

Relatório de Farmacovigilância

Monitorização da segurança das vacinas contra a COVID-19 em Portugal

Dados recebidos até 31/12/2021



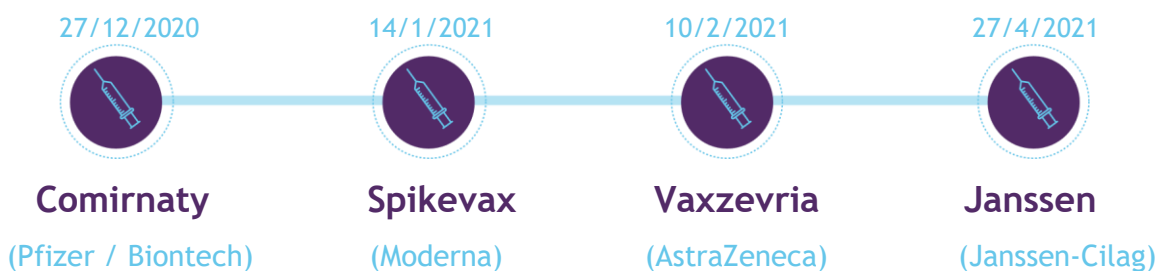
01 Introdução

A pandemia originada pelo vírus SARS-CoV-2 (responsável pela doença COVID-19) contabilizava, a 31.12.2021, cerca de 295 milhões de casos de infeção em todo o mundo e de 5,4 milhões de mortes (Fonte: Worldometer).

Em Portugal, à mesma data, contabilizavam-se mais de 1,4 milhões de casos de infeção por SARS-CoV-2 e de 19 mil mortes (Fonte: Direção-Geral da Saúde - DGS).

A vacinação contra a COVID-19 é a intervenção de saúde pública mais efetiva para reduzir o número de casos de doença grave e morte originados pela infeção pelo SARS-CoV-2.

Diversos estudos comprovam que as vacinas contra a COVID-19 são seguras e efetivas.¹⁻⁷



02

O Infarmed e o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF)

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992, funciona sob a coordenação do Infarmed, sendo constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM), por Unidades Regionais de Farmacovigilância que abrangem a totalidade do território de Portugal continental e Regiões Autónomas, pelos profissionais de saúde, pelos titulares de autorização de introdução no mercado (TAIM) de medicamentos e pelos utentes.

O SNF monitoriza a segurança de todos os medicamentos autorizados, incluindo vacinas, através da recolha e avaliação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM), informação que apoia o Infarmed na tomada de decisão em matéria de segurança de utilização de medicamentos.

O resultado da notificação de uma suspeita de reação adversa apenas é visível para o notificador, na maioria dos casos, na fase de implementação de medidas de minimização de risco, nomeadamente, com a emissão de informação específica sobre um problema de segurança, a introdução de restrições ao uso de um medicamento ou, no limite, promovendo a sua suspensão ou retirada do mercado.

03

Sistema Europeu de Farmacovigilância

O SNF articula-se com o Sistema Europeu de Farmacovigilância, o que permite uma avaliação mais robusta do perfil de segurança de todos os medicamentos e, em particular, das vacinas contra a COVID-19. Depois de finalizados, os casos de suspeita de RAM detetados nos Estados membros são enviados para a base de dados europeia, EudraVigilance, da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, em inglês). É neste repositório de mais de 18 milhões de casos de RAM, que, com recurso a algoritmos complexos, são detetados os potenciais problemas de segurança (“sinais de segurança”), incluindo os de frequência muito rara. Todas as reações adversas a medicamentos notificadas ao EudraVigilance podem ser visualizadas, de forma agregada, em <https://www.adrreports.eu/pt/index.html>.

Mensalmente, e para todos os medicamentos autorizados, é publicado pela EMA um resumo relativo aos sinais de segurança discutidos na reunião do Comité da Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC¹, em inglês). As recomendações específicas resultantes podem ser consultadas em <https://www.ema.europa.eu/en/prac-recommendations-safety-signals-monthly-overviews-archive>.

