

Relatório de Farmacovigilância

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

Dados recebidos até 30/09/2022



01 Introdução

A pandemia originada pelo vírus SARS-CoV-2 (responsável pela doença COVID-19) contabilizava, a 30.09.2022, cerca de 626 milhões de casos de infeção em todo o mundo e de 6,6 milhões de mortes (Fonte: Worldometer).

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.

Diversos estudos comprovam que as vacinas contra a COVID-19 são seguras e efetivas.¹⁻¹¹



*Data de Autorização de Introdução no Mercado

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 (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.

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:



Portal RAM
Notificação de Reações Adversas
a Medicamentos

[\[https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram\]](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)	25 600 892
Número cumulativo de casos de RAM	38 800
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	1,5

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 30.09.2022

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

Data da extração de dados	31.03.2022	31.05.2022	31.07.2022	30.09.2022
Número de vacinas administradas*	23 667 634	24 109 614	24 810 611	25 600 892
Número de casos de RAM	24 144	24 624	25 828	38 800
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	1	1	1	1,5
Número de casos graves de RAM	7 791	7 956	8 107	8 293
Número de casos graves de RAM por 1000 vacinas administradas	0,3	0,3	0,3	0,3

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 30.09.2022

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 **1,5 casos por mil vacinas administradas**.

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*	18 499 496	3 696 491	2 267 487	1 137 418	N.A.
Número de casos de RAM	24 674	3 793	8 089	2 085	159
Número de casos de RAM por 1000 vacinas administradas	1,3	1,0	3,6	1,8	N.A.

*Fonte: DGS. Valor contabilizado a 30.09.2022 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.

Tabela 4. Classificação de gravidade dos casos de RAM

Gravidade	Total	Percentagem
Não	30 507	79 %
Sim	8 293	21 %

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	Número	Percentagem do total de RAM
Clinicamente importante	4 980	12,0%
Incapacidade	1 997	5,2%
Hospitalização	878	2,3%
Risco de vida	302	0,8%
Morte	136	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 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**. 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 homogéneo.

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	75	615 278	0,2
12 aos 17	123	145	1 167 817	0,2
18 aos 24	456	1 424	1 658 453	1,1
25 aos 49	3 850	16 542	8 166 637	2,5
50 aos 64	1 829	6 996	6 037 971	1,5
65 aos 79	1 100	2 600	5 140 273	0,7
≥ 80	497	572	2 814 403	0,4
Desconhecido	373	2 120	N.A.	N.A.

* Fonte: DGS. Valor contabilizado a 30.09.2022

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, vómitos, 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 123 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	2 477	7 732
Feminino	5 438	21 700
Desconhecido	378	1 075

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
Dor no local de injeção	14 287
Cefaleia (dor de cabeça)	9 372
Mialgia (dor muscular)	8 948
Pirexia (febre)	7 537
Fadiga	6 091
Arrepios	4 782
Inchaço no local de vacinação	4 542
Eritema no local de vacinação	4 390
Artralgia (dor articular)	4 179
Prurido no local de vacinação	3 484
Dor	3 181
Náuseas	3 075
Mal-estar geral	2 488
Sonolência	2 006
Dor na extremidade	1 874

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 15 a 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.

Processamento de *Backlog*ⁱⁱ

No início da campanha de vacinação, atendendo a que se esperava um elevado volume de notificações de suspeitas de reações adversas às vacinas contra a COVID-19, a EMA preparou todas as Agências Nacionais do Medicamento da Europa para a possibilidade de uma incapacidade de processamento das notificações em tempo útil. Estabeleceu-se um protocolo de assistência da EMA às diferentes Agências no sentido de esta processar algumas notificações de casos não graves e já conhecidos. Este protocolo previa uma atuação faseada da EMA, tendo chegado a vez de Portugal durante os meses de julho e agosto. Deste tratamento, resultou para o SNF o registo de cerca de 10 000 notificações de RAM que se encontravam a aguardar inserção, relativas à recolha de suspeita de casos de RAM às vacinas COVID-19, o que levou a um aumento da incidência de 1 caso em mil inoculações para 1,5 casos em mil inoculações.

Importa referir que todas estas notificações, que se encontravam a aguardar a inserção no Portal RAM pela EMA, foram alvo de processamento e triagem por parte do Infarmed e das Unidades Regionais de Farmacovigilância, no sentido de garantir que todas se tratavam de eventos indesejáveis não graves e já conhecidos para as diferentes vacinas, como se pode verificar pela diminuição da percentagem de casos graves, que passou de 31,4% para 21% e do aumento da percentagem de casos não graves que passou de 68,6% para 79%.

A tabela 9 apresenta a tipologia destes casos que se encontravam em *backlog*, através da identificação das 15 RAM notificadas com maior frequência. Realça-se que um **caso** de RAM pode ter associado mais de uma RAM (a situação mais frequente).

ⁱⁱ Notificações de suspeitas de reações adversas que se encontravam a aguardar a sua inserção no Portal RAM

Tabela 9. Lista das 15 RAM mais notificadas

RAM (termo MedDRA PT)	Total
Dor no local de vacinação	10 002
Inchaço no local de vacinação	3 940
Cefaleia (dor de cabeça)	3 938
Mialgia (dor muscular)	3 923
Eritema no local de vacinação	3 580
Fadiga	3 185
Prurido no local de vacinação	3 081
Artralgia	2 387
Calafrios	2 268
Pirexia (febre)	1 954
Dor	1 487
Sonolência	1 186
Náuseas	975
Mal-estar geral	915
Calor no local de vacinação	470

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 subseqüente 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.

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 al2). 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>

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: 12.10.2022

DATA DA EXTRAÇÃO DOS DADOS: 30.09.2022 (23:59)