

Relatório de Farmacovigilância

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

Dados recebidos até 31/12/2022



01 Introdução

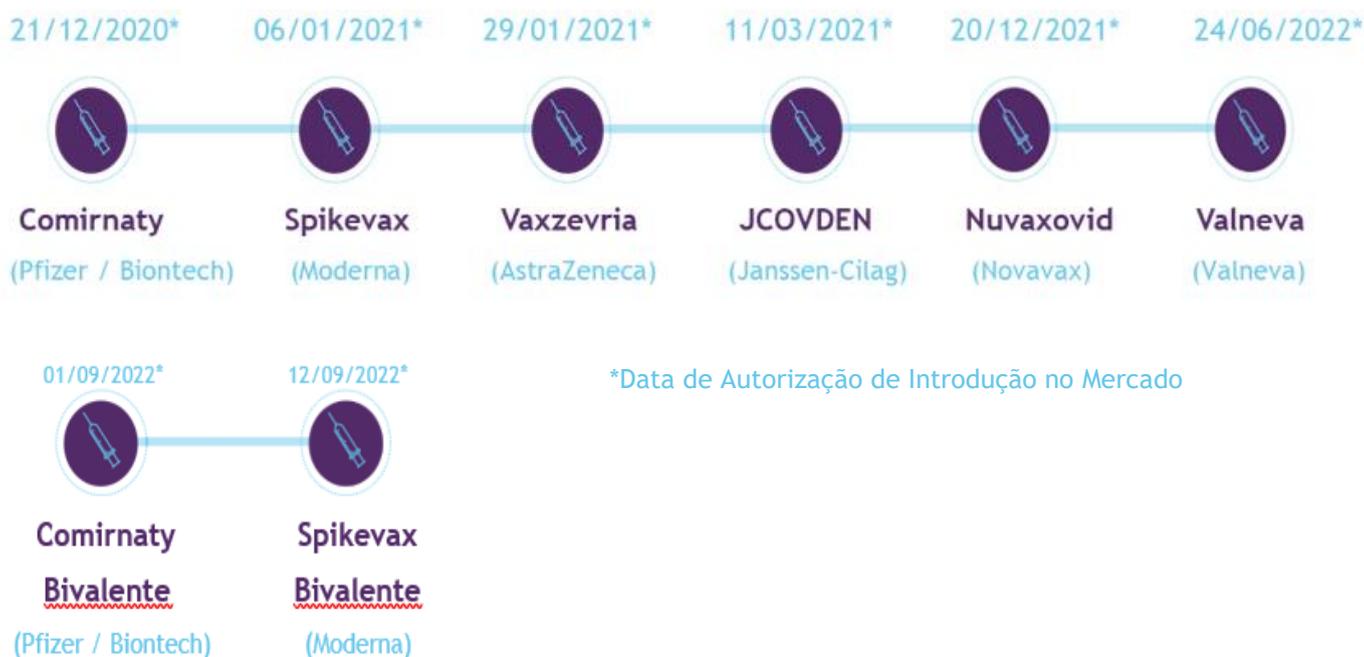
A pandemia originada pelo vírus SARS-CoV-2 (responsável pela doença COVID-19) contabilizava, a 31.12.2022, cerca de 673 milhões de casos de infeção em todo o mundo e de 6,7 milhões de mortes (Fonte: Worldometers).

Em Portugal, à mesma data, contabilizavam-se mais de 5,5 milhões de casos de infeção por SARS-CoV-2 e de 25 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.

Estima-se que, só em 2021, as vacinas contra a COVID-19 tenham prevenido mais de 250 000 mortes em toda a União Europeia.¹⁵

Diversos estudos comprovam que as vacinas contra a COVID-19 são seguras e efetivas.¹⁻¹⁶



02

O Infarmed e o Sistema Nacional de Farmacovigilância

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 (AIM) 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.

Na maioria dos casos, o resultado da notificação de uma suspeita de reação adversa apenas é visível para o notificador 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, nomeadamente, 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 22 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/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#prac-recommendations-on-safety-signals-section>

¹ O PRAC é constituído por dois representantes de cada Autoridade Nacional do Medicamento dos Estados membros da União Europeia, incluindo o 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 indesejáveis 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, pelo que são necessárias outras análises e estudos complementares.

