

Relatório de Farmacovigilância

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

Dados recebidos até 26/09/2021



01

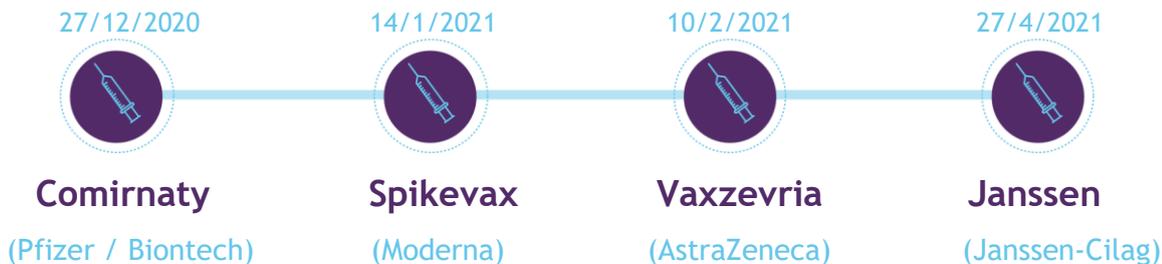
Introdução

A pandemia originada pelo vírus SARS-CoV-2 (responsável pela doença COVID-19) contabilizava, a 26.09.2021, cerca de 234 milhões de casos de infeção em todo o mundo e de 4,8 milhões de mortes (Fonte: Worldometer).

Em Portugal, à mesma data, contabilizavam-se cerca de 1 milhão de casos de infeção por SARS-CoV-2 e 18 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:



Portal RAM
Notificação de Reações Adversas
a Medicamentos

[<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) | 15 956 183 |
| Número cumulativo de casos de RAM | 15 922 |
| Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas | 1 |

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 26.09.2021.

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

| Data da extração de dados | 27.06.2021 | 22.07.2021 | 31.08.2021 | 26.09.2021 |
|--|------------|------------|------------|------------|
| Número de vacinas administradas* | 8 470 118 | 11 002 983 | 14 664 616 | 15 956 183 |
| Número de casos de RAM | 8 470 | 11 314 | 14 447 | 15 922 |
| Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Número de casos graves de RAM | 3 290 | 4 015 | 5 373 | 5 929 |
| Número de casos graves de RAM por 1000 vacinas administradas | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,4 |

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 26.09.2021.

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

| Vacina | Comirnaty | Spikevax | Vaxzevria | Janssen | NIND |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|------|
| Número de vacinas administradas* | 10 731 924 | 1 901 818 | 2 202 274 | 1 120 167 | N.A. |
| Número de casos de RAM | 8 434 | 1 788 | 4 293 | 1 340 | 67 |
| Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas | 1 | 1 | 2 | 1 | N.A. |

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 26.09.2021. 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 4. Classificação de gravidade dos casos de RAM

| Gravidade | Total | Percentagem |
|-----------|-------|-------------|
| Não | 9 993 | 63 % |
| Sim | 5 929 | 37 % |

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 5. Distribuição dos casos graves de RAM

| Casos classificados como graves | Número | Percentagem |
|---------------------------------|--------|-------------|
| Clinicamente importante | 3 612 | 23 % |
| Incapacidade | 1 517 | 9,5 % |
| Hospitalização | 557 | 3,5 % |
| Risco de vida | 158 | 1 % |
| Morte | 85 | 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 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 |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|--|
| 0 aos 3 | 0 | 22 | N.A. | N.A. |
| 4 aos 11 | 0 | 0 | N.A. | N.A. |
| 12 aos 17 | 47 | 30 | 994 827 | 0,1 |
| 18 aos 24 | 310 | 433 | 1 066 386 | 1 |
| 25 aos 49 | 2799 | 4567 | 5 420 526 | 1 |
| 50 aos 64 | 1360 | 2247 | 3 887 195 | 1 |
| 65 aos 79 | 775 | 1206 | 3 233 934 | 0,6 |
| ≥ 80 | 363 | 279 | 1 352 978 | 0,5 |
| Desconhecido | 270 | 1214 | N.A. | N.A. |
| Total (%) | 5 929 (37,2%) | 9 993 (62,8%) | 15 956 183 | 1 |

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 26.09.2021.

