

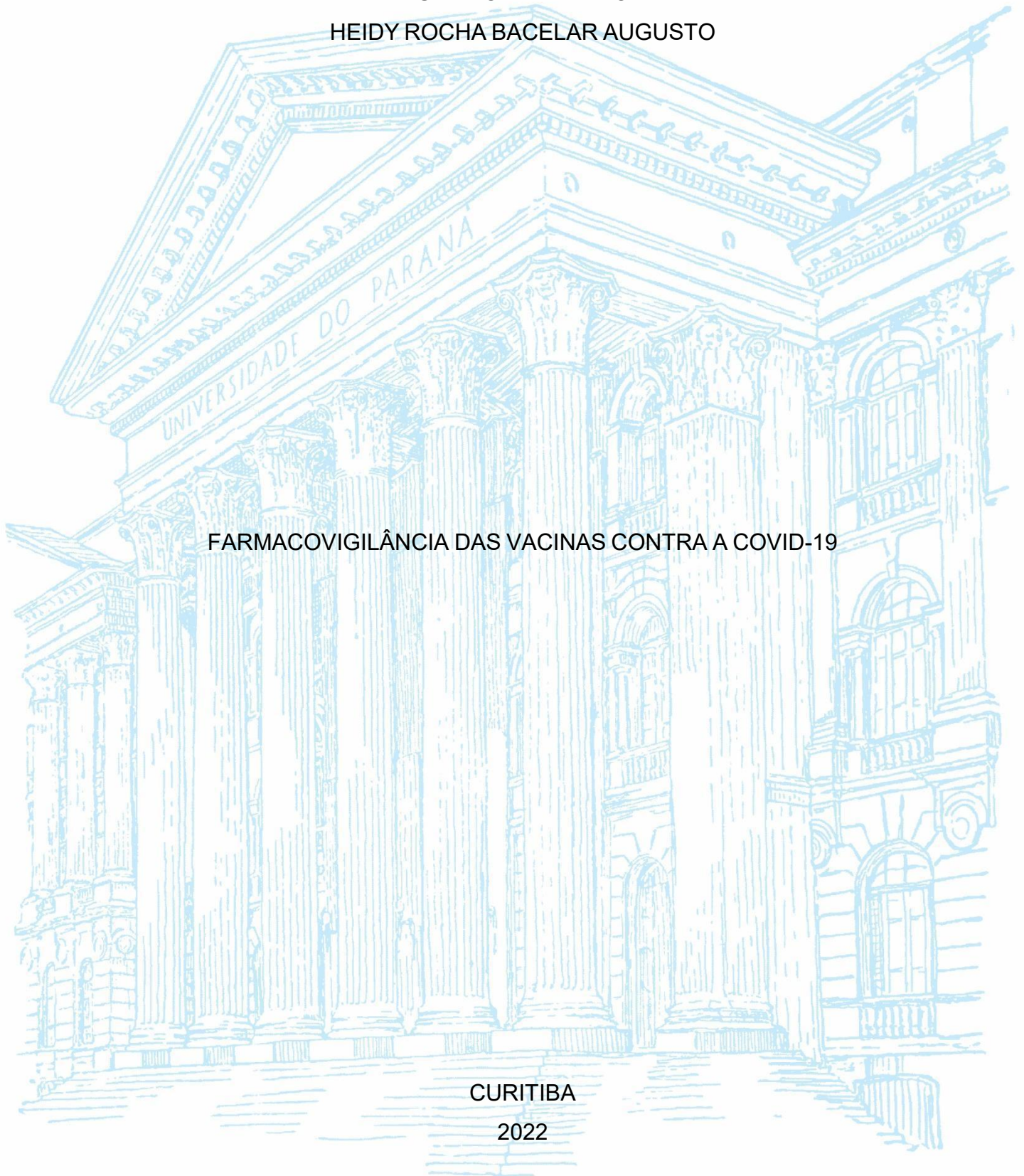
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNA LOPES BARBOSA
HEIDY ROCHA BACELAR AUGUSTO

FARMACOVIGILÂNCIA DAS VACINAS CONTRA A COVID-19

CURITIBA

2022



BRUNA LOPES BARBOSA
HEIDY ROCHA BACELAR AUGUSTO

FARMACOVIGILÂNCIA DAS VACINAS CONTRA A COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do título de Farmacêutica.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Yanna Dantas Rattmann.

CURITIBA

2022

RESUMO

As vacinas são preparados imunobiológicos constituídos por materiais antigênicos. Quando inoculados, estes antígenos estimulam o sistema imunológico humano a produzir anticorpos para prevenir o desenvolvimento de uma doença, caso haja contato entre o ser humano e o agente causador. Todo produto fabricado com destino à área da saúde requer acompanhamento, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados à vacinação. Durante a pandemia de COVID-19 os estudos de novos medicamentos contra a nova doença, que compreendem o desenvolvimento, certificação e liberação, tiveram de ser acelerados. Os gestores e entidades privadas se uniram para acelerar o desenvolvimento e disponibilização de vacinas, com o propósito de controlar a transmissão do vírus e minimizar os casos de óbitos no mundo todo. Diferentes vacinas foram disponibilizadas em tempo recorde e passaram a ser administradas nas populações. Neste contexto, as ações de farmacovigilância das vacinas contra a COVID-19 foram incentivadas com o propósito de identificar reações adversas a estes medicamentos e proteger a população contra eventuais danos. Este estudo se propôs a investigar as reações adversas ocasionadas pelas vacinas contra a COVID-19 disponibilizadas pela interface *Vigiaccess* da Organização Mundial da Saúde. Nesta base de dados, concentram-se todas as reações adversas notificadas no mundo, categorizadas de acordo com o continente de origem, faixa etária, sexo e período. Os dados aqui apresentados foram devidamente avaliados em conjunto com artigos científicos registrados nas principais bases de dados como PubMed, CAPES e Google Acadêmico. Os principais registros encontrados foram um total de 4.029.255 notificações de RAM pela vacina entre os anos 2015 e 2022. Como esperado, em 2020 as notificações começaram a disparar devido à pandemia, porém o ano que mais apresentou notificações (2.878.892) foi o ano de 2021, pela maior frequência de administrações. Já em 2022 houve uma leve diminuição de notificações (1.147.841). As reações mais frequentes (24,89%) nas notificações foram relacionadas a distúrbios gerais e problemas no local de administração. A faixa etária com maior número de notificações foi dos 18 a 44 anos, totalizando 39,69% das notificações, seguida da faixa etária de 45 a 64 anos com 29,44%. Predominam as notificações provenientes da Europa (49,5%) e do sexo feminino (66,5%). Por fim, pode-se concluir que a Farmacovigilância contribui para a saúde pública, ao disponibilizar o acesso a informações de qualidade com base em evidências científicas, promovendo desta forma o monitoramento da segurança dos medicamentos, vacinas entre outros produtos de saúde que chegam para a população.

Palavras-chave: Vacina; COVID-19; Farmacovigilância; Reações adversas.

ABSTRACT

Vaccines are immunobiological preparations made up of antigenic materials. When inoculated, these antigens stimulate the human immune system to produce antibodies to prevent the development of a disease, if there is contact between the human being and the causative agent. Every product manufactured for the health area requires monitoring, evaluation, understanding and prevention of adverse effects or any other possible problems related to vaccination. During the COVID-19 pandemic, studies of new drugs against the new disease, which include, development, certification and release, had to be accelerated. Managers and private entities have come together to accelerate the development and availability of vaccines, with the aim of controlling the transmission of the virus and minimizing the cases of deaths worldwide. Different vaccines were made available in record time and began to be administered to populations. In this context, pharmacovigilance actions for vaccines against COVID-19 were encouraged with the purpose of identifying adverse reactions to these drugs and protecting the population against possible harm. This study aimed to investigate the adverse reactions caused by vaccines against COVID-19 made available through the Vigiaccess interface of the World Health Organization. In this database, all adverse reactions reported worldwide are concentrated, categorized according to the continent of origin, age group, sex and period. The data presented here were duly evaluated together with scientific articles registered in the main databases such as PubMed, CAPES and Google Scholar. The main records found were a total of 4,029,255 notifications of ADR caused by the vaccine between 2015 and 2022. As expected, in 2020 notifications started to shoot up due to the pandemic, but the year with the most notifications (2,878,892) was the year 2021, for the higher frequency of administration. In 2022, there was a slight decrease in notifications (1,147,841). The most frequent reactions (24.89%) in the reports were related to general disorders and administration site problems. The age group with the highest number of notifications was from 18 to 44 years old, totaling 39.69% of notifications, followed by the age group from 45 to 64 years old with 29.44%. Notifications from Europe (49.5%) and females (66.5%) predominate. At last, it can be concluded that Pharmacovigilance contributes to public health, by providing access to quality information based on scientific evidence, thus promoting the monitoring of the safety of medicines, vaccines and other health products that arrive at the population.

