

Relatório de Farmacovigilância

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

Análise de dados até 13/06/2021



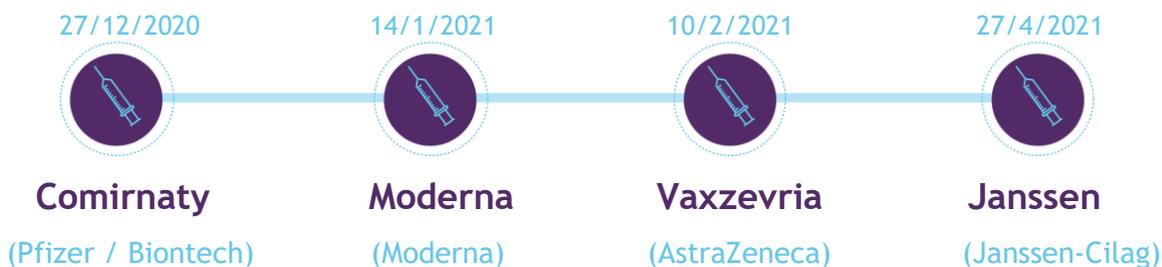
01 Introdução

A pandemia originada pelo vírus SARS-CoV-2 (responsável pela doença COVID-19) contabiliza à data de elaboração deste relatório, 177 milhões de casos de infeção em todo o mundo e 3,8 milhões de mortes (Fonte: Worldometers).

Em Portugal, na mesma data, contabilizavam-se quase 859 mil casos de infeção e 17 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 por esta pandemia.

Diversos estudos comprovam que as vacinas contra a COVID-19 são seguras e efetivas.¹⁻⁶



02

O Infarmed e o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF)

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992, funciona sob a responsabilidade do Infarmed, que o coordena, 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 de medicamentos e pelos doentes.

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 prático da notificação de uma reação adversa é muitas vezes apenas 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, em particular, das vacinas contra a COVID-19. Todos os casos de suspeita de RAM detetados nos Estados membros são enviados, depois de finalizados, 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”), inclusive os muito raros. A notificação de todas as suspeitas de reações adversas a medicamentos pode ser consultada, 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, sendo que a sua vigilância se reveste também de aspetos especiais. A sua administração a milhares de milhões de pessoas num curto espaço de tempo, como acontece com as vacinas contra a COVID-19, requer o seguimento de todos os eventos adversos detetados após a sua administração, para perceber se as suas características e frequência ocorrem de acordo com o esperado. Isto obriga a um esforço muito intenso de análises qualitativas e quantitativas detalhadas de todas as ocorrências, para se poder concluir sobre nexos causais.

Por esta razão, e tal como acontece com qualquer outro medicamento, só após estas avaliações pode ser estabelecida a existência de uma relação causal entre uma suspeita de RAM e a administração de uma vacina contra a COVID-19, e não apenas de uma coincidência temporal pós-vacinal que associa os dois eventos.

Por diversas razões metodológicas conhecidas, estes sistemas de apoio à farmacovigilância, ditos de notificação espontânea, não permitem a comparação dos perfis de segurança das vacinas contra a COVID-19 entre si. Ainda assim, 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 graves ou não descritas.

A notificação de RAM deve ser feita diretamente no:



Portal RAM
Notificação de Reações Adversas
a Medicamentos

05

Dados nacionais de farmacovigilância: Vacinas contra a COVID-19

Tabela 1. Número de administrações de vacinas e de casos de RAM (13.06.2021)

Número cumulativo de administrações de vacinas contra a COVID-19 em Portugal (continente e Regiões Autónomas)*	7 371 032
Número cumulativo de casos de RAM**	7 576
% de casos de RAM (por 1000 vacinas administradas)	1,0

