

# Experiência de implantação de um comitê estadual de farmacovigilância na pandemia de covid-19

Andrés Mello López,<sup>1</sup> Ana Marli Christovam Sartori,<sup>2</sup> Seiramari Lana Viola Oliveira,<sup>3</sup> Elizabete Maria Nunes,<sup>1</sup> Karyn Nemeth,<sup>1</sup> Renata Elisie Barbalho Siqueira,<sup>1</sup> Marta Heloisa Lopes,<sup>2</sup> Lily Yin Weckx,<sup>4</sup> Ana Paula Rocha Veiga,<sup>5</sup> Jorgete Maria e Silva,<sup>6</sup> Maria Lúcia Machado Salomão,<sup>7</sup> Leticia Lastoria Kurozawa,<sup>8</sup> Andréia Maruzo,<sup>9</sup> Michel Elyas Jung Haziot,<sup>5</sup> Augusto César Penalva de Oliveira,<sup>5</sup> Ana Karolina Barreto Berselli Marinho,<sup>10</sup> Bruno Caramelli,<sup>11</sup> Helena Keico Sato<sup>1</sup> e Eder Gatti Fernandes<sup>12</sup>

## Como citar

Mello López A, Sartori AMC, Oliveira SLV, Nunes EM, Nemeth K, Siqueira REB, *et al.* Experiência de implantação de um comitê estadual de farmacovigilância na pandemia de covid-19. *Rev Panam Salud Publica.* 2024;48:e89. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2024.89>

## RESUMO

**Objetivo.** Descrever a implementação e a atuação pioneira do comitê de farmacovigilância em vacinas do estado de São Paulo, Brasil, na análise de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) no período da pandemia de covid-19.

**Métodos.** Trata-se de um estudo de caso retrospectivo, qualiquantitativo, com enfoque na atuação do comitê de farmacovigilância nos anos de 2021 e 2022. A partir dos registros das reuniões do comitê, foi descrito o modo de funcionamento do comitê e contabilizados os casos de ESAVI discutidos e resolvidos nas reuniões de especialistas. O número de doses de vacinas aplicadas no período de interesse, assim como o número de ESAVI notificados nesse período, foi obtido de sistemas de informação estaduais.

**Resultados.** Em 55 encontros realizados em 2021 e 2022, foram discutidos 118 casos de ESAVI nas reuniões do comitê de farmacovigilância, majoritariamente relacionados às vacinas de covid-19. Contabilizou-se a aplicação de 126 778 252 doses de vacinas de covid-19 nesse período, tendo havido 42 893 notificações de ESAVI. Entre os casos elencados para discussão, 71,2% ocorreram após a primeira dose da vacina, 32,8% representaram eventos neurológicos e apenas 5% dos casos apresentaram associação causal com os imunizantes.

**Conclusões.** O comitê de farmacovigilância teve um papel importante no sistema de vigilância de ESAVI no período analisado, auxiliando na avaliação de casos de maior complexidade, com potencial para contribuir positivamente no fortalecimento do programa de imunização, em especial no âmbito do sistema de vacinação segura.

## Palavras-chave

Farmacovigilância; covid-19; vacinas; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; comitês consultivos; Brasil.

<sup>1</sup> Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, Divisão de Imunização, São Paulo (SP), Brasil. ✉ Andrés Mello López, [andresmellopez@gmail.com](mailto:andresmellopez@gmail.com)

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Brasília (DF), Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>6</sup> Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Núcleo de Vigilância Epidemiológica Hospitalar, Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>7</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP), Brasil.

<sup>8</sup> Universidade Estadual Paulista, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu (SP), Brasil.

<sup>9</sup> Hospital Estadual Mário Covas, Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais ABC, Santo André (SP), Brasil.

<sup>10</sup> Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Serviço de Imunologia Clínica e Alergia, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>11</sup> Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Instituto do Coração, Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>12</sup> Ministério da Saúde, Programa Nacional de Imunizações, Brasília (DF), Brasil.

As vacinas estão entre as intervenções mais custo-efetivas em saúde pública, tendo desempenhando um papel crucial na mitigação da pandemia de covid-19 ao prevenir casos graves e óbitos relacionados à doença (1). No Brasil, a campanha de vacinação contra a covid-19, iniciada em 17 de janeiro de 2021, utilizou quatro vacinas licenciadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): CoronaVac (Sinovac Biotech/Instituto Butantan), BNT162b2 (Pfizer–BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca/Oxford/Fiocruz) e Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson–Janssen). Até o fim de 2023, mais de 500 milhões de doses de vacinas contra a covid-19 haviam sido administradas em todo o território nacional, sendo mais de 130 milhões aplicadas apenas no estado de São Paulo (2), que possui população estimada em mais de 44 milhões de pessoas distribuídas em 645 municípios, representando quase 22% da população brasileira (3).