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



[\[https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram\]](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.ex., 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.

Desde 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

Número cumulativo de administrações de vacinas contra a COVID-19* (Portugal continental e Regiões Autónomas)	27 981 130
Número cumulativo de casos de RAM	39 135
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	1,4

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2022

Desde o início da campanha de vacinação até 31 de dezembro de 2022, foram administradas em Portugal 27 981 130 doses de vacinas contra a COVID-19, das quais 63,8% correspondem à vacina Comirnaty original, 13,2% à Sipkevax original, 10,0 % à Comirnaty bivalente, 8,1% à Vaxzevria, 4,1% à JCOVDEN e 0,8% à Sipkevax bivalente.

Tabela 2. Número cumulativo de casos de RAM (evolução temporal)

Data da extração de dados	31.05.2022	31.07.2022	30.09.2022	31.12.2022
Número de vacinas administradas*	24 109 614	24 810 611	25 600 892	27 981 130
Número de casos de RAM	24 624	25 828	38 800	39 135
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	1	1	1,5	1,4
Número de casos graves de RAM	7 956	8 107	8 293	8 518
Número de casos graves de RAM por 1000 vacinas administradas	0,3	0,3	0,3	0,3

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2022

Até 31 de dezembro de 2022, registaram-se um total de 39 135 notificações de casos de suspeita de RAM, o que, face ao número total de vacinas administradas, correspondente a cerca de **1,4 casos por 1 000 vacinas administradas** sendo que destes, 8.518 foram considerados graves **equivalente a 0,3 casos por 1 000 vacinas administradas**, verificando-se, assim, que as reações adversas às vacinas contra a COVID-19 notificadas ao Portal RAM **são pouco frequentes** ($\geq 1/1\ 000$ e $< 1/100$) e **os casos graves são de frequência rara** ($\geq 1/10\ 000$ e $< 1/1\ 000$), de acordo com a classificação da frequência de RAM da OMS.

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 3. Número de administrações e de casos de RAM por marca de vacina

Vacina	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	JCOVDEN	MVNI
Número de vacinas administradas*	20 632 978	3 920 332	2 274 845	1 138 878	N.A.
Número de casos de RAM	24 880	3 850	8 123	2 118	164
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	1,2	1,0	3,6	1,9	N.A.

*Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2022 MVNI = 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. As vacinas Vaxzevria e Jcovden (COVID-19 Vaccine Janssen) são, atualmente, utilizadas de forma pontual em Portugal. Na tabela 3 figuram as vacinas para as quais existem casos de reações adversas notificados ao Portal RAM.

Tabela 4. Classificação de gravidade dos casos de RAM

Gravidade	Total	Percentagem
Não	30 617	78,2 %
Sim	8 518	21,8 %

A classificação da gravidade do caso 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.

Tabela 5. Distribuição dos casos graves de RAM

Casos classificados como graves	Total de casos	Percentagem do total de casos de RAM
Clinicamente importante	5 115	13,0 %
Incapacidade	2 066	5,3 %
Hospitalização	886	2,3 %
Risco de vida	309	0,8 %
Morte	142	0,4 %

Dos casos de RAM classificados como graves, cerca de 84% dizem respeito a situações de incapacidade temporária (incluindo o absentismo laboral) e outras consideradas clinicamente importantes pelo notificador, quer seja profissional de saúde ou utente.

Das 8.518 notificações de casos de suspeita de RAM considerados graves, 142 apresentaram desfecho fatal (0,005 casos por 1 000 vacinas administradas) e ocorreram num grupo de indivíduos com uma **mediana de idades de 77 anos**. Estes acontecimentos não podem ser considerados relacionados com uma vacina contra a COVID-19 apenas porque foram notificados de forma espontânea ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Na grande maioria dos casos notificados em que há informação sobre história clínica e medicação concomitante, um resultado adverso fatal pode ser explicado pelos antecedentes clínicos do doente e/ou outros tratamentos, sendo as causas de morte diversas e sem apresentação de um padrão.