¹ O PRAC é constituído por dois representantes de cada Autoridade Nacional do Medicamento dos Estados membros da União Europeia, incluindo do Infarmed.

04

Farmacovigilância de vacinas

As vacinas são medicamentos com características particulares, tal como a sua vigilância. No caso específico das vacinas contra a COVID-19, a sua administração a milhares de milhões de pessoas num curto espaço de tempo, coloca desafios particulares para assegurar a correta monitorização dos acontecimentos adversos ocorridos após a sua administração e com elas relacionados, analisando as suas características e frequência e se estão de acordo com o esperado.

Diariamente, e em todo o mundo, técnicos e especialistas de várias áreas, apoiados por ferramentas informáticas complexas, desenvolvem análises qualitativas e quantitativas detalhadas de todas as ocorrências, para se poder concluir sobre potenciais nexos causais. Tal como acontece com qualquer outro medicamento, só após estas avaliações pode ser estabelecida a existência de uma relação causal definitiva entre uma suspeita de RAM e a administração de uma vacina contra a COVID-19, e não apenas uma coincidência temporal pós-vacinal que associa os dois eventos.

Os sistemas de notificação espontânea que reúnem as comunicações de suspeita de RAM são a principal fonte de informação para a identificação de novos efeitos adversos associados a estas vacinas (ou a qualquer outro medicamento) e daí a importância de notificar suspeitas de reações adversas, particularmente as reações graves ou não descritas. No entanto, e por diversas razões metodológicas, estes sistemas não permitem a comparação direta dos perfis de segurança das vacinas contra a COVID-19 entre si, para o que são necessárias outras análises e estudos complementares.

A notificação de RAM deve ser feita diretamente no Portal RAM:



[<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>]

05

Sinal de Segurança

Um **sinal de segurança** consiste, na sua essência, numa hipótese de um risco associado à utilização de um medicamento. Formalmente, define-se como “informação proveniente de diversas fontes, incluindo dados observacionais e experimentais, que possa sugerir uma nova potencial associação causal ou um novo aspeto de uma associação conhecida (p.e, uma alteração da frequência de ocorrência) entre uma intervenção e um acontecimento, benéfico ou adverso, cujo grau de probabilidade se considera suficiente para justificar uma ação de verificação (estudo adicional)”.

A identificação de um potencial sinal de segurança não pressupõe necessariamente a existência de uma relação causal, podendo referir-se apenas a uma associação estatística com uma plausibilidade clínica razoável.

Os sinais de segurança são detetados maioritariamente através de sistemas de notificação espontânea, mediante a utilização de algoritmos estatísticos, que revelam relações de desproporcionalidade entre um determinado par “Acontecimento A/Medicamento M” *versus* “Acontecimento A/Todos os medicamentos que não M” (ou seja, uma desproporcionalidade estatística).

Quando alguma desproporcionalidade é detetada, todos os casos notificados para o par “Acontecimento A/Medicamento M” são revistos individualmente, e em detalhe, para verificar a qualidade da informação disponível e a sua relevância para o problema em estudo. Só esse processo pode ser suficiente para explicar (e reduzir) a desproporcionalidade encontrada. Adicionalmente procuram-se outras informações que possam ter relevância como, por exemplo, verificando os detalhes clínicos de cada caso e se existe mais informação de interesse publicada sobre esta matéria.

Deste a sua deteção, o sinal de segurança percorre vários passos de verificação (incluindo a sua validação e confirmação), cabendo depois ao PRAC a definição das medidas de minimização do risco adequadas.

06

Dados nacionais de farmacovigilância: Vacinas contra a COVID-19

Tabela 1. Número de administrações de vacinas e de casos de RAM (reações adversas a medicamentos)

Número cumulativo de administrações de vacinas contra a COVID-19* (Portugal continental e Regiões Autónomas)	19 648 216
Número cumulativo de casos de RAM	21 595
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	1

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2021.