* Fonte: DGS, ** Fonte: Portal RAM

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

Data da extração de dados	13.05.2021	20.05.2021	30.05.2021	13.06.2021
Número de administrações de vacinas*	4 172 916	4 661 514	5 790 080	7 371 032
Número de casos de RAM**	5 665	6 141	6 695	7 576
% de casos de RAM (por 1000 vacinas administradas)	1,4	1,3	1,2	1,0
Número de casos graves de RAM**	2 453	2 591	2 738	3 032
% de casos graves de RAM (por 1000 vacinas administradas)	0,5	0,5	0,5	0,4

* Fonte: DGS, **Fonte: Portal RAM

Com o decorrer do programa de vacinação, e o estímulo à notificação de suspeitas de RAM, também o número de notificações de RAM associadas a vacinas contra a COVID-19 tem aumentado. No entanto, ao considerarmos o número de notificações de casos de RAM (ou o subgrupo dos casos graves de RAM) face ao número total de indivíduos vacinados, verifica-se que a razão entre ambos tem vindo a diminuir. Isto pode dever-se a vários fatores, nomeadamente a um viés introduzido pela priorização no processamento dos casos graves de RAM, um fenómeno que tem ocorrido praticamente em todos os sistemas de farmacovigilância.

Tabela 3. Número de administrações e casos de RAM por marca de vacina (13.06.2021)

Vacina	Comirnaty	Moderna	Vaxzevria	Janssen
Número de administrações*	5 131 042	701 057	1 344 083	194 850
Número de casos de RAM**	5 214	462	1 836	64
% de casos de RAM (por 1000 vacinas administradas)	1,0	0,7	1,4	0,3

* Fonte: DGS, **Fonte: Portal RAM

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

Tabela 4. Distribuição da gravidade dos casos de RAM

Gravidade*	Total	Percentagem
Não	4 544	60,0 %
Sim	3 032	40,0 %

*Fonte: Portal RAM

A classificação da gravidade é efetuada por caso de RAM. Se um caso contiver mais do que uma RAM (a situação mais frequente), basta que uma dessas reações adversas seja classificada como grave para que todo o caso também o seja. Esta classificação segue critérios da Organização Mundial de Saúde, mas é feita pelo notificador, seja este um profissional de saúde ou um utente.

A priorização no processamento dos casos graves de RAM *versus* os não graves origina um viés nos resultados da Tabela 4.

Tabela 5. Subdistribuição dos casos graves de RAM

Casos classificados como graves*	Número	Percentagem
Clinicamente importante	1 814	23,9 %
Incapacidade	867	11,4 %
Hospitalização	220	2,9 %
Anomalia Congénita	0	0 %
Risco de vida	80	1,0 %
Morte	51	0,7 %

*Fonte: Portal RAM

Dos casos de RAM notificados ao SNF classificados como graves, cerca de 90% dizem respeito a situações de incapacidade temporária na sua maioria (p.e., absentismo laboral) e outras consideradas clinicamente significativas pelo notificador.

Os casos de morte ocorreram num grupo com uma mediana de idades de 78,5 anos e não pressupõem necessariamente a existência de uma relação causal com a vacina administrada, uma vez que podem também decorrer dos padrões normais de morbilidade e mortalidade da população portuguesa.

Tabela 6. Distribuição de casos de RAM por grupo etário*

Grupo etário (em anos)	Casos graves	Casos não graves
0 - 9	0	3
10 - 19	7	4
20 - 29	333	595
30 - 39	594	1044
40 - 49	643	999
50 - 59	493	763
60 - 69	325	358
70 - 79	228	141
80 - 89	167	103
≥90	53	37
Desconhecido	190	496

*Fonte: Portal RAM.

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

Género/gravidade	Casos graves de RAM	Casos não graves de RAM
Masculino	573	989
Feminino	2 153	3 158
Desconhecido	307	396

* Fonte: Portal RAM

Tabela 8. Lista das 15 RAM mais notificadas*

RAM (termo MedDRA PT)	Número
Mialgia	2418
Cefaleia	2129
Dor no local de injeção	2013
Pirexia	1934
Náusea	868
Calafrios	862
Fadiga	827
Artralgia	687
Linfadenopatia	564
Astenia	398
Tonturas	396
Dor	389
Mal-estar	380
Vómitos	365
Diarreia	300

*Fonte: Portal RAM

A maioria das RAM mais notificadas enquadram-se no perfil reatogénico comum de qualquer vacina, que inclui, entre outras, reações no local da injeção ou reações sistémicas como pirexia (febre), cefaleia (dor de cabeça) ou mialgia (dor muscular), tendo sido detetadas e descritas ainda na fase de ensaios clínicos.