A vacinação contra a COVID-19 não reduzirá as mortes provocadas por outras causas, por exemplo, problemas de saúde não relacionados com a administração de uma vacina, pelo que durante as campanhas de vacinação é expectável que as mortes por outras causas continuem a ocorrer, por vezes em estreita associação temporal com a vacinação, e sem que necessariamente haja qualquer relação com a vacinação.

Tabela 6. 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	50	76	625 838	0,2
12 aos 17	127	147	1 172 640	0,2
18 aos 24	465	1 428	1 678 444	1,1
25 aos 49	3 961	16 576	8 332 883	2,5
50 aos 64	1 882	7 027	6 971 354	1,3
65 aos 79	1 136	2 629	6 194 984	0,6
≥ 80	508	576	3 001 059	0,4
Desconhecido	383	2 128	3762	N.A.

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2022

Na faixa etária dos 5-11 anos, os 50 casos notificados como graves referem-se na sua maioria a situações já descritas na informação das vacinas, tais como, febre, vômitos, diarreia, mal-estar e cefaleia. Foram notificados 2 casos de miocardite que evoluíram positivamente para cura.

Para a faixa etária dos 12-17 anos, os 127 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, que maioritariamente tiveram evolução positiva e sem sequelas. 20 destes casos foram notificados como mio/pericardite. De salientar que a miocardite e a pericardite são doenças inflamatórias de etiologia variada, normalmente associadas, sobretudo nesta faixa etária, a infeções virais.

Tabela 7. Distribuição de casos de RAM por gravidade e por género

Género/gravidade	Casos graves de RAM	Casos não graves de RAM
Masculino	2 547	7 760
Feminino	5 579	21 778
Desconhecido	392	1 079

No que se refere à distribuição por género, existe uma maior proporção de RAM notificadas relativas a doentes 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 8. Lista das 15 RAM mais notificadas

RAM (termo MedDRA PT)	Total
Dor no local de injeção	14 316
Cefaleia (dor de cabeça)	9 427
Mialgia (dor muscular)	9 004
Pirexia (febre)	7 615
Fadiga	6 130
Arrepios	4 807
Inchaço no local de vacinação	4 557
Eritema no local de vacinação	4 400
Artralgia (dor articular)	4 201
Prurido no local de vacinação	3 491
Dor	3 199
Náuseas	3 096
Mal-estar geral	2 504
Sonolência	2 012
Dor na extremidade	1 881

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.

Vacinas Bivalentes

Até 31 de dezembro de 2022, foram administradas em Portugal 3 008 355 doses de vacinas bivalentes (2 785 137 de Comirnaty bivalente e 223 218 de Spikevax bivalente), incluindo 2 628 doses administradas na população infantil e adolescentes menores de 18 anos.

Tabela 9. Número de administrações e de casos de RAM por marca de vacinas bivalentes

Vacina	Comirnaty bivalente	Spikevax bivalente
Número de vacinas administradas*	2 785 137	223 218
Número de casos de RAM	124	12
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	0,04	0,05

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2022

Neste período, foram notificados ao SNF, 136 casos de suspeita de RAM associados com a administração das vacinas bivalentes utilizadas na campanha de vacinação, correspondente a 367 reações adversas.

Tabela 10. Distribuição dos casos graves de RAM às vacinas bivalentes

Casos classificados como graves	Total	Percentagem do total de casos
Clinicamente importante	26	19,1 %
Incapacidade	11	8,1 %
Hospitalização	5	3,7 %
Risco de vida	4	2,9 %
Morte	2	1,5 %

De todos os casos de suspeita de RAM registados, 48 casos foram considerados graves, dos quais 2 tiveram desfecho fatal, sendo estes relativos a doentes idosos.