Tabela 1. Número cumulativo de casos de RAM (evolução temporal)

Data da extração de dados	31.08.2021	26.09.2021	31.10.2021	31.12.2021
Número de vacinas administradas*	14 664 616	15 956 183	16 246 592	19 648 216
Número de casos de RAM	14 447	15 922	18 155	21 595
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	1	1	1	1
Número de casos graves de RAM	5 373	5 929	6 475	6 939
Número de casos graves de RAM por 1000 vacinas administradas	0,4	0,4	0,4	0,4

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2021.

Com o decorrer do programa de vacinação, e o estímulo para a notificação de suspeitas de RAM associadas a vacinas contra a COVID-19, este valor tem aumentado. No entanto, ao considerarmos o número de casos de RAM (ou o subgrupo dos casos graves de RAM) face ao número total de vacinas administradas, verifica-se que as reações adversas às vacinas contra a COVID-19 são pouco frequentes, com cerca de **1 caso em mil inoculações**, um valor estável ao longo do tempo.

O número total de casos de RAM num dado período é afetado por vários fatores, incluindo a capacidade de processamento dos casos e um viés originado pela priorização dos casos graves. Também se deve considerar que muitos cidadãos podem não notificar uma reação adversa, sobretudo não grave e já descrita, considerando tratar-se de informação já conhecida do perfil de segurança destas vacinas.

Tabela 2. Número de administrações e de casos de RAM por marca de vacina

Vacina	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen	NIND
Número de vacinas administradas*	13 814 508	2 475 290	2 229 270	1 129 148	N.A.
Número de casos de RAM	10 993	2 440	6 166	1 878	118
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	0,80	1	2,80	1,70	N.A.

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2021. NIND = Marca de vacina não indicada.

Estes dados não permitem a comparação dos perfis de segurança entre vacinas, uma vez que foram utilizadas em subgrupos populacionais distintos (idade, género, perfil de saúde, entre outros) e em períodos e contextos epidemiológicos distintos.

Tabela 3. Classificação de gravidade dos casos de RAM

Gravidade	Total	Percentagem
Não	14 656	68 %
Sim	6939	32 %

A classificação de gravidade segue os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde, mas é atribuída pelo notificador, que pode ser um profissional de saúde ou um utente. Num caso que mencione mais de uma RAM (a situação mais frequente), basta que uma reação adversa seja classificada como grave para que o caso também o seja. A **prioridade dada ao processamento de casos graves de RAM face aos não graves** origina um viés nos resultados observados na Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição dos casos graves de RAM

Casos classificados como graves	Número	Percentagem
Clinicamente importante	4 172	19,3 %
Incapacidade	1 698	7,9 %
Hospitalização	742	3,4 %
Risco de vida	208	1 %
Morte	116	0,5 %

Dos casos de RAM classificados como graves, cerca de 85% dizem respeito a situações de incapacidade temporária (incluindo o absentismo laboral) e outras consideradas clinicamente significativas pelo notificador, quer seja profissional de saúde ou utente.

Os casos de morte ocorreram num grupo de indivíduos com uma **mediana de idades de 77 anos e não pressupõem necessariamente a existência de uma relação causal** entre cada óbito e a vacina administrada, decorrendo também dentro dos padrões normais de morbilidade mortalidade da população portuguesa.

Tabela 5. Distribuição dos casos de RAM por grupo etário

Grupo etário (em anos)	Casos graves	Casos não graves	Número de vacinas administradas*	Número de RAM por 1000 vacinas administradas
5 aos 11	4	2	95 797	0,06
12 aos 17	97	91	1 104 888	0,17
18 aos 24	381	725	1 207 844	0,92
25 aos 49	3 217	6 430	5 981 217	1,61
50 aos 64	1 561	3 281	4 647 763	1,04
65 aos 79	940	2 075	4 645 208	0,65
≥ 80	440	455	1 965 472	0,46
Desconhecido	303	1 561	N.A.	N.A.

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2021.

Na faixa etária dos 5-11 anos, os 6 casos notificados incluem arrepios, dor no local de vacinação, mal-estar-geral, pirexia, petéquias e um caso de miocardite, sendo que este último ocorreu em criança de 10 anos com evolução clínica de cura.