Keywords: Vaccine; COVID-19; Pharmacovigilance; Adverse events.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1 – A ESTRUTURA DO SARS-CoV-2..... | 19 |
| FIGURA 2 – SINTOMAS CLÍNICOS DA DOENÇA INFECCIOSA POR COVID-19.. | 21 |
| FIGURA 3 – UMA BREVE VISÃO GERAL DA PATOLOGIA PULMONAR POR COVID-19..... | 22 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| GRÁFICO 1 – FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE RAM DAS VACINAS CONTRA COVID-19 ENTRE OS ANOS 2015 E 2022..... | 28 |
| GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS DAS VACINAS CONTRA COVID-19 POR CONTINENTE..... | 29 |
| GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS DAS VACINAS CONTRA COVID-19 POR IDADE..... | 31 |
| GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS DAS VACINAS CONTRA COVID-19 POR SEXO..... | 32 |
| GRÁFICO 5 – REAÇÕES ADVERSAS DAS VACINAS CONTRA COVID-19 POR CATEGORIA..... | 33 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 – PRINCIPAIS CATEGORIAS DE REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS CONTRA A COVID-19..... | 34 |
| TABELA 2 – DOSES ADMINISTRADAS POR PAÍS DA VACINA DA PFIZER/BIONTECH..... | 30 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CIATS - Centros de informação e assistência toxicológica
- DRM - Detentores de registo de medicamentos
- EAM - Evento Adverso ao Medicamento
- EAPV - Evento Adverso pós Vacina
- ECA 2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2
- EMA - *European Medicines Agency*
- FDA - *Food and Drug Administration*
- ICRS - Relatórios de Segurança de Casos Individuais
- MERS - *Middle East Respiratory Syndrome*
- MHRA - *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*
- OMS - Organização Mundial da Saúde
- PNM - Política Nacional de Medicamentos
- PIDM - Programa Monitoramento Internacional de Medicamentos
- RA - Reações Adversas
- RAM - Reação Adversa ao Medicamento
- SARS-CoV-1- *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1*
- SARS-CoV-2- *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
- SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
- SNVS - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
- VISA - Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 1.1 JUSTIFICATIVA..... | 11 |
| 1.2 OBJETIVOS..... | 11 |
| 1.2.1 Objetivo geral..... | 11 |
| 1.2.2 Objetivos específicos..... | 11 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA..... | 12 |
| 2.1 FARMACOVIGILÂNCIA..... | 12 |
| 2.1.1 Histórico da Farmacovigilância..... | 12 |
| 2.1.2 VigiAccess..... | 13 |
| 2.1.3 Histórico da Farmacovigilância no Brasil..... | 13 |
| 2.2 SARS-COV-2 E A PANDEMIA..... | 17 |
| 2.2.1 Patogênese da SARS-CoV-2 e a relação com a doença COVID-19..... | 18 |
| 2.2.2 Sinais e sintomas da COVID-19..... | 20 |
| 2.2.3 Tratamento da COVID-19..... | 23 |
| 2.3 VACINA BIONTECH-PFIZER CONTRA COVID-19..... | 23 |
| 2.3.1 Histórico..... | 23 |
| 2.3.2 Aspectos farmacológicos..... | 24 |
| 2.3.3 Segurança e eficácia da BNT162b2..... | 25 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS..... | 27 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 28 |
| 4.1 REAÇÕES ADVERSAS POR PERÍODO..... | 28 |
| 4.2 REAÇÕES ADVERSAS POR CONTINENTE..... | 29 |
| 4.3 REAÇÕES ADVERSAS POR FAIXA ETÁRIA..... | 30 |
| 4.4 NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS POR SEXO..... | 32 |
| 4.5 REAÇÕES ADVERSAS POR CATEGORIAS..... | 32 |
| 4.6 USO DA VACINA PFIZER/BIONTECH E FARMACOVIGILÂNCIA..... | 33 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 35 |
| REFERÊNCIAS..... | 37 |

1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus surgiu em 2019, na cidade de Wuhan, na China. O vírus logo se espalhou por todos os continentes, e em 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a doença COVID-19 tratava-se de uma emergência de Saúde Pública de importância internacional. Essa doença tem como agente etiológico o vírus SARS-COV-2, e por ser um vírus com alta transmissibilidade e letalidade rápida, a COVID-19 foi caracterizada como uma pandemia (CESTARI, 2021).

Com o mundo em estado de emergência, iniciou-se uma corrida para o desenvolvimento de vacinas, como uma forma de controlar a transmissibilidade e a letalidade da doença. Sabe-se que há muitos anos os cientistas trabalham no desenvolvimento de vacinas contra algumas cepas de coronavírus como a SARS, que causa síndrome respiratória aguda grave e a MERS síndrome respiratória do Oriente Médio. Assim, devido ao conhecimento adquirido ao longo dos anos, o processo de desenvolvimento das vacinas foi acelerado quando a pandemia avançou (CDC, 2022).

Nesse contexto, várias vacinas foram desenvolvidas, com a liberação para o uso emergencial. Com isso, a necessidade de conhecer e acompanhar sua segurança para diversos grupos como crianças, adolescentes, gestantes, idosos, se fez necessária. Para isso, temos a Farmacovigilância que desempenha um importante papel através da captação, validação, monitoramento, acomodação e análise desses dados, para no fim termos acesso a informações com base em evidências científicas sobre a segurança e efetividade de medicamentos após sua comercialização (SILVA, 2022).

O presente estudo visa identificar as principais reações adversas (RA) frente à vacina contra COVID-19 da BioNTech-Pfizer, a partir de um levantamento de dados na plataforma *Vigiaccess*. Junto a isso, foi possível identificar estatisticamente a frequência de notificações por categoria de RA, faixa etária, sexo, continente e anos. O *Vigiaccess* é uma base de dados da Organização Mundial de Saúde, e com o auxílio dos países membros do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos eles registram informações sobre RA. Para contextualizar e discutir sobre o tema também foram feitas pesquisas em bases de dados como PubMed, CAPES e Google Acadêmico no período de julho de 2022.

1.1 JUSTIFICATIVA

A principal preocupação levantada durante a pandemia de COVID-19 sobre as vacinas contra COVID-19, foram suas reações adversas bem como sua efetividade. Portanto, é de extrema importância um levantamento de dados sobre o tema para trazer informações que ajudem na construção de medidas que assegurem segurança, eficácia e qualidade da vacina que é disponibilizada para a população.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Descrever e avaliar dados mundiais de farmacovigilância das vacinas contra COVID-19, por meio da quantificação das reações adversas notificadas na plataforma digital *Vigiaccess* da Organização Mundial da Saúde. Adicionalmente, buscou-se contribuir com informações da literatura científica sobre a vacina BioNTech - Pfizer.

1.2.2 Objetivos específicos

- Quantificar e avaliar a evolução das notificações de RAM das vacinas contra COVID-19;
- Identificar e quantificar as principais reações adversas das vacinas contra COVID-19;
- Avaliar o perfil das reações adversas das vacinas contra COVID-19 quanto à distribuição geográfica, sexo e grupo etário;
- Avaliar dados de farmacovigilância da vacina contra COVID-19 da BioNTech-Pfizer a partir de artigos científicos publicados;

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FARMACOVIGILÂNCIA

A OMS define a farmacovigilância como a ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos. Tem por objetivo principal a redução das taxas de morbidade e mortalidade associada ao uso de medicamentos, através da detecção precoce de problemas de segurança desses produtos para os pacientes, além de melhorar a seleção e o uso racional dos medicamentos pelos profissionais de saúde (OPAS,2005).

A farmacovigilância possui relevância no âmbito científico, pois através dela se torna possível a monitorização da segurança de medicamentos tradicionais e complementares, vacinas, hemoterápicos, produtos fitoterápicos, biológicos e para a saúde. Além disso, desempenha atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou problemas relacionados aos produtos supracitados. A farmacovigilância está em constante desenvolvimento, promovendo o uso seguro e racional de medicamentos, com o objetivo final de cuidar e informar o paciente, impactando diretamente na qualidade da saúde pública (OPAS, 2005).

2.1.1 Histórico da Farmacovigilância

A prática da Farmacovigilância emergiu com o advento da talidomida. Em 1961 este sedativo era indicado para o controle de náuseas e vômitos matinais em gestantes, neste mesmo período milhares de crianças nasceram com má-formação congênita (focomelia), decorrente do uso da talidomida que as mulheres grávidas fizeram uso para controle de náuseas e vômitos matinais. A partir disso, iniciaram-se os primeiros esforços internacionais para abordar questões de segurança de medicamentos desde o registro até a vigilância de reações adversas ao medicamento (RAM) após a comercialização (MATOS, 2013; OPAS, 2015).

A décima sexta Assembleia Mundial da Saúde promovida pela OMS (Organização Mundial da Saúde) em 1963, solicitou aos Estados-Membros para notificar à OMS sobre as proibições ou limitações da utilização dos medicamentos em seus territórios, ocorridas devido aos seus efeitos nocivos graves. Ainda, a OMS adotou a resolução WHA 16.36, reafirmando a necessidade de ações imediatas em relação à disseminação rápida de informações sobre RAM (MATOS, 2013; OPAS, 2015).

