



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Gestão de Risco nas Vacinas Anti-COVID-19

Yana Voroshylova

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha e da Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2022



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Gestão de Risco nas Vacinas Anti-COVID-19

Yana Voroshylova

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha e da Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2022

Gestão de Risco nas Vacinas Anti-COVID-19

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluídas.

Universidade do Algarve, 31 de outubro de 2022

(Yana Voroshylova)

Copyright Yana Voroshylova

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

À minha família, obrigada por serem o meu maior suporte, por estarem sempre ao meu lado, acreditarem em mim, sem vocês nada disto seria possível. Querida mãezinha, a ti é a quem devo o maior obrigada, sempre foste um enorme exemplo, lutadora e cheia de determinação, estiveste sempre comigo, por vezes acreditavas mais em mim do que eu mesma. Nos momentos de maior desespero eram os teus abraços e a frase ‘tu consegues’ que faziam lutar até ao fim. Sofrias comigo quando as coisas corriam menos bem e festejavas comigo todas as vitórias, até as mais pequenas e insignificantes. Graças a ti os meus sonhos tornam-se realidade e cada vez voou mais alto.

Um especial agradecimento à minha melhor amiga, querida Mary, juntas desde o secundário e ainda com muitos anos pela frente. Amiga como tu não existe em mais lado nenhum, sempre disponível para ajudar, uma excelente colega de casa e uma maravilhosa co-mãe das nossas gatinhas, sempre pronta para qualquer loucura ou aventura. Obrigada por estares sempre ao meu lado, por apoiares, motivares e tornares todos os meus dias mais divertidos. Vou ter saudades de provar as tuas obras de arte de culinária, das histórias que tinhas para contar quando só me apetecia dormir, dos imprevistos quando planeávamos algo ou dos nossos azares.

Ao Hugo, por me ouvires sempre a reclamar de tudo o que acontece ao longo do dia, por me apoiares e incentivares a chegar sempre um pouco mais longe, por não me deixares desesperar nos momentos de maior tensão e por seres o meu porto de abrigo.

Às minhas queridas colegas e amigas, Catarina e Yaryna, por todos os trabalhos feitos em conjunto, por todos os almoços partilhados, pelas gargalhadas, histórias e conselhos, vou sentir a vossa falta.

A todos os meus colegas de curso, de turma, em especial ao Dinis e ao meu querido padrinho Vasco, obrigada por acompanharem neste longo percurso, que passou num instante, por toda a ajuda, pela ligação que criei convosco e por todos os momentos partilhados.

Aos meus queridos afilhados, Matilde, Ana Rita, Saulo e Marta, sem vocês não tinha tido tanta piada, obrigada por me fazerem sentir especial, por todo o carinho e apoio. Tenho a certeza que terão um grande futuro.

A toda a equipa da Farmácia Avenida, à Dr^a Teresa e Dr^a Alda, José Miguel, Ana, Catalina e Gustavo. Com vocês cresci muito e aprendi muito! Obrigada pela confiança que sempre depositaram em mim, pela paciência e por me fazerem sentir parte de uma família! Tenho por todos vocês um enorme carinho. Todos os dias de trabalho, convosco, passavam muito rápido, cheios de alegria, boa disposição e animação.

Às Professoras Doutoradas Ana Margarida Advinha e Ana Isabel Serralheiro, por terem aceite serem as minhas orientadores, por tudo o que me ensinaram, pela disponibilidade, todo o rigor científico, apoio, motivação e grande força motora para finalizar esta etapa.

Por último, a todos os professores, por terem transmitido o vosso conhecimento, pela proximidade que tiveram, pelos momentos de desespero (que me fizeram crescer e perceber que sou capaz até quando tudo parece impossível) e, pelo contributo na minha formação pessoal e profissional. E, claro, à Universidade e cidade de Faro, por me terem mostrado a união que existe, os valores e a tradição académica.

Quero dedicar este trabalho à minha mãe. Querida mãe, a ti devo tudo o que tenho e virei a ter. Por todo o esforço que fazes para eu ser uma excelente pessoa, filha, amiga e em breve uma grande farmacêutica, obrigada!

Resumo

A 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declarou como pandemia a doença causada pelo coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave. A doença rapidamente se alastrou pelo mundo com graves impactos na saúde pública, sociedade e economia, surgindo assim a necessidade de desenvolver uma vacina segura e eficaz.

Em circunstâncias normais, para o desenvolvimento de uma vacina são necessários entre 10 e 15 anos, sendo que a respectiva aprovação apenas é alcançada após conclusão dos estudos conducentes à fase III dos ensaios clínicos. No entanto, considerando a situação emergente da Doença do Coronavírus 19 (COVID-19), o processo foi acelerado, assistindo-se ao desenrolar em paralelo de diversas etapas de modo a garantir o eficiente desenvolvimento de vacinas, respeitando igualmente os princípios de qualidade, segurança e eficácia. Assim, todo o processo de desenvolvimento das primeiras vacinas anti-COVID-19 demorou entre 12 e 18 meses, conferindo aos respectivos titulares uma autorização condicional de introdução no mercado com alta vigilância relativamente à sua eficácia e perfil de segurança pós-autorização.

As vacinas podem ser desenvolvidas tendo por base diversas técnicas, sendo sempre necessário adequar ao microrganismo em questão e ter em conta os diversos fatores intrínsecos associados à manipulação, armazenamento e transporte. As vacinas Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, JCOVDEN®, Nuvaxovid® e Valneva® que foram aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento para uso excecional na União Europeia são à base de ácidos ribonucleicos mensageiros, vetores virais, subunidades proteicas e vírus inativado.

Todas as vacinas autorizadas na União Europeia são submetidas a um processo de vigilância de acordo com planos de gestão de risco especificamente delineados para o efeito. Estes têm como principal objetivo identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos que possam estar associados à utilização. Deste modo, juntamente com as entidades competentes é garantida a segurança e a efetividade das vacinas.

Palavras-chave: Eficácia, farmacovigilância, plano de gestão de risco, segurança, vacinas anti-COVID-19.

Abstract

On March 11th of 2020 the World Health Organization declared the disease caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 a pandemic. The disease has rapidly spread around the world with severe impacts on public health, society and economy, resulting in the need to develop a safe and effective vaccine.

In normal circumstances, it takes 10 to 15 years to develop a vaccine, and approval is only achieved after completion of studies, leading to phase III clinical trials. However, considering the emerging situation of Coronavirus 19 Disease (COVID-19), the process was accelerated, with several steps being carried out in parallel to ensure efficient vaccine development while respecting the principles of quality, safety and efficacy. Therefore, the entire development process of the first anti-COVID-19 vaccines took between 12 and 18 months, giving their owners a conditional marketing authorization with high vigilance regarding their effectiveness and post-authorization safety profile.

Vaccines can be developed using various techniques, and always need to be tailored to the microorganism in question and take into account the various intrinsic factors associated with handling, storage and transport. The Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, JCOVDEN®, Nuvaxovid® and Valneva® vaccines that have been approved by the European Medicines Agency for exceptional use in the European Union are based on messenger ribonucleic acids, viral vectors, protein subunits and inactivated virus.

All vaccines authorized in the European Union are subject to a surveillance process according to specifically designed risk management plans for the effect. The main objective of these plans is to identify, characterize, prevent or minimize the risks that may be associated with their use. In this way, together with the competent authorities, the safety and effectiveness of the vaccines is guaranteed.

Keywords: anti-COVID-19 vaccines, efficiency, pharmacovigilance, risk management plan, safety.

Índice

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	viii
Abstract	x
Índice de Figuras	xiii
Índice de Tabelas.....	xiv
Lista de Abreviaturas	xv
Introdução.....	1
A. Enquadramento Teórico	3
1. Farmacovigilância	3
1.1 Plano de Gestão do Risco	5
1.1.1 Organização Mundial da Saúde (OMS)	5
1.1.1.1 VigiBase	7
1.1.2 Agência Europeia do Medicamento	8
1.1.2.1 EudraVigilance	8
1.1.3 Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed, I.P.).....	9
B. Aspetos Gerais das Vacinas	12
2. Vacinas	12
3. Resposta Imunitária.....	13
4. Tipos de Vacinas	15
5. Gestão de Risco.....	18
C. Vacinas da Anti-COVID-19: Novos Mecanismos Farmacológicos	19
6. Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19).....	19
6.1 Conceitos Teóricos da doença causada pelo coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2).....	19
6.2 Definição da doença causada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave 19	

6.3	Sintomatologia.....	21
6.4	Diagnóstico.....	22
6.5	Sintomas COVID-19 de longa duração	23
6.6	Tratamento Farmacológico.....	25
7.	Vacinas Autorizadas na União Europeia.....	29
7.1	Comirnaty®	30
7.2	JCOVDEN®	30
7.3	Spikevax®	31
7.4	Vaxzevria®.....	31
7.5	Nuvaxovid®	32
7.6	Valneva®.....	32
8.	Critérios de Farmacovigilância	33
8.1	Comirnaty®	33
8.2	JCOVDEN®	35
8.3	Spikevax®	38
8.4	Vaxzevria®.....	39
8.5	Nuvaxovid®	41
8.6	Valneva®.....	42
9.	Considerações Gerais: Eficácia e Efetividade.....	44
D.	Comparação das Vacinas Desenvolvidas Anteriormente e o Desenvolvimento das Vacinas Anti-COVID-19	49
10.	Desenvolvimento de Vacinas	49
11.	Farmacovigilância Antes e Depois das Vacinas Anti-COVID-19	52
	Considerações Finais.....	55
	Referências Bibliográficas	57
	Anexo 1	xiv

Índice de Figuras

Figura 1-1: Processo de transmissão e análise de uma notificação da reação adversa entre as diversas bases de dados e entidades competentes a nível nacional, europeu e mundial.	11
Figura 3-1: Apresentação dos diversos tipos de imunização. Adaptado de (32,33)	13
Figura 6-1: Representação do vírus da COVID-19. Adaptado de (51).	20
Figura 6-2: Entrada do vírus na célula hospedeira e replicação. Adaptado de (47).	21
Figura 10-1: Resumo dos processos de desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização das vacinas contra a COVID-19. Adaptado de (85).	50

Índice de Tabelas

Tabela 4-1: Tipos de vacinas que podem ser desenvolvidas, as respectivas características e exemplos.....	16
Tabela 4-1: Tipos de vacinas que podem ser desenvolvidas, as respectivas características e exemplos. (Continuação).....	17
Tabela 6-1: Terapêuticas promissoras contra a COVID-19 em desenvolvimento clínico. Adaptado de (42).....	26
Tabela 6-2: Terapêutica farmacológica autorizada na União Europeia. Adaptado de (65,66).	28
Tabela 6-3: Vacinas aprovadas pela EMA para uso excepcional devido à situação pandémica causada pela COVID-19. Adaptado de (70).....	29
Tabela 8-1: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Comirnaty®. Adaptado de (47).....	34
Tabela 8-2: Apresentação de palavras-chave que surgiram durante o desenvolvimento da vacina e o período de pandemia e a sua relevância no uso humano. Adaptado de (70).....	36
Tabela 8-3: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina JCOVDEN®. Adaptado de (71).....	36
Tabela 8-4: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Spikevax®. Adaptado de (65).....	38
Tabela 8-5: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Vaxzevria®. Adaptado de (71).....	40
Tabela 8-6 :Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Nuvaxovid®. Adaptado de (72).....	41
Tabela 8-7: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Valneva®. Adaptado de (73).....	42
Tabela 9-1: Apresentação dos valores de eficácia das vacinas aprovadas para uso na UE.	46
Tabela 9-2: Apresentação dos valores de determinação da efetividade das vacinas na prevenção da doença, desenvolvimento de sintomas, hospitalizações, internamento nos cuidados intensivos e morte, tanto após a primeira dose, como da dose de reforço. Adaptado de (81) .	47
Tabela 9-3: Fatores que influenciam a efetividade da vacinação. Adaptado de (78).....	48
Tabela 10-1: Exemplos de diversos tipos de vacinas que permitem obter uma rápida resposta para uma doença emergente, exemplos de vacinas obtidas com base nessa técnica. Adaptado de (14).....	51

Lista de Abreviaturas

- ACE2- Enzima Conversora da Angiotensina II
- ADN- Ácido desoxirribonucleico
- AIM- Autorização de Introdução no Mercado
- ARN- Ácido ribonucleico
- ARNm- Ácido ribonucleico mensageiro
- CD4- Agrupamento de diferenciação 4
- CD8- Agrupamento de diferenciação 8
- CEPI- Coalition for Epidemic Preparedness Innovations
- COVID-19- Doença do Coronavírus 19
- CpG 1018- Citosina fosfo-guanina
- DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
- EEE- Espaço Económico Europeu
- EMA- Agência Europeia do Medicamento (inglês *European Medicines Agency*)
- EUA- Estados Unidos da América
- FDA- *Food and Drug Administration*
- GAVCS- *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*
- HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana
- HPV- Papiloma Vírus Humano
- IL-2 - Interleucina 2
- IL-4 - Interleucina 4
- IL-5 - Interleucina 5
- INF- α - Interferão α
- Infarmed, I.P.- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- IVI- Instituto Internacional de Vacina
- MERS- Síndrome Respiratória do Médio Oriente
- MHC-1 -Complexo Principal de Histocompatibilidade 1
- MHC-2 - Complexo Principal de Histocompatibilidade 2
- OMS- Organização Mundial de Saúde
- ONU- Organização das Nações Unidas

PDVAC- *Product Development for Vaccine Advisory Committee*

PGR- Plano de Gestão de Risco

PRAC- *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RAM- Reação Adversa ao Medicamento

RCM- Resumo das Características do Medicamento

RT-PCR- Reação de Transcrição Reversa da Cadeia de Polimerase

SARS- Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV-2- Coronavírus e da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SDRA- Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SNS- Serviço Nacional de Saúde

TAAN- Teste Molecular de Amplificação de Ácidos Nucleicos

TCR- Recetor de células T

TNF- α - fator de necrose tumoral α

TRAg- Teste Rápido de Antígeno

UE- União Europeia

UMC- *Uppsala Monitoring Center*

VAED- Doença intensificada associada à vacina

VAERD- Doença respiratória agravada associada à vacina

VAERS- Sistema de Reporte de eventos adversos de vacinas (inglês *Vaccine Adverse Event Reporting System*)

Introdução

Devido ao estado pandémico, declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), devido à Doença do Coronavírus 19 (COVID-19), foi necessário desenvolver rapidamente uma vacina segura e eficaz contra o agente infeccioso (1). Como habitualmente o processo de desenvolvimento é muito demorado, surgiu a necessidade de realizar diversas etapas em paralelo. Após autorização condicional de introdução no mercado é avaliado de forma contínua o perfil de segurança e a eficácia das vacinas (2–4).

Durante o desenvolvimento de fármacos e os diversos momentos de monitorização existem inúmeras entidades competentes, com os seus respetivos comités que são responsáveis pela avaliação e emissão de relatórios relativamente ao fármaco em questão. Após Autorização de Introdução no Mercado, as notificações de reações adversas são enviadas para a base de dados nacional (em Portugal, Sistema Nacional de Farmacovigilância, pelo qual é responsável o Infarmed), posteriormente, para a base de dados europeia (EudraVigilance, sendo a entidade responsável a Agência Europeia do Medicamento, em inglês *European Medicines Agency* [EMA]) e, por último, para a base de dados mundial (conhecida por VigiBase) sendo que esta pertence à OMS. Todos os dados analisados nas diversas bases de dados são posteriormente comparados e emitidos relatórios.

Como ainda não existem terapêuticas validadas para o tratamento da COVID-19, a principal estratégia desenvolvida para o controlo da doença infecciosa passa através da vacinação. As vacinas podem ser desenvolvidas através do vírus inativado ou atenuado, à base de ácidos ribonucleicos ou ácido desoxirribonucleico, através de vetores virais, à base de subunidades proteicas ou com partículas semelhantes ao vírus. Sendo que as vacinas aprovadas pela EMA para uso excecional são à base de ácidos nucleicos, vetores virais, subunidades proteicas e vírus inativado. No total encontram-se disponíveis seis vacinas, Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, JCOVDEN®, Nuvaxovid® e Valneva®.

Todas as vacinas no processo de submissão apresentam um Plano de Gestão de Risco (PGR) onde é descrita toda a informação relativamente à vacina, nomeadamente as características relativas a cada um dos riscos (identificados, potenciais e omissos) e o plano de farmacovigilância (onde se encontram descritos e programados os ensaios) (5).

A presente dissertação tem como principal objetivo realizar uma revisão bibliográfica, mais especificamente uma *scope review*, relativamente aos PGR das vacinas anti-COVID-19 aprovadas na União Europeia (UE) e comparar os procedimentos anteriormente adotados para outras vacinas.

O método usado para a pesquisa de informação e elaboração do presente trabalho consistiu na recolha de resultados das pesquisas provenientes de literatura e pesquisas eletrónicas realizadas na *PubMed*, páginas de agências reguladoras e empresas farmacêuticas, até 20 de agosto de 2022, usando palavras-chave (que foram selecionadas previamente com base no tema a desenvolver e que, posteriormente, deram origem a cada título e subtítulo) de modo a desenvolver cada capítulo.

Na presente dissertação, inicialmente, é feito o enquadramento teórico de modo a compreender todas as entidades envolvidas no processo de desenvolvimento, aprovação e controlo de um medicamento. Posteriormente, são abordados os aspetos gerais das vacinas, de modo a compreender os diversos tipos de vacinas que existem e como se processa a resposta imunitária. Seguidamente, é apresentada a COVID-19 e as vacinas anti-COVID-19, com os respetivos critérios de farmacovigilância, nomeadamente segurança, eficácia e efetividade. Por último, procede-se à comparação relativamente ao desenvolvimento de vacinas e farmacovigilância das vacinas anti-COVID-19 e das vacinas anteriores aprovadas.