Para a faixa etária dos 12-17 anos, os 97 casos notificados como graves referem-se na sua maioria a situações já descritas na informação das vacinas, tais como casos de síncope ou pré-síncope, e reações de tipo alérgico, que dependem do perfil individual do vacinado. São casos que motivaram observação e/ou tratamento clínico, mas todos tiveram evolução positiva e sem sequelas. 13 destes casos foram notificados como mio/pericardite, possivelmente associados à vacina de mRNA em utilização no programa de vacinação atual. Estes contêm informação clínica variável, são de gravidade moderada e apresentaram evolução favorável após tratamento adequado, consoante a etiologia, em ambulatório ou em ambiente hospitalar.

De salientar que a miocardite e a pericardite são doenças inflamatórias de etiologia variada, normalmente associadas, sobretudo nesta faixa etária, a infeções virais, o que dificulta o estabelecimento de uma relação causal com a vacina.

Tabela 6. Distribuição de casos de RAM por gravidade e por género

Género/gravidade	Casos graves de RAM	Casos não graves de RAM
Masculino	2 063	4 270
Feminino	4 520	9 703
Desconhecido	356	683

No que se refere à distribuição por género, existe uma maior preponderância de notificação de RAM por parte do género feminino, o que é a tendência normal de notificação para qualquer outro medicamento. Pensa-se que isto possa dever-se a uma maior atenção das mulheres à sua saúde, bem como ao seu maior interesse por temáticas da área da saúde e bem-estar.

Tabela 7. Lista das 15 RAM mais notificadas

RAM (termo MedDRA PT)	Total
Pirexia (febre)	4 874
Cefaleia (dor de cabeça)	4 810
Mialgia (dor muscular)	4 463
Dor no local de injeção	4 011
Fadiga	2 419
Calafrios	2 062
Náusea	1 770
Dor generalizada	1 538
Artralgia (dor articular)	1 502
Tonturas	1 258
Mal-estar geral	1 236
Dor nas extremidades corporais	1 224
Linfadenopatia (aumento de volume dos gânglios linfáticos)	971
Astenia (fraqueza orgânica)	921
Vómitos	908

As RAM notificadas com maior frequência enquadram-se no perfil reatogénico comum de qualquer vacina, que inclui, entre outras, reações locais após a injeção ou reações sistémicas como pirexia (febre), cefaleia (dor de cabeça) ou mialgia (dor muscular), tendo sido detetadas ainda na fase de ensaios clínicos e descritas na informação destas vacinas, disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.

Na maioria dos casos, o desconforto causado por estas reações resolve em poucas horas ou dias, sem necessidade de intervenção médica, e sem sequelas. Apenas as situações não resolvidas ou agravadas após esse período ou de natureza clínica mais grave poderão requerer atenção médica.

Durante o período de recobro pós-vacinal estabelecido, de 30 minutos, é monitorizada a ocorrência de qualquer reação imediata do tipo alérgico. Após este período, qualquer suspeita de reação alérgica grave deve motivar a procura de atendimento médico imediato.

O Infarmed não faz avaliações de diagnóstico ou recomendações de tratamento a doentes individuais. Para esse efeito, deve ser consultado o médico assistente ou um médico especialista. Em alternativa, pode ser procurado aconselhamento através da linha do SNS 24.

Tabela 8. Lista das 10 RAM mais notificadas relativas à administração de terceira dose

RAM (termo MedDRA PT)	Total
Mialgia (dor muscular)	38
Pirexia (febre)	29
Cefaleia (dor de cabeça)	28
Calafrios	24
Artralgia (dor articular)	19
Linfadenopatia (aumento de volume dos gânglios linfáticos)	18
Náuseas	14
Fadiga	14
Dor axilar	11
Tonturas	10

Foi recebido um número pouco significativo de notificações de casos identificados como relacionados com a vacinação com a dose de reforço. Em geral, as RAM notificadas com maior frequência enquadram-se no perfil reatogénico comum verificado com as doses do esquema vacinal inicial.