Nas assembleias subsequentes, continuou a ser debatida a necessidade de se ter uma base de dados internacional que centralizasse as notificações de RAM. Com isso, em 1968, a OMS na 19ª Assembleia Mundial da Saúde instituiu o Projeto de Pesquisa Piloto para Monitorização Internacional de Medicamentos, contando inicialmente com 10 países membros. O projeto piloto, se estabeleceu como o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (*Programme for International Drug Monitoring*), atualmente coordenado pelo Uppsala Monitoring Centre (UMC) em Uppsala, Suécia, com supervisão de um comitê internacional e conta com 152 países-membros (MATOS, 2013; OPAS, 2015; Uppsala Monitoring Centre, 2022a).

2.1.2 VigiAccess

O *VigiAccess* foi lançado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de 2015, para fornecer acesso de forma pública a informações no VigiBase, que é um banco de dados de caráter global da OMS que relata possíveis efeitos colaterais de medicamentos. Os efeitos colaterais devidamente conhecidos como Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) e eventos adversos após a imunização (EAFIs) são relatados por centros nacionais de farmacovigilância ou autoridades reguladoras nacionais de medicamentos que são membros do programa da OMS para Monitoramento Internacional de Medicamentos (PIDM) (OMS; Uppsala Monitoring Center, 2022).

Os relatórios de segurança de casos individuais não podem ser visualizados na plataforma do *VigiAccess*, devido à restrição de proteção de dados firmadas entre membros do PIDM da OMS e OMS. Sendo assim, todos os dados são devidamente agrupados por continente (WHO; Uppsala Monitoring Center, 2022).

Nesta plataforma todas as informações relacionadas aos possíveis efeitos colaterais potenciais que foram relatados após a vacina do COVID-19 ou uso de um medicamento podem ou não se correlacionar. Há um conjunto de fatores para tais sintomatologias. (WHO; Uppsala Monitoring Center, 2022).

2.1.3 Histórico da Farmacovigilância no Brasil

As atividades regulatórias de farmacovigilância foram efetivamente organizadas no Brasil a partir da criação da Anvisa Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que tem, entre outras funções, “estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica”. (MARQUES BARROS, 2013).

No mesmo ano, foi criada a primeira unidade técnica de farmacovigilância do país, em âmbito federal, denominada de Gerência de Farmacovigilância (GFARM), no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos da Diretoria de Medicamentos e Produtos. De acordo com os documentos analisados, as negociações começaram em outubro de 1999 para a criação da estrutura de notificações sobre Farmacovigilância, tendo em vista a adesão do Brasil ao Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS. Em 2000, o método de notificação espontânea para monitorar eventos adversos a medicamentos (EAMs) foi implementado pela primeira vez, por meio do formulário de notificação no site da Anvisa (MOTA et al, 2018).

A ANVISA iniciou efetivamente as atividades de farmacovigilância com criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), instituído pela Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001 e sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM) (MARQUES; BARROS, 2013). Tem como missão atrelar o fluxo nacional de notificações de reações adversas consideradas suspeitas e tem como objetivo comparar-se ao Programa Internacional de Monitoramento que é identificar de forma precoce uma nova reação adversa ou aprofundar o conhecimento de uma reação adversa pouco conhecida e que tenha uma possível relação com medicamentos comercializados no Brasil. O CNMM tem por finalidade desenvolver o fluxo nacional de notificações de RAM e representar o Brasil como 62º país-membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (PIMM) da OMS, sediado no Uppsala Monitoring Centre, na Suécia (BRASIL, 2001).

A inserção do Brasil como membro oficial do programa internacional consolidou o sistema de farmacovigilância brasileiro (OPAS, 2002). Desta forma, a ANVISA assumiu o compromisso de enviar de forma periódica as informações sobre a segurança e notificações de eventos adversos a medicamentos para à UMC. (MARQUES; BARROS, 2013).

No Brasil, a Lei vigente referente à farmacovigilância é a Lei Federal nº 6.360 de 23 de setembro de 1976 que dispõe sobre a Vigilância Sanitária onde ficam sujeitos os medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos e saneantes onde no artigo 79 a lei exige que todos os informes sobre RAM ou acidentes causados por medicamentos sejam transmitidos às autoridades sanitárias competentes (BRASIL, 1976).

A portaria nº 577/1978 dispõe sobre a viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, com a finalidade de notificar, registrar e avaliar as reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde. (MOTA et al, 2018).

Com a aprovação da Política Nacional de Medicamentos (PNM) conforme a portaria de Nº 3.916, de 30 de Outubro de 1998, as ações de farmacovigilância, além de tratar dos efeitos adversos, também asseguram o uso racional dos medicamentos. Para tanto, devem ser desenvolvidos estudos, análises e avaliações decorrentes dessas ações, de modo a reorientar procedimentos relativos a registros, formas de comercialização, prescrição e dispensação dos produtos. Ou seja, além do propósito da PNM de garantir o acesso da população aos medicamentos por hora considerados essenciais, a política propõe a utilização da Farmacovigilância para promover o uso racional de medicamentos bem como a identificação e avaliação dos efeitos, agudos ou crônicos, do risco do uso dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em grupos de pacientes expostos a tratamentos específicos. (BRASIL, 2001).

As fontes podem registrar EAMs, inicialmente, o sistema disponibilizado foi o Notivisa. Essas fontes de notificações incluem profissionais liberais (como médicos, farmacêuticos e enfermeiros), profissionais de vigilância sanitária e/ou profissionais ligados aos hospitais da Rede Sentinela/Núcleo de Segurança do Paciente (NSP), além de outros hospitais, médicos sentinelas, farmácias notificadoras, detentores de registro de medicamentos (DRM), centros de informação e assistência toxicológica (CIATs), universidades e cidadão/paciente/familiar, neste último caso pode notificar

em formulário avulso, disponível no website da Anvisa, mas não integrado eletronicamente ao notivisa-medicamento.

Apesar da diversificação de fontes notificadoras, quatro merecem destaque, em ordem decrescente, em função do volume de notificações registradas no Notivisa-medicamento no período de 2008 a 2014: (i) profissionais da Rede Sentinela/NSP; (ii) profissionais liberais; (iii) profissionais de outros hospitais/NSP; e (iv) profissionais de vigilância sanitária. Nesse período, nenhuma notificação foi atribuída às farmácias do programa Farmácias Notificadoras ou aos médicos, ditos “Médicos Sentinelas” (MOTA et al., 2018).

Em Dezembro de 2018, o sistema Notivisa foi substituído pelo *VigiMed* para notificações de RAM e vacinas. Desta forma o *VigiMed* é uma plataforma online, na qual a população e os profissionais da saúde podem notificar eventos adversos através de um formulário simples. As notificações são extremamente sigilosas e serão acessadas somente pela ANVISA e Vigilâncias Sanitárias estaduais e municipais. As notificações geram a abertura de processo de investigação, bem como comunicação do risco sanitário através da elaboração e divulgação de alertas e informes. Vale ressaltar que dependendo do caso e do número de notificações, poderá ocorrer a alteração na bula do medicamento, restrição de uso ou de comercialização, interdição de lotes e até mesmo cancelamento de registro (BRASIL, 2018).

2.2 SARS-COV-2 E A PANDEMIA

A doença respiratória aguda causada por uma síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), surgiu na China no final de 2019. Em 1937, os primeiros coronavírus foram isolados. O nome "corona" significa "coroa" em latim, e está relacionado à morfologia do vírus, pois possui proteínas Spike em forma de coroa na superfície da cepa, que só foi observada ao microscópio em 1965. (SILVA, 2021).

Os coronavírus (CoVs) são membros do gênero *Coronaviridae*, um grupo de vírus de RNA pleomórfico que contém peplômeros ou peplómeros são estruturas proeminentes, geralmente constituídas de glicoproteínas e lipídios, as quais são encontradas expostas na superfície do envelope viral das partículas virais de certos vírus. O SARS-CoV-2 possui 80% de filogenia identidade com síndrome respiratória

aguda grave coronavírus (SARS-CoV) e 50% de similaridade com o sistema respiratório, do Oriente Médio síndrome coronavírus (MERS-CoV) que causou surtos globais em 2002, 2003 e 2011, respectivamente. O SARS-CoV-2 passou a ser considerado um vírus pandêmico de rápida disseminação, inicialmente transmitido de animais para humanos e posteriormente transmitidas através de humano para humano (MURALIDAR et al., 2020).

Em 20 de janeiro de 2020, a OMS divulgou um relatório de situação-1 para Pandemia de COVID-19 indicando 282 casos confirmados laboratorialmente e 6 mortes em todo o mundo, que aumentaram drasticamente para 21.294.845 casos confirmados laboratorialmente e 761.779 mortes em 16 de agosto de 2020. A OMS declarou oficialmente a infecção por COVID-19 como uma pandemia em 11 de março de 2020 (MURALIDAR et al., 2020).