A. Enquadramento Teórico

No enquadramento teórico serão apresentadas as entidades competentes no que concerne ao desenvolvimento, monitorização e avaliação de medicamentos. Serão abordados os diversos comités e bases de dados que estão associadas às diversas entidades.

1. Farmacovigilância

No final do século XIX ocorreu um grande desenvolvimento tanto na área científica, como na económica, devido à industrialização, levando a um elevado volume de produção de produtos. Após esta época surgiu a primeira legislação (*Pure Food and Drug Act*, 1906) no Estado do Illinois que proibia falsos anúncios e obrigava a revelação de todas as substâncias usadas ao longo da produção dos produtos, aquelas substâncias que não provassem o seu grau de pureza deveriam ser retiradas do mercado. Assim, esta foi a primeira legislação mundial que estabelecia regras acerca do “*controlo de qualidade*”, não só dos produtos alimentares, mas também dos medicamentos. Nos Estados Unidos da América (EUA) a regulamentação e o controlo relativamente aos produtos alimentares e medicamentos era realizada pela mesma agência, inicialmente designada por *American Food, Drug and Insecticide Administration* e, atualmente denominada por *Food and Drug Administration* (FDA) (6).

O primeiro conceito de medicamentos que devem ser “*vendidos sob receita médica*” e os que “*não necessitam de receita médica*” surge em 1951, na Emenda *Durham-Hymphrey*. Um ano mais tarde, o *American Medical Association Council on Pharmacy and Chemistry* cria o *Committee on Blood Dyscrasias*, registando assim oficialmente os efeitos adversos a medicamentos para a deteção das discrasias sanguíneas devidas a medicamentos. Posteriormente, este mesmo grupo ficará responsável por monitorizar todos os efeitos adversos que sejam reportados. Nesse mesmo ano, 1952, será publicado o tratado sobre as reações adversas: “*Meyler, L. Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier; 1952*”, o qual tem sido reeditado até aos dias de hoje (6).

A “*eficácia*” de medicamentos e produtos terapêuticos só irá surgir nos EUA após o ano de 1962, com a Emenda *Kefauver-Harris*, após os incidentes trágicos com a talidomida (6).

Em 1966, na 19.^a Assembleia Mundial de Saúde, é apresentado um projeto-piloto para a criação de um sistema internacional de farmacovigilância, o qual seria responsável por disseminar a informação sobre as reações adversas. A este programa aderiram dez países que estariam ligados à OMS, tais como: Austrália, Canadá, Checoslováquia, EUA, Irlanda, Nova Zelândia, Países Baixos, Reino Unido, República Federal da Alemanha e Suécia. Assim, foi dado início a este projeto em 1968, denominado por *WHO Collaborating Programme on International Drug Monitoring*, no entanto, a designação atual é *Uppsala Monitoring Centre* (UMC). Sendo assim recolhidas, armazenadas e processadas todas as notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos (RAM), a nível internacional. Nesta sequência, verificou-se a necessidade de criar sistemas e centros nacionais e regionais de farmacovigilância (6).

Segundo a OMS, a farmacovigilância é definida como a ciência e conjunto de atividades relacionados com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis (ou reações adversas) ou qualquer outro problema de segurança relacionado com medicamentos, visando melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública (7).

Todos os medicamentos deverão apresentar um PGR, o qual tem como principal objetivo garantir o equilíbrio entre os benefícios e os riscos associados à toma do medicamento. Esta relação benefício-risco deve permanecer positiva ao longo do tempo (8).

Assim sendo, os sistemas de farmacovigilância têm como objetivo monitorizar a relação benefício-risco dos medicamentos, bem como melhorar a segurança dos utentes e a sua qualidade de vida. As atividades de farmacovigilância incluem: recolher e gerir dados relativamente à segurança dos medicamentos; analisar relatórios de casos individuais para detetar novos sinais de segurança; gerir os riscos para poder implementar medidas de minimização dos mesmos; e comunicar e informar as partes interessadas, incluindo os utentes. Esta vigilância é mais acentuada após autorização de introdução no mercado (AIM), com o principal objetivo de proteger a saúde pública e individual, bem como acrescentar informação ao resumo das características do medicamento (RCM), a qual só foi possível recolher após reporte de suspeitas de reação adversa e conseqüente avaliação (8).

1.1 Plano de Gestão do Risco

Aquando da introdução de um novo medicamento com riscos potenciais, o seu responsável, deverá apresentar uma descrição do sistema de gestão do risco, que consiste num plano de gestão de risco, sendo este composto por duas partes. Na primeira parte deverão ser descritas as especificações do perfil de segurança (onde são apresentados os três tipos de risco: riscos identificados, riscos potenciais e informação em falta [como por exemplo, falta de estudo na população com compromisso renal grave] e o plano de farmacovigilância (este divide-se em dois momentos, a farmacovigilância de rotina (consiste na notificação espontânea de suspeitas de reações adversas) e nas atividade adicionais de farmacovigilância (como por exemplo, a necessidade de estudos de segurança pós-AIM). Na segunda parte, o titular da AIM deverá apresentar um plano de minimização do risco, neste incluem-se atividades de minimização de risco de rotina (apresentação da informação descrita no RCM, no folheto informativo e na própria embalagem (acondicionamento primário e secundário), essencialmente com o objetivo de reduzir a probabilidade de ocorrência de uma reação adversa ou o seu grau de gravidade e as atividades adicionais de minimização de risco (informação que pode ser fornecida através de informação e educação de profissionais de saúde ou público em geral; ou atividades que controlem o acesso ao medicamentos [como por exemplo, obrigatoriedade de prescrição médica]) (4).

1.1.1 Organização Mundial da Saúde (OMS)

A OMS, entidade associada à Organização das Nações Unidas (ONU), foi fundada em 7 de abril de 1948, tendo como principal objetivo a promoção da saúde pública e individual. Esta agência tem a sua própria constituição e legitimidade internacional, contando com o auxílio dos vários governos, com vista a melhorar os serviços de saúde dos países. Não se encontra apenas focada em evitar a propagação e surtos de doenças, mas também em garantir o bem-estar físico, mental e social de todos os povos (9,10).

A OMS é composta por 194 Estados-Membros, os quais se encontram anualmente na Assembleia Geral da Saúde Mundial (10).

Esta entidade, fundou o Instituto Internacional de Vacinação, do inglês *International Vaccine Institute* (IVI), sendo esta uma organização sem fins lucrativos que se dedica à temática das vacinas e da vacinação da população mundial para garantir a saúde coletiva (11).

A IVI tem como principal objetivo descobrir, desenvolver e entregar vacinas seguras, eficazes e a preços acessíveis a nível global. O foco desta organização recai essencialmente nas vacinas contra doenças infecciosas que estejam a afetar o mundo, tendo colaborado em todas as etapas de desenvolvimento das vacinas anti-COVID-19, de modo a tornar o processo o mais eficiente possível (11).

O *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS), é um dos comités criado pela OMS, tendo sido fundado em 1999, tem como objetivo responder rapidamente, com eficácia e rigor científico a questões relacionadas com a segurança de vacinas, tanto de interesse global ou regional, com potencial para afetar os programas nacionais de imunização de curto ou longo prazo. O GACVS responde não só a questões relacionadas com vacinas que já se encontram comercializadas há muito tempo, como também a novas vacinas e vacinas ainda em desenvolvimento (12).

Outro comité com relevância no desenvolvimento de vacinas, o *Product Development for Vaccine Advisory Committee* (PDVAC), foi implementado pela OMS em 2014 e tem como missão providenciar aconselhamento externo relativamente a agentes infecciosos, abordagens associadas ao desenvolvimento de vacinas e anticorpos monoclonais, normalmente, que se encontrem no início dos ensaios clínicos, e a tecnologias relacionadas com o fabrico e a entrega. Deste modo, o PDVAC tem como principal objetivo acelerar o desenvolvimento de tecnologias de vacinas que são urgentemente necessárias, bem como garantir que sejam adequadamente distribuídas (13).

A *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), também fundada pela OMS, é uma organização sem fins lucrativos que se dedica à procura de estratégias de desenvolvimento de vacinas, em antecipação a epidemias, de modo, caso necessário, a providenciar um processo tão rápido e fiável quanto possível (14).

Inicialmente, o foco foi o desenvolvimento de uma lista de doenças infecciosas prioritárias da OMS, tais como (14):

- Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS);
- Febre de Lassa;
- Nipah;
- Febre do Vale de Rift ;
- Chikungunya.

Posteriormente, o objetivo passou a ser o desenvolvimento de vacinas candidatas até à fase II e preparar *stocks* de vacinas contra um eventual quadro epidémico. O CEPI também se preparou contra uma eventual doença indeterminada até ao momento (isto é, neste momento não é conhecido o agente infeccioso e a doença que este possa causar, como por exemplo, desconhecia-se a existência do Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave [SARS-CoV-2] que causa a COVID-19), no entanto, há investimento em plataformas inovadoras de resposta rápida, de modo a avançar desde a sequência do genoma até à fase dos ensaios clínicos em semanas (14).

A UMC é uma organização que trabalha sem fins lucrativos e que tem como principal objetivo desenvolver ações de farmacovigilância, elaborar e desenvolver novos métodos de investigação, análise dos benefícios e riscos dos medicamentos e oferta de produtos e serviços utilizados pelas autoridades de saúde e pela indústria farmacêutica em todo o mundo (15,16).

Assim, esta organização permite que todos os países sejam alertados sobre padrões de utilização e perfis de segurança de medicamentos. Os membros desta organização trabalham nacionalmente e colaboram internacionalmente para monitorizar e identificar as reações adversas e alertas de segurança de medicamentos, tentando assim, minimizar os riscos para os doentes e estabelecer conexões entre os sistemas de farmacovigilância a nível global (15,16).

1.1.1.1 VigiBase

A VigiBase constitui a maior base de dados de farmacovigilância a nível internacional, encontrando-se aí registados todos os reportes de RAM recebidos pelos sistemas de farmacovigilância a nível mundial. Foi criada, em 1968, pela OMS e a submissão é feita por todos os estados-membros estabelecidos. Assim, esta base de dados permite ao UMC avaliar o perfil de segurança dos medicamentos, de modo a garantir que os sinais sejam identificados o mais rapidamente possível (17,18).

Esta base de dados foi largamente utilizada no ano de 2021, para detetar sinais significativos de RAM, nomeadamente a vacinas anti-COVID-19, pois algumas reações adversas raras foram apenas identificadas após comercialização (18).

1.1.2 Agência Europeia do Medicamento

A EMA é responsável pela avaliação científica, supervisão e monitorização da segurança dos medicamentos a nível europeu. Embora esteja sediada em Amsterdão, não se encontra centralizada numa única localização, pois funciona em rede, envolvendo milhares de especialistas de toda a UE (19).

No ano de 2020, a EMA, face à pandemia causada pelo SARS-COV-2 necessitou de otimizar a sua estrutura operacional, nomeadamente os instrumentos regulamentares, para garantir um funcionamento de forma eficiente e de modo a proporcionar resultados de alta qualidade, efetividade e segurança dos medicamentos. Esta mudança também ocorreu devido aos grandes avanços da ciência e da tecnologia que, cada vez mais, ocorrem a um nível muito acelerado e, sendo que esta agência é responsável pela regulamentação, também necessita de se reorganizar e ajustar à nova realidade (19–21).

Usualmente, a EMA realiza uma abordagem colaborativa com a OMS e as respetivas autoridades nacionais dos países que pretendem recorrer ao medicamento, de modo, a garantir que as necessidades de saúde pública são analisadas com a devida prioridade. Assim, podemos concluir que não existe uma única organização responsável pela regulamentação, análise e AIM mas sim, existe uma rede de organizações que estão ligadas entre si e têm essa finalidade (22).

O Comité de Farmacovigilância de Avaliação de Risco, do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), é um comité da EMA responsável pela avaliação e monitorização da segurança de medicamentos destinados à população. Assim sendo, assegura a correta análise de todos os aspetos da gestão de risco de medicamentos de uso humano, na qual incluímos: a deteção, a avaliação, a minimização e a comunicação dos riscos associados a determinado medicamento; o *design* e a evolução dos estudos realizados pós-AIM; e a farmacovigilância propriamente dita (23).

1.1.2.1 EudraVigilance

A EudraVigilance, gerida pela EMA, constitui um sistema de gestão e análise de informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos com AIM ou em ensaios clínicos. Esta base de dados analisa informações provenientes do Espaço Económico Europeu (EEE). Apoiar a segurança e eficácia do uso do medicamento através da facilidade de troca eletrónica de relatórios de informação sobre casos individuais entre a EMA, as autoridades

nacionais competentes, os titulares de AIM e os patrocinadores dos ensaios clínicos no EEE; a deteção precoce e avaliação dos sinais de segurança; e a melhoria de informação sobre os medicamentos autorizados no EEE (24).

1.1.3 Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed, I.P.)

O Infarmed é a autoridade nacional do medicamento em Portugal, tendo como uma das suas principais finalidades alertar os profissionais de saúde e cidadãos para os problemas de qualidade ou segurança detetados quer em medicamentos, quer em produtos de saúde (25).

É também da tutela do Infarmed, a autorização da introdução de medicamentos e produtos de saúde no mercado português; a monitorização da comercialização, a acessibilidade e a utilização; bem como a supervisão da implementação das boas práticas em todas as fases do ciclo de vida do medicamento.

Compete também a esta instituição a avaliação farmacoterapêutica e económica das tecnologias da saúde em termos de custo e efetividade, para comparticipação e financiamento no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Esta também é responsável pelo licenciamento e inspeção de entidades tais como: fabricantes, distribuidores e farmácias. O Infarmed funciona em rede com outras instituições internacionais e europeias, como a OMS e a EMA (26).

Em Portugal, o sistema de farmacovigilância encontra-se na alçada do Infarmed, que coordena o Sistema Nacional de Farmacovigilância e as suas Unidades Regionais de Farmacovigilância (27).

Atualmente existem dez Unidades Regionais de Farmacovigilância em Portugal, as quais cobrem a totalidade continental e regiões autónomas (28):

- Unidade de Farmacovigilância de Guimarães;
- Unidade de Farmacovigilância de Braga;
- Unidade de Farmacovigilância do Porto;
- Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior;
- Unidade de Farmacovigilância de Coimbra;
- Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e de Setúbal e de Santarém;
- Unidade de Farmacovigilância do Centro e Norte Alentejano;
- Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo;

- Unidade de Farmacovigilância dos Açores;
- Unidade de Farmacovigilância da Madeira.

O principal objetivo destas unidades consiste na recolha, identificação, avaliação e divulgação de informação relativamente a RAM, avaliando também o perfil de segurança dos medicamentos comercializados e desencadeando ações para minimizar os riscos associados à utilização dos medicamentos. Através dos métodos estabelecidos para a obtenção de dados procedem à análise da existência da causalidade entre a reação adversa e o medicamento suspeito (29).

Após notificação suspeita de RAM esta é analisada inicialmente pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância, sendo posteriormente, essa informação enviada para a base de dados da EMA (EudraVigilance) e, por último para a OMS e UMC (VigiBase). É necessário compreender que o processo é contínuo e está em constante atualização, sempre que haja nova informação.

A Figura 1-1, demonstra de forma sucinta como se efetua a análise de um reporte de uma suspeita de RAM, bem como a forma como a informação é transmitida entre as diversas bases de dados e entidades competentes a nível nacional, europeu e mundial.

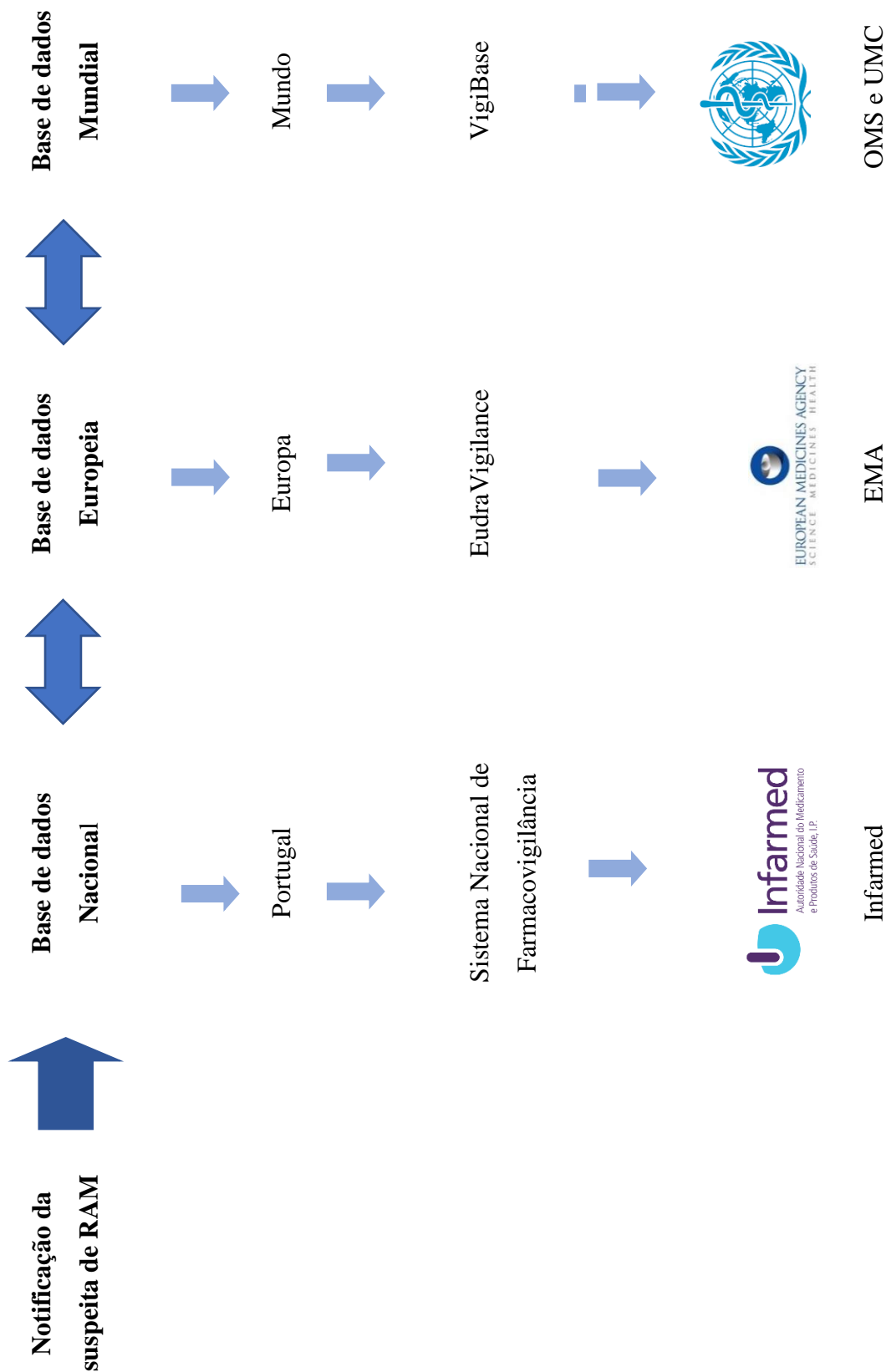


Figura 1-1: Processo de transmissão e análise de uma notificação da reação adversa entre as diversas bases de dados e entidades competentes a nível nacional, europeu e mundial.