Ocasionalmente, o amplo uso de uma vacina pode evidenciar eventos adversos graves e muito raros (frequência < 1/10 000 doses aplicadas). Por exemplo, a trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina, associada às vacinas contra covid-19 da plataforma de adenovírus não replicante, foi identificada apenas após a utilização dessas vacinas em grande escala (4). Por outro lado, especialmente dentro de um contexto de vacinação em massa, espera-se que ocorram muitos eventos temporalmente associados à vacinação, mas que não possuem associação causal com o imunizante. Nesse cenário, a análise adequada e oportuna dos eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) — definidos como qualquer ocorrência médica indesejada temporalmente associada à vacinação, tendo ou não uma relação causal com a vacina aplicada (5, 6) — pode evitar a perda de confiança da população e dos profissionais de saúde nas vacinas, especialmente em momentos de propagação de grande quantidade de desinformação, como observado no contexto brasileiro no decorrer da pandemia (7, 8). Destaca-se aí a importância das atividades de vigilância voltadas a notificação, investigação, análise e avaliação de causalidade dos ESAVI (9), especialmente daqueles classificados como graves. Para apoiar esse processo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o estabelecimento de comitês de farmacovigilância (10).

No Brasil, o sistema de vigilância de ESAVI se baseia principalmente em vigilância passiva, que depende da notificação espontânea pelos profissionais de saúde, realizada em sistema eletrônico específico para esse fim, apresentando grande abrangência territorial, porém também estando sujeita a subnotificação. Por sua vez, os eventos adversos graves (aqueles que exigem hospitalização, ocasionam óbito ou risco de óbito, causam disfunção significativa e/ou incapacidade permanente, ou resultam em anomalia congênita) são de notificação obrigatória em todo o território nacional. Segundo a estruturação atualmente vigente, após a notificação, os municípios são responsáveis por realizar a investigação dos casos de ESAVI, cabendo principalmente ao nível estadual o papel de realizar as análises de causalidade dos eventos em relação às vacinas aplicadas (5).

Considerando a necessidade de manutenção de um sistema de vigilância de ESAVI funcionante e oportuno, em 2021 foi criado, no estado de São Paulo, o primeiro comitê brasileiro de farmacovigilância com atuação estadual. Esse comitê foi estruturado para avaliar a causalidade dos ESAVI e propor condutas de imunização para os casos, apoiando a equipe técnica da

Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (DI/CVE/SES-SP). Sendo assim, o objetivo do presente artigo é descrever a implantação e a atuação do comitê de farmacovigilância do estado de São Paulo durante o período da pandemia de covid-19, nos anos de 2021 e 2022.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de caso qualiquantitativo, documental e bibliográfico, com análise descritiva e retrospectiva da implantação e das ações do comitê de farmacovigilância em vacinas do estado de São Paulo no período da pandemia de covid-19, em 2021 e 2022. A realização do presente estudo não exigiu aprovação por Comitê de Ética.

O comitê foi criado em 3 de junho de 2021 para discussão de ESAVI, principalmente de eventos adversos graves, de ESAVI envolvendo incertezas quanto ao diagnóstico ou à associação causal com os imunizantes, de eventos adversos inusitados ou de eventos sensíveis à opinião pública com potencial para causar alguma comoção social. O comitê ainda permanecia em funcionamento no momento da redação deste manuscrito.

A criação do comitê de farmacovigilância de São Paulo foi formalizada através de registro em ata de reunião da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunização (CPAI) do estado, comissão técnica responsável por deliberar sobre assuntos pertinentes à utilização de imunobiológicos no âmbito estadual. A implementação e execução das atividades do comitê foi realizada pela DI/CVE/SES-SP, órgão responsável pela coordenação do Programa Estadual de Imunizações de São Paulo, estando a vigilância de ESAVI incluída como uma de suas áreas de atuação.

A composição do comitê contemplou integrantes da DI/CVE/SES-SP; membros da CPAI; médicos integrantes dos nove Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) do estado; médicos coordenadores de dois ambulatórios de ESAVI no estado; médicos especialistas *ad hoc* das áreas de neurologia, cardiologia, imunologia e hematologia, selecionados por apresentarem demonstrada capacitação profissional em suas áreas de atuação. Considerando todos os participantes, estavam representadas as especialidades médicas da infectologia, pediatria e saúde coletiva. Além desses, a convocatória se estendia para os profissionais envolvidos na assistência direta dos casos pautados e profissionais das vigilâncias epidemiológicas regionais e municipais, além de médicos de outras especialidades, conforme demanda.