Na maioria dos casos, o desconforto causado pela dor ou febre é um sinal normal de que o sistema imunitário está a reagir e estas reações resolvem em poucas horas ou dias, sem necessidade de intervenção médica, e não deixando sequelas. As situações não resolvidas ou agravadas nesse período ou de natureza clínica mais grave poderão requerer avaliação clínica.

Um vacinado com uma vacina contra a COVID-19 que, após deixar o local de vacinação, considerar que pode estar a desenvolver uma reação alérgica grave, deve procurar atendimento médico de imediato.

06

Nota metodológica

- * O Infarmed publica estes dados 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.
- * 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 a existência de uma relação causa-efeito em todos os casos**.
- * **Apenas a avaliação científica de todos os dados disponíveis** permite tirar conclusões sólidas relativamente aos benefícios e riscos de um medicamento (incluindo uma vacina).
- * O número de casos de reações adversas comunicados deve ser sempre considerado **em perspetiva com o número de doses administradas de cada vacina**.
- * Nem todas as reações adversas ocorridas são comunicadas ao SNF, pelo que não é possível estimar a incidência de um evento apenas com base nos dados dos sistemas de notificação espontânea. No entanto, o sistema é bastante 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.
- * Um caso pode incluir (e geralmente inclui) a notificação de várias RAM.
- * Para que um caso seja considerado grave, basta que pelo menos uma das RAM do caso seja classificada como grave pelo notificador (profissional de saúde ou utente).
- * Apesar do termo “reação adversa” pressupor pelo menos uma relação causal possível com o medicamento suspeito, ao contrário do termo “evento adverso”, todas 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).

07

Reações adversas sob atenção

As reações adversas graves a vacinas contra a COVID-19 são raras ou muito raras, mas podem ocorrer, como com qualquer outro medicamento ou vacina.

Síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS)

Trata-se de uma reação adversa muito rara associada à utilização das vacinas Vaxzevria e Janssen (vacinas de vetor viral não-replicativo) e que se caracteriza pela ocorrência de fenómenos trombóticos associados a trombocitopenia (baixa contagem plaquetária) nas primeiras três semanas após a administração da vacina.

Os casos notificados a nível internacional descrevem situações de trombose venosa cerebral, trombose venosa esplâncnica ou trombose arterial, concomitantemente com trombocitopenia, alguns com hemorragia, e abrangendo principalmente mulheres com menos de 60 anos.

Existem diversas metodologias para definição de caso (uma vez que se trata de uma entidade clínica nova). O Infarmed utiliza a seguinte classificação acordada pela EMA:

Tabela 9. Definição de caso de TTS

Confirmado	Qualquer trombose venosa / arterial	Contagem plaquetária < 150 x10 ⁹ L	D-Dímeros >4 000 ng/mL	Anticorpos anti-PF4 +
Provável	Qualquer trombose venosa / arterial	Contagem plaquetária < 150 x10 ⁹ L	D-Dímeros >4 000 ng/mL	
Possível	Qualquer trombose venosa / arterial	Contagem plaquetária < 150 x10 ⁹ L		
Improvável	Tem critério para qualquer dos acima referidos, MAS é possível um diagnóstico alternativo			
Não cumpre os critérios	Não cumpre um ou nenhum dos critérios acima referidos			

De acordo com a classificação apresentada na Tabela 9, em Portugal, foram comunicados ao SNF dois casos classificados como “confirmados”, dois casos como “provável” e um caso como “possível” relacionados com a vacina Vaxzevria. O Infarmed e o SNF continuam a monitorizar todos os casos suspeitos.