B. Aspetos Gerais das Vacinas

Nesta secção serão abordadas as vacinas em termos imunológicos, como podem ser desenvolvidas e respetiva gestão de risco.

2. Vacinas

O principal objetivo da vacinação é conferir ao nosso organismo, defesas imunitárias capazes de combater um agente infeccioso ao qual podemos estar expostos. Assim, na maioria dos casos, a vacinação impede-nos de adoecer, porém, mesmo vacinados podemos ficar doentes, mas os sintomas serão mais ligeiros e a recuperação mais rápida. A vacinação não só é uma forma de proteção do próprio indivíduo vacinado, como também contribui para a proteção de quem não se encontra vacinado (por exemplo, grupos para os quais a vacinação seja contraindicada). Isto é possível devido à menor suscetibilidade de transmissão da doença infecciosa por um indivíduo vacinado (30).

No entanto, a vacinação não é 100% eficaz. Como qualquer vacina, existe uma pequena percentagem de indivíduos que apresentam uma resposta deficiente, a qual não irá conferir uma proteção adequada. Este não será um problema caso a maioria da população se encontre vacinada, pois assim, haverá uma redução significativa de reservatórios do agente patogénico. Segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças, para criar imunidade de grupo é necessário que 95% da população esteja vacinada (30,31).

Neste momento, a principal preocupação é melhorar a segurança e eficácia de algumas vacinas, diminuir os custos e simplificar a distribuição de vacinas já existentes para quem mais precisa, especificamente para os países em desenvolvimento (31). São medidas necessárias, pois as doenças virais infecciosas emergentes têm ameaçado a humanidade devido a fatores como: aumento demográfico e urbanização de alta densidade, modernização que favorece a mobilidade de pessoas, hábitos de vida alterados, mudanças ambientais que levam à alteração de ecossistemas e mecanismos inadequados de saúde pública. Todos estes fatores levam ao surgimento e disseminação de vírus (14).

Ao controlar as doenças infecciosas com a vacinação é possível atenuar os efeitos sociais e psicológicos da doença e aliviar os encargos sobre os sistemas de saúde, tornando possível o encaminhamento de recursos para resposta a outras necessidades (30).

3. Resposta Imunitária

Um Ser Humano fica protegido de um agente infeccioso quando ocorre imunização. Esta imunidade pode ser inata ou adquirida. A imunidade inata representa a primeira linha de defesa do nosso organismo e desta fazem parte as barreiras físicas contra a penetração dos microrganismos, tais como: pele, mucosas, pH do estômago, *etc.* (32). Na Figura 3-1 serão apresentadas os diversos tipos de imunização.

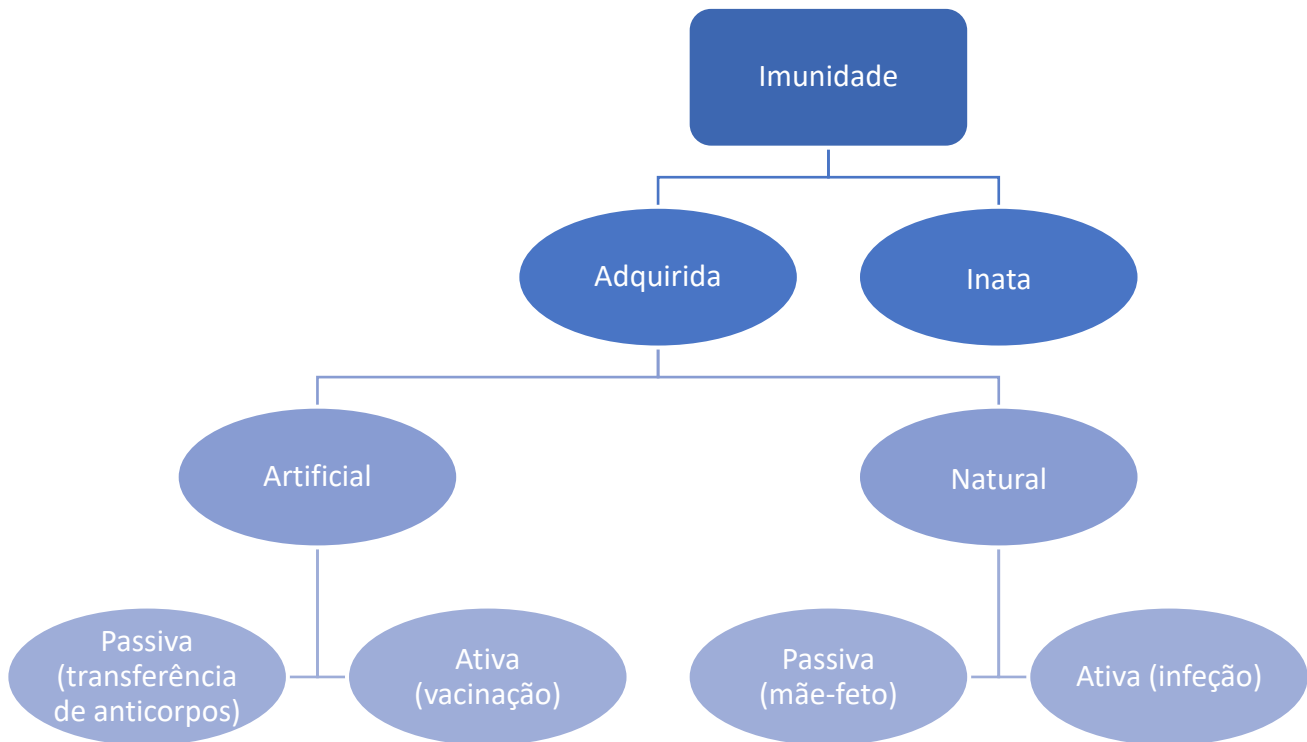


Figura 3-1: Apresentação dos diversos tipos de imunização. Adaptado de (32,33)

Assim sendo, imunização artificial denomina-se o processo de introdução de um antígeno no organismo, de modo a induzir uma resposta de proteção contra o agente infeccioso sem causar a doença, pois os antígenos são moléculas presentes nos agentes patogênicos e que podem ser reconhecidas pelo sistema imunitário (33).

É necessário realçar que imunogenicidade e antigenicidade são conceitos distintos, assim, qualquer substância que possa desencadear uma resposta imune é considerada imunogénica e denomina-se por imunogénio. Um antigénio é qualquer substância que se pode ligar a um determinado anticorpo. Assim sendo, todos os imunogénios são antigénios, mas nem todos os antigénios são imunogénios (34).

Relativamente à imunização artificial passiva, esta ocorre aquando transferência de anticorpos de uma fonte exógena e/ou durante a gravidez, pois os anticorpos passam através da placenta, proteção conferida é temporária e não há presença de células memória (32).

A vacinação é a forma mais efetiva de controlar doenças infecciosas, uma vez que a imunidade e a memória imunitária são muito similares aquando da infeção natural, mas sem os riscos intrínsecos da doença. Assim, a vacina deverá levar à geração de anticorpos e células T dirigidas aos epítomos corretos do agente infeccioso. Devido a estes fatores a imunidade adquirida também pode ser denominada como específica (32).

A nível celular, podemos destacar dois momentos importantes, a imunidade humoral e a mediada por células. A imunidade humoral caracteriza-se pela produção de anticorpos de modo a identificar o agente patogénico e desencadear mecanismos capazes de destruí-lo, e também produzir células de memória. Assim, os linfócitos B quando reconhecem um antigénio, multiplicam-se e produzem plasmócitos (que irão produzir os anticorpos) e outros transformam-se em células de memória para caso ocorra um segundo contacto a resposta imunitária ser mais rápida. Relativamente à imunidade mediada por células, nomeadamente pelos linfócitos T, também têm como finalidade a destruição do agente patogénico como os linfócitos B. Os linfócitos T são ativados quando encontram células apresentadoras de antigénio, com um antigénio específico. De seguida, os linfócitos T auxiliares irão ativar os macrófagos e neutrófilos para estes fagocitarem os microrganismos, e os linfócitos T citotóxicos irão libertar proteínas tais como a perforina e granzima para induzir a apoptose das células afetadas (32,35).

Explicando melhor, quando as proteínas atingem a membrana celular podem evoluir para dois tipos, o Complexo de Histocompatibilidade 2 (MHC-2) (denominam-se por células apresentadoras de antigénio) e o Complexo de Histocompatibilidade 1 (MHC-1) (este complexo encontra-se em todas as células nucleadas). No entanto, o complexo MHC-2 só é encontrado em determinados tipos de células tais como: células B, macrófagos e células dendríticas, sendo que estes são ativados pela proteína e atraem células do sistema imunitário. Nomeadamente, as células T-helper que possuem um tipo particular de recetor de membrana (TCR) que se irá ligar

ao vírus. Outras proteínas chamadas CD4 são produzidas pelas células *T-helper* que irão interagir com o complexo MHC-2. Assim, as *T-helper* ativadas irão começar a produzir citocinas, tais como interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4) e interleucina-5 (IL-5). Posteriormente, as interleucinas irão desencadear resposta das células B, que por sua vez, irão produzir uma enorme quantidade de anticorpos contra o vírus de modo a neutralizá-lo ou destruí-lo. Por outro lado, as interleucinas irão também estimular as células *T-helper* a proliferar e originar as células T memória. Outro grupo de células, chamadas T-citotóxicas interagem com a proteína MHC-1 através do TCR e produzem proteínas CD8. Estas, por sua vez, permitem a identificação de células que são necessárias serem destruídas, levando assim à morte das células infectadas (36).

4. Tipos de Vacinas

As vacinas podem ser desenvolvidas através de diversas técnicas, na Tabela 4-1 são apresentadas as diversas técnicas de desenvolvimento, as respectivas características e mencionados alguns dos exemplos mais conhecidos.

Tabela 4-1: Tipos de vacinas que podem ser desenvolvidas, as respectivas características e exemplos.

Tipos de vacinas	Características	Exemplos
Vírus inativado ou atenuado	Consiste na capacidade do vírus perder a habilidade de ser patogénico, mas ser capaz de desencadear a resposta imunitária de modo a produzir células de memória e anticorpos. Estas vacinas, normalmente, requerem apenas uma única administração, sendo que, o vírus inativado desencadeia uma resposta mais fraca em comparação ao vírus atenuado (30,31,37).	<ul style="list-style-type: none"> • Sarampo • Rubéola • Varicela • Poliomielite • Influenza • Rotavirus
À base de ARNm	Após administração da vacina contendo ácido ribonucleico mensageiro (ARNm), inicia-se a replicação no citoplasma e, posteriormente, a tradução através da qual se irão formar proteínas específicas características daquele agente patogénico. Sendo depois induzida a proliferação de células imunitárias (38–40).	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19
À base de ADN	É usado um plasmídeo de ADN que codifica proteínas antigénicas, quando administradas num Ser vivo, são expressas e são capazes de induzir a resposta humoral e mediada por células. Nestas vacinas é possível inserir diversos fragmentos de proteínas no plasmídeo, o que irá permitir a produção simultânea de uma grande variedade de vacinas de ADN para diferentes agentes patogénicos (31,41).	Nenhuma ainda aprovada

Tabela 4-2: Tipos de vacinas que podem ser desenvolvidas, as respectivas características e exemplos. (Continuação)

Tipos de vacinas	Características	Exemplos
Com vetores virais	No vírus causador da doença é identificado o segmento do material genético responsável pela codificação das proteínas de antígeno e é inserido no material genético de um vírus pouco patogénico de modo a este ser capaz de apresentar o antígeno-alvo sem ser capaz de desenvolver a doença e, assim, desencadear a resposta imunitária. A capacidade de replicação do vetor viral também pode ser modificada através da eliminação dos genes que conferem a capacidade de replicação. As vacinas à base de vetores virais sem capacidade de replicação requerem doses mais elevadas para conferir proteção (37).	<ul style="list-style-type: none"> • Ébola
À base de subunidades proteicas	São compostas por componentes de proteínas ou glicoproteínas de um agente patogénico que são capazes de induzir uma resposta imune. Estas vacinas são mais caras de produzir e podem exigir adjuvantes específicos de modo a aumentar a resposta imunitária (37,42,43).	<ul style="list-style-type: none"> • Pertússis • Meningocócica B • Hepatite B
Com partículas semelhantes ao vírus	São produzidas a partir de diferentes células hospedeiras e que são desprovidas de material genético infeccioso e sem capacidade de replicação, no entanto são capazes de induzir resposta imunitária devido às suas características imunogénicas (tamanho semelhante e geometria da superfície), ou seja, mimetização da partícula viral (44).	<ul style="list-style-type: none"> • Papiloma Vírus Humano (HPV)

5. Gestão de Risco

Durante o desenvolvimento de novas vacinas é avaliado o benefício-risco e posteriormente à sua introdução no mercado é também necessário realizar a vigilância pós-comercialização, de forma proativa para uma correta análise do seu perfil de efetividade e segurança (45).

É necessário fazer uma monitorização intensiva pós-comercialização também devido aos efeitos adversos graves e/ou raros que podem ser reportados, pois durante o desenvolvimento, ensaios clínicos e estudos observacionais podem não ter sido detetados (45).

Os estudos observacionais após comercialização também são importantes para otimizar decisões clínicas e regulamentares relativamente à utilização da vacina a nível populacional, otimizar a implementação do programa vacinal e fornecer evidência que sustente o seu benefício (46).

Por vezes os termos eficácia, efetividade e impacto são confundidos, para a monitorização das vacinas é necessário compreender a distinção. Assim, eficácia é avaliada entre a taxa da doença-alvo entre aqueles que são vacinados conforme o esquema recomendado em comparação com a taxa em pessoas semelhantes, mas não vacinadas. Já a efetividade mede a redução na taxa de doença, mas já num contexto de uso populacional da vacina. O impacto consiste na determinação combinada entre a eficácia da vacina, cobertura vacinal na população e efeito da imunidade de grupo (46).

Todos os medicamento aquando submissão do dossier técnico comum (onde é apresentada toda a informação referente ao medicamento, os dados de qualidade e avaliação pré-clínica e clínica, os relatórios de ensaios toxicológicos e farmacológicos e, por último, os relatórios dos ensaios clínicos) devem entregar conjuntamente o PGR (47).

O PGR integra várias secções, uma delas referente a especificações de segurança (onde são mencionados os aspetos gerais do medicamento, a população-alvo, os riscos identificados e os potenciais, e apresentados os resultados pormenorizados do ensaios clínicos), de seguida o plano de farmacovigilância (onde são descritas as atividades e os estudos de segurança pós-autorização), outra secção referente às medidas de minimização de risco e, por último, o resumo do PGR (sendo um breve resumo de todo o documento) (47).

C. Vacinas da Anti-COVID-19: Novos Mecanismos Farmacológicos

Nesta secção serão abordadas as vacinas desenvolvidas contra a COVID-19 e respetiva gestão de risco.

6. Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

6.1 Conceitos Teóricos da doença causada pelo coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2)

Em dezembro de 2019 surgiu em Wuhan, na China, um tipo de pneumonia causada pelo SARS-CoV-2. Desde então, os casos confirmados da COVID-19 aumentaram rapidamente. A OMS anunciou que seria uma grande ameaça à saúde global pelo que constituía uma emergência de saúde pública e de preocupação internacional (48).

A 11 de março de 2020, a OMS caracterizou oficialmente a rápida disseminação global da COVID-19 como uma pandemia e pediu, com urgência, uma ação internacional em quatro pontos-chave: para estar preparada e pronta; para detetar, proteger e tratar; para reduzir a transmissão; e para inovar e aprender (49).

O objetivo da OMS consistiu em unir esforços para reduzir a incidência da morbidade e mortalidade desta doença, tentando quebrar a cadeia de transmissão humana através do distanciamento social, entre outras medidas de proteção (49).