No período de interesse deste estudo (2021 e 2022), os integrantes do comitê realizavam reuniões ordinárias com periodicidade semanal, somadas a reuniões extraordinárias convocadas conforme demanda, com duração prevista de 1 hora. Havia previsão de discussão de um a três casos por reunião, definidos antecipadamente pelos integrantes da DI/CVE/SES-SP. Eram selecionados casos que apresentassem dados completos na notificação e que representassem maior dificuldade para avaliação quanto à causalidade em relação à vacinação (classificação grave, apresentação inusitada e avaliados como complexos do ponto de vista clínico). Ademais, os outros participantes do comitê podiam elencar casos com ESAVI de mesmas características, cujos atendimentos médicos haviam sido realizados em seus serviços de saúde de atuação. As reuniões eram realizadas em plataforma virtual, com envio

de convocatória antecipada por e-mail pela DI/CVE/SES-SP aos membros participantes, com aproximadamente 30 pessoas regularmente convocadas. Os encontros eram rotineiramente gravados, com contabilização de presença e confecção de atas contemplando os principais pontos de discussão. Em situações em que fossem pautados casos sensíveis à opinião pública, as reuniões poderiam servir de embasamento para a confecção de notas informativas, destinadas à divulgação pública e nos meios de comunicação. Esses registros foram analisados individualmente e utilizados no presente estudo como fonte de dados para a análise do funcionamento do comitê, incluindo a quantificação de reuniões e de casos pautados.

Por sua vez, a consulta do total de notificações realizadas no estado de São Paulo em 2021 e 2022 foi obtida de um banco estadual de casos de ESAVI, originado no início da vacinação de covid-19. Nessa ocasião, o estado criou um sistema de informação próprio para o registro nominal de doses aplicadas das vacinas de covid-19, o VacíVida, com interoperabilidade para a plataforma nacional de dados de vacinação. Os quantitativos de doses aplicadas eram divulgados em uma plataforma aberta do Ministério da Saúde, o Vacinômetro covid-19, com os dados agrupados por imunobiológico, data de administração e localidade, servindo de fonte para consulta das doses aplicadas em 2021 e 2022. O VacíVida, por meio do módulo Eventos Adversos, foi também utilizado como sistema de notificação dos ESAVI associados às vacinas contra covid-19; as notificações eram realizadas através do preenchimento de campos estruturados pelas unidades de saúde notificadoras, incluindo dados de identificação, histórico vacinal, antecedentes médicos e detalhamento dos casos (dados clínicos, laboratoriais e classificação de gravidade). Após o preenchimento inicial, as notificações estariam disponíveis para inclusão de informações advindas da investigação e, finalmente, para serem avaliados quanto à causalidade em relação à vacina administrada.

## RESULTADOS

Nos dois primeiros anos de funcionamento do comitê estadual de farmacovigilância de São Paulo, de junho de 2021 a dezembro de 2022, foram realizadas 55 reuniões, das quais 50 foram dedicadas à discussão clínica dos casos de ESAVI.

Na discussão de casos, um profissional médico da DI/CVE/SES-SP, ou, eventualmente, outro integrante do comitê, era responsável por apresentar aos participantes informações relacionadas à vacinação e à história clínica do caso em questão, incluindo exames laboratoriais e/ou de imagem, sempre garantindo a confidencialidade dos dados pessoais de identificação. A apresentação era seguida de discussão aprofundada, objetivando o diagnóstico do ESAVI e a análise de causalidade em relação aos imunizantes, utilizando-se a metodologia preconizada pela OMS para esse fim (6). Além da análise de causalidade, todos os casos eram avaliados quanto às condutas recomendadas individualmente para a imunização (por exemplo, contra indicação de doses futuras), objetivando uma definição mais assertiva para o prosseguimento dos esquemas vacinais.

Cinco reuniões tiveram formato de seminário. Nessas reuniões, membros do comitê que haviam realizado revisões de literatura na temática de ESAVI apresentavam dados com o objetivo de padronizar as condutas de avaliação dos casos notificados.

