de vacina adsorvida COVID-19 (inativada) administradas (DVA) no período entre 17/01/2021 e 31/12/2022. O indicador foi denominado “taxa de frequência de notificações” e o cálculo foi feito da seguinte forma:

$$\text{Taxa de frequência de notificações} = \frac{\text{Nº notificações do ESAVI ao IB por faixa etária}}{\text{Total de DVA por faixa etária}} \times 100.000$$

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Considerações gerais

Em 14 de julho de 2023 foi realizada uma extração do banco de dados de segurança da farmacovigilância selecionando os casos de ESAVI registrados para a vacina adsorvida COVID-19 (inativada) no período mencionado. A extração continha inicialmente 9.491 casos individuais de segurança (CIS), totalizando 23.347 ESAVI, uma vez que um CIS pode conter mais de um ESAVI.

Após a extração foi realizada a etapa de limpeza do banco de dados, inicialmente com a exclusão de 215 CIS, contendo 897 ESAVI e que foram considerados não válidos por não conterem as informações mínimas conforme a RDC nº 406/2020 e o guia ICH E2B R2. Além disso, foram excluídos 218 CIS referentes a estudos de farmacovigilância ativa com o total de 218 ESAVI.

Posteriormente, realizou-se uma análise de 671 CIS que continham 673 ESAVI codificados com o termo MedDRA “evento adverso” devido à informação relatada ser muito inespecífica, por exemplo “sintomas após a vacinação” e “tive reação”. Cada um dos 673 ESAVI foi analisado para verificar, conforme o documento fonte, se uma codificação válida era possível. Foram identificados nove ESAVI passíveis de recodificação que foi então realizada. Após a recodificação, restaram 664 CIS que continham 664 ESAVI genéricos, que foram então excluídos do banco de dados a ser analisado.

Após aplicar os critérios de inclusão e de exclusão, o banco de dados ficou com um total de 8.394 CIS e 21.568 ESAVI.

#### 4.2. Análise de CIS

Dos 8.394 CIS analisados, 6.134 (73,08%) foram notificados ao IB em 2021 e 2.260 (26,92%) foram notificados em 2022.

Com relação à gravidade, dos 8.394 CIS, 1.413 (16,83%) foram considerados graves e 6.981 (83,17%), não graves. A Tabela 1 mostra o total de CIS notificados por ano conforme a classificação de gravidade.

Tabela 1 - Total de CIS referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada), notificados ao IB, por ano e por gravidade

Ano de notificação	CIS grave		CIS não grave		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>2021</b>	1.286	20,97	4.848	79,03	6.134	73,08
<b>2022</b>	127	5,62	2.133	94,38	2.260	26,92
<b>Total</b>	<b>1.413</b>	<b>16,83</b>	<b>6.983</b>	<b>83,17</b>	<b>8.394</b>	<b>100,00</b>

Quanto à fonte de notificação dos CIS, 7.379 (87,91%) são “espontâneos”, 1.010 (12,03%) por meio de “mídia social” e 5 (0,06%) tiveram a fonte classificada como “outras” e após análise identificou-se que eram CIS notificados ao IB diretamente pela autoridade regulatória.

Entre os 8.394 CIS, 1.024 (12,20%) notificadores se identificaram como profissionais de saúde, 167 (1,99%) informaram a profissão e não se enquadraram na categoria e 7.203 (85,81%) dos notificadores não informaram a profissão.

As notificações de CIS ao IB no período apresentam origem do notificador em todas as regiões geográficas do Brasil, sendo: 2.561 (30,51%) oriundas do Sudeste, 354 (4,22%) do Sul, 322 (3,84%) do Nordeste, 158 (1,88%) do Centro-oeste, 108 (1,29%) do Norte e a maior parte, 4.891 (58,27%) não continha essa informação.

Com relação ao sexo da pessoa acometida por ESAVI, dos 8.394 CIS, 4.683 (55,79%) ocorreram com mulheres, 2.897 (34,51%) com homens e 814 (9,70%) não



informaram o sexo. Quanto à cor da pele, conforme declarada pelo notificador, do total de CIS, 791 (9,42%) ocorreram em pessoas brancas, 212 (2,53%) em pessoas pardas, 60 (0,71%) em pessoas pretas, 30 (0,36%) em pessoas amarelas, 4 (0,05%) em pessoas de pele vermelha, porém na maior parte dos CIS, 7.297 (86,93%) essa informação não foi obtida. Quanto à idade da pessoa acometida por ESAVI, a Tabela 2 mostra o total de CIS por faixa etária.

No que se refere à faixa etária dos pacientes, entre os que a informação era conhecida, houve predominância de CIS referentes à população adulta (31,55%), no entanto, novamente CIS cuja faixa etária não foi informada foram a maioria (48,81%).

Tabela 2 - Total de CIS referente à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) por faixa etária da pessoa acometida pelo ESAVI

<b>Faixa etária</b>	<b>Total de CIS (n)</b>	<b>Total de CIS (%)</b>
Abaixo de 3 anos	41	0,49
Crianças e adolescentes: 3 a 17 anos	168	2,00
Adultos: 18 a 59 anos	2.648	31,55
Idosos: 60 anos e mais	1.440	17,16
Não informado	4.097	48,81
<b>Total</b>	<b>8.394</b>	<b>100,00</b>

Quanto à correlação entre aos momentos da pandemia de COVID-19, as notificações de CIS e de ESAVI COVID-19, as Figuras 2, 3 e 4 demonstram que as notificações de CIS ao IB e de ESAVI COVID-19 acompanharam a curva de casos da doença confirmados no Brasil no período.

Figura 2 - Distribuição mensal de notificações de CIS ao IB no período entre 17/01/2021 e 31/12/2022

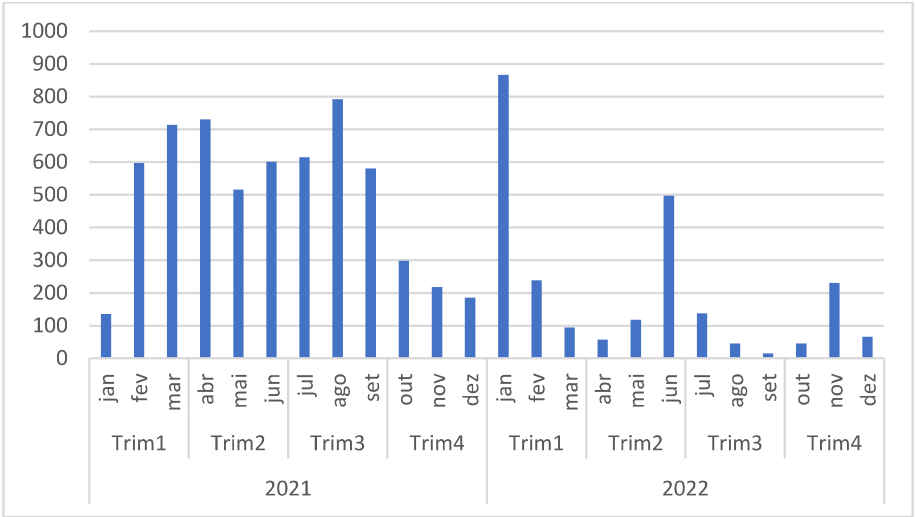


Figura 3 - Distribuição mensal de notificações de ESAVI COVID-19 ao IB no período entre 17/01/2021 e 31/12/2022