6.2 Definição da doença causada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus que pertence à família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales*. Este vírus é o sétimo membro dos coronavírus que infetam humanos. Alguns investigadores afirmam que o agente patogénico responsável por esta doença respiratória pertence à família *Coronavirida*, sendo que está a simular duas epidemias anteriores,

nomeadamente o MERS e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) (50). Os coronavírus são constituídos por proteínas da nucleocápside que forma uma cápside helicoidal que acomoda o genoma, sendo toda esta estrutura rodeada por um envelope lipídico que na sua superfície tem proteínas S (*spike*), E (envelope) e M (membrana) (Figura 6-1) (51,52).

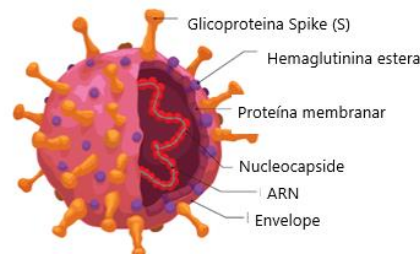


Figura 6-1: Representação do vírus da COVID-19. Adaptado de (51).

O vírus entra no corpo através de mucosas como o nariz, a boca ou os olhos e liga-se através da proteína *spike* ao mesmo recetor da enzima conversora da angiotensina II (ACE2). Os recetores da ACE2 são mais abundantes nas superfícies das células dos rins, vasos sanguíneos, coração e, principalmente, nas células epiteliais do trato respiratório alveolares do tipo II (52).

No interior do hospedeiro, as proteases das células (furina, tripsina, TMPRSS2 e catepsina) irão desencadear o processo de entrada do vírus nas células. Assim, o vírus funde a sua membrana lipídica com a membrana das células e, em seguida, liberta o seu ácido ribonucleico (ARN). A célula lê o ARN viral e começa a produzir proteínas que inibem o sistema imunitário e ajudam a produzir novas réplicas do vírus. Cada célula infetada pode produzir e libertar milhões de réplicas do vírus antes de morrer, infetando novas células e causando sintomas respiratórios (Figura 6-2) (52,53).

À medida que o vírus infeta cada vez mais células alveolares, a doença pode evoluir para insuficiência respiratória grave e até, em casos mais graves, para morte. Como o vírus pode também infetar as células do coração, abundantes em ACE2, podem surgir algumas doenças cardíacas (53).

Os sintomas respiratórios e o prognóstico são mais agravados em doentes com doenças cardiovasculares, o que pode estar associado a uma maior secreção de ACE2 nestes indivíduos em comparação com os que se apresentam saudáveis. A densidade de ACE2 em cada tecido encontra-se correlacionada com a gravidade da doença nesse tecido (54).

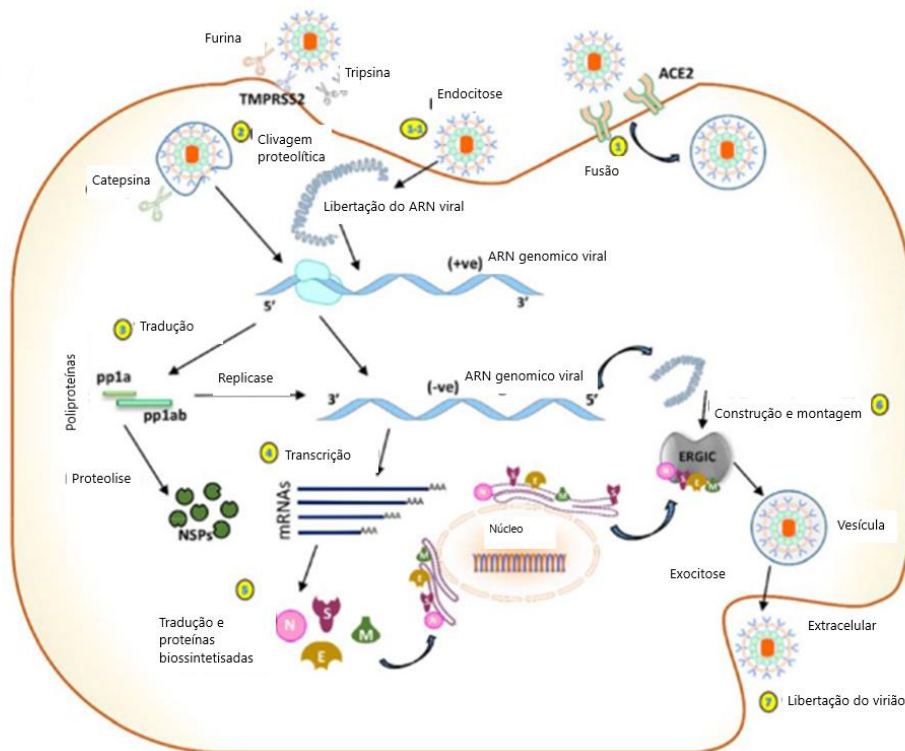


Figura 6-2: Entrada do vírus na célula hospedeira e replicação. Adaptado de (47).

6.3 Sintomatologia

Como existe um período de incubação após a infecção por SARS-CoV-2, o doente pode não apresentar sintomas de imediato (48).

Alguns estudos afirmam que uma pequena percentagem dos doentes é assintomática. A ausência de sintomas clínicos não pode excluir o diagnóstico de infecção, pelo que, independentemente destes sintomas, indivíduos com uma história clara de exposição ao SARS-CoV-2, devem ser considerados para observação médica, isolamento domiciliário e exames adicionais, bem como todos os doentes que apresentam sintomas, contudo, não apresentam nenhuma história conhecida de exposição (48).

As manifestações clínicas da COVID-19 variam entre ausência de sintomas e doença crítica, incluindo insuficiência respiratória, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos. A maioria dos doentes com COVID-19 (cerca de 80%) apresenta sintomas respiratórios leves típicos de outras infecções virais como tosse, febre, dor de cabeça, dispneia e fadiga (55).

Doentes crónicos com condições de saúde graves subjacentes apresentam um maior risco de desenvolver doenças respiratórias graves, incluindo síndrome da angústia respiratória aguda e morte. Além dos sintomas pulmonares, sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal, foram relatados em cerca de 5% dos doentes infetados (55).

6.4 Diagnóstico

Um método rápido de deteção antecipada de COVID-19 é crucial para interromper as vias de transmissão na comunidade, para que seja possível iniciar o rastreio de contacto e fornecer o tratamento mais indicado (56). Atualmente o teste da Reação de Transcrição Reversa da Cadeia de Polimerase (RT-PCR) em tempo real é utilizada para confirmar a infeção por SARS-CoV-2 (49).

O diagnóstico preciso depende da epidemiologia e, principalmente, dos ensaios em tempo real da RT-PCR. Contudo, esta última opção encontra-se com a sua disponibilidade limitada, apresentando um longo tempo de resposta, pelo que não foi possível uma rápida deteção do vírus e, consecutivamente, contenção do mesmo (57).

Os sintomas menos comuns geralmente atingem o pico em torno de 14 dias após o início da doença, sendo que alguns doentes apresentam infiltração bilateral e difusa de todos os segmentos do pulmão. Posteriormente, observa-se a cura da inflamação pulmonar, com substituição gradual de componentes celulares por tecidos de cicatriz (faixas fibrosas). Sendo esta doença relativamente recente, as sequelas pulmonares de longo prazo permanecem indeterminadas, sendo necessárias mais pesquisas para avaliar a relação entre a fibrose e o prognóstico dos doentes (57).

Os testes RT-PCR para detetar o ARN da SARS-CoV-2 são, atualmente, o “*gold standard*” para detetar a COVID-19 na prática clínica. Os ensaios de RT-PCR, no Reino Unido, têm uma sensibilidade analítica e especificidade de mais de 95%, mas não existe um método diagnóstico único (58).

Os testes Moleculares de Amplificação de Ácidos Nucleicos (TAAN) são o método de referência para o diagnóstico e rastreio do vírus SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19. São testes realizados com amostras recolhidas através de zaragatoa, da região do

nariz e/ou da garganta. Os seus resultados devem ser dados a conhecer no prazo máximo de 24 horas após a sua prescrição (59).

Os Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) são testes de proximidade e devem ser utilizados quando os testes de TAAN não se encontram disponíveis. Os resultados dos testes rápidos devem ser conhecidos após 15 a 30 minutos da sua realização (59).

Por outro lado, os testes serológicos avaliam se os indivíduos possuem anticorpos específicos para a COVID-19, sendo que não são utilizados para o diagnóstico desta (59).

O reconhecimento precoce de doentes com COVID-19 é fundamental para isolar estes casos e prevenir infeções adicionais (55). Casos de falso-negativo possuem implicações importantes para o isolamento e o risco de transmissão de pessoas infetadas e para o tratamento da doença (60). No caso do falso-positivo, este pode dever-se a problemas técnicos, incluindo contaminação durante a amostragem (por exemplo, um cotonete toca acidentalmente uma luva ou superfície contaminada), contaminação de reagentes, contaminação cruzada de amostra e reações cruzadas com outros vírus ou material genético (61).

A taxa de falsos-negativos muda ao longo do curso da infeção, sendo influenciada pela técnica de amostragem e degradação da amostra, o que pode levar a uma subestimativa da incidência desta doença. Também permitem que um doente assintomático seja dispensado de cumprir quarentena, originando mais infeções e propagação da pandemia. O impacto dos falsos-negativos é maior quando o risco absoluto de infeção é alto (por exemplo, contacto próximo com um caso conhecido) e onde identificar e isolar indivíduos infecciosos é fundamental (61).

6.5 Sintomas COVID-19 de longa duração

Pelo processo fisiopatológico da própria doença, é criada uma intensa resposta inflamatória, que atinge, em primeira instância, o trato respiratório. Contudo, as sequelas não se limitam apenas ao sistema respiratório. A nível pulmonar, a principal sequela é o desenvolvimento de fibrose pulmonar (62).

Doentes com formas graves e agressivas da COVID-19 podem apresentar lesões significativas ao nível do miocárdio, incluindo miocardite, com redução da função sistólica e arritmias. Essas lesões podem ser secundárias a danos pulmonares graves (62).

Foi relatada lesão do miocárdio, que pode ser decorrente de dano direto aos cardiomiócitos, inflamação sistêmica, fibrose intersticial miocárdica e hipoxia. Devido às lesões miocárdicas significativas em doentes com manifestações clínicas graves de COVID-19, a morbidade e letalidade da doença podem ser altas, especialmente em indivíduos com doenças cardiovasculares preexistentes (62).

A resposta inflamatória sistêmica pode causar declínio cognitivo a longo prazo, como déficit de memória, atenção, velocidade de processamento e limitação cognitiva, juntamente com perda neuronal difusa. Pode atingir os sistemas nervosos central e periférico, com disseminação hematogénica ou disseminação neural direta através do trato respiratório por possíveis mecanismos de neurotropismo viral (62).

A disseminação global da COVID-19 resultou em esforços para garantir o distanciamento social. Contudo, este distanciamento levou a efeitos psicológicos negativos. Todas as faixas etárias correm o risco de sofrer consequências psicológicas devido às medidas de saúde pública implementadas durante a pandemia, bem como grupos específicos, tais como profissionais de saúde (62).

Verificou-se um aumento das mortes por abuso de substâncias ilícitas ou suicídio. Doentes que contraíram COVID-19, mesmo após recuperados, desenvolveram problemas mentais como ansiedade, depressão e stress pós-traumático, acredita-se que estes sintomas podem representar efeitos negativos a longo prazo e aumentar as chances de desenvolvimento de doença de Alzheimer ou Parkinson (63).

Cerca de 40% dos casos de COVID-19 desenvolvem sintomas leves (febre, tosse, dispneia, mialgia ou artralgia, odinofagia, fadiga, diarreia e dor de cabeça), 40% têm sintomas moderados (pneumonia), 15% desenvolvem manifestações clínicas graves (pneumonia grave) que exigem oxigenoterapia, e 5% desenvolvem um quadro clínico crítico (62).

As complicações da COVID-19 estão dependentes dos fatores de risco, isto é, indivíduos idosos, fumantes, com comorbidades subjacentes (hipertensão, obesidade, diabetes, doença cardiovascular, doença pulmonar crónica, doença renal crónica, doença hepática crónica, doença cerebrovascular, cancro e imunodeficiência, apresentam maiores probabilidades de vir a desenvolver mais complicações e mais acentuadas, comparativamente a um indivíduo sem estas patologias (62).

Por outro lado, a COVID-19 pode também induzir várias manifestações clínicas gastrointestinais, tais como perda de apetite, diarreia, anorexia, vômito, náusea e dor abdominal. Em idade pediátrica, podem existir complicações como sangramento gastrointestinal (62).

É de realçar que o trato gastrointestinal baixo é o mais afetado, dado que é este que possui mais recetores da ACE2. Nestes doentes, é comum a presença de lactato desidrogenase elevado, bem como a própria elevação de outras enzimas hepáticas que indicam lesões no fígado e nos ductos biliares (63).

De uma forma geral, as manifestações clínicas da COVID-19 em crianças são geralmente leves em comparação com as que ocorrem nos adultos. No entanto, quando presentes, verificaram-se casos de síndrome hiperinflamatória, levando à falência de múltiplos órgãos e choque (síndrome inflamatória multisistémica) (62).

6.6 Tratamento Farmacológico

Atualmente, não existem medicamentos validados ou outras terapias específicas direcionadas ao tratamento da COVID-19. A Direção Geral da Saúde validou o uso de vários antivirais no tratamento do novo coronavírus em situações específicas (64).

As terapêuticas farmacológicas para a COVID-19 moderada a crítica são recomendadas com base na progressão da doença. Assim, as terapêuticas antivirais (por exemplo, remdesivir, terapêutica indicada para doentes internados com COVID-19 e associado com um corticosteroide aquando usada oxigenoterapia) terão maior efeito no estadio inicial da doença. Mais tarde, quando a resposta imunitária/inflamatória é amplificada, são aconselhadas terapêuticas com imunossuppressores/anti-inflamatórios (por exemplo, a dexametasona e baricitinib) (42,64).

A administração de corticosteroides, nomeadamente dexametasona, tem revelado resultados promissores, principalmente nos doentes graves com necessidade de suporte de ventilação invasivo (ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorporal), devido ao seu efeito imunomodelador na resposta inflamatória (64).

O baricitinib é usado no tratamento da artrite reumatoide, no entanto, nos doentes graves ou críticos, em combinação com corticosteroides, também tem revelado resultados consistentes (64).

Na Tabela 6-1 encontram-se apresentadas as terapêuticas promissoras contra a COVID-19.

Tabela 6-1: Terapêuticas promissoras contra a COVID-19 em desenvolvimento clínico. Adaptado de (42).

Produtor	Nome	Alvo	Mecanismo de ação	Fase	V.A.*
Gilead Science Inc	Remdesivir	ARN polimerase viral	Inibir a replicação viral	Aprovado	IV
None (generic)	Dexametasona	Agonista dos recetores de glucocorticoides	Alteração da resposta imune do organismo	Aprovado	Oral
Fujifilm Toyama Chemical	Favipiravir	ARN polimerase viral	Inibir a replicação viral	Aprovado	Oral
Eli Lilly	Baricitinib	Inibidores da JAK1/2	Diminuição da ativação da resposta imune	EUA	Oral
Regeneron/Sanofi	Casirivimab+ Imdevimab	Epitope viral	Neutralização da capacidade de ligação	EUA	IV

Eli Lilly	Bamlanivimab	Epitope viral	Neutralização da capacidade de ligação	EUA	IV
GSK/ Vir Biotech	Sorovimab	Epitope viral	Neutralização da capacidade de ligação	EUA	IV
Roche/ Chugai	Tocilizumab	IL-6	Diminuição da ativação da resposta imune	Fase 3	IV e SC
Sanofi	Hidroxicloroquina	Vesículas endossomais	Ação antiviral devido a alterações do pH	Fase 3	Oral
Humanigen	Lenzilumab	GM-CSF	Neutralização da circulação de GM-CSF	Fase 3	IV
RedHill	Opaganib	SK2	Inibição da SK2	Fase 3	Oral
EUSA Pharma	Situximab	IL-6	Diminuição da ativação da resposta imune	Fase 3	IV
Merck	MK-4482	ARN polimerase viral	Inibir a replicação viral	Fase 3	Oral
Synairgen	SNG001	IFN-beta-1a	Transporte de INF-beta inibindo a replicação	Fase 3	IN

GSK/ Vir	GSK4182136	Epitope viral	Neutralização da capacidade de ligação	Fase 3	IV e IM
PharmaMar	Aplidin	eEF1A	Inibição eEF1A	Fase 2	IV
Pfizer	PF-07321332	Protéase 3CL	Inibição da Protéase 3CL	Fase 1	Oral

Legenda: VA- Via de administração, IV-intravenoso, SC-subcutâneo, IM-intramuscular, IN- intranasal

Existem diversos fármacos aos quais foi concedida a autorização para uso na UE, encontrando-se estes na Tabela 6-2 (65,66).

Tabela 6-2: Terapêutica farmacológica autorizada na União Europeia. Adaptado de (65,66).