## Adesão dos membros do comitê às reuniões

Verificou-se ampla adesão dos participantes às reuniões do comitê — o que foi observado tanto entre os membros permanentes, com participação regular, quanto entre os convidados a contribuir em casos específicos (em geral profissionais da vigilância epidemiológica municipal ou regional da área de abrangência do ESAVI ou profissionais de saúde diretamente envolvidos no cuidado desses casos). Em 52 reuniões foi contabilizado o número de participantes, com mediana de 35 participantes por reunião (intervalo interquartil: 28,75 – 38). A reunião com maior presença teve 70 participantes.

## Notificações de ESAVI

O número contabilizado de doses aplicadas das vacinas de covid-19 foi de 126 778 252 em todo o estado de São Paulo nos anos de 2021 e 2022 (2). Nesse mesmo período, a vigilância epidemiológica estadual registrou 42 893 notificações de ESAVI associados às vacinas de covid-19 no sistema VacíVida. Dessas notificações, 37 763 casos (88%) foram classificados como não graves e 5 130 casos (12%) como graves. No período de análise, para cada 10 000 doses aplicadas de vacinas de covid-19, foram registrados 3,38 ESAVI gerais (isto é, todos os ESAVI, independentemente da gravidade) e 0,40 ESAVI graves.

## ESAVI analisados no comitê

Foram pautadas para discussão nas reuniões do comitê 118 ESAVI. Entre os casos elencados, 111 (94,1%) sucederam a aplicação de vacinas da covid-19 e sete (5,9%) sucederam a aplicação de outras vacinas do calendário de rotina; os casos neurológicos corresponderam à maioria dos casos elencados para discussão (32,8%). Com relação às classificações de causalidade, 39,6% dos casos discutidos foram classificados como eventos coincidentes ou com associação inconsistente, portanto, sem associação causal com o imunizante. Por sua vez, 5,0% dos casos foram classificados como reações relacionadas aos imunizantes, incluindo quadros de urticária, anafilaxia, púrpura, miocardite e meningite viral. As informações demográficas e os antecedentes médicos dos casos discutidos no comitê de farmacovigilância, assim como as informações relativas à vacinação e ao encerramento dos casos, aparecem na tabela 1.

## Esclarecimentos públicos sobre ESAVI

Durante o período relatado de funcionamento do comitê, houve a emissão de três notas informativas contendo esclarecimentos públicos de casos de ESAVI de maior repercussão que haviam sido discutidos com os especialistas do comitê de farmacovigilância. Um exemplo com repercussão nacional foi o caso de uma criança de 10 anos que havia recebido uma dose da vacina de covid-19 e apresentou parada cardiorrespiratória cerca de 12 horas após a vacinação. A notícia foi amplamente divulgada na imprensa e teve repercussão nas redes sociais, havendo suspensão temporária da vacinação no município em que o evento ocorreu. O caso foi rapidamente notificado à vigilância epidemiológica, desencadeando a realização de uma reunião extraordinária do comitê de farmacovigilância no dia seguinte à ocorrência do evento.

**TABELA 1. Características dos 118 casos discutidos em reuniões do comitê de farmacovigilância do estado de São Paulo, Brasil, 2021-2022**

Característica <sup>a</sup>	n (%) exceto idade
Sexo feminino (total=117)	64 (54,7)
Idade (mediana [intervalo interquartil]) (total=117)	30 [16–53]
Presença de comorbidades ou antecedentes relevantes (total=100) <sup>b</sup>	57 (57,0)
Tipo de comorbidades ou antecedentes (total=94) <sup>b</sup>	
Hipertensão arterial/diabetes/dislipidemia/obesidade	26 (27,7)
Neurológica	17 (18,1)
Reumatológica	9 (9,6)
Cardiológica	7 (7,4)
Pulmonar	6 (6,4)
Dermatológica	5 (5,3)
Endocrinológica	4 (4,3)
Psiquiátrica	4 (4,3)
Genética	2 (2,1)
Hematológica	2 (2,1)
Ortopédica	2 (2,1)
Oncológica	2 (2,1)
Renal	2 (2,1)
Outras	6 (6,4)
Principais categorias de eventos (total=125)	
Neurológicos	41 (32,8)
Cardiológicos	25 (20,0)
Imunológicos	14 (11,2)
Oftalmológicos	12 (9,6)
Hematológicos	11 (8,8)
Vacina de covid-19 (total=111)	
BNT162b2	48 (43,2)
ChAdOx1 nCoV-19	36 (32,4)
CoronaVac	22 (19,8)
Ad26.COV2.S	5 (4,5)
Dose da vacina de covid-19 (total=111)	
1	79 (71,2)
2	19 (17,1)
3	10 (9,0)
4	3 (2,7)
Encerramento (relação causal com a vacina) (total=101) <sup>d</sup>	
A1. Reação relacionada ao produto <sup>e</sup>	5 (5,0)
B1. Relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para estabelecer relação causal	14 (13,9)
B2. Os dados da investigação são conflitantes em relação à causalidade	34 (33,7)
C. Associação inconsistente ou coincidente	40 (39,6)
D. Inclassificável	8 (7,9)

<sup>a</sup> O N diferente de 118 reflete falhas na coleta das informações.