Relativamente aos casos ocorridos na faixa etária dos menores de 3 anos, estes dizem respeito a ocorrências não graves de febre, regurgitação ou irritabilidade em crianças cujas mães poderão ter sido expostas à vacina.

Na faixa etária dos 12-17 anos, os 47 casos notificados como graves referem-se na sua maioria a situações já descritas na informação das vacinas, e são 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. 8 destes casos foram casos de mio/pericardite, detalhados na secção 8.2 deste relatório.

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

| Género/gravidade | Casos graves de RAM | Casos não graves de RAM |
|------------------|---------------------|-------------------------|
| Masculino | 1 668 | 2 702 |
| Feminino | 3 925 | 6 739 |
| Desconhecido | 336 | 552 |

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 8. Lista das 15 RAM mais notificadas

| RAM (termo MedDRA PT) | Total |
|--|--------------|
| Cefaleia (dor de cabeça) | 3 826 |
| Pirexia (febre) | 3 820 |
| Mialgia (dor muscular) | 3 744 |
| Dor no local de injeção | 3 347 |
| Fadiga | 1 864 |
| Calafrios | 1 618 |
| Náusea | 1 453 |
| Artralgia (dor articular) | 1 187 |
| Dor generalizada | 1 067 |
| Tonturas | 960 |
| Mal-estar geral | 900 |
| Dor nas extremidades corporais | 830 |
| Linfadenopatia (aumento de volume dos gânglios linfáticos) | 808 |
| Astenia (fraqueza orgânica) | 728 |
| Vómitos | 716 |

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.

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).

08

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. Para minimizar os seus efeitos, é importante ter um conhecimento atempado sobre o seu diagnóstico.

1. Síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) e vacinas de vetor viral não-replicativo

A síndrome de trombose e trombocitopenia (TTS, em inglês), também conhecida por trombose e trombocitopenia induzida por vacina (VITT, em inglês) é uma situação clínica muito rara, mas potencialmente fatal, que pode surgir como reação adversa a uma vacina contra a COVID-19 de vetor viral não-replicativo até 30 dias após a vacinação.

Esta síndrome caracteriza-se por trombozes em localizações atípicas (com predomínio de trombose venosa cerebral, trombose venosa esplâncnica ou trombose arterial) e trombocitopenia severa, sem exposição prévia a heparina. As suspeitas de tromboembolismo devem ser confirmadas por estudos de imagiologia apropriados. A exploração analítica dos casos suspeitos deve incluir hemograma completo (incluindo contagem plaquetária e esfregaço sanguíneo periférico) e estudo da coagulação (incluindo D-dímeros e fibrinogénio)⁸.

Embora o mecanismo fisiopatológico subjacente à TTS não seja ainda conhecido, pensa-se que pode ser 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 diversas orientações para o diagnóstico e tratamento destas situações raras.^{8,9} No caso de diagnóstico presuntivo ou definitivo de TTS/VITT, a abordagem terapêutica prevê a administração imediata de imunoglobulinas intravenosas (IgIV), sendo o uso de heparina contraindicado e a transfusão de plaquetas apenas considerada em situações muito particulares.

Tabela 9. Definição de caso de TTS/VITT⁹ (seguida pela EMA) e número de casos ocorridos em Portugal

| Nível de evidência | Parâmetros clínicos e laboratoriais | | | | Número de casos |
|--------------------|-------------------------------------|--|---|-------------------------------|--------------------------|
| Possível | Trombose em localização atípica | Contagem plaquetária: < 150 x10 ⁹ L | D-Dímeros (>4 000 ng/mL): caso provável | Ac anti-PF4+: caso confirmado | 9 Vaxzevria 3 Janssen |

2. Miocardite / pericardite e vacinas de mRNA

A miocardite e a pericardite são doenças inflamatórias de etiologia variada, frequentemente decorrente de doença infecciosa ou imunológica, e diagnosticadas através de métodos histológicos, imunológicos e imunohistoquímicos.

Os sintomas de miocardite e pericardite podem ser muito variados, mas geralmente incluem dor torácica, febre, sudorese, arrepios, dispneia e palpitações com/ou sintomas de arritmia. Apesar de poderem evoluir para doença grave, estes casos são geralmente de gravidade moderada e respondem bem ao tratamento adequado, que varia consoante a etiologia.