Nome comercial	Substância Ativa	Mecanismo de ação
Evusheld	Tixagevimab/cilgavimab	Anticorpo monoclonal
Kineret	Anakinra	Imunossupressor
Lagevrio	Molnupiravir	Antiviral
Paxlovid	Nirmatrelvir/Ritonavir	Inibidores da protéase e o ritonavir impede o metabolismo do primeiro composto pelo CYP3A
Regkirona	Regdanvimab	Anticorpo monoclonal
Roactemra	Tocilizumab	Inibidor da Interleucina-6
Ronapreve	Casirivimab/imdevimab	Combinação de 2 anticorpos monoclonais
Veklury	Remdesivir	Antiviral
Xevudy	Sotrovimab	Anticorpo monoclonal

Após vários esforços, foram rapidamente desenvolvidas vacinas contra a COVID-19, o que permitiu proteger a população individual e coletivamente contra a doença e, conseqüentemente, das suas complicações. O aparecimento das vacinas permite contribuir para a proteção da saúde pública, através da imunidade de grupo, tal como já foi dito anteriormente. Contudo, apesar de muito eficazes, as vacinas não evitam o risco de infecção, sendo que os

indivíduos que sofreram reinfeção, de um modo geral, apresentaram sintomas pouco graves da COVID-19 (67).

No Anexo 1 é possível analisar algumas das vacinas que foram submetidas para análise à OMS. Até 1 de julho de 2022, houve 214 candidatos, 743 ensaios clínicos, sendo que nesses estudos participaram 78 países (68). Após breve interpretação podemos verificar que as vacinas à base de proteínas constituem a maior categoria entre todas as outras (42).

Na Tabela 6-3 encontram-se listadas todas as vacinas cuja Comissão Europeia concedeu a autorização de introdução no mercado condicional, dado a avaliação positiva da EMA, ficando assim as seis vacinas aprovadas para uso excepcional na UE (69).

Tabela 6-3: Vacinas aprovadas pela EMA para uso excepcional devido à situação pandémica causada pela COVID-19. Adaptado de (70).

Tipo	Laboratório	Denominação	Nome de investigação
ARN	<i>BioNTech Manufacturing GmbH/Pfizer</i>	Comirnaty®	BNT162b2
ARN	<i>Moderna Biotech Spain, S.L</i>	Spikevax®	mARN-1273
VVsr	<i>AstraZeneca</i>	Vaxzevria®	AZD1222
VVsr	<i>Janssen-Cilag International NV</i>	JCOVDEN®	JNJ-78436735
SP	<i>Novavax</i>	Nuvaxovid®	NVX-CoV2373
VI	Valneva Austria GmbH	Valneva®	VLA2001

SP-subunidade proteicas; VVsr- vetor viral sem capacidade de replicação; VI- Vírus inativado

7. Vacinas Autorizadas na União Europeia

Como já foi referido anteriormente, na UE estão disponíveis para utilização seis vacinas, Comirnaty®, JCOVDEN®, Spikevax®, Vaxzevria®, Nuvaxovid® e Valneva®. Nos tópicos seguintes serão abordados alguns aspetos mais particulares de cada uma.

7.1 Comirnaty®

Pertence à classe de vacinas formuladas à base do ARN mensageiro, na extremidade do qual se encontra codificada proteína viral *spike* do SARS-CoV-2. O ARNm modificado encontra-se formulado dentro de nanopartículas lipídicas, pois estas são capazes de transportar o ARN diretamente para dentro da célula do hospedeiro, de modo a iniciar a expressão do antígeno do SARS-CoV-2, deste modo será desencadeada a resposta a nível dos linfócitos B (através da produção de anticorpos) e a resposta imune celular contra o antígeno *spike*, contribuindo assim para a proteção contra a COVID-19 (47).

A vacinação está indicada para conferir uma imunização ativa em indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos. A administração deve ser intramuscular e realizada em esquema de duas doses, sendo que a segunda dose só pode ser administrada 3 semanas após a primeira. A dose de reforço, terceira, é recomendada, 6 meses após a segunda dose em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. No entanto, em doentes imunocomprometidos pode ser administrada 28 dias após a segunda dose (47).

A primeira autorização condicional para uso de emergência foi conferida a 1 de dezembro de 2020 até 30 de setembro de 2021, sendo depois prolongada no tempo (47).

7.2 JCOVDEN®

A vacina Ad26.CoV2-S, mais conhecida como COVID-19 *Vaccine Janssen*, foi desenvolvida pelo laboratório *Janssen-Cilag International NV*. Esta é uma vacina monovalente composta por um vetor Ad26 humano recombinado e incapaz de se replicar, codifica uma glicoproteína S estabilizada do vírus SARS-CoV-2. Tal como na vacina Comirnaty®, após administração esta irá desencadear resposta imunitária humoral e inata (70).

Tem como indicação a imunização ativa em indivíduos de idade igual ou superior a 18 anos. Deverá ser administrada em duas doses, sendo que a segunda só pode ser administrada 2 meses após a primeira. As doses de reforço podem ser também administradas respeitando o mesmo intervalo de tempo que na segunda imunização (70).

7.3 Spikevax®

Produzida pelo laboratório *Moderna Biotech Spain, S.L.*, é uma vacina quimicamente semelhante ao ARNm natural de um mamífero com exceção de um nucleósido de uridina que foi substituído por *N*-metil-pseudouridina, de modo a minimizar o reconhecimento indiscriminado do ARNm. No segmento de ARNm já se encontra codificada a glicoproteína do SARS-CoV-2. Após injeção, as células recebem o ARNm, traduzem-no e expressam o antígeno de proteínas virais (glicoproteína *spike*), mimetizando a infeção natural que, por sua vez, estimula a ação das células T e B do sistema imunitário (65).

Está indicada para proceder a uma imunização ativa para prevenir a COVID-19 em indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos. Tal como as vacinas anteriores, a Spikevax® é administrada em esquema de duas doses. Sendo que, a segunda dose deverá ser administrada após 28 dias da primeira dose. As doses de reforço são aconselhadas no mínimo 3 meses depois da última administração, sendo que pode ser administrada após imunização primária com Spikevax® ou outras vacinas à base de ARNm ou vetores virais à base de adenovírus (65).

7.4 Vaxzevria®

Vaxzevria® é uma vacina monovalente composta por um único vetor recombinante, sendo este proveniente de chimpanzé e com deficiência de replicação, codifica a glicoproteína S do SARS-CoV-2. Tal como nas vacinas anteriores, após a administração a proteína expressa localmente irá estimular a produção de anticorpos e a resposta imunitária celular (71).

O esquema de vacinação consiste em duas doses, a segunda deve ser administrada entre 4 a 12 semanas após a primeira dose (71).

Vaxzevria® (nome utilizado na UE) ou AZD1222 (denominação aquando dos ensaios clínicos) foi desenvolvida pelo laboratório *AstraZeneca*, formalmente denomina-se esta vacina como COVID-19 *Vaccine AstraZeneca* (71).

7.5 Nuvaxovid®

Nuvaxovid® ou também conhecida como NVX.CoV2373, desenvolvida pelo laboratório *Novavax*, é uma vacina à base de subunidades proteicas do SARS-CoV-2, contém também um adjuvante Matrix-M que irá facilitar a ativação das células do sistema imunitário, de modo a aumentar a magnitude da resposta (72).

Atualmente está indicada para imunizar a população a partir dos 12 anos, sendo necessário realizar um esquema de duas doses, a segunda pode ser administrada 3 semanas após a primeira dose. Sendo que os titulares da AIM aconselham que a segunda dose seja sempre administrada do mesmo laboratório que a primeira, ou seja, que ambas as doses sejam da Nuvaxovid® (72).

7.6 Valneva®

Valneva® é a primeira vacina aprovada para utilização à base de vírus inteiro inativado. Assim, o vírus da estirpe original do SARS-CoV-2 não tem capacidade de se replicar, mas são apresentadas todas as proteínas inatas, não só a proteína *spike* como as restantes proteínas de superfície. Deste modo, juntamente com o adjuvante CpG 1018 (citosina fosfo-guanina), a resposta imunitária mediada pela vacina é aumentada (73,74).

Esta foi a vacina aprovada mais recentemente, no dia 24 de junho, recebeu a AIM válida para toda a UE. Desenvolvida pelo laboratório *Valneva Austria GmbH*. Encontra-se indicada para realizar a imunização preventiva contra a COVID-19 em adultos dos 18 aos 55 anos. Devendo ser administradas 2 doses, com intervalo de 4 semanas (73,74).

8. Critérios de Farmacovigilância

As medidas de segurança são implementadas em conformidade com o plano de monitorização de segurança da UE para as vacinas contra a COVID-19, de modo a garantir que toda a informação é de qualidade e que é rapidamente recebida e analisada. Assim, todos os laboratórios aos quais foram concedidas as autorizações de uso condicional devem submeter mensalmente relatórios de segurança (75).

8.1 Comirnaty®

Relativamente aos riscos identificados e aos potenciais, de acordo com as orientações da EMA para as vacinas anti-COVID-19, é necessário identificar os possíveis riscos relacionados com a formulação da vacina, a degradação da substância ativa/antígeno e se há na sua constituição adjuvantes. No entanto, os investigadores da Comirnaty® não identificaram nenhum risco potencial, pois a vacina consiste em ARN não infeccioso e não replicante e, assim, a expressão da proteína é transitória, sendo o ARNm degradado no citosol, tal como acontece com o ARNm endógeno. Da degradação não são obtidos produtos tóxicos conhecidos. Sendo importante também destacar que a vacina não contém quaisquer adjuvantes, diminuindo assim os riscos potenciais. Durante os ensaios observou-se vacuolização dos hepatócitos, acreditando-se que esteja associada com a captação de nanopartículas lipídicas, não tendo afetado a função hepática e tendo sido revertida após 3 semanas (47).

Na Tabela 8-1 encontram-se apresentados o resumo dos riscos identificados com algum risco considerado de impacto clínico. No entanto, dor, inchaço e vermelhidão no local de injeção, pirexia, calafrios, fadiga, cefaleias, mialgias e artralgias não se encontram na tabela abaixo pois, têm impacto clínico mínimo e temporário nos doentes (47).

Tabela 8-1: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Comirnaty®. Adaptado de (47).

Riscos Identificados	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia • Miocardite • Pericardite
Riscos Potenciais	<ul style="list-style-type: none"> • Doença intensificada associada à vacina (VAED) • Doença respiratória agravada associada à vacina (VAERD)
Riscos Omissos	<ul style="list-style-type: none"> • Uso na gravidez ou amamentação • Uso em doentes imunocomprometidos • Uso em doentes com comorbilidades (como por exemplo, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), diabetes, doença crónica neurológica, doenças cardiovasculares) • Uso em doentes com doenças autoimunes ou doenças inflamatórias • Interações com outras vacinas • Informações de segurança de longo prazo

Muitos eventos de anafilaxia foram reportados, os grupos de risco são pessoas que têm alergia a determinadas vacinas ou aos seus ingredientes. Também foram reportados eventos de miocardite e pericardite, mais frequente em adolescentes e jovens adultos do sexo masculino, após a segunda dose da vacina, no entanto, também foram recebidos reportes de homens e mulheres de faixas etárias mais avançadas (47).

Relativamente aos riscos omissos, as vacinas devem ser administradas analisando sempre o benefício-risco. A imunização de grávidas e mulheres a amamentar encontra-se em estudo, pois é necessário avaliar a longo prazo se a administração não tem consequências na gravidez e para o feto. Os doentes imunocomprometidos também se encontram em estudo, pois para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina é necessário um período de vigilância de cerca de 2 anos (47).

No PGR da Comirnaty® encontram-se descritos todos os possíveis mecanismos e as características relativamente a cada um dos riscos, tanto dos identificados e potenciais, como dos riscos omissos (47).

Outro tópico importante abordado no plano é o Plano de Farmacovigilância, no qual também estão descritos os estudos de segurança após autorização. Assim, no Plano de Farmacovigilância vêm descritas todas as atividades de rotina que são realizadas, entre as quais a detecção de sinais e reporte de reações adversas, tanto com base no portal da *Pfizer* como nos dados obtidos mundialmente. Duas vezes por mês são publicados relatórios de segurança onde são apresentados os intervalos e o número cumulativo dos reportes dos riscos prováveis e dos omissos, os efeitos adversos mais reportados, os eventos adversos de interesse especial, os reportes fatais e as considerações de benefício-risco (47).

No documento apresentado também são descritas atividades/estudos de farmacovigilância complementares, assim, 17 estudos são acompanhados pela *Pfizer*, sendo que destes 4 são internacionais, 5 a nível europeu, 5 nos EUA, 2 no Canadá e 1 na Nova Zelândia. Dos estudos a decorrer, 6 são de intervenção, 2 de pouco intervenção e 9 de estudos sem intervenção (dos quais 8 para estudar a segurança e 1 de modo a avaliar a eficácia). Também são apresentadas informações relativamente a atividades que estejam a decorrer ou que estejam planeadas, com uma descrição pormenorizada (47).

Existe também um plano de minimização de risco, onde são apresentadas as informações do produto suficientes para minimizar os riscos atuais identificados e potenciais da vacina Comirnaty®, de modo a garantir o uso adequado. Na Tabela 8-1 já foram anteriormente descritos os riscos importantes identificados (47).

8.2 JCOVDEN®

Durante o desenvolvimento e pós-autorização surgiram questões de segurança e toxicidade que podem estar associadas à vacinação ou ao fabrico e manuseamento da própria, assim, na Tabela 8-2 são apresentadas as diversas palavras-chave e a sua relevância no uso humano (70).

Tabela 8-2: Apresentação de palavras-chave que surgiram durante o desenvolvimento da vacina e o período de pandemia e a sua relevância no uso humano. Adaptado de (70).

Palavra-Chave	Relevância no Uso Humano
Toxicidade	Nos estudos efetuados não foram identificados efeitos adversos relacionados com a vacinação
Toxicidade Reprodutiva	Não foram identificados nenhuns efeitos que causassem toxicidade reprodutiva ou infertilidade
Toxicidade associada à reprodução	Não houve reportes de toxicidade associada à reprodução, no que toca ao embrião ou período pós-natal
Genotoxicidade	Não se esperam alterações genéticas no humano
Carcinogenicidade	Não se espera carcinogenicidade
Toxicidade Juvenil	Deve ter em consideração o uso da vacina em crianças e adolescentes

Tal como na vacina Comirnaty®, nesta também existem riscos após a administração, assim, na Tabela 8-3 são apresentados todos os riscos identificados e os potenciais, também são descritos os riscos omissos, sendo que estes ainda se encontram sob avaliação.

Tabela 8-3: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina JCOVDEN®. Adaptado de (71).

Riscos Identificados	<ul style="list-style-type: none"> • Trombose com síndrome de trombocitopenia • Síndrome de <i>Guillain-Barré</i> • Trombocitopenia, incluindo trombocitopenia imune • Tromboembolismo venoso
Riscos Potenciais	<ul style="list-style-type: none"> • Doença intensificada associada à vacina (VAED) • Doença respiratória agravada associada à vacina (VAERD)
Riscos Omissos	<ul style="list-style-type: none"> • Uso na gravidez ou amamentação • Uso em doentes imunocomprometidos • Uso em doentes com comorbilidades (como por exemplo, DPOC, diabetes, doença crónica neurológica, doenças cardiovasculares)

	<ul style="list-style-type: none"> • Uso em doentes com doenças autoimunes ou doenças inflamatórias • Interações com outras vacinas • Informações de segurança de longo prazo
--	--

Foram reportados vários casos de coágulos sanguíneos involgares com nível baixo de plaquetas, sendo que todos ocorreram em pessoas com menos de 60 anos, 3 semanas após a vacinação, maioritariamente em mulheres. Verificou-se a formação dos coágulos em sítios pouco comuns, tais como: veias do cérebro, abdómen (na veia esplénica) e nas artérias, associados a níveis baixos de plaquetas ou hemorragias. A explicação possível para estes eventos é a resposta imunitária que leva a uma condição semelhante à observada em alguns doentes tratados com heparina; para a trombocitopenia, até ao momento não foi estabelecido o mecanismo fisiopatológico e não foi possível identificar os fatores de risco específicos. No entanto, dado este evento ser raro e a necessidade de prevenção de hospitalizações e morte superarem os riscos indesejáveis, a EMA sustenta o uso seguro e eficaz desta vacina contra a COVID-19 (76).

Relativamente ao Plano de Farmacovigilância, a cada duas semanas são analisados e monitorizados os resultados obtidos da base de dados da companhia (*Janssen-Cilag International NV* possui um banco de dados de segurança global para a vacina JCOVDEN®, que é responsável pela receção de informação, processamento e emissão de relatórios). É feita uma revisão semanal e análise dos dados mensalmente disponibilizados no sistema de reporte de eventos adversos a vacinas, em inglês *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*, base de dados da FDA, como já foi referido anteriormente. Mensalmente, também é analisada a base de dados EudraVigilance e, por último, a base VigiBase, que é revista trimestralmente. Tal como com a vacina Comirnaty®, encontram-se descritas todas as atividades adicionais de farmacovigilância programadas e o que visam avaliar (70).

No Plano de Minimização dos Riscos são descritas as evidências de ligação do risco, os fatores e grupos de risco, como é possível minimizá-los e as atividades de farmacovigilância adicionais para avaliar melhor cada um (70).

8.3 Spikevax®

Foi estudada a possibilidade de ocorrer uma reação adversa associada ao ARNm devido ao longo período de latência após administração da vacina. Como o ARNm não entra no núcleo da células, não interage com o genoma, não se replica e é expresso transitoriamente com rápida degradação. Dado que todos estes dados foram obtidos durante a avaliação da distribuição, espera-se que não existam sequelas após longo tempo de exposição à Spikevax® (65).

Tal como nas vacinas anteriores, o laboratório da Spikevax® tem também um plano de vigilância pormenorizado, análise diária da base de dados obtida pela empresa, semanalmente através de revisão da literatura, monitorização contínua da EudraVigilance, revisão entre duas ou quatro semanas da VAERS e seguimento contínuo dos *websites* das autoridades de saúde (65).

Na Tabela 8-4 encontra-se o resumo dos riscos importantes referidos no plano de gestão de risco da vacina do laboratório *Moderna Biotech Spain, S.L.*

Tabela 8-4: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Spikevax®. Adaptado de (65).