Tabela 11. Distribuição dos casos de RAM às vacinas bivalentes por grupo etário

Grupo etário (em anos)	Casos graves	Casos não graves	Número de vacinas administradas*
5 aos 11	0	1	397
12 aos 17	0	0	2 231
18 aos 24	0	1	21 732
25 aos 49	14	26	196 218
50 aos 64	15	34	1 012 544
65 aos 79	12	19	1 245 427
≥ 80	6	4	529 758
Desconhecido	1	3	46

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 31.12.2022

Tabela 12. Lista das 10 RAM mais notificadas às vacinas bivalentes

RAM (termo MedDRA PT)	Total
Pirexia (febre)	29
Mialgia (dor muscular)	26
Cefaleia (dor de cabeça)	25
Artralgia (dor articular)	14
Arrepios	14
Fadiga	14
Náuseas	11
Mal-estar geral	11
Linfadenopatia	9
Dor no local de vacinação	7

As 10 reações adversas mais frequentemente notificadas, do total de 136 casos de suspeita de RAM registados após a administração das vacinas bivalentes Comirnaty e Spikevax, estão apresentadas na Tabela 12.

Estas reações encontram-se listadas na informação das vacinas bivalentes administradas (Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo), sendo que a grande maioria são reações transitórias que podem ocorrer nos primeiros dias após administração das vacinas.

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**.
- * 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).
- * **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.

08

Nota final

- * As vacinas contra a COVID-19, com maior utilização em Portugal, já possuem AIM padrão.
- * Verifica-se uma diminuição do número de doses administradas, bem como uma diminuição das notificações de suspeitas de RAM.
- * Atendendo a estes fatores e considerando um conhecimento mais robusto do perfil de segurança destas vacinas, o INFARMED, I.P. deixará de publicar regularmente este relatório de monitorização.
- * A monitorização do perfil de segurança destas vacinas, tal como para qualquer outro medicamento, mantém-se ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento. O INFARMED, I.P. utilizará os canais usuais sempre que for necessário comunicar nova informação relativa ao perfil de segurança das vacinas contra a COVID-19.

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. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update - 13 Jun 2022. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 variants of concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/implications-emergence-spread-sars-cov-2-variants-concern-ba4-and-ba5>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. News - 11 Jul 2022. Updated joint statement from ECDC and EMA on additional booster doses of COVID-19 vaccines. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/updated-ecdc-ema-statement-additional-booster-doses-covid-19-vaccines>
4. European Medicines Agency. News 01/09/2022. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>
5. European Medicines Agency. News 12/09/2022. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>
6. European Medicines Agency. News 06/09/2022. ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-statement-booster-vaccination-omicron-adapted-bivalent-covid-19-vaccines>
7. European Medicine agency. News 16/09/2022. EMA recommends standard marketing authorisations for Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-standard-marketing-authorisations-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines>
8. European Centre for Disease Prevention and Control. News story. Sep 2022. COVID-19: recommendations on use of adapted vaccines. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/covid-19-recommendations-use-adapted-vaccines>
9. Oliver J Watson et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. Volume 22, ISSUE 9, P1293-1302, Sept 01, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)
10. Nature. 16 February 2022. COVID reinfections surge during Omicron onslaught.
11. Hause AM et al. Safety of COVID-19 vaccination in United States children ages 5 to 11 years. Pediatrics. 2022; 150 (2): e2022057313. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057313>
12. Newsletter -ISBE & Cochrane. 5 JANEIRO 2023, Nº 226 (https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/55669/1/Newsletter_226_ISBE-CP_20230105.pdf).
13. Graña C et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 12. Art. No.: CD015477. DOI: 10.1002/14651858.CD015477)
14. Francisco Tsz Tsun Lai et al. Prognosis of Myocarditis Developing After mRNA COVID-19 Vaccination Compared with Viral Myocarditis. Journal of the American college of cardiology, Vol 80, nº 24, 2022.
15. Health at a Glance: Europe 2022 © OECD/European Union
16. AtsuyukiWatanabe et al. Assessment of Efficacy and Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years – A SystematicReview and Meta-analysis. JAMA Pediatr. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.6243. Published online January 23, 2023.

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: 02.02.2023

DATA DA EXTRAÇÃO DOS DADOS: 31.12.2022 (23:59)