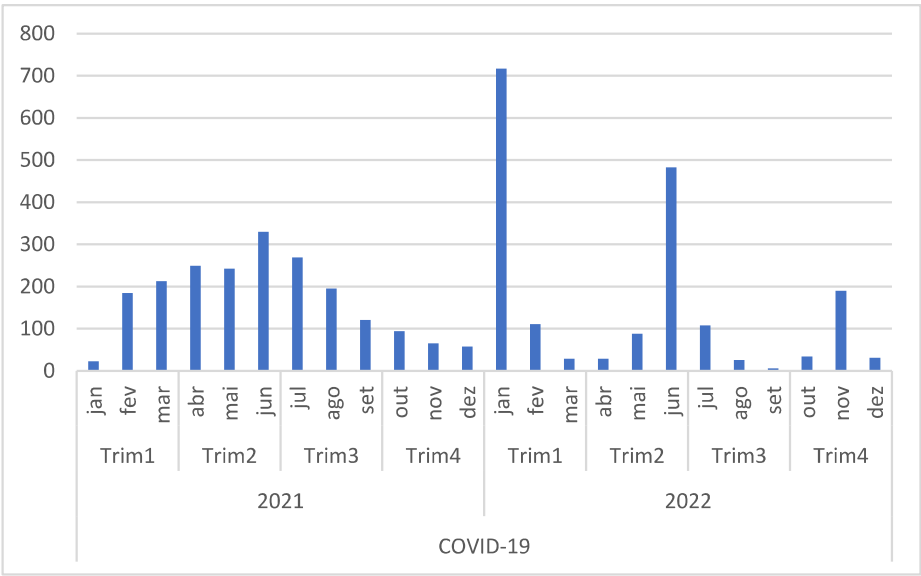
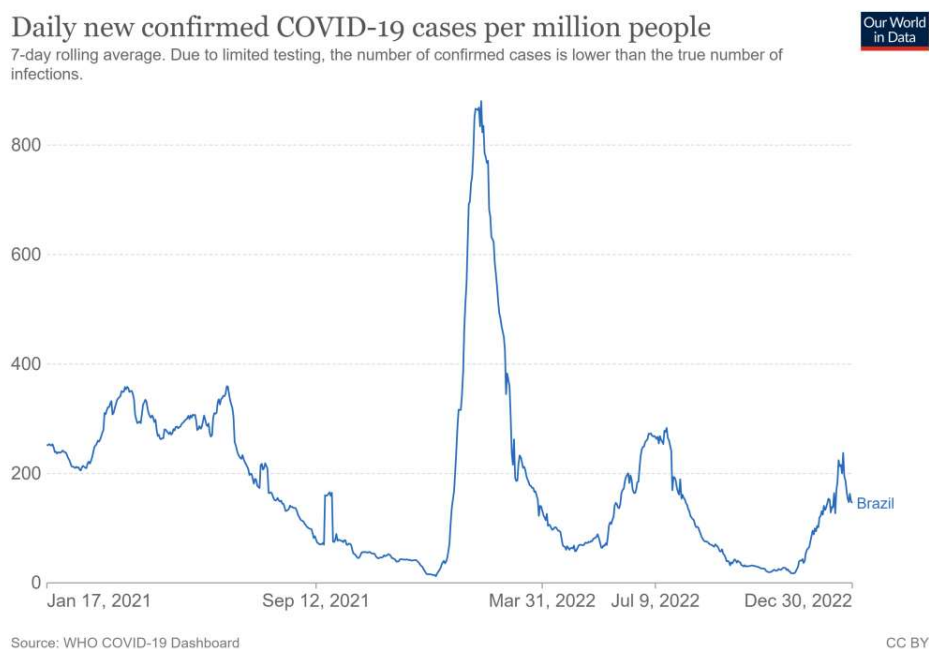


Figura 4 -Distribuição diária de casos confirmados de COVID-19 no Brasil no período entre 17/01/2021 e 31/12/2022



Fonte: Our World in Data (2023).

#### 4.3. Análise de ESAVI

Para os ESAVI, dos 21.568, 16.264 (75,41%) foram notificados em 2021 e 5.304 (24,59%) foram notificados em 2022. Quanto à gravidade, dos 21.568 ESAVI, 19.141 (88,67%) foram considerados não graves e 2.427 (11,33%) foram considerados graves. A Tabela 3 mostra o total de ESAVI notificados por ano conforme a classificação de gravidade.

Tabela 3 - Total de ESAVI referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) notificados ao IB por ano e por gravidade

Ano de notificação	ESAVI grave		ESAVI não grave		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>2021</b>	2.230	13,71	14.034	86,29	16.264	75,41
<b>2022</b>	197	3,71	5.107	96,29	5.304	24,59
<b>Total</b>	<b>2.427</b>	<b>11,25</b>	<b>19.141</b>	<b>88,75</b>	<b>21.568</b>	<b>100,00</b>

No que se refere à faixa etária, a Tabela 4 mostra o total de ESAVI conforme a faixa etária do paciente. Novamente, assim como ocorreu com a análise de CIS, para ESAVI cuja faixa etária do paciente era conhecida, a maior parte deles ocorreu com a população adulta (38,23%), porém os ESAVI ocorridos com população de idade desconhecida predominaram (40,07%). O fato de haver ESAVI ocorridos em população menor de três anos é devido a erros de vacinação, exposição ao imunizante por meio do leite materno e exposição fetal durante a gestação. Para a última situação, após o uso da vacina por uma gestante, é realizado, se permitido por ela, um acompanhamento de Farmacovigilância até que o desfecho da gestação seja conhecido e são coletadas também informações sobre o RN. Dessa forma, se o RN apresentar algum ESAVI, um CIS é registrado para ele.

Tabela 4 - Total de ESAVI por faixa etária da pessoa acometida por ele

<b>Faixa etária</b>	<b>Total de ESAVI (n)</b>	<b>Total de ESAVI (%)</b>
Abaixo de 3 anos	81	0,38
Crianças e adolescentes: 3 a 17 anos	414	1,92
Adultos: 18 a 59 anos	8.238	38,20
Idosos: 60 anos e mais	4.185	19,40
Não informado	8.650	40,11
<b>Total</b>	<b>21.568</b>	<b>100,00</b>

Entre os 21.568 ESAVI, a categorização do critério de gravidade descrita na metodologia, pode ser observada na Tabela 5. A maior parte dos ESAVI é não grave (88,67%) e entre os graves, o critério predominante foi a hospitalização ou o prolongamento dela, em 4,03% do total.

Tabela 5 - Total de ESAVI por critério de gravidade categorizado de maneira crescente em ordem de gravidade

<b>Critério mais grave relatado</b>	<b>Total de ESAVI (n)</b>	<b>Total de ESAVI (%)</b>
Óbito	801	3,71
Ameaça à vida	11	0,05
Anomalias congênitas	3	0,01
Incapacidade persistente ou significante	57	0,26
Motivou ou prolongou a hospitalização	870	4,03
Suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio do medicamento	1	~0,00
Evento clinicamente significativo	684	3,17
Não grave	19.141	88,75
<b>Total</b>	<b>21.568</b>	<b>100,00</b>

Os resultados da avaliação de previsibilidade dos ESAVI constam nas Tabelas 6 a 8, conforme a faixa etária do paciente. Entre os ESAVI relatados para população pediátrica, mais da metade, 51,59% eram esperados conforme a bula do produto. Quanto à população adulta, também houve predomínio de ESAVI esperados, com 46,06% sobre 38,05% de não esperados. Para a população idosa, no entanto, houve predomínio de ESAVI não esperados 53,47% sobre 41,30% de esperados.

Tabela 6 - Previsibilidade dos ESAVI ocorridos em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos, referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) e notificados ao IB no período de 17/01/2021 a 31/12/2022

<b>Previsibilidade do ESAVI</b>	<b>Total de ESAVI (n)</b>	<b>Total de ESAVI (%)</b>
Esperado	214	51,59
Não esperado	164	39,61
Não aplicável	36	8,70
<b>Total</b>	<b>414</b>	<b>100,00</b>

Tabela 7 - Previsibilidade dos ESAVI ocorridos em adultos de 18 a 59 anos, referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) e notificados ao IB no período de 17/01/2021 a 31/12/2022

<b>Previsibilidade do ESAVI</b>	<b>Total de ESAVI (n)</b>	<b>Total de ESAVI (%)</b>
Esperado	3.822	46,39
Não esperado	3.104	37,68
Não aplicável	1.312	15,93
<b>Total</b>	<b>8.238</b>	<b>100,00</b>

Tabela 8 - Previsibilidade dos ESAVI ocorridos em idosos com 60 anos e mais, referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) e notificados ao IB no período de 17/01/2021 a 31/12/2022

<b>Previsibilidade do ESAVI</b>	<b>Total de ESAVI (n)</b>	<b>Total de ESAVI (%)</b>
Esperado	1.745	41,70
Não esperado	2.221	53,07
Não aplicável	219	5,23
<b>Total</b>	<b>4.185</b>	<b>100,00</b>