Embora o mecanismo fisiopatológico subjacente à TTS ainda não esteja completamente esclarecido e sejam necessários mais estudos para esse fim, pensa-se que poderá ser algo similar à resposta imunológica observada ocasionalmente em alguns doentes tratados com heparina, designada por trombocitopenia induzida por heparina (HIT, em inglês).

É importante que nos casos de suspeita de eventos trombóticos como os acima referidos possa ser investigada a presença concomitante de trombocitopenia e vice-versa, existindo já diversos documentos de orientação clínica sobre os procedimentos de diagnóstico e tratamento destas situações raras, entre os quais a recomendação e guia de diagnóstico da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)⁷.

Síndrome de Transudação capilar (CLS, em inglês)

A síndrome de transudação capilar é uma doença muito rara, mas grave, sendo caracterizada por extravasão de fluidos de pequenos vasos sanguíneos (capilares) para os tecidos circundantes, resultando em edema (principalmente nos membros superiores e inferiores), hipotensão arterial, hemoconcentração e hipoalbuminémia.

Apesar de ainda se encontrar em estudo o mecanismo fisiopatológico para o desenvolvimento desta doença após vacinação, as pessoas que já tenham tido um episódio de CLS não devem ser vacinadas com Vaxzevria.

Em Portugal, foi notificado ao SNF um caso suspeito de CLS que se encontra em investigação.

Miocardite / pericardite

A miocardite e a pericardite são doenças cardíacas inflamatórias que podem ocorrer após uma infeção ou doença imunológica. No Espaço Económico Europeu, e dependendo da fonte de informação, a sua incidência varia entre os 1/100 000 e 10/100 000 casos por ano.

Os sintomas de miocardite ou pericardite são muito diversos, mas geralmente incluem sintomas leves de dor torácica, febre, sudorese, arrepios e dispneia. Estas doenças são geralmente autolimitadas ou resolvidas com tratamento.

Foram detetados num pequeno número de vacinados com vacinas contra a COVID-19 alguns casos de miocardite e/ou pericardite, que se encontram em avaliação pelas autoridades regulamentares do medicamento (incluindo a EMA, o Infarmed e a FDA) e o Ministério da Saúde israelita, país onde estes casos suspeitos foram inicialmente detetados.

Devem ser notificados ao SNF todos os casos suspeitos de miocardite ou pericardite potencialmente associados a vacinas contra a COVID-19.

08

Mitos sobre reações adversas às vacinas contra a COVID-19

Relatos de hipotético “efeito magnético” após administração de vacina contra a COVID-19

Diversas agências regulamentares têm recebido relatos de um suposto “efeito magnético” hipoteticamente associado à vacinação contra a COVID-19.

Estes relatos não têm qualquer fundamentação científica.

As vacinas contra a COVID-19 não contêm ingredientes que possam produzir um campo eletromagnético no local da injeção ou em qualquer outra parte do organismo. Todas as vacinas contra a COVID-19 são isentas de metais como ferro, níquel, cobalto, lítio ou ligas raras, bem como de quaisquer produtos de fabricação eletrônica, como aparelhos de microeletrônica, eletrodos, nanotubos de carbono ou nanofios semicondutores.

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. Mark W. Tenforde 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. Mark G. Thompson et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers-Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. MMWR 2021; 70 (13): 495-500. April, 2021.
4. 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://ssrn.com/abstract=3790399>
5. Noa Dagan et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med 2021; 384:1412-1423. DOI: 10.1056/NEJMoa2101765.
6. 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?utm_medium=email&utm_campaign=govuk-notifications&utm_source=0c4993d5-d33f-4c93-b357-92f1d35624f3&utm_content=immediately
7. ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021). https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Guidance_2.pdf and https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/news/ISTH_VITT_Flow_Chart_Final.pdf

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: 17/06/2021

Data da extração dos dados: 13/06/2021 (23:59)

Periodicidade de publicação: quinzenal