2.2.1 Patogênese da SARS-CoV-2 e a relação com a doença COVID-19

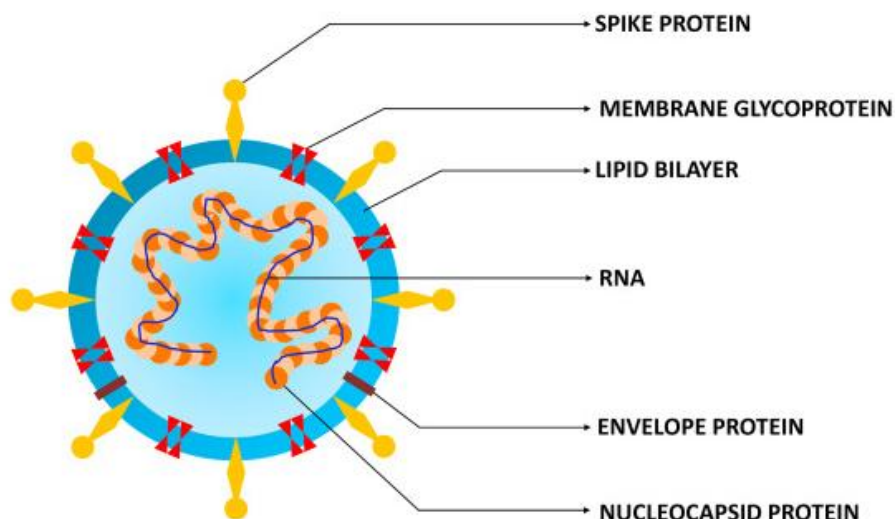
Os SARS-CoV-2 da família *Coronaviridae* são vírus de RNA de fita simples, a sequência do genoma SARS-CoV-2 compartilha aproximadamente 80% de identidade de sequência com SARS-CoV e ~ 50% com MERS-CoV. Possui um nucleocapsídeo viral, com diâmetro de 60 a 140 nm e são nomeados após seus picos em forma de coroa presentes em suas superfícies (FIGURA 01).

Em dezembro de 2019, um grupo de pacientes com pneumonia de causa desconhecida foi vinculado a um mercado de frutos do mar localizado em Wuhan, China. A investigação da causa revelou um betacoronavírus, previamente desconhecido a partir da análise de células epiteliais das vias aéreas dos pacientes doentes. O novo coronavírus apresenta semelhança com MERS-CoV e SARS-CoV, sendo então identificado como o sétimo membro da família dos coronavírus que infectam seres humanos (BRAZ et al., 2020).

O consumo de carne crua é considerado um fator de risco para causar um surto de coronavírus entre os seres humanos (HOZHABRI, 2020), além disso animais selvagens e morcegos são considerados hospedeiros e reservatórios, além de desempenhar um papel crucial na transmissão de vários vírus. Pesquisas apontam que, o COVID-19 provavelmente se originou de morcegos não se sabe se de forma direta ou através de intermediários. O novo coronavírus, apresenta

grande semelhança, entre 86,9% e 96,2%, à genomas de outros coronavírus que se hospedam em morcegos (BRAZ et al., 2020).

FIGURA 1 - A ESTRUTURA DO SARS-CoV-2



FONTE: Adaptado de SHIBI MURALIDAR; SENTHIL VISAGA AMBI; SARAVANAN SEKARAN; UMA MAHESWARI KRISHNAN. 2020.

Os CoVs são vírus de RNA de fita simples, não segmentados, envelopados e de sentido positivo, que consistem em proteína de pico denominada proteína S que é fortemente glicosilada, projetada na superfície externa ao vírus sendo porta de entrada do coronavírus nas células hospedeiras (Li et al., 2003 ; Li et al., 2005 ; Li, 2016).

A proteína S é composta por duas subunidades funcionais, incluindo as subunidades S1 e S2. A subunidade S1 consiste em domínio N-terminal (NTD) e domínio de ligação ao receptor (RBD) com função de se ligar ao receptor na célula hospedeira. A subunidade S2 contém peptídeo de fusão (FP), repetição heptada 1 (HR1), hélice central (CH), domínio conector (CD), repetição heptada 2 (HR2), domínio transmembrana (TM) e cauda citoplasmática (CT) tendo por função fundir as membranas dos vírus e das células hospedeiras. O sítio de clivagem na fronteira entre as subunidades S1 e S2 é chamado sítio de clivagem da protease S1/S2. Para todos os coronavírus, as proteases do hospedeiro clivam a glicoproteína de pico no local de clivagem S2' para ativar as proteínas que são críticas para fundir as membranas dos vírus e das células hospedeiras por meio de alterações

conformacionais irreversíveis. Os glicanos ligados a N são críticos para o dobramento adequado, anticorpos neutralizantes e decoração extensiva dos trimeros de proteína spike (Walls et al., 2020 ; Wrapp et al., 2020).

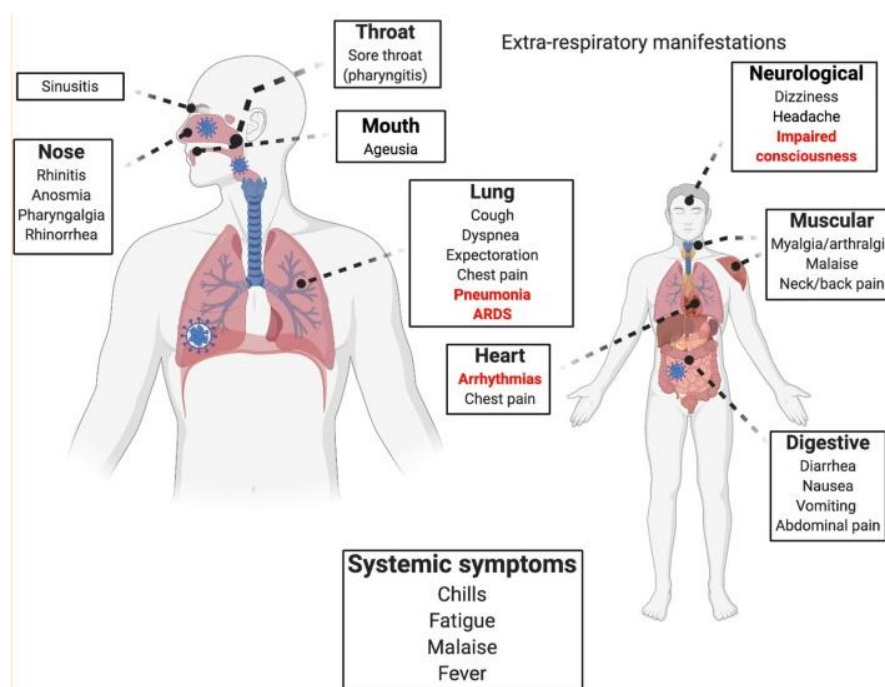
Para entrar nas células hospedeiras, o vírus reconhece a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) presente nas células hospedeiras através do domínio de ligação ao receptor do inglês *Receptor-Binding Domain* (RBD). No corpo humano, as células que mais expressam o receptor ECA 2 estão localizadas nas vias aéreas, tecidos nasofaríngeos e orofaríngeos, células epiteliais das vias aéreas e alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos alveolares, o que explica o tropismo viral por essas células e a manifestação de doenças respiratórias, especialmente pneumonia (HARRISON; TAO; WANG, 2020; WANG et al., 2020).

O processo de desenvolvimento de infecção da célula hospedeira se inicia com a fixação da partícula viral produzida pela proteína spike. Seu domínio S1 se liga à ECA 2 e desencadeia o processo de fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira (HARRISON; TAO; WANG, 2020; WANG et al., 2020).

2.2.2 Sinais e sintomas da COVID-19

SARS-CoV-2, causa sintomas graves semelhantes aos da gripe que podem progredir para desconforto respiratório agudo (SDRA), pneumonia, insuficiência renal e morte. O período de incubação da SARS-CoV-2 é de 1 a 14 dias, porém, a sintomatologia surgirá, em média, a partir do 05º dia do quadro de infecção. À medida que a pandemia avança, fica cada vez mais claro que o COVID-19 não abrange apenas doenças respiratórias e gastrointestinais rápidas, mas também pode ter ramificações de longo prazo, como inflamação do miocárdio. Inicialmente os sintomas são semelhantes aos da gripe (FIGURA 02), mas podem progredir posteriormente para inflamação sistêmica com risco de vida e disfunção de múltiplos órgãos (ANDREW G. HARRISON, TAO LIN, PENGHUA WANG, 2020).

FIGURA 02 - SINTOMAS CLÍNICOS DA DOENÇA INFECCIOSA POR CORONAVÍRUS 2019



FONTE: Adaptado de Trends..(2010)

O processo de infecção por SARS-CoV-2 se inicia pela fixação da partícula viral feita através da proteína Spike. O seu domínio S1 liga-se à ECA 2 desencadeando o processo de fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira.. As células epiteliais das vias aéreas e alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos alveolares, estão entre seus primeiros alvos de entrada viral, ou seja, a partir da inalação de fluidos respiratórios e aerossóis eliminados após quadros de tosse e espirros ou transferência de partículas que estejam em superfícies contaminadas para os olhos, nariz e boca. O vírus mostrou-se viável por dias em superfícies e aerossóis (DHAMA, 2020; HOZHABRI, 2020).