Riscos Identificados	<ul style="list-style-type: none">• Anafilaxia• Miocardite• Pericardite
Riscos Potenciais	<ul style="list-style-type: none">• Doença intensificada associada à vacina (VAED)• Doença respiratória agravada associada à vacina (VAERD)
Riscos Omissos	<ul style="list-style-type: none">• Uso na gravidez ou amamentação• Uso em doentes imunocomprometidos• Uso em doentes com comorbilidades (como por exemplo, DPOC, diabetes, doença crónica neurológica, doenças cardiovasculares)• Uso em doentes com doenças autoimunes ou doenças inflamatórias• Interações com outras vacinas• Informações de segurança de longo prazo

Tanto na miocardite como na pericardite, riscos identificados como importantes, não são conhecidos os mecanismos envolvidos e relacionados entre estes eventos e a vacinação. Sabe-se que no caso da pericardite é mais comum em homens do que em mulheres, mais frequente em adultos do que em crianças e, comparando um adolescente com um jovem adulto é mais frequente no primeiro (65).

Para uma melhor análise e compreensão dos diversos riscos identificados, estão atualmente a decorrer vários estudos (e outros já programados), de modo a conseguir prevenir estas complicações. No entanto, avaliando o impacto do balanço do benefício-risco deste produto, onde o benefício é a prevenção da COVID-19 e possíveis complicações como hospitalização ou morte, e do outro lado o risco de desenvolver miocardite, pericardite ou anafilaxia, sendo os casos detetados raros, a vacinação permanece recomendada (65).

8.4 Vaxzevria®

Relativamente às especificações de segurança dos estudos não-clínicos, foram descritos diversos tópicos dos quais se destaca a questão da toxicidade, assim, das informações recolhidas foi possível concluir (71):

- Toxicidade aguda ou da repetição de dose: não tendo sido observadas alterações;
- Toxicidade reprodutiva ou devido à produção da vacina: como não foram realizados ensaios clínicos em grávidas ou mulheres a amamentar, prevê-se que não haja efeitos negativos nestas populações;
- Genotoxicidade e carcinogenicidade: ainda não foram reportados casos de transferência de genes do vetor de adenovírus para os cromossomas humanos;

Existem riscos que foram identificados, mas que não têm impacto para a avaliação do perfil do benefício-risco, devido a serem efeitos frequentes após a vacinação, tais como (71):

- Reação no local de injeção (sensibilidade, dor, calor, eritema, prurido, hematoma ou edema);
- Linfadenopatia, apetite diminuído, cefaleias, tonturas, sonolência, náuseas, vômitos, diarreia, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, mialgia, artralgia, fadiga, mal-estar, febre e calafrios.

Relativamente aos riscos importantes a serem incluídos no PGR, encontram-se na Tabela 8-5.

Tabela 8-5: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Vaxzevria®. Adaptado de (71).

Riscos Identificados	<ul style="list-style-type: none"> • Trombose com síndrome de trombocitopenia • Trombocitopenia, incluindo trombocitopenia imune • Síndrome de <i>Guillain-Barré</i> • Anafilaxia
Riscos Potenciais	<ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios do sistema nervoso, incluindo condições neurológicas imunomediadas • Trombose • Doença intensificada associada à vacina (VAED) • Doença respiratória agravada associada à vacina (VAERD)
Riscos Omissos	<ul style="list-style-type: none"> • Uso na gravidez ou amamentação • Uso em doentes imunocomprometidos • Uso em doentes com comorbilidades (como por exemplo, DPOC, diabetes, doença crónica neurológica, doenças cardiovasculares) • Uso em doentes com doenças autoimunes ou doenças inflamatórias • Interações com outras vacinas • Informações de segurança de longo prazo

Existe possibilidade de a vacinação estar associada a condições neurológicas imunomediadas, nomeadamente distúrbios desmielinizantes, sendo que estes efeitos foram raramente reportados durante os ensaios clínicos e não há evidências que surgiram uma relação causal entre AZD1222 e os distúrbios. Deve avaliar-se sempre o benefício-risco, pois condições neurológicas graves podem resultar em incapacidade e requerem deteção precoce, monitorização cuidadosa e intervenção médica (71).

Após AIM encontram-se programados diversos estudos de modo a avaliar todos os riscos potenciais e omissos. Sendo que um dos aspetos principais do plano de farmacovigilância consiste na deteção, avaliação e análise de sinais (71).

8.5 Nuvaxovid®

Relativamente à segurança, não só sendo necessário avaliar a toxicidade da subunidade proteica usada, como também do adjuvante, realizaram-se vários estudos, sendo que, a partir destes, concluiu-se que a Matrix-M, usada como adjuvante, não irá provocar alterações na segurança aquando do uso em humanos (72).

Na Tabela 8-6 encontram-se os riscos registados no PGR, sendo que, não foram identificados nenhuns riscos para além dos descritos e conhecidos após realização da vacinação (72).

Tabela 8-6 :Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Nuvaxovid®. Adaptado de (72).

Riscos Identificados	<ul style="list-style-type: none"> • Não existem riscos importantes identificados
Riscos Potenciais	<ul style="list-style-type: none"> • Doença intensificada associada à vacina (VAED) • Doença respiratória agravada associada à vacina (VAERD) • Miocardite ou pericardite
Riscos Omissos	<ul style="list-style-type: none"> • Uso na gravidez ou amamentação • Uso em doentes imunocomprometidos

	<ul style="list-style-type: none"> • Uso em doentes com comorbilidades (como por exemplo, DPOC, diabetes, doença crónica neurológica, doenças cardiovasculares) • Uso em doentes com doenças autoimunes ou doenças inflamatórias • Interações com outras vacinas • Informações de segurança de longo prazo
--	--

Tal como nas vacinas anteriores, na secção do Plano de Vigilância são abordadas as atividades realizadas e a sua periodicidade, bem como o plano calendarizado para as atividades futuras, sendo necessário destacar que as atividades que ainda virão a decorrer têm como principal objetivo avaliar os riscos potenciais e os omissos (72).

8.6 Valneva®

Na Tabela 8-7 são apresentados os riscos registados no PGR, sendo importante destacar que durante os ensaios clínicos realizados não foram identificados riscos importantes (73).

Tabela 8-7: Resumo dos Riscos Identificados, potenciais e omissos da vacina Valneva®. Adaptado de (73).

Riscos Identificados	<ul style="list-style-type: none"> • Não existem riscos importantes identificados
Riscos Potenciais	<ul style="list-style-type: none"> • Doença intensificada associada à vacina (VAED) • Doença respiratória agravada associada à vacina (VAERD)
Riscos Omissos	<ul style="list-style-type: none"> • Uso na gravidez ou amamentação • Uso em doentes imunocomprometidos • Uso em doentes com comorbilidades (como por exemplo, DPOC, diabetes, doença crónica neurológica, doenças cardiovasculares)

	<ul style="list-style-type: none">• Uso em doentes com doenças autoimunes ou doenças inflamatórias• Interações com outras vacinas• Informações de segurança de longo prazo
--	--

Não foram incluídos na lista do PGR os tópicos referentes à reatogenicidade e as reações adversas sistémicas, pois são esperados após administração de qualquer vacina e já se encontram descritas (73).

A vacina para a encefalopatia japonesa, conhecida como IXIARO®, é produzida usando as mesmas células *Vero*, tal como a vacina Valneva®. À vacina IXIARO® encontravam-se associados riscos potenciais, tais como (73):

- Convulsão;
- Disseminação aguda de encefalomielite;
- Encefalite aguda;
- Mielite aguda;
- Inflamação do sistema nervoso central;
- Síndrome de *Guillain-Barré*;
- Meningite.

É necessário compreender que os riscos de reação adversa não estão associados apenas ao componente viral, mas também aos adjuvantes associados. Assim, as reações adversas associadas ao adjuvante CpG 1018 podem ser (73):

- Alterações gastrointestinais;
- Alterações musculoesqueléticas;
- Alterações neuro-inflamatórias;
- Alterações na pele;
- Vasculites.

No entanto, nenhuns destes riscos, tanto devido à utilização das células *Vero* como ao adjuvante CpG 1018, foram para já associados à Valneva® no decorrer dos ensaios clínicos, sendo analisados pós-AIM (73).

Após a imunização primária (duas doses da vacina Valneva®), poderá ser realizada a dose de reforço com outra vacina, nomeadamente, Vaxzevria®. Não é aconselhada a administração de Valneva® após imunização primária com uma vacina à base de ARNm (77).

9. Considerações Gerais: Eficácia e Efetividade

A resposta às vacinas anti-COVID-19 é expressiva, mas ainda não se compreende até quanto tempo as mesmas conferem imunidade e até quando os anticorpos são efetivos contra o vírus. Prevê-se que a imunidade conferida se situe entre 6 a 9 meses (36).

Os objetivos da determinação da eficácia consistem na redução do risco de desenvolver a doença viral ou eliminação da progressão da doença até uma severidade elevada. Assim, na avaliação da eficácia é contabilizado o risco de adoecer e de adoecer gravemente após adquirir a infeção, sendo comparados os indivíduos que receberam a vacina e aqueles que não receberam (46).

Como já foi referido anteriormente, a eficácia é determinada em condições controladas durante os ensaios clínicos, estes dados são importantes para o processo de AIM, mas não refletem necessariamente o impacto da vacinação no mundo real. Durante a determinação da eficácia são recolhidos dados de amostras de indivíduos adultos saudáveis, enquanto durante a determinação da efetividade são analisados resultados de toda a população, em toda a sua variabilidade (78).

No estudo que tinha como finalidade determinar a eficácia de vacina Comirnaty® foram selecionados 43 000 participantes, que foram divididos em dois grupos. Ao primeiro foi administrado o placebo (solução salina em duas doses) e ao segundo foi administrada a vacina (também duas doses). No primeiro grupo, 162 indivíduos reportaram alguns sintomas (9 dos quais severos). No segundo, 8 indivíduos reportaram sintomas e apenas 1 sintomas severos. É importante realçar que os sintomas foram registados 7 dias após a última dose. Deste modo, a eficácia contra a doença corresponde a 95% e a eficácia contra a doença severa foi de 87,5% (36).

No caso da Spikevax®, num estudo onde foram selecionados 30 000 participantes, e em que, tal como na vacina anterior foram divididos em dois grupos, verificou-se que no primeiro,

185 indivíduos reportaram sintomas (dos quais 30 reportaram sintomas severos), e no segundo grupo, 11 indivíduos testaram positivo e nenhum desenvolveu sintomas severos. A eficácia determinada contra a doença foi de 94,5% e a eficácia contra doença severa foi de 100% (36).

Para a Vaxzevria®, a determinação da eficácia foi calculada através da capacidade de prevenção da infecção e não da capacidade de prevenir a doença. A infecção implica a replicação do vírus SARS-CoV-2 no organismo e pode ou não causar sintomas (doença). Através das análises, observou-se uma elevada eficácia após administração do curso completo de vacinação, sendo também possível determinar que até mesmo com apenas uma única dose administrada existia eficácia durante os primeiros 90 dias (36). Segundo a OMS, esta vacina apresenta cerca de 63,09% de eficácia e é adequada para países em desenvolvimento, pois as suas condições de armazenamento são simples (36,79).

Tal como a vacina anterior, para a JCOVDEN® não são necessárias condições de temperatura extrema para o seu armazenamento e, como já foi referido anteriormente, é necessário apenas uma dose da vacina para prevenir sintomas moderados a severos. Determinou-se que a vacina apresenta cerca de 85% de eficácia na prevenção de doença severa (nomeadamente hospitalizações e morte) e que os anticorpos desenvolvidos se encontram ativos durante 49 dias, não se verificando durante esse período, hospitalizações e mortes (36).

No artigo “*Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 COVID-19 Vaccine*” publicado no *The New England Journal of Medicine* determinou-se que após a administração a adultos de duas doses da vacina Nuvaxovid®, esta conferia 89,7% de proteção contra a infecção do SARS-CoV-2 e elevada eficácia contra a variante B.1.1.7. No estudo participaram 15 139 pessoas entre os 18 e 84 anos, das quais 7569 receberam pelo menos uma dose da vacina e 7570 receberam placebo (80).

Relativamente à vacina desenvolvida pelo laboratório *Valneva Austria GmbH* não foi possível realizar um estudo de modo a determinar a eficácia, tendo sido desenvolvido um estudo onde se comparou a resposta imunitária induzida pela Valneva® e a Vaxzevria®. O estudo incluiu quase 3000 pessoas com 30 ou mais anos e os resultados obtidos permitiram concluir que Valneva® induziu a produção de níveis mais elevados de anticorpos do que Vaxzevria® (74).

Dos resultados obtidos, pode comprovar-se a eficácia das vacinas autorizadas na UE estes dados vêm apresentados na Tabela 9-1.

Tabela 9-1: Apresentação dos valores de eficácia das vacinas aprovadas para uso na UE.

Laboratório	Denominação	Eficácia
<i>BioNTech Manufacturing GmbH/Pfizer</i>	Comirnaty®	Doença 95%
		Doença Grave 87,5%
<i>Moderna Biotech Spain, S.L</i>	Spikevax®	Doença 94,5%
		Doença Grave 100%
<i>AstraZeneca</i>	Vaxzevria®	63,09%
<i>Johnson&Johnson/Janssen Pharmaceuticals</i>	JCOVDEN®	85%
<i>Novavax</i>	Nuvaxovid®	89,7%

No artigo denominado “*Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis*” foram analisados 58 estudos (32 relativamente à efetividade e 26 quanto à segurança das vacinas). Assim, na Tabela 9-2 são apresentados os principais resultados obtidos. Determinou-se também que as vacinas são capazes de prevenir a infeção por SARS-CoV-2 da variante *Alpha* a 85%, 75% para a variante *Beta*, 54% para a variante *Gamma* e 74% para a variante *Delta* (81).

Após breve análise é possível concluir que a segunda dose de reforço é essencial para a prevenção da doença, desenvolvimento de sintomas, evitar hospitalizações e internamentos em cuidados intensivos e, nomeadamente, a morte (81).

Tabela 9-2: Apresentação dos valores de determinação da efetividade das vacinas na prevenção da doença, desenvolvimento de sintomas, hospitalizações, internamento nos cuidados intensivos e morte, tanto após a primeira dose, como da dose de reforço. Adaptado de (81)

Efetividade	Após 1 dose	Após 2 doses
Prevenção da doença	41 %	85 %
Desenvolvimento de sintomas	52 %	97 %
Hospitalizações	66 %	93 %
Internamento nos Cuidados Intensivos	45 %	96 %
Morte	53 %	95 %

Existem diversos fatores que podem influenciar a efetividade da vacinação, os quais se encontram descritos na Tabela 9-3 (78).

Tabela 9-3: Fatores que influenciam a efetividade da vacinação. Adaptado de (78).

	Negativamente	Positivamente	Independente
Fatores dependentes do hospedeiro	<ul style="list-style-type: none"> • Idade • Compromisso imune • Condições de saúde 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecção prévia 	<ul style="list-style-type: none"> • Polimorfismos genéticos
Fatores demográficos	<ul style="list-style-type: none"> • Elevada quantidade de vírus circulante • Elevada proximidade, que leva à grande transmissibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevada adesão à vacinação • Elevada imunidade inata 	
Fatores de variação viral	<ul style="list-style-type: none"> • Incompatibilidade do antígeno com a vacina • Elevada transmissibilidade 		
Fatores imunes		<ul style="list-style-type: none"> • Elevada quantidade de anticorpos • Anticorpos com capacidade de neutralização 	<ul style="list-style-type: none"> • Células T
Fatores de acesso à vacinação	<ul style="list-style-type: none"> • Acesso limitado à vacinação 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacina administrada • Número de doses • Intervalo entre as doses administradas 	<ul style="list-style-type: none"> • Variação da vacina eleita aquando da dose de reforço

D. Comparação das Vacinas Desenvolvidas Anteriormente e o Desenvolvimento das Vacinas Anti-COVID-19

Nesta secção serão comparadas as etapas de desenvolvimento das vacinas anteriores às vacinas anti-COVID-19 e estas últimas.

10. Desenvolvimento de Vacinas

Inicialmente a vacina que se encontra em desenvolvimento deve passar por avaliações que permitam determinar qual o antigénio que deve ser usado para obter uma melhor resposta imunitária, a esta etapa chama-se fase pré-clínica, os testes são realizados inicialmente em animais de modo a determinar a segurança e o potencial da vacina em desenvolvimento para a prevenção da doença, ou seja, se estes desenvolvem anticorpos contra o agente patogénico. Caso desencadeie resposta imunitária, é testada em ensaios clínicos em humanos, em três fases distintas (82).

Na primeira fase a vacina é administrada a uma amostra controlada e aleatorizada de voluntários jovens adultos saudáveis, de modo a avaliar a segurança e o regime posológico. Esta fase dura vários meses (82).

Na segunda fase, que dura entre alguns meses a 2 anos, a vacina é administrada a uma amostra maior, de modo a avaliar melhor a segurança e a eficácia (82).

Na terceira fase, a vacina é administrada a uma amostra de milhares de voluntários, onde novamente se dividem em dois grupos para se poder comparar e extrapolar os resultados de eficácia e segurança com maior validade externa. Esta fase pode durar entre 1 e 4 anos. Normalmente, estes ensaios de fase III são realizados em vários países de modo a obter dados mais variados e completos (82).