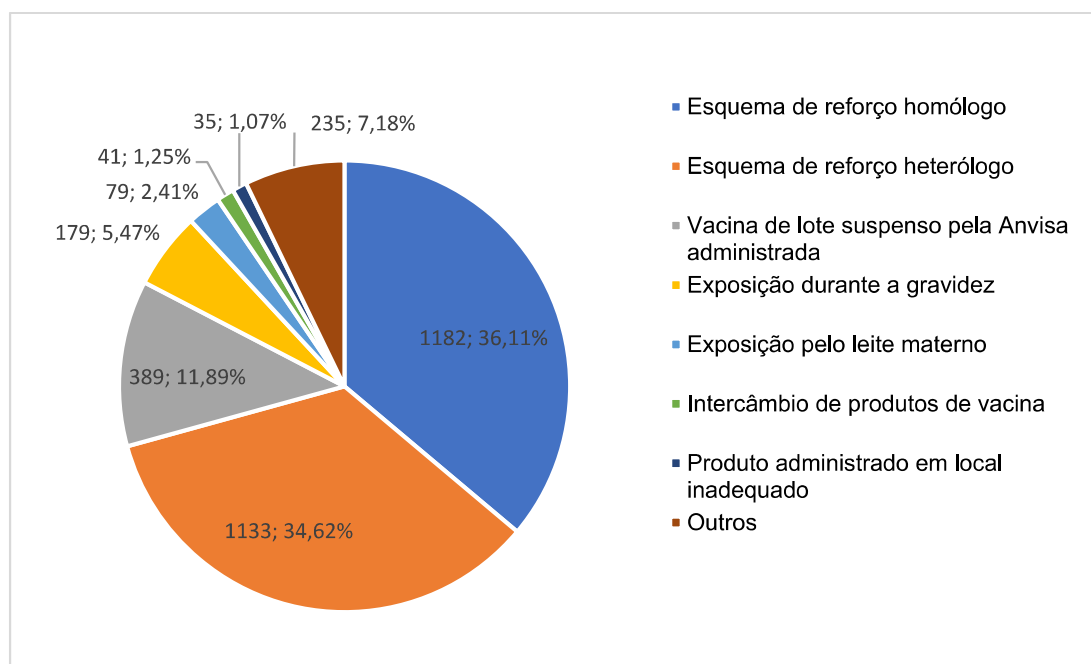
Quanto à causalidade, a Tabela 9 contém as classificações atribuídas aos 2.427 ESAVI graves. Entre os ESAVI graves, 172 (7,09%) foram classificados como RAG, ou seja, receberam a classificação de causalidade certa, provável ou possível. Destaca-se que a maior parte dos ESAVI graves com informações suficientes para possibilitar a avaliação de causalidade foi considerado improvável de estar relacionado à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) (29,75%).

Tabela 9 - Classificação de causalidade dos ESAVI graves referentes à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) notificados ao IB no período de 17/01/2021 a 31/12/2022

<b>Causalidade do ESAVI</b>	<b>Total de ESAVI (n)</b>	<b>Total de ESAVI (%)</b>
Certa	2	0,08
Provável	23	0,95
Possível	147	6,06
Improvável	722	29,75
Não Relacionado	141	5,81
Inclassificável	1.392	57,35
<b>Total de ESAVI avaliado</b>	<b>2.427</b>	<b>100,00</b>

As informações de segurança notificadas ao IB nem sempre são ESAVI propriamente ditos, portanto, para fins de ranqueamento, aquelas informações de segurança passíveis de serem classificadas como “situações especiais” foram retiradas da lista de ESAVI e analisadas separadamente conforme consta na Figura 5. Entre os 21.568 ESAVI, 3.273 (15,18%) são situações especiais, que constituem entre outras, administração de dose de reforço homóloga (36,11%) e heteróloga (34,62%), uso de vacina cujo lote foi suspenso pela ANVISA (11,89%); exposição durante a gravidez (5,47%) e por meio do leite materno (2,41%), erros de vacinação como intercâmbio de vacinas no esquema primário (1,25%) e aplicação da vacina em local anatômico inadequado (1,07%).

Figura 5 - Situações especiais notificadas ao IB para vacina adsorvida COVID-19 (inativada) entre 17/01/2021 e 31/12/2022





Entre o ESAVI relatados para população de crianças e adolescentes, a Tabela 10 mostra o ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB no período de referência. Pirexia foi ESAVI mais notificado para essa população com 13,23% das notificações. Foram desconsideradas do ranqueamento as situações especiais.

Tabela 10 - Ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB após o uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) no período de 17/01/2021 a 31/12/2022 ocorridos em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos

ESAVI	Total de ESAVI (n)	Total de ESAVI (%)
Pirexia	50	13,23
Hipersensibilidade	31	8,20
Cefaleia	24	6,35
Vômito	24	6,35
Dor abdominal	13	3,44
Doença semelhante à gripe	12	3,17
Fadiga	12	3,17
Dor no local de administração	12	3,17
Apetite diminuído	11	2,91
Tosse	9	2,38
Outros	180	47,62
<b>Total</b>	<b>378</b>	<b>100,00</b>

Para a população de adultos, a Tabela 11 mostra o ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB no período de referência. COVID-19 (17,66%) foi o ESAVI mais notificado. Foram desconsideradas do ranqueamento as situações especiais.

Tabela 11 – Ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB após o uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) no período de 17/01/2021 a 31/12/2022 ocorridos em adultos de 18 a 59 anos

<b>ESAVI</b>	<b>Total de ESAVI (n)</b>	<b>Total de ESAVI (%)</b>
COVID-19	1223	17,66
Cefaleia	456	6,58
Mialgia	278	4,01
Pirexia	227	3,28
Dor no local de administração	220	3,18
Fadiga	206	2,97
Náusea	172	2,48
Diarreia	147	2,12
Tontura	136	1,96
Tosse	136	1,96
Outros	3.725	53,78
<b>Total</b>	<b>6.926</b>	<b>100,00</b>

Quanto à população idosa, a Tabela 12 mostra o ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB no período de referência. COVID-19 (12,38%) foi o ESAVI mais notificado para essa população. Foram desconsideradas do ranqueamento as situações especiais.

Tabela 12 - Ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB após o uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) no período de 17/01/2021 a 31/12/2022 ocorridos em idosos com 60 anos e mais

<b>ESAVI</b>	<b>Total de ESAVI (n)</b>	<b>Total de ESAVI (%)</b>
COVID-19	491	12,38
Pirexia	196	4,94
Cefaleia	145	3,66
Fadiga	122	3,08
Mialgia	112	2,82
Tosse	110	2,77
Náusea	96	2,42
Diarreia	88	2,22
Apetite diminuído	84	2,12
Astenia	69	1,74
Outros	2.453	61,85
<b>Total</b>	<b>3.966</b>	<b>100,00</b>

No que se refere à RAG, as Tabelas 13 a 15 contêm os ESAVI graves mais frequentes e cuja avaliação de causalidade foi classificada como certa, provável ou possível.

Para população pediátrica não foi necessário ranqueamento, visto que, entre as 9 RAG pertencem a três codificações MedDRA. A Tabela 13 mostra que as reações mais frequentes foram hipersensibilidade e síncope, esta última é descrita em bula para a população em relatos raros pós-comercialização.

Tabela 13 - Reações adversas graves à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) ocorridas com crianças e adolescentes de 3 a 17 anos e notificadas ao IB no período entre 17/01/2021 a 31/12/2022

RAG	Causalidade						Total	
	Certa		Provável		Possível			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hipersensibilidade	1	11,11	2	22,22	1	11,11	4	44,44
Síncope	0	0,00	0	0,00	4	44,44	4	44,44
Reação Anafilática	0	0,00	0	0,00	1	11,11	1	11,11
Total	1	11,11	2	22,22	6	66,66	9	100,00

No que se refere à RAG ocorrida na população adulta, a Tabela 14 mostra o ranqueamento das 10 mais frequentes notificadas ao IB no período de referência. Conforme ocorreu na população pediátrica, houve três reações referentes a eventos alérgicos – angioedema, edema laríngeo e hipersensibilidade – entre as 10 mais frequentes.

Tabela 14 - Ranqueamento das 10 mais frequentes reações adversas graves à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) ocorridas com pacientes adultos de 18 a 59 anos, notificadas ao IB no período entre 17/01/2021 a 31/12/2022

RAG	Causalidade						Total	
	Certa		Provável		Possível			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Angioedema	1	1,32	1	1,32	3	3,95	5	6,58
Edema laríngeo	0	0,00	1	1,32	2	2,63	3	3,95
Dor torácica	0	0,00	0	0,00	3	3,95	3	3,95
Pirexia	0	0,00	0	0,00	2	2,63	2	2,63
Trombose	0	0,00	0	0,00	2	2,63	2	2,63
Hipersensibilidade	0	0,00	1	1,32	1	1,32	2	2,63
Perda de audição repentina	0	0,00	0	0,00	1	1,32	1	1,32
Neurite óptica	0	0,00	0	0,00	1	1,32	1	1,32
Síndrome de Guillain-Barré	0	0,00	0	0,00	1	1,32	1	1,32
Polineuropatia	0	0,00	0	0,00	1	1,32	1	1,32
Outras	0	0,00	7	9,21	48	63,16	55	72,37
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>1,32</b>	<b>10</b>	<b>13,16</b>	<b>65</b>	<b>85,53</b>	<b>76</b>	<b>100,00</b>

Quanto à população de idosos, a Tabela 15 mostra o ranqueamento das 10 RAG mais frequentes notificadas ao IB no período de referência. Para este grupo, os eventos referentes a alergia apareceram três vezes entre as 10 RAG mais frequentes – angioedema, hipersensibilidade e urticária. Não houve para a população de idosos RAG com causalidade certa em relação à vacina adsorvida COVID-19 (inativada).