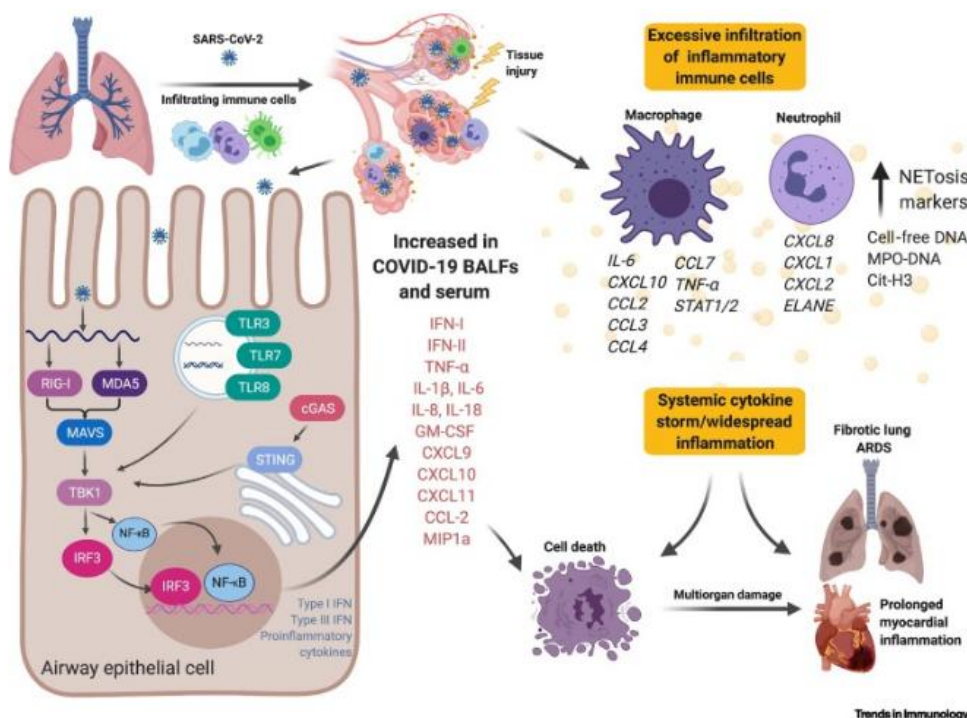
O contato direto transferido de um indivíduo infectado para uma segunda pessoa não infectada, tem sido considerado um fator de transmissão de humano para humano, especialmente em famílias com interações próximas entre os membros. A literatura dispõe sobre demais formas de contágio como disposição em fômites (por exemplo, maçanetas), transmissão aérea e fecal-oral de humano para humano, todas essas formas de transmissão foram relatadas na epidemia precursora de SARS-CoV, mas ainda não foram observados nas crises atuais, ou seja, a transmissão por gotículas ou por contato ainda é a maior forma de contágio. (ANDREW G. HARRISON, TAO LIN, PENGHUA WANG, 2020.).

As manifestações clínicas da COVID-19 são divididas em três níveis: leve,

grave e crítica. A manifestação leve inclui sintomas de febre, tosse, fadiga, ausência de pneumonia ou pneumonia leve e opacidade em vidro fosco. A manifestação forte desenvolve dispneia, saturação de oxigênio menor que 93%, frequência respiratória maior que 30 por minuto e necessidade de internação em UTI. As manifestações críticas incluem SDRA, insuficiência respiratória, choque séptico, acidose metabólica e distúrbios da coagulação sanguínea (WANG et al., 2020a).

Após ser inalado, o SARS-CoV-2 atravessa o pulmão infectando grande parte das células, (FIGURA 03) em especial as epiteliais das vias aéreas, após entrar nas células o vírus é detectado por sensores imunológicos acarretando numa resposta automática imune. Com a função de barreira já comprometida as células acabam limitando as trocas gasosas, pois o meio inflamatório induz um acúmulo de células imune que corroboram para uma progressão da insuficiência respiratória. Essa superestimulação de inflamação no pulmão leva a um dano pulmonar de quadro irreversível. (ANDREW G HARRISON; TAO LIN; PENGHUA WANG, 2020).

FIGURA 3 - UMA BREVE VISÃO GERAL DA PATOLOGIA PULMONAR POR COVID-19



FONTE: Adaptado de ANDREW G HARRISON; TAO LIN; PENGHUA WANG, 2020.

2.2.3 Tratamento da COVID-19

Não se tem um tratamento eficaz contra SARS-COV-2 como medicamentos antivirais e vacinas, o tratamento atual empregado a pacientes infectados por SARS-COV-2 é baseado apenas na sintomatologia. Demais estratégias terapêuticas ainda estão sob estudo, devido às altas taxas de infecção podemos destacar a importância e a urgência de novas terapias, vacinas e medicamentos de acesso global. (SHIBI MURALIDAR, 2020).

2.3 VACINA BIONTECH-PFIZER CONTRA COVID-19

2.3.1 Histórico

A vacina foi desenvolvida em 2020 pela indústria farmacêutica norte-americana Pfizer em parceria com a empresa de biotecnologia alemã BioNTech para o combate da SARS-COV-2. Além de ser conhecida como vacina da Pfizer-BioNTech contra COVID-19, também pode ser denominada como vacina de mRNA BNT162b2, Comirnaty ou Tozinameran, seu nome pela Denominação Comum Internacional (DCI) (OPAS, 2022).

Em dezembro de 2020, a MHRA (do inglês *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*), do Reino Unido, foi o primeiro órgão regulador a conceder a Autorização de Uso Emergencial da Comirnaty contra COVID-19, após estudo clínico de Fase 3. Ainda em dezembro a BNT162b2 recebeu a Lista de Uso de Emergência (EUL) da OMS. O que corroborou para que mais tarde, órgãos reguladores como o FDA (do inglês *Food & Drug Administration*) e a EMA (do inglês *European Medicines Agency*) também concedesse a Autorização de Uso Emergencial (OPAS, 2022; PFIZER 2020).

2.3.2 Aspectos farmacológicos

A tecnologia utilizada na BNT162b2 é a de RNA mensageiro (mRNA) sintético, diferentemente de outras vacinas que tem por objetivo auxiliar o organismo a criar anticorpos contra um vírus, essa consiste em ensinar as células a sintetizar a proteína que irá estimular a resposta imunológica. A síntese de proteínas é um processo natural do organismo humano, e para que ele ocorra o DNA é

transformado em mRNA o qual irá repassar as informações para as células produzirem proteínas específicas. As vacinas que utilizam esse recurso, utilizam a maquinaria da célula para produzir proteínas ou pedaços de proteínas iguais as proteínas da superfície do vírus, de forma que o sistema imunológico reconheça e combata este antígeno (CDC, 2022; WHO, 2021).

De acordo com a bula, a BNT162b2 é uma vacina de:

“O RNA mensageiro com nucleosídeo modificado em Comirnaty® está formulado em nanopartículas lipídicas, permitindo que o RNA não replicante entre nas células hospedeiras para permitir a expressão transitória do antígeno S do vírus SARS-CoV-2. O mRNA codifica a proteína S integral ligada à membrana, com duas mutações pontuais na hélice central. A mutação destes dois aminoácidos para a prolina bloqueia a proteína S numa conformação pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz imunidade celular e produção de anticorpos neutralizantes contra o antígeno spike (S), o que pode contribuir para a proteção contra a COVID-19” (WYETH, 2022, p. 25).

A tecnologia de mRNA vem sendo estudada há décadas, para doenças como gripe, zika, raiva e citomegalovírus. Seu desenvolvimento é interessante para as indústrias devido a velocidade de produção e fácil acesso ao material para fabricação. Não se trata de uma vacina com um vírus vivo, mesmo contendo um pedaço de mRNA que codifica a proteína S do vírus Sars-CoV-2, a BNT162b2 não é capaz de causar a doença COVID-19 ou qualquer outra doença no indivíduo, assim como não há qualquer tipo de interação ou alteração do DNA humano (CDC, 2022).

2.3.3 Segurança e eficácia da BNT162b2

Entre 27 de julho de 2020 e 14 de novembro de 2020, foi realizado um ensaio clínico de fase 2/3 nos Estados Unidos, Brasil, Argentina, África do Sul, Alemanha e Turquia, para investigar a segurança e eficácia da BNT162b2. O estudo em questão foi randomizado, cego, controlado por placebo (1:1), isto é, a cada dois participantes um recebe como tratamento o produto investigacional e o outro recebe o placebo, com voluntários com idade a partir de 16 anos de idade, onde os participantes receberam duas doses, da BNT162b2 ou placebo, com intervalo de 21 dias, na dose de 30 µg por dose (POLACK et al., 2020).

De acordo com o estudo, as principais reações de reatogenicidade no intervalo de 7 dias após cada dose da vacina, foram: dor, vermelhidão ou inchaço no

local da injeção de grau leve a moderado, mais frequente em jovens adultos. Já as reatogenicidades sistêmicas mais relatadas foram fadiga e dor de cabeça e foram mais recorrentes após a segunda dose (POLACK et al., 2020).