<sup>b</sup> Para 100 pessoas havia informação de antecedentes; entre elas, 57 apresentavam comorbidades. Das 57, 32 apresentavam uma única comorbidade e 25 apresentavam mais de uma comorbidade (19 com duas comorbidades, duas com três comorbidades, duas com quatro comorbidades e duas com cinco comorbidades).

<sup>c</sup> Sete eventos em duas categorias.

<sup>d</sup> Encerramento não definido na reunião em 17 eventos. Classificação de encerramento de ESAVI baseada na classificação prevista pela OMS (5, 6).

<sup>e</sup> Casos de urticária, anafilaxia, púrpura, miocardite e meningite viral.

Com as informações levantadas na investigação e a discussão com um cardiologista experiente, foi possível concluir que o evento estava relacionado ao diagnóstico de síndrome de Wolff-Parkinson-White, uma alteração cardíaca congênita não diagnosticada até então e sem qualquer associação causal com a vacinação. A notificação do caso como ESAVI e a discussão no comitê permitiram o diagnóstico de doença cardiovascular pré-existente e não conhecida, possibilitando o direcionamento para tratamento adequado da criança. Além disso, uma nota informativa, publicada no dia seguinte ao ocorrido, com divulgação das informações na imprensa, esclareceu a população acerca do ocorrido em período oportuno, contribuindo para evitar a propagação de notícias falsas e rumores (11).

As outras notas informativas trataram de ESAVI sem relação causal com as vacinas aplicadas: três óbitos em idosos moradores de uma instituição de longa permanência, sendo dois deles confirmados por tromboembolismo pulmonar; e um óbito de adolescente por púrpura trombótica trombocitopênica.

## DISCUSSÃO

As vacinas pertencem a um grupo de produtos biológicos com perfil de segurança bastante favorável, sendo a vigilância de ESAVI importante na detecção precoce e análise dos eventos adversos, minimizando possíveis impactos negativos na saúde dos indivíduos e no programa de imunização. O fornecimento de respostas rápidas e com rigor científico contribui para manter a confiança da população nos programas de imunização, evitando crises frente a eventuais ocorrências de maior importância (5, 12).

Desde sua criação, em junho de 2021, o comitê de farmacovigilância estabelecido no estado de São Paulo tem proporcionado um espaço voltado à discussão de ESAVI de maior complexidade notificados à vigilância epidemiológica estadual, contando com a participação de diversos profissionais com grande experiência em vacinas e em diversas especialidades médicas. O comitê serviu como referência local para a discussão de casos de ESAVI no decorrer da pandemia de covid-19, apoiando a equipe técnica da DI/CVE/SES-SP.

A vigilância de ESAVI vem continuamente se mostrando como um componente essencial do sistema de vacinação segura. Teve papel relevante ao longo da pandemia de covid-19 (13), sendo incluída como uma das áreas estratégicas do Plano Global de Segurança de Vacinas 2021–2023, da OMS (10). Entre os objetivos dessa área estratégica, destaca-se a importância do estabelecimento de comitês de especialistas com atuação voltada especialmente à avaliação de causalidade dos eventos adversos graves, de *clusters* de eventos adversos, ou ainda de eventos que gerem preocupações públicas relacionadas às vacinas (10). As categorias de ESAVI que o comitê de farmacovigilância do estado de São Paulo priorizou durante o período avaliado neste estudo estão em consonância com o preconizado pela OMS (10), com maior enfoque em casos temporalmente associados às vacinas de covid-19, uma vez que o período de implantação do comitê coincidiu com a campanha de vacinação contra essa doença.

O número de casos elencados para discussão — 118 casos — representa uma parcela pequena frente ao total de notificações. Entretanto, considera-se que grande parte das notificações (88%) é de casos não graves, previsíveis ou clinicamente menos complexos, não envolvendo dificuldades para análise quanto a causalidade. Além disso, a discussão aprofundada de alguns casos selecionados de maior complexidade permite que sejam referendadas condutas de interpretação para outros casos semelhantes, possibilitando encerramentos mais apropriados e com maior agilidade por parte dos profissionais da vigilância epidemiológica. Especialmente em períodos de sobrecarga das equipes de vigilância, como foi a pandemia de covid-19, com limitação de recursos humanos, esse modelo permite que casos inesperados, graves e de maior complexidade, sejam avaliados de modo mais assertivo.