Tabela 15 - Ranqueamento das 10 reações adversas graves à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) mais frequentes ocorridas com pacientes idosos com mais de 60 anos notificadas ao IB no período entre 17/01/2021 a 31/12/2022

RAG	Causalidade						Total	
	Certa		Provável		Possível			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pirexia	0	0,00	1	1,35	5	6,41	6	8,11
Fadiga	0	0,00	0	0,00	4	5,13	4	5,41
Calafrios	0	0,00	0	0,00	3	3,85	3	4,05
Angioedema	0	0,00	0	0,00	3	3,85	3	4,05
Púrpura trombocitopênica	0	0,00	0	0,00	2	2,70	2	2,70
Convulsão	0	0,00	0	0,00	2	2,70	2	2,70
Diarreia	0	0,00	0	0,00	2	2,70	2	2,70
Hipersensibilidade	0	0,00	0	0,00	2	2,70	2	2,70
Síndrome de Guillain-Barré	0	0,00	0	0,00	2	2,70	2	2,70
Urticária	0	0,00	2	2,70	0	0,00	2	2,70
Outras	0	0,00	5	6,76	41	57,69	50	64,10
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>8</b>	<b>10,81</b>	<b>66</b>	<b>89,74</b>	<b>78</b>	<b>100,00</b>

Segundo dados do Programa Nacional de Imunizações (PNI), entre 2021 e 2022, foram administradas 112.623.192 doses da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) na população brasileira acima de três anos. O total de DVA na população de 3 a 17 anos no período de referência foi de 18.410.702. Para a população adulta de 18 a 59 anos, foram 58.206.643 DVA no período e para a população com 60

anos ou mais foram 36.005.847 DVA (BRASIL, 2023). Dessa forma, o Sistema de Farmacovigilância do IB foi avaliado conforme o indicador “taxa de frequência de notificações” de ESAVI esperados e não esperados por faixa etária.

A Tabela 16 mostra a totalidade e a taxa de frequência de notificações dos 10 ESAVI esperados e não esperados com relação à vacina adsorvida COVID-19 (inativada), ocorridos em crianças de 3 a 17 anos e mais notificados ao IB no período de referência a cada 100.000 DVA. O ESAVI esperado de maior taxa de frequência de notificações para a população pediátrica foi pirexia, com 0,27/100.000 DVA e o ESAVI não esperado para essa população de maior taxa de frequência de notificações foi a hipersensibilidade, com 0,17/100.000 DVA.

Tabela 16 - Totalidade e taxa de frequência de notificações dos 10 ESAVI esperados e não esperados mais notificados ao IB entre 17/01/2021 e 31/12/2022, ocorridos em crianças e adolescentes de 3 a 17 anos após uso de vacina adsorvida COVID-19 (inativada)

<b>ESAVI esperado</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Taxa de frequência*</b>	<b>ESAVI não esperado</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Taxa de frequência*</b>
Pirexia	50	0,27	Hipersensibilidade	31	0,17
Cefaleia	24	0,13	Doença semelhante à gripe	12	0,07
Vômito	24	0,13	COVID-19	9	0,05
Dor abdominal	13	0,07	Mal-estar	8	0,04
Dor no local de administração	12	0,07	Dor em extremidade	7	0,04
Fadiga	12	0,07	Sonolência	6	0,03
Apetite diminuído	11	0,06	Sinusite	4	0,02
Tosse	9	0,05	Catarro	3	0,02
Náusea	9	0,05	Astenia	3	0,02
Dor orofaríngea	8	0,04	Taquicardia	3	0,02
Outros	42	0,23	Outros	78	0,42
<b>Total</b>	<b>214</b>	<b>1,16</b>	<b>Total</b>	<b>164</b>	<b>0,89</b>

\* por 100.000 doses de vacina administradas.

A Tabela 17 mostra a totalidade e as taxas de frequência de notificações dos 10 ESAVI esperados e não esperados com relação à vacina adsorvida COVID-19 (inativada), ocorridos em adultos de 18 a 59 anos e mais notificados ao IB no período de referência a cada 100.000 DVA. O ESAVI esperado de maior taxa de frequência de notificações foi cefaleia com 0,78/100.000 DVA e o ESAVI não esperado foi COVID-19, com taxa de frequência de notificações de 2,10/100.000 DVA.

Tabela 17 - Totalidade e taxa de frequência de notificações dos 10 ESAVI esperados e não esperados mais notificados ao IB entre 17/01/2021 e 31/12/2022, ocorridos em adultos de 18 a 59 anos após uso de vacina adsorvida COVID-19 (inativada)

<b>ESAVI esperado</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Taxa de frequência*</b>	<b>ESAVI não esperado</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Taxa de frequência*</b>
Cefaleia	456	0,78	COVID-19	1.223	2,10
Mialgia	278	0,48	Distúrbio menstrual	102	0,18
Pirexia	227	0,39	Anosmia	55	0,09
Dor no local de administração	220	0,38	Dor torácica	53	0,09
Fadiga	206	0,35	Ageusia	49	0,08
Náusea	172	0,30	Doença semelhante à gripe	44	0,08
Diarreia	147	0,25	Eritema	38	0,07
Tontura	136	0,23	Urticária	33	0,06
Tosse	136	0,23	Taquicardia	29	0,05
Dor orofaríngea	129	0,22	Hiperidrose	28	0,05
Outros	1.715	2,95	Outros	1.450	2,49
<b>Total</b>	<b>3.822</b>	<b>6,57</b>	<b>Total</b>	<b>3.104</b>	<b>5,33</b>

\* por 100.000 doses de vacina administradas.

A Tabela 18 mostra a totalidade e as taxas de frequência de notificações dos 10 ESAVI esperados e não esperados com relação à vacina adsorvida COVID-19 (inativada), ocorridos em idosos com 60 anos e mais e notificados ao IB no período

de referência a cada 100.000 DVA. O ESAVI esperado para a população idosa de maior taxa de frequência de notificações foi o mesmo da população pediátrica, pirexia com 0,54/100.000 DVA e, assim como ocorreu com a população adulta, o ESAVI não esperado de maior taxa de frequência de notificações foi COVID-19 com 1,36/100.000 DVA.

Tabela 18 - Totalidade e taxa de frequência de notificações dos 10 ESAVI esperados e não esperados mais notificados ao IB entre 17/01/2021 e 31/12/2022, ocorridos em idosos com 60 anos e mais, após uso de vacina adsorvida COVID-19 (inativada)

<b>ESAVI esperado</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Taxa de frequência*</b>	<b>ESAVI não esperado</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Taxa de frequência*</b>
Pirexia	196	0,54	COVID-19	491	1,36
Cefaleia	145	0,40	Dispneia	68	0,19
Fadiga	122	0,34	Mal-estar	66	0,18
Mialgia	112	0,31	Saturação de oxigênio diminuída	46	0,13
Tosse	110	0,31	Sonolência	37	0,10
Náusea	96	0,27	Dor nas costas	34	0,09
Diarreia	88	0,24	Eritema	33	0,09
Apetite diminuído	84	0,23	Herpes-zoster	26	0,07
Dor no local de administração	69	0,19	Dor	25	0,07
Astenia	69	0,19	Erupção cutânea	25	0,07
Outros	654	1,82	Outros	1.370	3,80
<b>Total</b>	<b>1.745</b>	<b>4,85</b>	<b>Total</b>	<b>2.221</b>	<b>6,17</b>

\* por 100.000 doses de vacina administradas.

## 5. DISCUSSÃO

Durante a pandemia de COVID-19, a farmacovigilância passou a ser mais discutida fora da comunidade científica e farmacêutica. Com inúmeras notícias referentes ao processo de desenvolvimento de vacinas, parte da população compreendeu seu papel como notificadora de ESAVI às autoridades sanitárias e



aos fabricantes de vacinas (FIOCRUZ, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020; MSFBRASIL, 2020). Com isso e devido à introdução da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) no portfólio do IB, o serviço de Farmacovigilância identificou um aumento exponencial no número de notificações espontâneas.