Eventos adversos e reações alérgicas graves, são raros mas podem acontecer. O evento adverso que mais recebeu atenção foi o de miocardite e pericardite após a segunda dose da BNT162b2. Schauer e colaboradores (2021), fizeram uma revisão de prontuários eletrônicos com adolescentes de 12 a 17 anos que apresentaram dor torácica e sinais de miopericardite dentro de uma semana após receberem a segunda dose da vacina de mRNA. Os autores apontaram que todos os pacientes, apresentaram evidência de inflamação e edema do miocárdio na Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC), embora se trate de um evento autolimitado e com rápida resolução, os achados na RMC indicam potencial fibrose miocárdica e seu impacto a longo prazo é desconhecido. Ainda foi estimado com base nos dados levantados pela revisão, que a incidência deste evento seja de 0,008% em adolescentes com 16 e 17 anos e 0,01% em adolescentes de 12 a 15 anos, além disso o estudo aponta para uma maior prevalência entre o sexo masculino, visto que dos 13 pacientes apenas um era do sexo feminino (SCHAUER et al., 2021).

A eficácia da vacina obtida de um acompanhamento de 2 meses após duas doses da BNT162b2 foi de 95% (POLACK et al., 2020). Ainda Thomas e colaboradores (2021) em um ensaio clínico randomizado, fez um acompanhamento de 6 meses com os participantes, e foi observado um pico de 96,2%, que diminuiu gradativamente para 83,7% em um intervalo após 4 meses do recebimento da segunda dose, até a data de corte dos dados do estudo. Os autores concluíram que a faixa de variação observada em diversos países com diferentes idades, sexo, raças ou grupos étnicos, índice de massa corporal e comorbidades, é de 86% a 100%. Assim a BNT162b2 é uma vacina eficaz, mas não descartam a necessidade de uma observação contínua e ensaios de reforço para avaliação de segurança e imunogenicidade da vacina (THOMAS et al., 2021; OPAS, 2022).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo sobre a farmacovigilância das Vacinas contra a COVID-19, no contexto da pandemia de COVID-19, com base nas notificações de RAM disponíveis no banco de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o *VigiAccess*TM. Esta plataforma não discrimina as notificações para cada tipo de vacina ou fabricante, sendo, portanto, notificações sobre todas as vacinas disponibilizadas no mundo contra a COVID-19 até o momento.

A coleta dos dados no *VigiAccess*TM ocorreu no dia 16 de julho de 2022 e o termo utilizado para a pesquisa na plataforma do *VigiAccess* foi “COVID-19 vaccine” (vacina covid-19). Os resultados obtidos da busca na plataforma são números absolutos de notificações de RAM relatadas anualmente, com distribuição das notificações por continentes, sexo, faixa etária e categoria de reação adversa.

Este estudo também buscou na literatura científica informações sobre a vacina contra a COVID-19 produzida pela BioNTech - Pfizer, por ser uma estratégia inovadora baseada na tecnologia do RNA mensageiro que codifica a proteína S do vírus Sars-CoV-2. Para isto, foram realizadas consultas a artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed, CAPES e Google Acadêmico, em julho de 2022. Utilizou-se descritores previamente levantados pelo Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) como “vacina”, “covid-19”, “Pfizer BioNTech”, “farmacovigilância”, “reações adversas ao medicamento”, “SARS-CoV-2” nos idiomas português e inglês entre os anos 2000 a 2022.

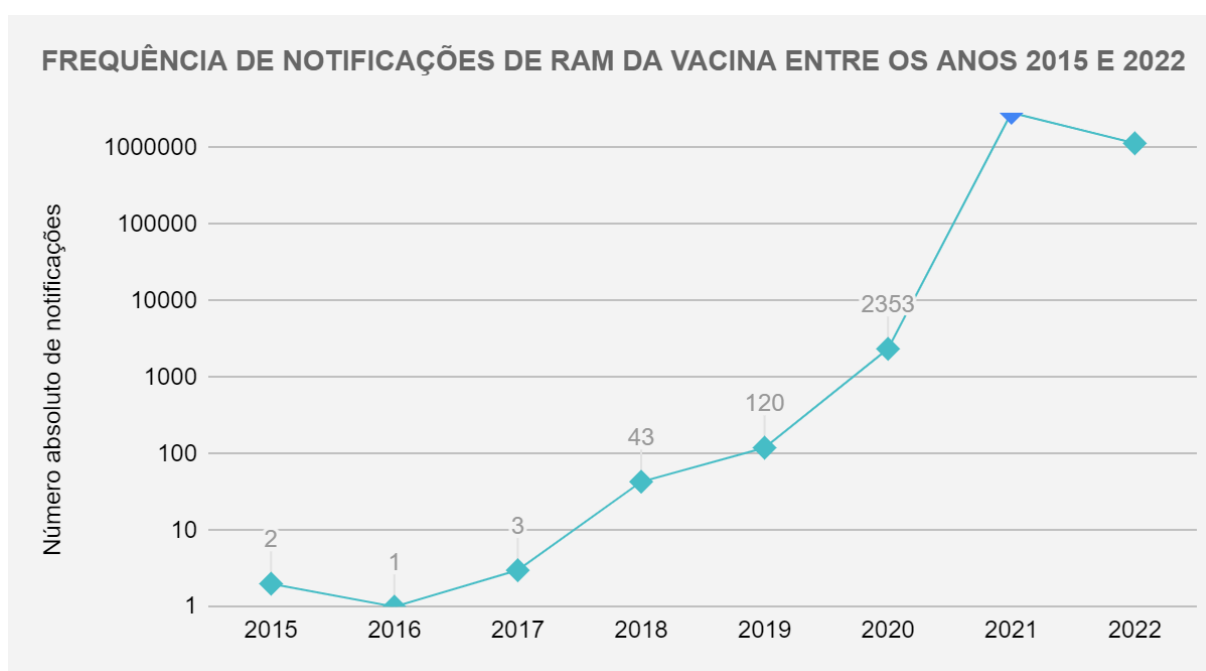
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados utilizados para discussão, são provenientes da base de dados *VigiAccess*. Nela são reportadas números absolutos de notificações de RAM relatadas anualmente, com distribuição das notificações por continentes, sexo, faixa etária e categoria de reação adversa. Os resultados da pesquisa são descritos a seguir.

4.1 REAÇÕES ADVERSAS POR PERÍODO

Foram registradas um total de 4.029.255 notificações de RAM pela vacina entre os anos 2015 e 2022 (GRÁFICO 1). Como esperado, em 2020 as notificações começaram a disparar devido à pandemia, porém o ano que mais apresentou notificações (2.878.892) foi o ano de 2021. Já em 2022 houve uma leve diminuição de notificações (1.147.841). O ano de 2021 concentra um maior número de notificações em razão da maior disponibilização mundial e consequente administração das vacinas contra a COVID-19 (OMS, 2021).

GRÁFICO 1 – FREQUÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE RAM DAS VACINAS CONTRA COVID-19 ENTRE OS ANOS 2015 E 2022



FONTE: As autoras (2022).

A tecnologia de mRNA vem sendo estudada há décadas, entretanto somente com a explosão da pandemia ela foi de fato utilizada para a imunização coletiva. A liberação emergencial para aplicação da BNT162b2 ocorreu em dezembro de 2020 no Reino Unido, mais tarde os Estados Unidos e a União Europeia através de seus órgãos reguladores também aprovaram o uso emergencial da vacina (CDC, 2022; OPAS, 2022; PFIZER, 2020).

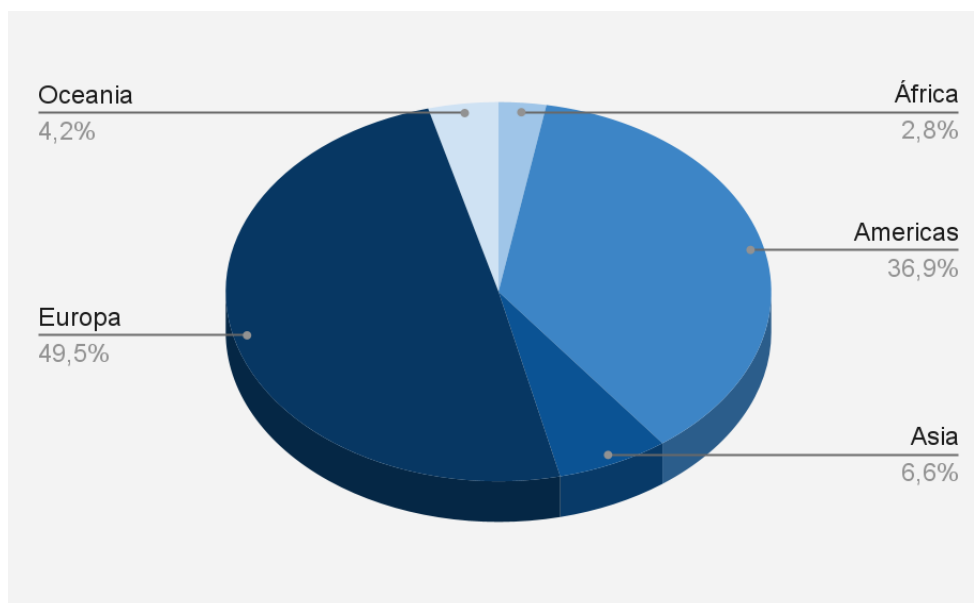
Em 2021, houve aprovação em larga escala pelo mundo, acompanhado de uma imunização coletiva, assim o maior número de notificações foi em 2021. Em 2022, também há um número alto de notificações, pois o plano de imunização conta com doses reforço, entretanto a vacinação de crianças e adolescentes, os quais têm menos reações a vacina, e o fato de 2022 ainda estar no início de segundo semestre podem ser motivos que contribuem para que esses números sejam menores que o ano de 2021.