Verificou-se, no período estudado, que a maioria dos ESAVI discutidos no comitê recebeu classificação final de causalidade coincidente ou indeterminada em relação à vacinação. Isso destaca um ponto importante da realização das avaliações de causalidade, diferenciando os eventos apenas coincidentes temporalmente à vacinação daqueles que de fato têm associação causal, que representaram uma minoria (5%) dos casos notificados. Verificou-se que 33,7% dos casos receberam a classificação B2, indicando a presença de explicações alternativas encontradas na investigação que poderiam justificar o evento ocorrido; e 13,9% dos casos receberam a classificação B1, indicando a não existência de evidências de base epidemiológica para apoiar a causalidade. Essas porcentagens são elevadas se comparadas, por exemplo, à totalidade de casos notificados no Brasil, que receberam essas classificações em 8,2% e 7,3%, respectivamente (14). Contudo, isso se justifica pela amostra enviesada que foi submetida para análise pelo comitê, representando os casos de maior complexidade notificados no estado de São Paulo. Por fim, a análise de causalidade dos ESAVI dentro do contexto de introdução de novas vacinas apresenta desafios, tendo em vista uma inicial escassez de informações em nível populacional (estudos pós-comercialização) para embasar a tomada de decisões, requerendo uma revisão contínua das evidências disponíveis, inclusive para eventualmente reclassificar eventos inicialmente classificados como indeterminados. Algumas das reuniões realizadas pelo comitê foram destinadas à discussão de dados de revisão de literatura, objetivando suprir essa necessidade.

Em termos mundiais, verificou-se, na última década, um progresso dos países em direção à melhoria de seus sistemas de monitoramento de segurança das vacinas quando avaliados a partir da taxa de notificação de ESAVI graves a cada 100 000 crianças e existência de comitês nacionais de avaliação de causalidade. Em 2010, 94 países (48,5%) dos 194 estados membros da OMS possuíam um comitê de análise de causalidade de ESAVI em funcionamento, tendo esse número crescido para 129 países (66,5%) em 2019 (12). O Brasil tem um comitê nacional em funcionamento desde 2008, o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CIFAVI). O estado de São Paulo iniciou as atividades de notificação e investigação de ESAVI em 1984 (15), porém a estruturação de um comitê de farmacovigilância se deu com a experiência

atual, que constituiu o primeiro comitê com atuação estadual dentro do contexto brasileiro. Considerando que a população brasileira supera os 200 milhões, é importante a melhoria das capacidades locais de vigilância de ESAVI. Após recomendação nacional em 2022, foram implementados Comitês Estaduais de Farmacovigilância (CEFAVI) em todos os estados brasileiros (16), tendo o comitê de São Paulo contribuído na definição de um modelo de atuação.

Adicionalmente, a estruturação do sistema de vigilância de ESAVI em território nacional contempla também uma rede de apoio ambulatorial, com o objetivo de facilitar a investigação, o acompanhamento e a elucidação dos casos. Além dos ambulatórios de ESAVI, o estado de São Paulo conta também com uma rede constituída por nove CRIEs. Esses centros não apenas facilitam o acesso da população aos imunobiológicos especiais não contemplados no calendário básico de rotina, mas também realizam o atendimento de casos de ESAVI, contando com uma equipe especializada na área de imunização (17, 18). A inserção tanto dos médicos especialistas nas diversas áreas quanto dos médicos dos CRIE na rotina de discussões do comitê permitiu qualidade nos encerramentos dos casos de ESAVI, assim como a definição de condutas em imunização mais assertivas, compondo uma rede de apoio especializada frente às grandes demandas do sistema de vigilância de ESAVI na pandemia.