As notificações de CIS ao IB em 2021 foram aproximadamente três vezes maiores que em 2022, isso pode estar relacionado ao fato de que a população vivia um cenário de mais incerteza em 2021, quando a vacinação começou do que em 2022, quando ela já estava mais consolidada. Essa incerteza pode estar ligada à hesitação vacinal que se evidenciou no Brasil desde 2016 com a queda das coberturas vacinais e à frequente disseminação de *fake news* (do inglês “notícias falsas”) acerca da doença e das vacinas (SBIM, 2021a). Um estudo realizado com a análise de notificações recebidas no aplicativo Eu Fiscalizo, contemplando postagens em diversas mídias sociais, identificou que a vacina adsorvida COVID-19 (inativada) foi a mais vilipendiada entre todas as vacinas para COVID-19 disponíveis à população brasileira (GALHARDI et al., 2022).

A proporção de CIS e ESAVI graves e não graves demonstrou que a maior parte dos eventos adversos relatados após uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) foram não graves. Em ensaios clínicos realizados com a vacina adsorvida COVID-19 (inativada), a predominância de ESAVI não graves também aconteceu. No ensaio clínico de fase 3 realizado na Turquia, para os 6.646 participantes que receberam a vacina, apenas 6 (0,01%) apresentaram CIS graves e, dos 2.633 ESAVI do estudo, apenas 6 (0,23%) foram considerados graves (TANRIOVER et al., 2021). No ensaio clínico de fase 3 conduzido no Brasil, de um total de 6.195 participantes que receberam a vacina, 33 (0,53%) apresentaram CIS graves (PALACIOS et al., 2020).

Quanto à fonte de notificação, os resultados evidenciaram a importância do SAC como canal de comunicação entre o IB e a população, visto que 87,81% dos CIS foram notificados de forma espontânea. No que se refere à profissão e região geográfica de origem do notificador e à cor da pele do paciente, os resultados demonstraram que a resposta “não informado” foi muito expressiva para as três variáveis. O mesmo não ocorreu para o sexo da pessoa acometida por ESAVI, em

que 9,70% dos CIS não continham essa informação, porém isso pode estar relacionado ao fato de que a língua portuguesa atribui gênero às palavras e o profissional de SAC e Farmacovigilância consegue inferir o sexo do paciente a partir daí.

Para a variável “faixa etária da pessoa acometida por ESAVI”, ainda que uma parte expressiva dos CIS e dos ESAVI não contivessem essa informação, foi possível identificar que a população adulta predominou entre os pacientes cuja faixa etária era conhecida. Isso pode estar relacionado ao fato de que essa foi a população que mais recebeu doses da vacina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023c). Da mesma forma, a população pediátrica foi a de menor expressão nas notificações de CIS e ESAVI. Esse resultado pode estar relacionado não só ao fato de que essa população recebeu menos doses da vacina quando comparada às demais, mas também porque a aprovação para uso nessa população ocorreu mais tarde com relação às demais dentro do período de referência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023c). A aprovação para uso da vacina em adultos e idosos ocorreu em 17/01/2021, já para as faixas etárias da população pediátrica, a aprovação foi ampliada em etapas, primeiramente em 20/01/2022 para crianças e adolescentes de 6 a 17 anos e em 13/07/2022 para crianças de 3 a 5 anos (BRASIL, 2022c; BRASIL, 2022d).

A distribuição mensal de notificações de CIS e de ESAVI COVID-19 ao IB no período entre 17/01/2021 e 31/12/2022 é compatível com a curva de casos confirmados da doença no país para o mesmo período, de acordo com as figuras 2, 3 e 4. Isso demonstra que o serviço de Farmacovigilância do IB foi mais procurado quando o país vivenciava de forma mais intensa as diferentes ondas da doença. Interessante é o pico de notificações de CIS, ESAVI COVID-19 e casos confirmados em janeiro de 2022, com a predominância da variante ômicron (BA.1) no país, cuja transmissibilidade foi relatada como extremamente maior que as cepas anteriores, porém com menor incidência de casos graves e letais de COVID-19 (OUR WORLD IN DATA, 2022; WOLF et al, 2022). Essa coincidência pode ter ocorrido porque entre os 21.568 ESAVI, o mais notificado, com 21,29% do total, foi COVID-19. Outro fator que pode estar relacionado à semelhança entre as curvas das figuras 2 e 4, é que

quando os números de casos confirmados de COVID-19 subiam, a população buscava mais a vacina nos serviços de saúde.

Com relação aos critérios de gravidade, entre os 2.427 ESAVI graves relatados, o mais frequente foi a hospitalização ou o prolongamento dela e o segundo foi o óbito. Entre as hospitalizações, 23,22% foram COVID-19 e entre os óbitos, 63,55%. Embora seja paradoxal que o ESAVI mais relatado após o uso da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) seja a própria doença cuja intenção é se imunizar, a eficácia global da vacina é 50,39% e nem todo caso de COVID-19 que ocorreu após o uso do imunizante pode ser considerado falha vacinal (SBIM, 2021b). De acordo com o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação do Ministério da Saúde do Brasil, a falha vacinal é “a ocorrência de uma doença imunoprevenível em uma pessoa com vacinação comprovada, conforme recomendações estabelecidas, levando-se em conta o período de incubação e o tempo necessário para a produção de anticorpos após a imunização. Requer confirmação clínica e laboratorial (ou vínculo epidemiológico de caso confirmado) de doença imunoprevenível” (BRASIL, 2020c). Dessa forma, como para nenhum dos ESAVI de COVID-19 relatados ao IB se pode assegurar que as vacinas foram administradas conforme as recomendações estabelecidas, que houve comprovação clínica e laboratorial, além de que, como muitos dos casos de COVID-19 notificados ao IB ocorreram entre a 1ª e a 2ª dose do esquema primário, não é possível afirmar que todos se tratam de falha vacinal.

A avaliação de previsibilidade dos ESAVI para as populações pediátrica e adulta demonstrou que houve mais notificações de ESAVI esperados do que não esperados. Porém, para a população idosa, a maior parte dos ESAVI foi não esperada. No início da campanha nacional de vacinação para COVID-19 no Brasil, a vacina adsorvida COVID-19 (inativada) foi disponibilizada para grupos de idosos institucionalizados e, muitos deles apresentavam diversas comorbidades. Assim, é compreensível que essa população apresente ESAVI temporalmente associados à vacina ou a qualquer fármaco que venham a utilizar, mas que não sejam reações adversas, visto que são eventos coincidentes (BRASIL, 2022a).

A avaliação de causalidade feita para os ESAVI graves demonstrou que quanto mais positiva era a relação causal com a vacina, menor foi o número de ESAVI graves identificados. Dessa forma, o número de ESAVI graves com causalidade certa em relação ao produto foi menor que os considerados prováveis, que foi menor que os considerados possíveis de terem relação causal com a vacina. A maior parte dos ESAVI graves cuja causalidade pode ser estabelecida foi considerada improvavelmente relacionada à vacina adsorvida COVID-19 (inativada). Observou-se, no entanto que mais da metade dos ESAVI graves permaneceu como inclassificável por falta de dados, o que está relacionado à qualidade da informação espontânea.

No que se refere às situações especiais, os esquemas de reforço homólogo e heterólogo passaram a ser registrados quando as doses adicionais das vacinas de COVID-19 foram recomendadas (BRASIL, 2021b). Essas informações foram inseridas no banco de dados da Farmacovigilância a fim de acompanhar o perfil de segurança do produto nessa situação. Um estudo de fase IV realizado no Brasil avaliou segurança e imunogenicidade da vacinação de reforço homóloga e heteróloga após esquema primário realizado com a vacina adsorvida COVID-19 (inativada). O estudo identificou que ambos os reforços melhoraram a resposta imune dos participantes ao vírus SARS-CoV-2, embora o reforço heterólogo realizado com vacinas de vetor adenoviral e de mRNA tenha apresentado melhor desempenho. No que se refere à reatogenicidade, o reforço homólogo foi favorável, com menos ocorrência de reações adversas (CLEMENS, 2022).