No decorrer de todas as fases os resultados são revistos por peritos clínicos independentes que avaliam os resultados obtidos pela equipa de investigação. Durante os ensaios de fase II e III, nem os investigadores nem os voluntários são informados se estão a receber o fármaco estudado ou o placebo, de modo a prevenir possíveis intervenções e comprometimento dos

resultados. No entanto, após o término dos ensaios clínicos, é fornecida toda a informação, tanto ao grupo que liderou a investigação como aos grupos analisados (82,83).

Posteriormente à fase dos ensaios clínicos é atingida a fase de pré-aprovação, onde órgãos reguladores, na UE, a EMA, avalia toda a informação relevante com base nos critérios de qualidade, segurança e eficácia. Se todas as avaliações forem positivas a vacina encontra-se disponível para aprovação e registo, sendo, de seguida distribuída a nível populacional. Esta etapa denomina-se como fase IV dos ensaios clínicos, embora decorra já após AIM (82).

Devido à situação pandémica desencadeada pelo SARS-CoV-2, surgiu uma necessidade urgente de desenvolvimento rápido de uma vacina contra a COVID-19, potenciando assim que algumas fases decorressem em paralelo (sujeitos sempre a todas as verificações e monitorizações independentes) e fosse concebida uma autorização temporária para uso de emergência. No entanto, este processo só é permitido se a vacina em desenvolvimento cumprir todos os critérios de segurança e eficácia, nomeadamente apresentar pelo menos mais de 50% de eficácia (84). Sendo, por isso, após a autorização temporária, necessário realizar uma monitorização contínua para determinar os efeitos secundários não esperados e a efetividade. Deste modo, as vacinas contra a COVID-19 foram desenvolvidas muito mais rapidamente, mas todas são tão seguras quanto todas as vacinas aprovadas anteriormente (82). Na Figura 10-1 encontra-se ilustrado o resumo dos processos de desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização, de modo a ser perceptível as etapas que ocorreram em paralelo.

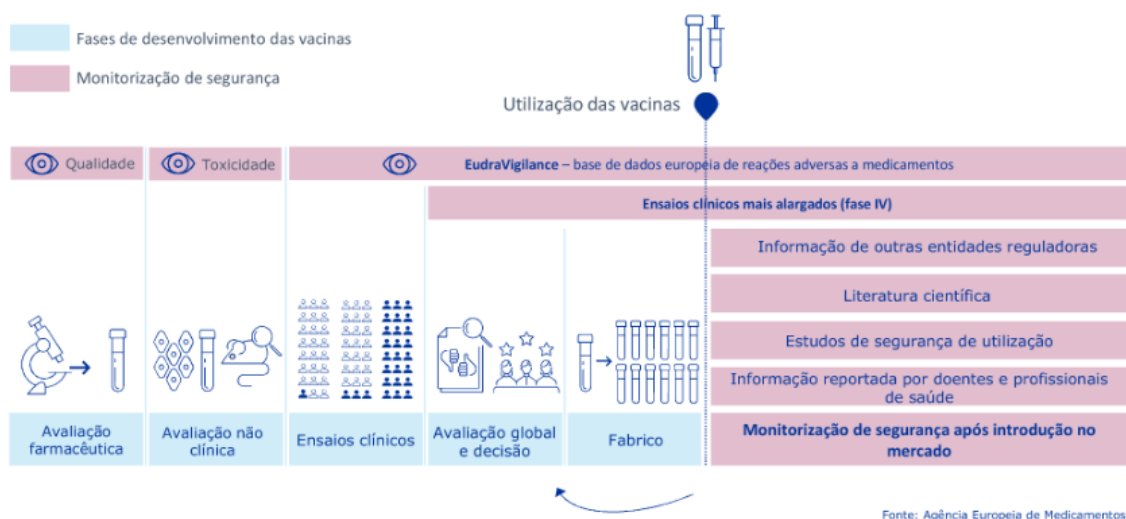


Figura 10-1: Resumo dos processos de desenvolvimento, avaliação, aprovação e monitorização das vacinas contra a COVID-19. Adaptado de (85).

Aquando da epidemia de Ébola, em 2014, o desenvolvimento e comprovação da eficácia de vacinas durou mais de 24 meses. No caso das vacinas contra a COVID-19, desde o primeiro sequenciamento do SARS-CoV-2 até aos ensaios clínicos de determinação de eficácia decorreram menos de 300 dias. Todo este avanço apenas foi possível graças à CEPI, devido ao investimento em tecnologias inovadoras que permitiram uma rápida resposta a esta pandemia. Na Tabela 10-1 estão representadas as diversas tecnologias desenvolvidas de modo a conseguir dar uma rápida resposta a uma doença emergente (14).

Tabela 10-1: Exemplos de diversos tipos de vacinas que permitem obter uma rápida resposta para uma doença emergente, exemplos de vacinas obtidas com base nessa técnica. Adaptado de (14).

Tipo de Vacina	Desenvolvida para	Vantagens e Desvantagens
Vírus atenuado	Influenza, febre amarela, poliomielite	Necessidade de fábrica de biossegurança nível 3, para manuseamento de vírus perigosos
Totalmente inativado	Influenza, poliomielite, COVID-19	Necessidade de fábrica de biossegurança nível 3, para manuseamento de vírus perigosos; Necessidade de adjuvante
ADN	MERS*, Zika*, COVID-19*	Eletroporação pouco imunogénica requer dispositivo
ARNm	COVID-19	Rapidamente adaptável a novos vírus emergentes
Vetor recombinante <ul style="list-style-type: none"> • Sem capacidade de replicação • Vírus atenuado 	Ébola, COVID-19	Produzido em linhas celulares. Construção adaptável ao vírus emergente em 5-6 meses
À base de subunidades proteicas	COVID-19	Requer mais tempo para adaptar a um novo vírus emergente. Necessita de adjuvante

*sob desenvolvimento

As vacinas à base de ARNm têm um potencial de desenvolvimento rápido devido à sua natureza sintética que não necessita de cultura de células ou fermentação de vírus. Devido à alta potência, rápido desenvolvimento e baixo custo de fabrico, as vacinas de ARNm surgiram como

uma estratégia de desenvolvimento de vacinação alternativa promissora para várias doenças infecciosas e cancro (36).

As vacinas inativadas ou com vírus morto têm vantagens como: capacidade de induzir resposta imune segura, podendo ser administrada em pessoas imunocomprometidas, no entanto, para manter a imunidade é necessário administrar várias doses e por isso, ocorre um aumento do custo, sendo também necessário realçar que durante o fabrico é necessário garantir que não há virulência residual (86) .

11. Farmacovigilância Antes e Depois das Vacinas Anti-COVID-19

Durante o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 todos os processos foram bem detalhados e estipuladas todas as orientações de modo a facilitar e harmonizar a preparação do PGR e a avaliação pela empresa e entidades responsáveis pela farmacovigilância. Pois, anteriormente, na pandemia de influenza H1N1 de 2009, poucos países tinham um plano de preparação para a pandemia que abordasse de forma abrangente a implementação de vacinas e a monitorização das reações adversas (14).

Neste momento, os investigadores não sabem qual será o panorama de desenvolvimento de novas variantes devido à pressão imunológica induzida pela vacina ou se é necessário realizar ajuste de dose para afetar a evolução do vírus. Devido a estes motivos é necessário realizar uma vigilância global contínua da COVID-19, como nas vacinas para a gripe. Existe um Sistema Global de Vigilância e Resposta à Gripe, criado pela OMS, o qual consiste num mecanismo de vigilância, preparação e resposta para a gripe sazonal e para alertar relativamente a novos vírus da gripe ou outros agentes patogénicos respiratórios (14).

Num estudo publicado no “*Journal Medical Virology*” com o título “*Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO International database*” procedeu-se à análise comparativa de reportes de reações adversas de vacinas à base de ARNm contra a COVID-19 e as vacinas, também à base de ARNm, mas desenvolvidos para a influenza. Relativamente aos efeitos adversos menos comuns, mas mais graves, nas vacinas contra a COVID-19 é mais frequente efeitos cardiovasculares (como crises

de hipertensão e taquicardia supraventricular). Em contrapartida, os efeitos adversos neurológicos (tais como: neuralgia, perda de consciência, Síndrome de *Guillain-Barré* e discinesia) estão mais associados com a vacina da influenza. De modo geral, determinou-se que existe um menor risco de reação adversa grave após as vacinas de ARNm em comparação com as vacinas contra a gripe (87).

Através da análise determinou-se que pessoas vacinadas contra a COVID-19 sofreram significativamente menos mortes, em comparação com aqueles que não foram expostos às vacinas, possivelmente indicando um efeito protetor da vacina (87).

Considerações Finais

A doença causada pelo SARS-CoV-2 teve grande impacto na saúde de toda a população mundial e no seu bem-estar socioeconómico. Sem nenhuma terapêutica farmacológica aprovada para o tratamento da COVID-19, surgiu a necessidade de desenvolvimento de uma vacina para auxiliar no combate à pandemia. Tendo sido aprovadas para uso condicional, até ao momento, 6 vacinas, Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, JCOVDEN®, Nuvaxovid® e Valneva®. Envolvendo diversas entidades no processo de desenvolvimento (em que várias fases ocorreram em paralelo) e avaliação pré e pós-AIM (envolvendo entidades a nível nacional, europeu e mundial). Graças ao rápido desenvolvimento e processo de aprovação, foi possível compreender que a OMS e a EMA se encontravam preparadas para uma eventual doença emergente, de modo a fornecer uma rápida resposta no combate da mesma.

As vacinas podem ser desenvolvidas através de diversas técnicas, havendo a necessidade de ter em conta o custo de produção, condições de transporte e armazenamento, estabilidade e, mais importante a capacidade de imunização, de modo que a eficácia e a efetividade não apresentem valores discrepantes.

Com base na análise do PGR é possível compreender que todas as vacinas têm riscos identificados, possíveis e omissos comuns e outros diferentes, devido às vacinas serem à base de ARNm, vetores virais, subunidades proteicas e vírus inativado e, também devido aos adjuvantes utilizados. Todas as reações adversas são analisadas tanto pelas entidades, no caso de Portugal, Infarmed I.P., EMA e OMS e, todos os laboratórios que produzem as vacinas, emitindo posteriormente relatórios.

É necessário avaliar o benefício-risco antes da administração das vacinas, determinar qual a mais segura baseando nos dados disponíveis e nas características pessoais (tais como: idade, sexo, patologias, *etc*). Deste modo, todas as entidades envolvidas têm como principal objetivo averiguar e garantir a segurança da utilização das vacinas aprovadas para uso condicional.

Referências Bibliográficas

1. Dutta K.A. Vaccine Against Covid-19 Disease – Present Status of Development. *Indian J Pediatr.* **2020**; 87(10): 810-816.
2. Yan Y. et al. The COVID-19 Vaccines: Recent Development, Challenges and Prospects. *Vaccines (Basel).* **2021**; 9(4):349.
3. Comissão Europeia. Perguntas e respostas : Autorização condicional de introdução no mercado das vacinas contra a COVID-19 na UE. Disponível em: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans/questions-and-answers-covid-19-vaccination-eu_pt. (Acesso em abril de 2022).
4. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2)*. **2017**; 5(838713/2011):1–36. Disponível em : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf (Acesso em abril de 2022).
5. World Health Organization. Strategic considerations in preparing for deployment of COVID-19 vaccine and vaccination in the WHO European Region. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>. (Acesso em março de 2022).
6. Pêgo A, et al. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. *INFARMED*; **2019**. 17–580 p.
7. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. DIRECTIVA 2010/84/UE. *J Of da União Eur.* Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:PT:PDF>. (Acesso a outubro de 2022)
8. Fornasier G, et al. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* **2018**;40(4):744–7.
9. Sridhar D, et al . World Health Organization: Past, present and future. *Public Health.* **2014**;128(2):117–8.
10. OMS. Quiénes somos y qué hacemos. Disponível em : <https://www.who.int/about/es/>.(Acesso em janeiro de 2021).
11. International Vaccine Institute. Vision and Mission. Disponível em: <https://www.ivi.int/who-we-are/vision-mission/>. (Acesso em maio de 2022).
12. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). **2020**. Disponível em: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/vaccine-safety-net/vsn-members/global-advisory-committee-on-vaccine-safety>. (Acesso em maio 2022).
13. World Health Organization. Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC). Disponível em: <https://www.who.int/groups/product-development-for-vaccines-advisory-committee/about>. (Acesso em maio de 2022).

14. Excler JL, et al. Vaccine development for emerging infectious diseases. *Nature Medicine*. **2021**; 27: 591–600.
15. Centre U| U. M. Get to Know UMC. Disponível em: <https://who-umc.org/about-uppsala-monitoring-centre/>. (Acesso em abril de 2022).
16. Uppsala Monitoring Centre. The WHO Programme for International Drug Monitoring. Disponível em: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/#>. (Acesso em abril de 2022).
17. Uppsala Monitoring Centre. About Vigibase .Disponível em: <https://who-umc.org/vigibase/>. (Acesso em abril de 2022).
18. Smadja D.M, et al. Vaccination against COVID-19: Insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from Vigibase. *Eur Respir J*. **2021**;58(1).
19. European Medicines Agency. Who we are. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>.(Acesso em janeiro de 2021).
20. European Medicines Agency. Guidance for Applicants seeking scientific advice and protocol assistance. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf. (Acesso em janeiro de 2021).
21. European Medicines Agency. Questions and answers following the initial experience of the Adaptive Licensing Pilot project. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-following-initial-experience-adaptive-licensing-pilot-project_en.pdf. (Acesso em janeiro de 2021).
22. European Medicines Agency. Medicines for use outside the European Union. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/medicines-use-outside-european-union>.(Acesso em janeiro em 2021).
23. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>. (Acesso em maio 2022).
24. European Medicines Agency. EudraVigilance. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>. (Acesso em abril de 2022).
25. Reis A.T.M, et al. Quality of medicines in Portugal: A retrospective review of medicine recalls (2000-2015). *PDA J Pharm Sci Technol*. **2018**; 72(1):44–9.
26. Infarmed - INFARMED, I.P. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>. (Acesso em janeiro 2021).
27. Infarmed. Farmacovigilância. **2016**. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>. (Acesso em março 2022).
28. INFARMED I.P. Sistema de farmacovigilância- Contactos. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/sistema-de-farmacovigilancia>. (Acesso em outubro de 2022).

29. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Unidade de Farmacovigilância Setúbal e Santarém. **2022**. Disponível em: <https://www.ff.ulisboa.pt/ufs/>. (Acesso em março de 2022).
30. Comissão Europeia. Como atuam as vacinas? Disponível em: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans/how-do-vaccines-work_pt#alguns-xitos-da-vacinao. (Acesso em maio de 2022).
31. Owen J, et al. *Kuby Immunology*. 7th ed. New York; **2013**. 588–617 p.
32. Vetter V, et al. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med*. **2017**;50(2):110–20.
33. World Health Organization. How do vaccines work? Disponível em: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQjwg_iTBhDrARIsAD3Ib5jG7F-nXhhnFHAXggS4kk0wbl2fZrqqGfQHKxoYZyOWn8LjVjZGwFAaAsPuEALw_wcB. (Acesso em maio de 2022).
34. Ilinskaya A.N, et al. Understanding the immunogenicity and antigenicity of nanomaterials: Past, present and future. *Toxicol Appl Pharmacol*. **2016**;299:70–7.
35. Slifka M.K, et al. How advances in immunology provide insight into improving vaccine efficacy. *Vaccine*. **2014**;32(25):2948–57.
36. Mascellino M.T, et al. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infect Drug Resist*. **2021**;14:3459–347.
37. Epidemiology COVID-19 Response Corps. Types of Vaccines Infographics. Disponível em: <https://sites.bu.edu/covid-corps/projects/science-communication/types-of-vaccines-infographics/> (Acesso em junho 2022).
38. Wang Y, et al. mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. *Mol Cancer*. **2021**;20(33):1–23.
39. Xu S, et al. Molecular Sciences mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospction. *Int J Mol Sci*. **2020**;6582:1–35.
40. Council of the European Union. How mRNA vaccines protect you against COVID-19. **2021**. Disponível em: <https://www.consilium.europa.eu/en/infographics/covid-19-mrna-vaccine/>. (Acesso em maio de 2022).
41. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Vaccine Types. **2019**. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types>. (Acesso em junho de 2022).
42. Raman R, et al. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*. **2021**;993(11):1–30.
43. Lidder P, et al. Biotechnologies for the Management of Genetic Resources for Food and Agriculture. *Adv Genet*. **2012**;78:1–167.
44. Khalaj-Hedayati A, et al. Nanoparticles in influenza subunit vaccine development: Immunogenicity enhancement. *Influenza Other Respi Viruses*. **2020**;14(1):92–101.

45. Bollaerts K, et al. Benefit–Risk Monitoring of Vaccines Using an Interactive Dashboard: A Methodological Proposal from the ADVANCE Project. *Drug Safety*. **2018**; 41:775–86.
46. Verani J, et al. Case-control vaccine effectiveness studies: preparation, design and enrollment of case and controls. *Vaccine*. **2017**;35:3295–302.
47. European Medicines Agency. BNT162b2 Risk Management Plan Comirnaty (COVID-19 mRNA Vaccine) Risk Management Plan. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf (Acesso em junho de 2022).
48. Xu X, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **2020**;47(5):1275–80.
49. Rubin GD, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest Infect - Guidel Consens Statements*. **2020**;158(1):106–16.
50. Yasin R, et al. Chest X-ray findings monitoring COVID-19 disease course and severity. *Egypt J Radiol Nucl Med*. **2020**;51(193):1–18.
51. Caddy S. COVID-19 vaccines focus on the spike protein, but there’s another target. Disponível em: <https://www.asbmb.org/asbmb-today/science/122020/covid-19-vaccines-focus-on-the-spike-protein-but-t>. (Acesso julho de 2022).
52. Yesudhas D, et al. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. **2021**;49:199–213.
53. Li G, He X, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*. **2020**;112:1–7.
54. Carvalho J.C, et al. Asthma and COVID-19: Current evidence. *Rev Port Imunoalergologia*. **2020**;28(2):97–109.
55. Johnson L.N, et al. COVID-19 in an asymptomatic patient undergoing FDG PET/CT. *Radiol Case Reports*. **2020**;15(10):1809–12.
56. He J.L, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med*. **2020**;1:168.
57. Chan JCX, et al. Radiology and COVID-19. *Hong Kong Med J*. **2020**;26(4):286–8.
58. Surkova E, et al. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *Lancet Respir Med*. **2020**;8(12):1167–8.
59. Serviço Nacional de Saúde. Teste COVID-19. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2020/05/29/testes-covid-19-autonomia-tecnologica/>. (Acesso em junho de 2022).
60. Arevalo-Rodriguez I, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *MedRxiv*. **2020**;16.20066787.