O presente estudo apresenta limitações. Do ponto de vista quantitativo, a contabilização das reuniões e dos casos discutidos teve caráter retrospectivo, baseando-se nos registros das reuniões. Portanto, as falhas nesses registros (por exemplo, reuniões não gravadas, falhas de armazenamento dos arquivos, atas não confeccionadas, entre outros) podem ter subestimado a atuação do comitê durante o período avaliado. Entretanto, a utilização de múltiplas fontes (gravações, atas e registros de presença) compensa eventuais falhas. Ademais, os dados utilizados do banco do VaciVida para calcular as taxas de notificação não foram analisados individualmente para este estudo, podendo conter imprecisões (duplicatas, erros de classificação, entre outros). Tampouco foi feita uma análise qualitativa do modelo estrutural do comitê. Por se tratar de uma nova iniciativa, o modelo de estruturação foi se moldando conforme a necessidade de avaliação dos casos de ESAVI notificados, em um momento de sobrecarga da vigilância epidemiológica. Apesar disso, a existência de um comitê formado por profissionais com experiência na área de imunização e médicos especialistas capacitados possibilitou a análise de casos complexos de ESAVI notificados no estado de São Paulo. Análises periódicas da estruturação dos comitês podem possibilitar melhorias contínuas, visando o alcance integral dos propósitos de atuação, contribuindo de maneira efetiva na vigilância de ESAVI.

Conclui-se que o comitê de farmacovigilância de São Paulo representa uma experiência pioneira em nível local, com potencialidade de trazer contribuições positivas à vigilância de ESAVI, já implementada no território brasileiro há mais de 30 anos. É de grande importância a manutenção dos comitês locais de farmacovigilância já estabelecidos, assim como a implementação adicional em outros estados, especialmente dentro do contexto populacional brasileiro. Interpreta-se que os comitês

de farmacovigilância contribuem para o fortalecimento e a manutenção da confiança da população nos programas de imunização, auxiliando na consolidação do sistema de vacinação segura.

**Contribuições dos autores.** AML, AMCS, SLVO, EMN, KN, MHL, LYW, APRV, JMS, MLMS, BC, HKS e EGF participaram na concepção e desenho do estudo. AML, KN, REBS, LLK, AM, MEJH, ACPO, AKBBM, e EGF coletaram, analisaram os dados e interpretaram os resultados. AML, AMCS, SLVO, EMN, KN, REBS, MHL, LYW, APRV, JMS, MLMS, LLK, AM, MEJH, ACPO, AKBBM, BC, HKS e EGF participaram na escrita e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

**Conflitos de interesse.** Nada declarado pelos autores.

**Financiamento.** Este artigo foi financiado pela subvenção ou acordo cooperativo NU66GH002171 dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos.

**Declaração.** As opiniões expressas no manuscrito são de responsabilidade exclusiva dos autores e não refletem necessariamente a opinião ou política da RPSP/PAJPH ou da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); também não representam necessariamente a opinião oficial dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças ou do Departamento de Saúde e Serviços Humanos.

## REFERÊNCIAS

1. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald C-J, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(2):202–21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005
2. Ministério da Saúde. Vacinômetro COVID-19. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. 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)
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124–30. doi: 10.1056/NEJMoa2104882
5. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis, editor. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual-eventos-adversos-pos-vacinacao\\_4ed\\_atualizada.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual-eventos-adversos-pos-vacinacao_4ed_atualizada.pdf/view)
6. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. Second edition, 2019 update. Geneva: WHO; 2019. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516990>
7. Daniels JP. Health experts slam Bolsonaro's vaccine comments. *Lancet.* 2021;397(10272):361. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00181-1
8. Furlan L, Caramelli B. The regrettable story of the “Covid Kit” and the “Early Treatment of Covid-19” in Brazil. *Lancet Reg Health Am.* 2021;4:100089. doi: 10.1016/j.lana.2021.100089
9. World Health Organization. Guidance on developing a national deployment and vaccination plan for COVID-19 vaccines: interim guidance, 1 June 2021. Geneva; 2021. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccine-deployment-2021.1-eng>
10. World Health Organization. Global Vaccine Safety Blueprint 2.0 (GVS2.0) 2021-2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 Geneva; WHO; 2021. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240036963#:~:text=The%20overall%20vision%2C%20goals%20and,agnostic%20pharmacovigilance%20systems%20in%20countries>
11. Oliveira I. Saúde confirma que criança não teve reação à vacina em Lençóis Paulista. CNN Brasil. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/saude-confirma-que-crianca-nao-teve-reacao-a-vacina-em-lencois-paulista/>
12. Salman O, Topf K, Chandler R, Conklin L. Progress in Immunization Safety Monitoring - Worldwide, 2010-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(15):547–51. doi: 10.15585/mmwr.mm7015a2
13. Black SB, Chandler RE, Edwards KM, Sturkenboom MCJM. Assessing vaccine safety during a pandemic: Recent experience and lessons learned for the future. *Vaccine.* 2023;41(25):3790–5. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.04.055
14. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 10: Monitoramento da segurança das vacinas COVID-19 no Brasil até a semana epidemiológica n.º 11 de 2023. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-10/view>
15. Barbieri CLA, Martins LC, Pamplona YAP. Imunização e cobertura vacinal: passado, presente e futuro. Santos: Editora Universitária Leopoldinum, 2021. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.observatoriodasvacinas.com.br/2021/06/01/imunizacao-e-cobertura-vacinal-passado-presente-e-futuro/>
16. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica n.º 319, de 25 de outubro de 2022. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-319-2022-cgpn-deidt-svs-ms>
17. Nóbrega LAL, Novaes HMD, Sartori AMC. Evaluation of Reference Centers for Special Immunobiologicals implementation. *Rev Saude Publica.* 2016;50:58. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006183
18. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria n.º 48, de 28 de julho de 2004. [Acessado em 15 de janeiro de 2024]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2004/prt0048\\_28\\_07\\_2004.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2004/prt0048_28_07_2004.html)