Quanto aos 389 relatos de uso de vacina de lote suspenso pela ANVISA, o registro no banco de dados de Farmacovigilância ocorreu após a emissão da Resolução nº 3.425 de 04/09/2021 que se tratou de medida cautelar para lotes específicos da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) que haviam sido envasados em planta industrial chinesa não inspecionada e, portanto, não aprovada por autoridades sanitárias de referência. Os lotes foram recolhidos e as pessoas que receberam as doses desses lotes tiveram a vacinação considerada válida por meio da nota informativa nº 310/2021 do PNI, além de que não foram identificados

problemas de segurança em relação aos lotes (BRASIL, 2021c; BRASIL, 2022b; INSTITUTO BUTANTAN, 2021).

Os casos de exposição durante a gravidez e pelo leite materno são monitorados de rotina pela Farmacovigilância. Um estudo realizado com dados da do e-SUS Notifica referentes a 18/01/2021 a 01/08/2021, avaliou os ESAVI ocorridos em gestantes vacinadas no Brasil e, entre as vacinas em uso no país, a vacina adsorvida COVID-19 (inativada) foi a que menos esteve associada a ESAVI graves em gestantes (KOBAYASHI, 2022).

Considerando a população pediátrica, o ranqueamento contido na Tabela 10, o ESAVI mais frequentemente relatado foi pirexia e conforme a Tabela 16, esse também foi o de maior taxa de frequência de notificações para 100.000 DVA. Na bula do produto, pirexia consta como uma reação comum (INSTITUTO BUTANTAN, 2023). Comparando-se as duas taxas, a da bula e a de frequência de notificações encontrada neste estudo, fica evidente o impacto da subnotificação da farmacovigilância espontânea. O ensaio clínico de fase III realizado no Chile com população pediátrica também identificou pirexia como o ESAVI mais frequente em crianças de 3 a 11 anos após receberem a vacina adsorvida COVID-19 (inativada) (SOTO et al., 2022). Em segundo lugar entre os ESAVI mais notificados, ficou hipersensibilidade, que não é esperado para essa população e trata-se, portanto, de uma divergência identificada com a bula da vacina (INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

O resultado da Tabela 13, referente às RAG, corrobora essa divergência identificada com a bula da vacina quanto à hipersensibilidade. O ensaio clínico de fase III do Chile identificou 8 casos de hipersensibilidade em 963 crianças de 3 a 17 anos vacinadas com o produto, das quais apenas 2 foram classificadas como possivelmente relacionadas à vacina, o que não resultou em significância estatística (SOTO et al., 2022).

A Tabela 11, contendo o ranqueamento dos 10 ESAVI mais notificados ao IB para a população adulta mostra que, exceto por COVID-19, que consta na primeira posição, cefaleia foi o ESAVI sistêmico mais frequente. Este resultado é o mesmo encontrado no ensaio clínico de fase III realizado no Chile, no qual 48,5% dos

participantes do braço vacina apresentou o ESAVI (BUENO, et al., 2022). Destaca-se que, do segundo ao décimo lugar, todos os ESAVI são esperados para a população adulta, demonstrando um perfil de segurança em consonância com a bula da vacina (INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

A avaliação das RAG ocorridas na população adulta e contida na Tabela 14, apresenta reações de caráter alérgico como mais frequentes, com angioedema e edema laríngeo, na primeira e segunda posições, além de hipersensibilidade na sexta posição. As hipersensibilidades constam na bula do produto como uma reação incomum entre adultos vacinados (INSTITUTO BUTANTAN, 2023). Um estudo de consistência de lote, fase IV, realizado na China com 1.080 adultos saudáveis não identificou qualquer RAG após administração da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) (ZHU et al., 2022). Demonstrando a relevância da Farmacovigilância pós-comercialização na identificação de reações adversas que não haviam sido identificadas nos ensaios clínicos de fases I a III, tem-se trombose, perda de audição repentina, neurite óptica, síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia, todas possivelmente relacionadas à vacina adsorvida COVID-19 (inativada) (ZHANG et al., 2021; BUENO et al., 2022; TANRIOVER et al., 2021; FADLYANA et al., 2021). Dessas, apenas a Síndrome de Guillain-Barré está descrita na bula da vacina, na sessão de ESAVI raros de relatos pós-comercialização para população adulta e idosa (INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

No que se refere às taxas de frequência de notificações de ESAVI a cada 100/000 DVA na população adulta descritas na Tabela 17, cefaleia, mialgia, pirexia, fadiga, náusea e diarreia são os ESAVI sistêmicos classificados nas primeiras posições e conforme a bula da vacina para a população adulta, exatamente os mesmos ESAVI estão classificados como reações comuns, mostrando consistência no perfil de segurança descrito. Dor no local de administração está descrita como uma reação muito comum para adultos. Comparando os valores das taxas de incidência da bula do produto com as taxas de frequência de notificações identificadas neste trabalho, fica evidente o impacto da subnotificação ao IB.

Para a população idosa, os resultados da Tabela 12 seguiram a mesma tendência demonstrada para o ranqueamento da população adulta, sendo que

COVID-19 foi o ESAVI mais notificado, seguido de ESAVI descritos em bula para a população de 60 anos e mais. O ESAVI astenia foi ranqueado na décima posição e consiste em uma diferença observada entre a população adulta e a idosa, visto que não apareceu no ranqueamento dos adultos, que contém dor no local de administração em substituição a ele. Com relação ao perfil de segurança observado por meio das notificações ao IB, este é compatível com o que está descrito na bula do produto para a população idosa, visto que, exceto por COVID-19, os demais ESAVI são esperados (INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

As RAG ocorridas na população idosa e contidas na Tabela 15 trazem como mais frequentes pirexia, fadiga e calafrios, que devido à maior fragilidade da população, podem ter apresentado critério de gravidade, mas que muito provavelmente devem ser sintomas associados a algum outro diagnóstico. Novamente, entre as 10 RAG do ranqueamento, angioedema e hipersensibilidade estão presentes, corroborando a informação da bula do produto que descreve que reações de caráter alérgico são esperadas para essa população (INSTITUTO BUTANTAN, 2023). Foram identificadas também como RAG a púrpura trombocitopênica, convulsão e síndrome de Guillain-Barré, que não haviam sido identificadas nos ensaios clínicos (WU et al., 2021). Dessas, apenas a Síndrome de Guillain-Barré está descrita na bula da vacina, na sessão de relatos pós-comercialização para população adulta e idosa (INSTITUTO BUTANTAN, 2023).

Quanto às taxas de frequência de notificações de ESAVI esperados para população idosa notificados ao IB no período de referência, identificou-se que pirexia foi o mais frequente, no entanto, essa reação adversa não foi identificada no ensaio clínico de fase III realizado no Brasil, que listou as reações adversas ocorridas até 7 dias após a administração da vacina nessa população. Já no ensaio clínico de fases I e II com população adulta e idosa, pirexia foi uma reação comum, que ocorreu entre 1% e 10% dos vacinados (INSTITUTO BUTANTAN, 2023). Com relação às frequências dos ESAVI não esperados, erupção cutânea havia sido identificada no ensaio clínico de fase II realizado com população idosa na China, porém foi relatado por participantes que receberam a dose de 6 µg e a vacinação na campanha nacional ocorreu com a dose de 3 µg (WU et al, 2021).

## 6. CONCLUSÕES

A avaliação das notificações de CIS e de ESAVI ao serviço de Farmacovigilância do IB nos dois primeiros anos de uso emergencial da vacina adsorvida COVID-19 (inativada), além de demonstrar a importância e o potencial do monitoramento pós-comercialização do produto, revelou parte do que foi a experiência de um fabricante de vacinas durante a pandemia de COVID-19.

No que se refere ao perfil de segurança da vacina adsorvida COVID-19 (inativada), houve concordância entre os dados de notificações espontâneas e o que foi identificado nos estudos de fases I a III para população adulta e idosa. Para a população pediátrica, no entanto, identificou-se uma divergência relacionada às reações de hipersensibilidade, que não são descritas na bula da vacina para crianças e adolescentes e foram identificadas no monitoramento pós-comercialização.

Quanto às reações identificadas por meio de dados do monitoramento pós-comercialização, a bula da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) lista somente algumas das que foram identificadas por meio dos dados espontâneos das notificações recebidas pelo IB entre 17/01/2021 e 31/12/2022.

Ainda que diversas comparações entre dados de ensaios clínicos e dados espontâneos de Farmacovigilância apresentem o viés da subnotificação, o monitoramento pós-comercialização é de extrema importância para a identificação de reações adversas raras, aquelas que podem se manifestar mais tardiamente e as que podem ser mais específicas de determinada população. Além disso, este monitoramento dos ESAVI da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) foi de fundamental importância para conhecermos melhor o perfil de segurança deste produto e seguirmos com a sua utilização durante a pandemia, uma vez que os benefícios de seu uso se mostravam maiores do que os riscos.