Dependendo da fonte de informação, a incidência de miocardite e pericardite no Espaço Económico Europeu (EEE) varia entre 1/100 000 e 10/100 000 casos por ano.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) reviu os dados disponíveis e confirmou uma associação estatística possível entre as vacinas de mRNA e o aparecimento de miocardite/pericardite.

Tabela 10. Número de casos, por nível de evidência e faixa etária, de miocardite/pericardite (Brighton Collaboration¹⁰) notificados em Portugal como potencialmente associados a uma vacina contra a COVID-19 de mRNA.

| Idade (anos) | Dose | Masculino | | | | | | Feminino | | | | | | Número de vacinas administradas* |
|--------------|------|---------------------|----------|----------|-----------------------------------|----------|----------|---------------------|----------|----------|-----------------------------------|----------|----------|----------------------------------|
| | | N.º casos possíveis | | | N.º casos com dados insuficientes | | | N.º casos possíveis | | | N.º casos com dados insuficientes | | | |
| | | 1.a | 2.a | Dsc | 1.a | 2.a | Dsc | 1.a | 2.a | Dsc | 1.a | 2.a | Dsc | |
| 12 – 17 | | 1C | | | 1C | 2C | | 1C | 1C | 1C | | 1C | | 994 827 |
| 18 – 24 | | | | | | | | | | | | | 1C | 1 066 386 |
| 25 -49 | | 2C | 1C | | 2C | 4C/1S | | 1C | 2S | | 1C | 2C | 1S | 5 420 526 |
| 50 – 64 | | | | | | 1S | | | | | | 1C | | 3 887 195 |
| 65 - 79 | | 1C | | | | | | 1C | | | | | | 3 233 934 |
| ≥ 80 | | | | | | | | | | | | | | 1 352 978 |
| Desc. | | | | | 2C | | | | | | | | | N.A. |
| Total | | 4 | 1 | - | 5 | 8 | - | 3 | 3 | 1 | 1 | 4 | 2 | 15 956 183 |

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 26.08.2021.

C = Comirnaty; S = Spikevax; Dsc = Dose desconhecida

Os 8 casos de mio/pericardite que ocorreram na faixa etária entre os 12-17, são todos associados à vacina Comirnaty. Os casos notificados contêm informação clínica variável (como se pode verificar na tabela) e apresentaram evolução favorável após tratamento hospitalar.

3. Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e vacinas de vetor viral não-replicativo

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença inflamatória imunomediada do sistema nervoso periférico, geralmente desencadeada por doença infecciosa e de frequência rara, mas potencialmente fatal, sendo a causa mais comum de paralisia facial aguda.

Após avaliação de todos os dados disponíveis, o PRAC considerou que é possível a existência de uma relação causal entre as vacinas Vaxzevria e COVID-19 Janssen e a SGB. Não foi identificada uma relação causal entre a SGB e as vacinas Comirnaty e Spikevax.

Tabela 11. Número de casos, por grau de evidência (Brighton Collaboration¹¹) de SGB notificados em Portugal como potencialmente associados a uma vacina contra a COVID-19 de vetor viral.

| Número de casos | Possíveis | Dados insuficientes |
|-----------------|-----------|---------------------|
| Vaxzevria | 3 | 11 |
| Janssen | 4 | 4 |

4. Síndrome inflamatória multissistémica em crianças ou em adultos (MIS-C / MIS-A) e vacinas contra a COVID-19

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou um procedimento de **sinal de segurança** para avaliar o grau de associação entre as vacinas contra a COVID-19 e o desenvolvimento de síndrome inflamatória multissistémica, em crianças ou adultos (MIS-C / MIS-A, respetivamente).

A MIS-C é uma síndrome descrita em doentes com menos de 21 anos de idade que tiveram uma infeção por SARS-CoV-2. Os sinais e sintomas clínicos de MIS-C são febre elevada e persistente, diarreia, vómitos, dor abdominal, cefaleias, cansaço, dor torácica e dificuldade respiratória, parâmetros inflamatórios elevados (por exemplo, níveis elevados de PCR, procalcitonina, ferritina, entre outros), bem como envolvimento multissistémico (cardiovascular, respiratório, nefrológico, neurológico, gastrointestinal, entre outros)¹⁴.