---

Manuscrito recebido em 17 de março de 2024. Aceito em versão revisada em 17 de junho de 2024.

---

## Experience of setting up a state pharmacovigilance committee during the COVID-19 pandemic

### ABSTRACT

**Objective.** To describe the implementation and pioneering work of a vaccine pharmacovigilance committee in the state of São Paulo, Brazil, for the analysis of events supposedly attributable to vaccination or immunization (ESAVI) during the COVID-19 pandemic.

**Methods.** This is a retrospective, mixed-methods (qualitative and quantitative) case study focusing on the work carried out by the pharmacovigilance committee in the years 2021 and 2022. The minutes of committee meetings were used to describe how the committee operates. ESAVI cases discussed and addressed at expert meetings were recorded. The number of vaccine doses applied during the period of analysis, as well as the number of ESAVIs reported within that period, was obtained from statewide information systems.

**Results.** Over 55 pharmacovigilance committee meetings held in 2021–2022, 118 ESAVI cases—most related to COVID-19 vaccines—were discussed. A total of 126,778,252 doses of COVID-19 vaccines were administered during this period, with 42,893 ESAVI reported. Among the cases selected for discussion, 71.2% occurred after the first dose of vaccine, 32.8% represented neurological events, and only 5% were deemed to have a causal relationship with the vaccine.

**Conclusions.** The pharmacovigilance committee played a significant role in the ESAVI surveillance system during the period of analysis by assisting in the evaluation of more complex cases. It shows potential to contribute positively to strengthening the immunization program, especially within the safe vaccination system framework.

### Keywords

Pharmacovigilance; COVID-19; vaccines; drug-related side effects and adverse reactions; advisory committees; Brazil.

---

---

## Experiencia de la puesta en marcha de un comité estatal de farmacovigilancia durante la pandemia de COVID-19

### RESUMEN

**Objetivo.** Describir la puesta en marcha del comité de farmacovigilancia de vacunas del estado de São Paulo (Brasil) y su actuación pionera en el análisis de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) durante la pandemia de COVID-19.

**Métodos.** Se trata de un estudio de caso, retrospectivo, cualitativo y cuantitativo, centrado en la actuación del comité de farmacovigilancia en el período 2021-2022. A partir de las actas de las reuniones del comité, se describió su funcionamiento y se contabilizaron los casos de ESAVI examinados y sobre los que se llegó a una conclusión en las reuniones de expertos. El número de dosis de vacunas administradas en el periodo de interés y el número de ESAVI notificados en ese periodo se obtuvieron de los sistemas de información estatales.

**Resultados.** En 55 reuniones celebradas en el período 2021-2022, se analizaron 118 casos de ESAVI en las reuniones del comité de farmacovigilancia, la mayoría de ellos relacionados con las vacunas contra la COVID-19. Durante este periodo se administró un total de 126 778 252 dosis de vacunas contra la COVID-19, y hubo 42 893 notificaciones de ESAVI. De los casos seleccionados para el examen por el comité, el 71,2% ocurrieron después de administrar la primera dosis de la vacuna, el 32,8% fueron eventos neurológicos y solo el 5% presentaron una asociación causal con los productos vacunales.

**Conclusiones.** El comité de farmacovigilancia desempeñó un papel importante en el sistema de vigilancia de ESAVI en el periodo analizado y ayudó a evaluar los casos más complejos, y mostró su potencial de contribuir positivamente a fortalecer el programa de inmunización, sobre todo en el contexto del sistema de vacunación segura.

### Palabras clave

Farmacovigilancia; COVID-19; vacunas; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados a medicamentos; comités consultivos; Brasil.

---