## 7. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resoluções 1998:** resolução 287. Brasília: CNS. 1998. Disponível em: <



[https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso\\_98.htm](https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_98.htm)>. Acesso em 15 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **ANEXO I - Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF)**. Brasília, ago. 2009. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/outras-publicacoes/guia-de-boas-praticas-de-inspecao-em-farmacovigilancia-para-detentores-de-registro-de-medicamentos.pdf>>. Acesso em 15 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização**. [S.]. Ministério da Saúde, 2020a(?) Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/esavi>>. Acesso em 15 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 406, de 22 de julho de 2020**. Brasília: ANVISA. 22 jul. 2020b. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>>. Acesso em 15 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**. 4. ed. Brasília, 2020c. 340 p. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_epidemiologica\\_eventos\\_vacinacao\\_4ed.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf). Acesso em: 16 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova por unanimidade uso emergencial das vacinas**: Autorização é temporária e excepcional para minimizar, o mais rápido possível, os impactos da pandemia. Ministério da Saúde, 17 jan. 2021a. Atualizado em 01 nov. 2022. [S.] Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-por-unanimidade-uso-emergencial-das-vacinas>>. Acesso em 15 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa faz recomendações sobre doses de reforço de vacinas contra Covid-19**: Apresentação das recomendações foi feita pela diretora-relatora Meiruze de Sousa Freitas, durante a 18ª Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada (Dicol). Ministério da Saúde, 24 nov. 2021b. Atualizado em 01 nov. 2022. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias>

anvisa/2021/anvisa-faz-recomendacoes-sobre-doses-de-reforco-de-vacinas-contra-covid-19>. Acesso em 16 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa determina recolhimento de lotes interditados da CoronaVac.** [S.], 22 set. 2021c. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-determina-recolhimento-de-lotes-interditados-da-vacina-coronavac>>. Acesso em 16 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento À Covid-19. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19.** 2022a. 12ª edição. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contra-covid-19.pdf>. Acesso em: 16 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 310/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS:** Orientações relativas às doses da vacina contra a Covid-19 da Coronavac/Sinovac Life Sciences Co. administradas durante processo fiscalizatório de Interdição Cautelar e Suspensão da Distribuição e Uso. [S.]. Ministério da Saúde, 18 fev. 2022b. Atualizado em 04 mar. 2022. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/notas-informativas/2021/nota-informativa-n-310\\_2021.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/notas-informativas/2021/nota-informativa-n-310_2021.pdf/view)>. Acesso em 16 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Aprovada ampliação de uso da CoronaVac para crianças e adolescentes de 6 a 17 anos:** A autorização de uso emergencial concedida nesta quinta-feira (20/1) é válida apenas para a faixa etária dos 6 aos 17 anos. A avaliação sobre o uso em crianças menores de 6 anos poderá ocorrer futuramente, mas está condicionada à apresentação de dados adicionais. [S.]. Ministério da Saúde, 20 jan. 2022c. Atualizado em 01 nov.2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/aprovada-ampliacao-de-uso-da-vacina-coronavac-para-criancas-de-6-a-17-anos#:~:text=VACINA-,Aprovada%20amplia%C3%A7%C3%A3o%20de%20uso%20da%20CoronaVac%20para%20crian%C3%A7as%20e%20adolescentes,dos%206%20aos%2017%20anos>>. Acesso em 16 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova uso emergencial da CoronaVac para crianças de 3 a 5 anos:** Faixa etária de 3 a 5 anos receberá a mesma dose que hoje já é aplicada na faixa etária de 6 a 17 anos e nos adultos. [S.]. Ministério da Saúde, 13 jul. 2022d. Atualizado em 18/07/2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-da-coronavac-para-criancas-de-3-a-5-anos>>. Acesso em 16 de out. 2023.

anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-da-coronavac-para-criancas-de-3-a-5-anos>. Acesso em 16 de out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacinômetro COVID-19**. [S.l.]. Atualizado em 07 out. 2023. Disponível em: <[https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS\\_Vacina\\_C19/SEIDIGI\\_DEMAS\\_Vacina\\_C19.html#>](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html#>)>. Acesso em 7 de out. 2023.

BUENO, S. M., et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine in a Subgroup of Healthy Adults in Chile. **Clinical Infection Diseases**, v. 75, n. 1, p. 792-804, 1 jul. 2022.

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Comunicado CVS 4/2021 – Núcleo de Farmacovigilância/DITEP, de 04-02-2021**. São Paulo, 2021. Disponível em: <<https://cvs.saude.sp.gov.br/up/Comunicado%20CVS%204-2021.pdf>>. Acesso em 15 de out. 2023.

CLEMENS, S. A. C. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. **The Lancet**, v. 399, n. 10324, p. 521-529, 05 fev. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. (25 set. 2023) Microsoft Excel.

FADLYANA, E. et al. A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18–59 years: An interim analysis in Indonesia. **Vaccine**, v. 39, n. 44, p. 6520-6528, 22 out. 2021.

FUNDAÇÃO BUTANTAN. **Quem somos**. Fundação Butantan, 2023. Disponível em: <<https://fundacaobutantan.org.br/institucional/quem-somos>>. Acesso em 16 de out. 2023.

GALHARDI, C. P. et al. Fake News and vaccine hesitancy in the COVID-19 pandemic in Brazil. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 27, n. 5, mai 2022.

GLOBAL CHANGE DATA LAB. **Our World in Data**, 2023. Daily new confirmed COVID-19 cases per million people. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2021-01-17..2022-12-30&facet=none&country=~BRA&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+cases&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false>>. Acesso em 15 de out. 2023.

GLOBAL CHANGE DATA LAB. **Our World in Data**, 2023. SARS-CoV-2 sequences by variant, Brazil, Jan 17, 2022. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2022-01-17&facet=none&country=~BRA&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Variants&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false>>. Acesso em 15 de out. 2023.

HAN, B. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 12, p. 1645–1653, 1 dez. 2021.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. **MAINTENANCE OF THE ICH GUIDELINE ON CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DATA ELEMENTS FOR TRANSMISSION OF INDIVIDUAL CASE SAFETY REPORTS E2B(R2)**. ICH, 5 fev. 2001. Disponível em: <[https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/E2B\\_R2\\_Guideline.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/E2B_R2_Guideline.pdf)>. Acesso em 15 out. 2023.

INSTITUTO BUTANTAN. **Ministério da Saúde valida imunização de pessoas que receberam CoronaVac de lotes suspensos pela Anvisa**. Butantan, 17 nov. 2021. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/ministerio-da-saude-valida-imunizacao-de-pessoas-que-receberam-coronavac-de-lotes-suspensos-pela-anvisa>>. Acesso em 16 de out. 2023.

INSTITUTO BUTANTAN. **Butantan**, 2023. O Instituto. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/institucional/o-instituto>>. Acesso em 16 out. 2023.

KOBAYASHI, C. D. et al. Adverse Events Related to COVID-19 Vaccines Reported in Pregnant Women in Brazil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 44, n.9, p. 821-829, 2022.

MEDICAL DICTIONARY FOR REGULATORY ACTIVITIES. **MedDRA**, 2023. Maintenance and Support Services Organization. Disponível em: <<https://www.meddra.org/about-meddra/organisation/msso>>. Acesso em 15 de out. 2023.

MEGID, M. C. **PORTARIA CVS 05 de 05 de fevereiro de 2010**. São Paulo: CVS, 2010. 12 p. Disponível em: <[https://cvs.saude.sp.gov.br/zip/E\\_PT-CVS-005\\_050210.pdf](https://cvs.saude.sp.gov.br/zip/E_PT-CVS-005_050210.pdf)>. Acesso em 15 de out. 2023.

MSFBRASIL. Desafios da Vacina | Os processos de desenvolvimento de uma vacina. **Youtube**, 2020. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=R2AhN9PRx1I>>. Acesso em 16 de out. 2023.

PALACIOS, R. 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**, v. 21, n. 853, 2020.

SBIM. (São Paulo). **Especialistas se reúnem para debater o fenômeno da hesitação vacinal do Brasil**. 30 nov. 2021a. Disponível em: <<https://sbim.org.br/noticias/1619-especialistas-se-reunem-para-debater-o-fenomeno-da-hesitacao-vacinal-no-brasil>>. Acesso em 16 de out. 2023.