61. Mayers C, et al. Impact of false-positives and false-negatives in the UK's COVID-19 RT-PCR testing programme. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/gos-impact-of-false-positives-and-negatives-3-june-2020/impact-of-false-positives-and-false-negatives-in-the-uks-covid-19-rt-pcr-testing-programme-3-june-2020>. (Acesso em junho de 2022).
62. Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde. Alerta Epidemiológico - Complicações e sequelas da COVID-19. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/dmdocuments/covid-19-materiais-de-comunicacao-1/Alerta%20epidemiologico%20-%20Complicacoes%20e%20sequelas%20da%20COVID-19.pdf>. (Acesso em junho de 2022).
63. Jain U. Effect of COVID-19 on the Organs. *Cureus*. **2020**;12(8).
64. Direção Geral da Saúde. Terapêutica Farmacológica para a COVID-19. Norma n°005/2022. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052022-de-28052022-pdf.aspx> (Acesso outubro de 2022)
65. European Medicine Agency. EU Risk Management Plan for Spikevax (COVID-19mRNA vaccine). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf. (Acesso em agosto de 2022).
66. INFARMED I.P. Terapêuticas farmacológicas disponíveis para a COVID-19. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/terapeuticas-farmacologicas-disponiveis-para-a-covid-19> (Acesso outubro de 2022).
67. Direção Geral da Saúde. Vacinação - COVID-19. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/vacina-covid-19/>. (Acesso em julho de 2022).
68. World Health Organization.COVID19 Vaccine Tracker. 11 Vaccines Granted Emergency Use Listing by WHO. Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>. (Acesso em julho de 2022)
69. Comissão Europeia. Vacinas seguras contra a COVID-19 para os europeus. Disponível em: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_pt. (Acesso em julho de 2022).
70. European Medicine Agency. Risk Management Plan COVID-19 Vaccine Janssen . Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan_en.pdf. (Acesso em agosto de 2022)
71. European Medicine Agency. European Union Risk Management Plan AstraZeneca-Vaxzeria. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf. (Acesso em julho de 2022).
72. European Medicine Agency. Risk Management Plan Nuvaxovid, INN-COVID-19 Vaccine. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/nuvaxovid-epar-risk-management-plan_en.pdf. (Acesso em agosto de 2022).

73. European Medicines Agency. Risk Management Plan for COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-risk-management-plan_en.pdf. (Acesso em outubro de 2022).
74. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-medicine-overview_pt.pdf. (Acesso em outubro de 2022)
75. INFARMED I.P. Perguntas frequentes: Comirnaty. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/comirnaty>. (Acesso em julho de 2022).
76. INFARMED. COVID-19 Vaccine Janssen: a EMA identifica uma possível ligação de casos muito raros de coágulos sanguíneos involgares com nível baixo de plaquetas. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/4183428/TRADUÇÃO+-+Comunicado+EMA+-+Vacina+Janssen+pds+20042021/1ea4913a-f3bd-67c5-8753-4d4c50215462>. (Acesso em julho de 2022).
77. World Health Organization. The Valneva VLA2001 COVID-19 vaccine: What you need to know. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-valneva-vla2001-covid-19-vaccine--what-you-need-to-know>. (Acesso em outubro de 2022).
78. Tregoning JS, et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* **2021**;21:626–36.
79. World Health Organization. Vacina da Oxford/AstraZeneca contra a COVID-19: o que precisa de saber. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>. (Acesso em outubro de 2022)
80. Heath P, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *New Engl J Med.* **2021**;385(13):1172–83.
81. Liu Q, et al. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* **2021**;10(1).
82. World Health Organization. Fabrico, segurança e controlo de qualidade das vacinas. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/manufacturing-safety-and-quality-control>. (Acesso em agosto de 2022).
83. World Health Organization. Como são as vacinas desenvolvidas. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>. (Acesso em agosto de 2022).
84. Witek TJ. How the Global COVID-19 Pandemic Brought Drug and Vaccine Development into the Public Mainstream. *Pharmaceut Med.* **2021**;35:287–95.

85. Infarmed. Vacinas COVID-19: processo de avaliação e monitorização de segurança - Cidadãos - INFARMED, I.P. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Fentidades%3Fp_auth%3DWptm6iMf%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=4250915&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Fentidades%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_paginationPhase%3Dtrue%26_3_keywords%3D%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_delta%3D200%26_3_assetTagNames%3Dcovid-19%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_reorderBy%3DorderByRelevance. (Acesso em agosto de 2022).
86. Silva T, et al. Vacinas SARS-CoV-2: principais características e perspetivas futuras-revisão da bibliografia. *Higeia*. **2021**;Edição Especial:57–65.
87. Seo Kim M, et al. Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. *J Med Virol*. **2022**;94:1085–95.

Anexo 1

Ponto de situação a 1 de julho de 2022: 56 vacinas encontravam-se em fase 1, 71 vacinas em fase 2, 83 vacinas em fase 3 e 10 vacinas que já não estavam sob avaliação (68).

Tipo	Laboratório	Denominação	
Vacinas na Fase I dos Ensaio Clínicos			
SP	ACM Biolabs	ACM-001	
	HK inno.N Corporation	IN-B009	
	VaxForm	CooV2-OGEN1	
	US Army Medical Research and Development Command	SpFN COVID-19 Vaccine	
	University of Saskatchewan	COVAC-1	
	University of Melbourne	DoCo-Pro-RBD-1	
	Speransa Therapeutics	PRIME-2CoV_Beta	
	SK Bioscience Co Ltd	NBP2001	
	PT Bio Farma	SARS-CoV-2 Protein Subunit Recombinant Vaccine Adjuvanted with Alum+Cpg1018	
	OSE Immunotherapeutics	CoVepiT	
	National Vaccine and Serum Institute	GEN2-Recombinant COVID-19 Vaccine (CHO Cells)	
	Yisheng Biopharma	PIKA COVID-19 Vaccine	
	Baiya Phytopharm Co Ltd	Baiya SARS-CoV-2 Vax 2	
		Baiya SARS-CoV-2 Vax 1 Vaccine	
Emergex Vaccines Holding Ltd	PepGNP- SARSCoV2		
ADN	Scancell	COVIDITY	
	Providence Health & Services	CORVax12	
	Imam Abdulrahman Bin Faisal University	Almansour-001	
	University of Sydney	COVIGEN	
	The University of Hong Kong	SARS-CoV-2 ADN Vaccine	
	Symvivo	BacTRL-Spike	

ARN	Walvax Biotechnology	RQ3013
	VLP Therapeutics Japan	VLPCOV-01
	University of Melbourne	MIPSCo-mARN-RBD-1
	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Thecnology	SYS6006
	SENAI CIMATEC	HDT-301
	RVAC Medicines	RVM-V001
	Gritstone Bio, Inc.	GRT-R910
	MRC/UVRI and LSHTM Uganda Research Unit	LNP-nCOV saARN-02 Vaccine
	GlaxoSmithKline	CV2CoV
		CoV2 SAM (LNP)
	Jiangsu Rec- Biotechnology	RH109
Moderna Biotech Spain, S.L	mARN-1273.351	
VVsr	EnGeneIC	COVID-19-EDV
	Vaxart	VXA-CoV2-1
	McMaster Univesity	Ad5-triCoV/Mac
		ChAd-triCoV/Mac
	Cellid Co	AdCLD-COV19-1
	Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf	MVA-SARS-2-S
	NIAID	SAM-LNP-S
		ChAdV68-S
	Tetherex Pharmaceuticals Corporation	SC-Ad6-1
	CyanVac LLC	CVXGA1
	AMMS	Ad5-nCoV
VVr	The University of Hong Kong	DeINS1-nCoV-RBD LAIV
	Meissa Vaccines Inc	MV-014-212
	Shenzhen Geno- Immune Medical Institute	COVID-19/aAPC
VI	The Scientific and Technological Research Council of Turkey	Adjuvanted Inactivated Vaccine

	National Research Centre Egypt	Covi Vax
	Kocak Farma	Koçak-19 Inaktif Adjunali COVID-19 Vaccine
	Eva Pharma	EgyVax Vaccine Candidate
	Osve Pharmaceutical Company	OSVID-19
Vacinas na Fase II dos Ensaios Clínicos		
SP	Adimmune Corporation	AdimrSC-2f
	Novavax	SII B.1.617.2
		SII B.1.351
		SII Bivalent
		ICC Vaccine
	Icosavax	IVX-411
	Instituto Finlay de Vacunas Cuba	Soberana 01
	Kentucky Bioprocessing	KBP-201
	Medigen	MVC-COV1901(Beta)
	EuBiologics Co Ltd	EuCorVac-19
	Research Institute for Biological Safety Problems	QazCoVac-P
	Shanghai Zerun Biotechnology, Walvax Biotechnology	202-CoV
	St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Sera	Recombinant subunit vaccine
	Tuebingen	CoVax-1
	University Medical Center Groningen	AKS-452X
	University of Saskatchewan	COVAC-2
	Human Stem Cell Institute Russia	Betuvax-CoV-2
	Livzon Pharmaceutical Group Inc	V-01-351/V-01D
	Vector State Research Center of Virology and Biotechnology	Aurora-CoV
	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	CIGB-669
Clover	SCB-2020S	
Biological E Limited	BECOV2B	

		BECOV2C
		BECOV2D
VPSV	VBI Vaccines Inc	VBI-2920a
	The Scientific and Technological Research Council of Turkey	SARS-CoV-2 VLP Vaccine Alpha Variant
		SARS-CoV-2 VLP Vaccine
	SpyBiotech	RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP
ADN	AnGes	AG0301-COVID19
	Takis	COVID-eVAX
	Nykode Therapeutics	VB10.2210
		VB10.2129
	EntosPharmaceuticals Inc	Covigenix VAX-001
	GeneOne Life Science, Inc	GLS-5310
ARN	Chulalongkorn University	ChulaCov19-BNA159 mARN Vaccine
		ChulaCov19
	BioNTech Manufacturing GmbH/Pfizer	BNT162b2 (B.1.1.7)
		BNT162b3
		BNT162b2 (B.1.617.2)
		BNT162c2
		BNT162b2 (B.1.1.7+ B.1.617.2)
		BNT162a1
	EyeGene Inc	EG-COVID-003
	Arcturus Therapeutics Inc	ARCT-165
		LUNAR-COV19/ARCT-021
	Gennova Biopharmaceuticals Limited	HGCO19
	Takeda	TAK-919 (Moderna Formulation)*
	StemiARN Therapeutics Co Ltd	mARNCOVID-19 Vaccine
	Providence Therapeutics Holding Inc	PTX-COVID19-B
	CanSino Biologics Inc	COVID-19 mARN Vaccine
	Moderna Biotech Spain, S.L	mARN-1073
		mARN-1283

		mARN-1283.211
	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology	SYS6006
	ImmunityBio Inc	AAHI-SC2 Vaccine
		AAHI-SC3 Vaccine
	Elixirgen Therapeutics Inc	EXG-5003
VVsr	Vaxart	VXA-CoV2-1.1-S
	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	MVA-SARS-2-ST
	Institute of Vaccines and Medical Biologicals	COVIVAC
	Gamaleya	Gam-COVD-Vac*
	Biocad	BCD-250
	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	LV-SMENP
	ImmunityBio Inc	hAD5-Covid-19
VVr	City of Hope Medical Center	COHO4S1
	Aivita Biomedical Inc	AV-COVID-19
	Cellid Co	AdCLD-CoV19
VI	Chumakov Center	KoviVac*
	Aitlangga University	UNAIR Inactivated COVID-19 Vaccine
	Sonovac Biotech (Hong Kong) Limited	COVID-19 Vaccine (Ver Cell), Inactivated, Omicron Strain
	Laboratorio Avi-Mex	Recombinant NDV Vectored Vaccine
Vacinas na Fase III dos Ensaios Clínicos		
SP	Novavax	Bivalent SARS-CoV-2 rS Vaccine
		NVX-CoV2515
		Nuvaxovid*
		Nanocovax
	Jiangsu Rec-Biotechnology Co Ltd	ReCOV
	Sanofi/ GSK	SP/GSK subunit D614 vaccine

		SP/GSK subunit B.1.351 vaccine
		Recombinant Protein
Instituto Finlay de Vacunas Cuba		Soberana 02*
		Soberana Plus*
Razi Vaccine and Serum Research Institute		Razi Cov Pars*
Laboratorios Hipra SA		COVID-19 vaccine HIPRA
Shionogi		S-268019
Livzon Mabpharm Inc		V-01
PT Bio Farma		SARS-CoV-2 Protein Subunit Recombinant Vaccine Adjuvanted With Alum+CpG 1018
		SARS-CoV-2 Protein Subunit Recombinant Vaccine
Medigen		MVC-COV1901*
Serum Institute of India		COVOVAX (Novavax formulation)*
Sinocelltech		SCTV01C
		SCTV01E
Anhui Zhifei Longcom		Zifivax*
Bagheiat-allah University of Medical Sciences		Noora Vaccine*
West China Hospital		Recombinant (Sf9 cell)
Vector State Research Center of Virology and Biotechnology		EpiVacCorona*
Biological E Limited		Cobervax*
Vaxine/CinnaGen Co		SpikoGen*
University Medical Center Groningen		AKS-452
Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)		Abdala*
Takeda		TAK-19 (Novavax formulation)*
SK Bioscience Co Ltd		SKYCovione*
Clover		SCB-2019

	COVAXX	UB-612
	National Vaccine and Serum Institute	Recombinant SARS-CoV-2 Vaccine (CHO Cell)*
VPSV	Radbound University	BNCoV2
	Medicago	Covifenz*
	Yantai Patronus Biotech Co Ltd	LYB001
VA	Codagenix Inc	COVI-VAC
ADN	AnGes	AG0302-COVID19
	Zydus Cadila	ZyCoV-D*
	Inovio	INO-4800
ARN	Moderna Biotech Spain, S.L	Spikevax*
		mARN-1273.211
		mARN-1273.617.2
		mARN-1273.214
		mARN-1273.529
		mARN-1273.213
	Arcturus Therapeutics Inc	ARCT-154
	Walvax	mARN
	Daiichi Sankyo Co Ltd	DS-5670a
	Gennova Biopharmaceutical Limited	GEMCOVAC-19*
	AIM Vaccine	LVARN009
	BioNTech Manufacturing GmbH/Pfizer	Comirnaty *
		BNT162b2s01
		BNT162b1
VVsr	CanSino	Ad5-nCoV-IH
		Convidecia*
	Gamaleya	Sputnik Light*
		Sputnik V*
	Oxford/ AstraZeneca	Vaxzevria*
	Serum Institute of India	Covishield (Oxford/AstraZeneca Formulation)*
	Bharat Biotech	BBV154
	ReiThera	GRAd-COV2

	Janssen-Cilag International NV	Ad26.COV2.S*
	Mahidol University	NDV-HXP-S
VVr	Wantai	DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1
	Israel Institute for Biological Research (IIBR)	Brilife
VI	China National Biotech Group Company Limited	Omicron COVID-19 Vaccine (Vero Cell)
	Bharat Biotech	Covaxin*
	Valneva Austria GmbH	VLA2101
		VLA2001*
	Sinopharm (Beijing)	Covilo*
	Chinese Academy of Medical Sciences	Inactivated (Vero Cells)
	Sinovac	Trivalent COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated
		COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (Omicron variant)
		COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (CZ strain)
		CoronoVac*
	Sinopharm (Wuhan)	Inactivated (Vero Cells)*
	Organization of Defensive Innovation and Research	FAKHEAVAC (MIVAC)*
	Shenzhen Kangtai Biological Products Co	KCONVAC*
	Health Institutes of Turkey	Turkovac*
	Research Institute for Biological Safety Problems (RIBSP)	QazVac*
KM Biologics Co Ltd	KD-414	
Shifa Pharmed Industrial Co	COVIran Barekat*	
Vacinas que já não se encontram sob análise		
ARN	Curevac	CVnCoV
	Sanofi Pasteur	MRT5500

	Imperial	LNP-nCoVsaARN
ADN	Genexine	GX-19
VVsr	Oxford/AstraZeneca	AZD2816
	Altimmune Inc	AdCOVID
VVr	Merck Sharp & Dohme Corp	V591
		V590
	Institut Pasteur	COVID-19-101
SP	Queensland	Sclamp

*vacinas que em alguns países já se encontram aprovadas para utilização, sendo no total 40 vacinas.

VP-Vacinas à base de proteínas, VPSV- Vacinas com partículas semelhantes ao Vírus, VVsr- Vacinas à base de Vetores Virais sem capacidade de replicação, VVr- Vacina à base de Vetores Virais com capacidade de replicação, VI- Vacina à base de vírus inativado, VA- Vacinas à base de Vírus atenuado.