07

Nota metodológica

- * O Infarmed publica este relatório regularmente para informar o público em geral sobre a segurança das vacinas contra a COVID-19. A **transparência** é um princípio fundamental para o Infarmed e para a Agência Europeia do Medicamento.
- * Os dados relativos à notificação nacional de reações adversas são provenientes do **Portal RAM**, um sistema de informação da responsabilidade do Infarmed.
- * As informações constantes do presente relatório referem-se a suspeitas de reações adversas ocorridas no período subsequente à administração de uma vacina contra a COVID-19. Tal **não implica necessariamente a existência de uma relação definitiva causa-efeito**.
- * **Apenas a avaliação científica de todos os dados disponíveis** permite tirar conclusões válidas relativamente aos riscos de um medicamento (ou de uma vacina).
- * O número de casos de reações adversas comunicados deve ser sempre considerado tendo **em perspetiva o número de doses de vacina administradas**.
- * Nem todas as reações adversas ocorridas são comunicadas ao SNF, pelo que **não é possível estimar a incidência de um problema apenas com base nos dados provenientes dos sistemas de notificação espontânea**. No entanto, o sistema é muito sensível na deteção de **casos raros**.
- * Os **casos graves** de reações adversas (incluindo os casos fatais) são avaliados **com prioridade**, e enviados para o sistema EudraVigilance no prazo máximo de 15 dias. Para os casos não graves, esse prazo é de 90 dias. Essa diferença pode criar uma distorção (artificial) entre a proporção de casos graves notificados *versus* não graves.
- * Apesar do termo “reação adversa” pressupor pelo menos uma relação causal possível com o medicamento suspeito, ao contrário do termo “acontecimento adverso”, as notificações espontâneas provenientes de profissionais de saúde ou da população em geral são consideradas “**reações adversas suspeitas**”. (Guideline on good pharmacovigilance practices - GVP – Module VI. Rev 2).

BIBLIOGRAFIA CITADA

1. INFOMED (Base de dados de medicamentos de uso humano). Informação constante no Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo de cada uma das vacinas autorizadas. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
2. Tenforde MW *et al.* Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥ 65 Years –United States, January–March 2021. *MMWR Early Release* Vol 70 April 28, 2021.
3. Hall V *et al.* Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study). *The Lancet preprints*. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3790399.
4. Menni C *et al.* Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 27 Apr 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309921002243?via%3Dihub>.
5. Dagan N *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; 384:1412-1423. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2101765>.
6. Pawlowski C *et al.* FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system, *Med*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.06.007>.
7. Public Health England. PHE monitoring of the effectiveness of COVID-19 vaccination. Data on the real-world efficacy of the COVID-19 vaccines. <https://www.gov.uk/government/publications/phe-monitoring-of-the-effectiveness-of-covid-19-vaccination>.
8. MORAIS, S; CRUZ, E - Trombose, Hemorragia e Trombocitopenia induzidas pelas vacinas contra a COVID-19: protocolo de atuação. *Acta Med Port* 2021 34(AOP). <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/16602>.
9. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT): <https://b-s-h.org.uk/media/20075/guidance-version-22-20210903.pdf>.
10. Brighton Collaboration. Myocarditis/Pericarditis Case Definition. https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/07/BC-Myocarditis-Algorithm_-7-15-2021_FINAL.docx
https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/07/BC-Pericarditis-Algorithm_7-15-2021_FINAL.docx
11. https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/04/GBS_Decision-Tree-Algorithm.pdf
12. Syncope After Vaccination --- United States, January 2005--July 2007. *MMWR*. May 2, 2008 / 57(17);457-460. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5717a2.htm>.
13. Anxiety-Related Adverse Event Clusters After Janssen COVID-19 Vaccination — Five U.S. Mass Vaccination Sites, April 2021

INFORMAÇÃO ADICIONAL

- Página-Web COVID-19 do INFARMED, I.P. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/covid-19>
- Página-Web de INFORMAÇÃO COVID-19 do SNS. Disponível em <https://covid19.min-saude.pt/>
- Informação da EMA sobre COVID-19. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>
- Informação do *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) sobre COVID-19. Disponível em <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>.

DATA DE ELABORAÇÃO: 05.01.2022

DATA DA EXTRAÇÃO DOS DADOS: 31.12.2021 (23:59)