SBIM (São Paulo). **Covid-19: Instituto Butantan/Sinovac (Coronavac)**. Instituto Butantan/Sinovac (CoronaVac). 2021b. Disponível em: <https://familia.sbim.org.br/covid-19/vacinas-em-uso-no-brasil/instituto-butantan-sinovac-coronavac>. Acesso em: 16 out. 2023.

SMITH, J. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Journal of Citation Styles**, v. 3, 15 jul. 2021.

SOTO, J. A. et al. Inactivated Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Variant-Specific Immunity in Children. **American Society for Microbiology**, v. 13, n. 6, 16 nov. 2022.

STEVANIM, L. F. Processo de desenvolvimento de vacinas é destaque na revista Radis. **Fiocruz**, 28 set. 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/processo-de-desenvolvimento-de-vacinas-e-destaque-na-revista-radis>>. Acesso em 16 de out. 2023.

TANRIOVER, M. D., et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey, **The Lancet**, v. 398, n. 10296, p. 213-222, 17 jul. 2021.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. 2018. Disponível em: <[https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf)>. Acesso em 15 de out. 2023.

VACINA ADSORVIDA COVID-19 (INATIVADA): Injetável. Responsável técnico Patricia Meneguello S. Carvalho. São Paulo: SINOVA LIFE SCIENCES CO., LTD., 2023.

WHO. World Health Organization. **Como são as vacinas desenvolvidas?** 08 dez. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>. Acesso em: 16 out. 2023.

WHO. World Health Organization. **What is Pharmacovigilance?** 2023 (?). Disponível em: <<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>>. Acesso em 15 out. 2023.

WODI, A. P.; SHIMABUKURO, T. Vaccine Safety. **Centers for Disease Control and Prevention**, 18 ago. 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html#print>>. Acesso em 15 out. 2023.

WOLF, J. M. et al. Molecular evolution of SARS-CoV-2 from December 2019 to August 2022. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n.1, jan. 2022.

WU, Z. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 803-812, jun. 2021.

ZEPP, F. et al. Principles of Vaccination. **Methods Mol Biol.**, v. 1403, p. 57-84, 2016.

ZHANG, Y. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 181-192, fev. 2021.

ZHU, D. et al. Lot-to-lot consistency, immunogenicity, and safety of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults: A randomized, double-blind, phase IV trial. **Hum Vaccin Immunother.**, v. 18, n. 6, 30 jun. 2022.

## 8. ANEXO



FACULDADE DE CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO  
PAULO - FCF/USP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Segurança da vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan/Sinovac entre 2021 e 2022

**Pesquisador:** Marília Berlofa Visacri

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 72936223.9.0000.0067

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 6.306.595

**Apresentação do Projeto:**

A pandemia de covid-19 levou o mundo a uma busca por vacinas e fármacos para tratamento da doença. No Brasil, a vacina adsorvida covid-19 (inativada), do Instituto Butantan (IB) em parceria com a Sinovac, obteve autorização para uso emergencial em 17/01/2021. O IB é um produtor de imunobiológicos de grande importância no cenário nacional e na América Latina. Segundo a OMS, a farmacovigilância é “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos/vacinas”. Quando um evento adverso ocorre após a administração de uma vacina, o termo mais adequado a ser utilizado é evento supostamente atribuível à vacinação ou imunização (ESAVI). O objetivo deste estudo é analisar o perfil de segurança da vacina adsorvida covid-19 (inativada) produzida pelo IB em parceria com a Sinovac nos dois primeiros anos de uso emergencial, 2021 e 2022. Trata-se de um estudo observacional, descritivo, sobre a ocorrência de ESAVI temporalmente associados ao uso da vacina covid-19 ocorridos em indivíduos de ambos os sexos e todas as idades aprovadas para vacinação, provenientes do território brasileiro e notificados ao IB entre 17 de janeiro de 2021 e 31 de dezembro de 2022. Os ESAVI serão analisados por meio de Excel e apresentados em tabelas e gráficos com as frequências. As taxas de notificação dos ESAVI serão calculadas dividindo o número de ocorrências por número de doses distribuídas ao Ministério da Saúde.

**Endereço:** Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112

**Bairro:** Butantã

**CEP:** 05.508-000

**UF:** SP

**Município:** SÃO PAULO

**Telefone:** (11)3091-3622

**Fax:** (11)3031-8986

**E-mail:** cepfcf@usp.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO  
PAULO - FCF/USP



Continuação do Parecer: 6.306.595

**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo deste estudo é analisar a segurança da vacina adsorvida covid-19 (inativada) produzida pelo IB em parceria com a Sinovac nos dois primeiros anos de uso emergencial (2021 e 2022).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Os riscos desta pesquisa são mínimos e consistem na perda de confidencialidade de dados de ESAVI coletados pelo IB/FB. Os riscos são mínimos porque as pesquisadoras assistentes são também colaboradoras do IB e da FB e, por este motivo, mantêm a privacidade dos dados pessoais de notificadores e pacientes sob a proteção de um Termo de Confidencialidade assinado em contrato. Os dados brutos serão manipulados e analisados somente pelas pesquisadoras assistentes e disponibilizados à pesquisadora principal sem qualquer informação pessoal, minimizando qualquer possibilidade de identificação tanto do notificador como do paciente acometido por ESAV.

Benefícios: Não há benefícios diretos

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo retrospectivo de 2021 e 2022 de levantamento e caracterização das 9428 notificações espontâneas de eventos adversos sofridos por pessoas que receberam a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan/Sinovac.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatório foram apresentados.

Apresentação da carta resposta com todas as solicitações respondidas e, quando necessário, alterações inseridas.

**Recomendações:**

sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

Ressalta-se que é obrigatório elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d"

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que cabe ao pesquisador, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho

**Endereço:** Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112

**Bairro:** Butantã

**CEP:** 05.508-000

**UF:** SP

**Município:** SÃO PAULO

**Telefone:** (11)3091-3622

**Fax:** (11)3031-8986

**E-mail:** cepfcf@usp.br





**FACULDADE DE CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO  
PAULO - FCF/USP**



Continuação do Parecer: 6.306.595

Nacional de Saúde, inciso XI.2:

- a) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais (semestral) e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2163011.pdf	13/09/2023 15:18:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_TCC_CEP_09_2023.pdf	13/09/2023 15:16:47	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Outros	carta_resposta.docx	13/09/2023 14:59:31	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Outros	Success_Factors.pdf	13/09/2023 14:55:40	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Outros	CTPS.pdf	13/09/2023 14:54:33	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Outros	carta.pdf	13/09/2023 14:53:58	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.pdf	09/08/2023 15:08:57	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	butantan.pdf	08/08/2023 20:59:24	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Declaração de Pesquisadores	vera.pdf	08/08/2023 20:58:10	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Declaração de Pesquisadores	fernanda.pdf	08/08/2023 20:57:45	Marília Berlofa Visacri	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	Dispensa_de_TCLE.pdf	19/07/2023 20:02:22	Marília Berlofa Visacri	Aceito

**Endereço:** Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112

**Bairro:** Butantã

**CEP:** 05.508-000

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3091-3622

**Fax:** (11)3031-8986

**E-mail:** cepfcf@usp.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO  
PAULO - FCF/USP



Continuação do Parecer: 6.306.595

Justificativa de Ausência	Dispensa_de_TCLE.pdf	19/07/2023 20:02:22	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_Marilia_07_2023.pdf	19/07/2023 19:38:12	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_07_2023.pdf	19/07/2023 19:02:37	Marília Berlofa Visacri	Aceito
Outros	declaracao_CTCC.pdf	15/06/2023 19:38:33	Marília Berlofa Visacri	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 18 de Setembro de 2023

---

**Assinado por:**

**Neuza Mariko Aymoto Hassimotto  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112

**Bairro:** Butantã

**CEP:** 05.508-000

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3091-3622

**Fax:** (11)3031-8986

**E-mail:** cepfcf@usp.br

8/12/2023 | 11:08 BRT

DocuSigned by:  
*Fernanda Lima De Campos Oliveira*  
025D2BBD9A1A4E3...

Data e assinatura da aluna

8/12/2023 | 16:56 BRT

DocuSigned by:  
*Marilia Berlofa Visacri*  
7421CB36CF984CF...

Data e assinatura da orientadora

8/12/2023 | 13:27 BRT

DocuSigned by:  
*Vera Lucia Gattas*  
F8032E47CDD9419...

Data e assinatura da orientadora