A MIS-A ocorre em indivíduos com idade ≥ 21 anos, com evidências laboratoriais de infeção atual ou anterior (até 12 semanas) de SARS-CoV-2, disfunção orgânica extrapulmonar grave (incluindo trombose), parâmetros inflamatórios elevados e ausência de doença respiratória grave. Os doentes com MIS-A parecem ter maior probabilidade de sofrerem de outras comorbilidades, quando comparados com os doentes de MIS-C¹⁴.

Em Portugal, até 26.09.2021, estava notificado um caso de MIS-C associado à vacina Comirnaty e ocorrido numa adolescente de 16 anos. Não eram conhecidos quaisquer antecedentes pessoais de relevo e foi laboratorialmente confirmada a inexistência de infeção por SARS-CoV-2. A reação adversa implicou internamento hospitalar, mas a doente encontra-se estável e já em recuperação.

A frequência estimada de ocorrência de MIS-C na faixa etária de 0 a 19 anos é de cerca de 2 casos por 100 000 pessoas/ano¹⁵ e a frequência estimada de ocorrência em casos de infeção por SARS-CoV-2 é de 1 caso em 4000 pessoas¹⁶.

Dos dados disponíveis, é possível afirmar que a frequência de ocorrência de MIS-C ou de MIS-A associada a infeção por SARS-CoV-2 é mais elevada do que a potencialmente associada à utilização das vacinas contra a COVID-19. Adicionalmente, a vacinação permite proteger contra outras formas graves da doença.

5. Síncope associada à administração de vacinas contra a COVID-19

O Infarmed tem recebido, de forma agregada ou individual, relatos de manifestações de ansiedade vacinal, como síncope (por reação vasovagal), lipotimia (pré-síncope), hiperventilação e hipersudorese. Tratam-se de reações conhecidas e não graves que podem surgir como **respostas de stress à vacinação (e não às vacinas)**, em particular, como resposta psicogénica a uma injeção com agulha (vulgarmente conhecida como “fobia de agulhas”) e **que podem manifestar-se antes, durante ou após a vacinação.**

É um fenómeno mais frequentemente observável em jovens. Um estudo de 2008 realizado no sistema de notificação espontânea norte-americano de apoio à segurança das vacinas (VAERS) calculou que 62% dos casos de síncope associados à vacinação e notificados entre 2002 e 2007 foram em indivíduos pertencentes ao grupo etário entre os 11 e os 18 anos¹².

A sua ocorrência é agora ainda mais frequente, uma vez que a vacinação contra a COVID-19 ocorre numa escala muito alargada (sem precedentes na história da vacinação), com os jovens a participarem em grupo e em espaços abertos, onde muitos dos utentes se apercebem da ocorrência de situações de stress com outros vacinados, ficando mais sugestionados para estas ocorrências (são fenómenos já observados em Portugal e no mundo inteiro¹³).

O programa nacional de vacinação contra a COVID-19 está preparado para estas situações, nomeadamente na prevenção de lesões causadas por desmaio. Todos os indivíduos com história prévia de síncope (desmaio), lipotimia (pré-desmaio, sem perda de consciência), sensação de perda de equilíbrio ou outros sintomas de ansiedade vacinal, devem sinalizar esse facto junto da equipa de profissionais de saúde do centro de vacinação contra a COVID-19 onde se encontram, para que possam ser devidamente acompanhados.

Todas as informações relativas à qualidade e segurança das vacinas utilizadas no programa de vacinação são acompanhadas de imediato pelas autoridades competentes, como o Infarmed e a EMA, que avaliam e atuam sempre que necessário, assegurando assim que o processo de vacinação possa decorrer com normalidade e tranquilidade.

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
14. Vogel TP *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. Volume 39, Issue 22, 21 May 2021, Pages 3037-3049. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.054>.
15. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383:347-358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>.
16. Holm, M, Hartling, UB, Schmidt, LS, *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Acta Paediatr*. 2021; 110: 2581– 2583. <https://doi.org/10.1111/apa.15985>.

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: 29.09.2021

DATA DA EXTRAÇÃO DOS DADOS: 26.09.2021 (23:59)