4.2 REAÇÕES ADVERSAS POR CONTINENTE

Quase metade das notificações foram registradas na Europa (49,5%), seguido pelas Américas (36,9%), Ásia (6,6%), Oceania (4,2%) e África (2,8%) (GRÁFICO 2). Pode-se inferir que a maior quantidade de notificações na Europa e nas Américas foi devido ao fato dos países que aprovaram e adquiriram a vacina, estarem em sua maioria nestes continentes (OUR WORLD IN DATA, 2022).

Além disso, uma das pautas da Pandemia de Covid-19 foi a falta de equidade de distribuição das vacinas entre os países. Segundo Sharma e colaboradores (2021), os países de alta renda investiram para acelerar o processo de desenvolvimento das vacinas, conseqüentemente isso garantiu que esses países garantissem seu próprio suprimento de vacinas, enquanto países de baixa renda não conseguiram acompanhar este ritmo por questões econômicas. Assim, devido a esse processo paralelo de investimento no desenvolvimento das vacinas e sua aquisição, o acesso e a administração da vacina ocorreram mais rapidamente nos EUA e nos países europeus (SHARMA, et al., 2021).

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS CONTRA A COVID-19 POR CONTINENTE



FONTE: As autoras (2022).

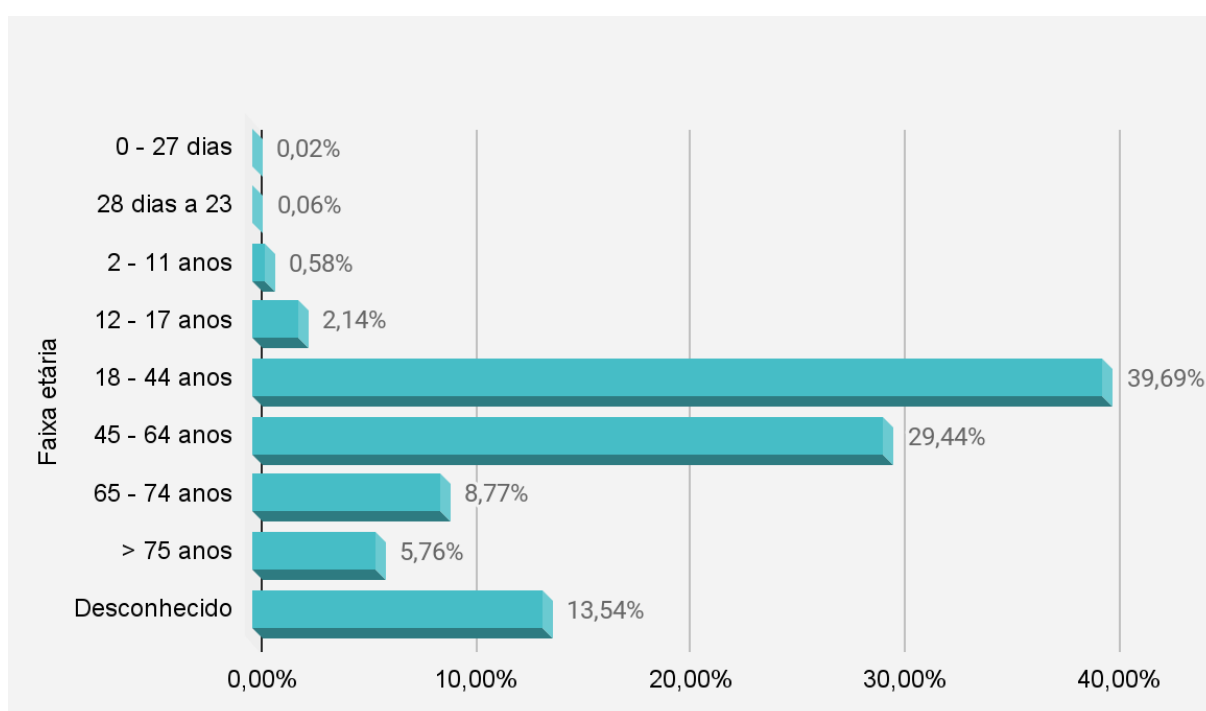
4.2 REAÇÕES ADVERSAS POR FAIXA ETÁRIA

Uma das grandes virtudes do programa de Imunização do Brasil é ser igualitário e abrangente, somente com a imunização em todas as idades será possível diminuir as diferenças de tratamento nas diferentes regiões do Brasil. A sociedade de pediatria de São Paulo (SPSP), apoia e recomenda a introdução de vacinas aprovadas para uso em programas de prevenção da COVID-19 em adolescentes e crianças de 5 a 11 anos, enfatizando a estratégia de vacinação prioritária para crianças sob risco aumentado de doença grave e para as crianças que, mesmo que não estejam em um grupo de risco clínico, que sejam contatos domésticos de um indivíduo imunossuprimido. As crianças, na maioria das vezes, apresentam um quadro clínico mais brando e com menos sintomas que os adultos, conseqüentemente, tendem a procurar menos os serviços de saúde, realizam menos exames diagnósticos e, portanto, estão sujeitos a subnotificação. (SPSP, 2022.).

Conforme demonstrado no gráfico onde em menor proporção temos a faixa etária de 0 a 27 dias até 17 anos não atingiram mais que 3% (GRÁFICO 3). A faixa etária com maior número de notificações foi dos 18 a 44 anos, totalizando 39,69% das notificações, seguida da faixa etária de 45 a 64 anos com 29,44%. 13,54% das

notificações são de faixa etária desconhecida, 8,77% está a faixa etária de 65 a 74 anos e maior ou igual a 75 anos com 5,76%. Estes valores refletem as prioridades para administração das vacinas contra a COVID-19, que privilegiaram inicialmente a população com maior risco de agravamento e morte e depois para a população economicamente ativa, finalizando com os adolescentes e crianças (DALL'AGNOL et al., 2020).

GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS CONTRA A COVID-19 POR IDADE



FONTE: As autoras (2022).

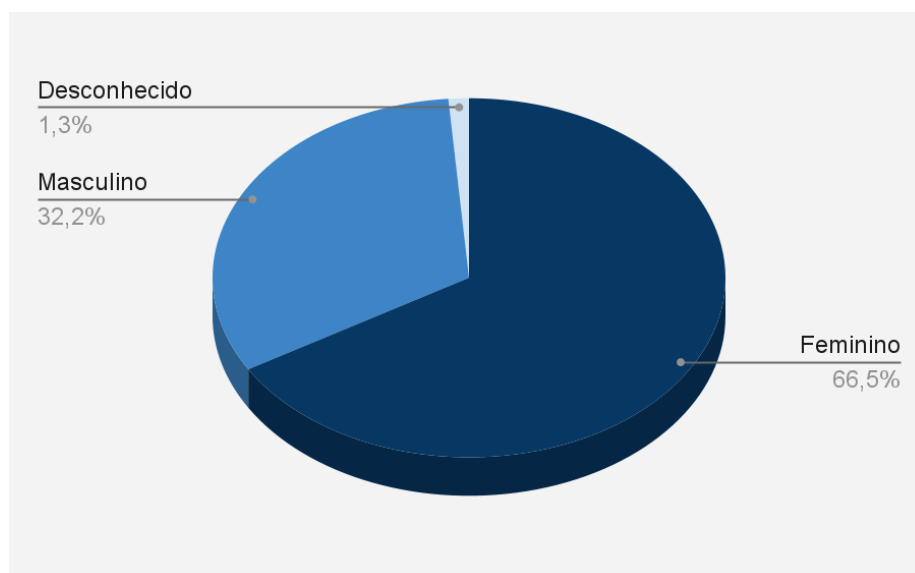
4.4. NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS POR SEXO

A distribuição das RAM por sexo foi maior entre o sexo feminino (66,5%) do que entre o sexo masculino (32,2%) e 1,3% corresponde a desconhecidos, não especificados (GRÁFICO 4).

De acordo com Fischinger e colaboradores (2019), a imunidade induzida pelas vacinas podem sofrer influência da genética, do ambiente, da nutrição, do microbioma e do sexo. Ainda, os autores trazem que as mulheres geralmente desenvolvem mais anticorpos, conseqüentemente possuem uma resposta imunológica mais robusta, e por sua vez acabam experimentando mais reações

adversas após a vacinação do que os homens. Tal reação, pode estar relacionada com a expressão gênica, ou ainda, pode estar ligado a diferenças hormonais, principalmente em relação aos níveis de estrogênio (FISCHINGER et al., 2019).

GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS CONTRA A COVID-19 POR SEXO

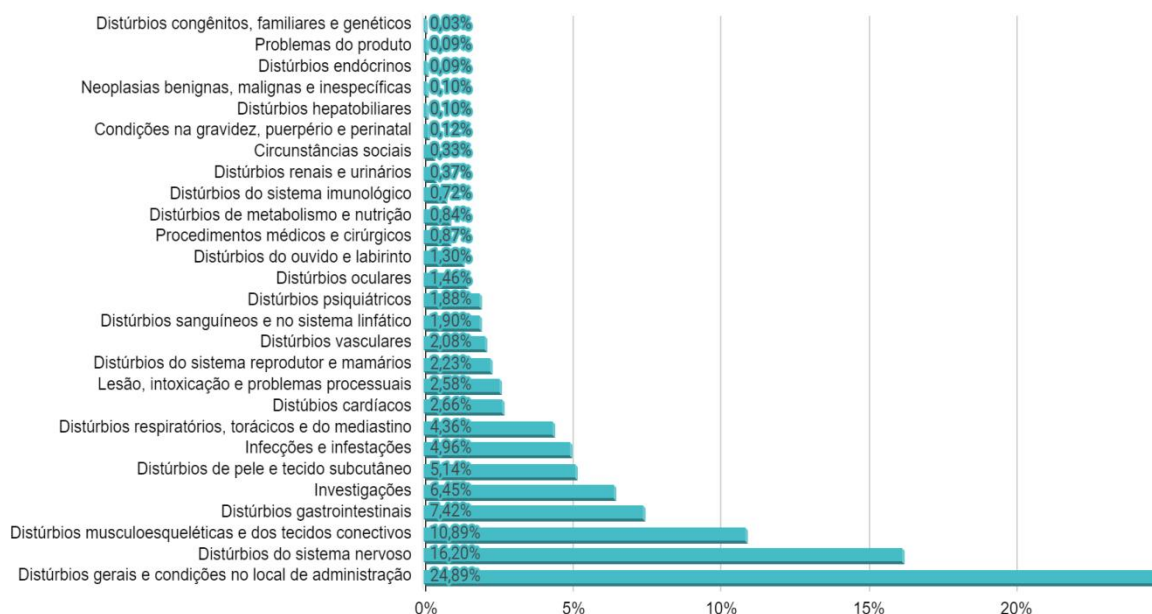


FONTE: As autoras (2022).

4.5. REAÇÕES ADVERSAS POR CATEGORIAS

As RAM foram agrupadas em 27 categorias, organizadas por sistema como distúrbios cardíacos ou distúrbios do sistema nervoso, conforme categorizadas pela OMS. A RAM com a maior porcentagem de notificações é distúrbios gerais e condições no local da administração (24,89%), distúrbio do sistema nervoso (16,20%), distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conectivos (10,89%) seguido por distúrbios gastrointestinais (7,42%) (GRÁFICO 5).

GRÁFICO 5 – REAÇÕES ADVERSAS À VACINA DA PFIZER/BIONTECH POR CATEGORIA



FONTE: As autoras (2022).

As principais categorias de RAM das vacinas estão detalhadas na Tabela 1. A categoria mais relevante foram os distúrbios gerais e condições no local da administração com um total de 2.410.124 notificações (24,89%), sendo febre em maior porcentagem nesta categoria (0,08%). A categoria com o segundo maior número de notificações é distúrbios do sistema nervoso com um total de 1.569.337 notificações (16,20%). Seguindo, os distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conectivos tiveram 1.054.847 notificações (10,89%). A última categoria de RAM selecionada para este estudo é a de distúrbios gastrointestinais, com 718.798 notificações absolutas (7,42%), sendo a náusea a mais prevalente (0,04%).

TABELA 1 – PRINCIPAIS CATEGORIAS DE REAÇÕES ADVERSAS ÀS VACINAS CONTRA A COVID-19

| Categoria | Quantidade de notificações da categoria e % correspondente | Reação Adversa | Quantidade de Notificações | % da RAM no total de reações notificadas |
|---|--|----------------|----------------------------|--|
| Distúrbios gerais e condições no local de administração | 2.410.124 - 24,89% | Febre | 748.848 | 0,08% |
| | | Fadiga | 657.080 | 0,07% |
| | | Calafrios | 479.283 | 0,05% |

| | | | | |
|---|--------------------|---------------------------|---------|-------|
| | | Mal estar | 315.237 | 0,03% |
| | | Dor no local de aplicação | 279.023 | 0,03% |
| Distúrbios do sistema nervoso | 1.569.337 - 16,20% | Dor de cabeça | 927.483 | 0,10% |
| | | Tontura | 311.813 | 0,03% |
| | | Parestesia | 118.354 | 0,01% |
| | | Hipoestesia | 81.245 | 0,01% |
| Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conectivos | 1.054.847 - 10,89% | Mialgia | 484.971 | 0,05% |
| | | Artralgia | 320.401 | 0,03% |
| | | Dores nas extremidades | 258.457 | 0,03% |
| | | Dor nas costas | 59.195 | 0,01% |
| Distúrbios gastrointestinais | 718.798 - 7,42% | Náusea | 397.455 | 0,04% |
| | | Vômito | 133.422 | 0,01% |
| | | Diarreia | 121.466 | 0,01% |
| | | Dor abdominal | 58.009 | 0,01% |

Fonte: As autoras (2022).

4.6. USO DA VACINA PFIZER/BIONTECH E FARMACOVIGILÂNCIA

Conforme pesquisa bibliográfica sobre a vacina PFIZER/BIONTECH, aqui referida como BNT162b2, obteve-se até a data de 03 de agosto de 2022, que o maior número de administrações foram em países da União Europeia (626.436.825), Estados Unidos (357.149.149), Japão (230.432.014), Alemanha (135.966.893), França (115.820.152), Itália (91.845.988), Coreia do Sul (79.898.219), Espanha (66.653.515) e Canadá (58.643.668) (TABELA 2). O que pode justificar, ao menos em parte, que esses continentes tenham um maior número de notificações de RAM registradas.

TABELA 2: DOSES ADMINISTRADAS POR PAÍS DA VACINA DA PFIZER/BIONTECH

| Country | Pfizer/BioNTech doses | | | |
|----------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| | Dec 4, 2020 | Aug 3, 2022 | Absolute Change | Relative Change |
| European Union | Dec 27, 2020 34,664.00 | 626,436,825.00 | +626,402,161.00 | +1,807,068% |
| United States | Jan 12, 2021 5,488,697.00 | 357,149,149.00 | +351,660,452.00 | +6,407% |
| Japan | Feb 17, 2021 125.00 | 230,432,014.00 | +230,431,889.00 | +184,345,511% |
| Germany | Dec 27, 2020 24,412.00 | 135,966,893.00 | +135,942,481.00 | +556,867% |
| France | Dec 27, 2020 609.00 | 115,820,152.00 | +115,819,543.00 | +19,017,987% |
| Italy | Dec 27, 2020 7,348.00 | 91,845,988.00 | +91,838,640.00 | +1,249,845% |
| South Korea | Feb 26, 2021 8,650.00 | 79,898,219.00 | +79,889,569.00 | +923,579% |
| Spain | Jan 8, 2021 419,931.00 | Jul 8, 2022 66,653,515.00 | +66,233,584.00 | +15,772% |
| Canada | Dec 19, 2020 12,360.00 | Jul 17, 2022 58,643,668.00 | +58,631,308.00 | +474,363% |

FONTE: Our World en Data (2022).

As vacinas são preparadas para induzir resposta imune de forma complexa envolvendo antígenos vacinais, adjuvante se houver, células apresentadoras de antígenos, linfócitos e citocinas. Toda essa interação ocorre para que o desenvolvimento da imunidade tenha êxito contra o agente agressor. A resposta imune pode se manifestar no organismo em forma de reação adversa que ocorre comumente após a vacinação, com base nos registros são de forma leve (BRASIL, 2020).

As notificações de RAM mais relatadas como febre, fadiga, dor no local de aplicação e dor de cabeça são reações comuns às vacinas. Segundo estudo de Polack e colaboradores (2020), dor no local de aplicação foi o principal relato de reatogenicidade entre os participantes adultos mais jovens (16 a 55 anos), sendo mais relatado após a primeira dose da vacina da BNT162b2 da Pfizer. As reações sistêmicas mais relatadas também entre o grupo de 16 a 55 anos foram fadiga, dor de cabeça e febre, sendo mais frequente após a segunda dose da BNT162b2.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O atual estudo conseguiu traçar um perfil de notificações mundiais de reações adversas às vacinas disponíveis contra a COVID-19. É possível concluir que a pandemia de COVID-19 impulsionou o desenvolvimento de vacinas com diferentes tecnologias, entre elas a tecnologia de mRNA, mais recente e previamente não utilizada em larga escala.

Houve, por parte da população, um questionamento de como as vacinas foram desenvolvidas tão rapidamente, o dito popular “10 anos em 10 meses”. Entretanto, desde 2003 ocorrem pesquisas para o combate de outras doenças causadas por coronavírus. Estes conhecimentos foram adaptados ao novo vírus, permitindo, em pouco tempo, a disponibilização de vacinas com diferentes mecanismos de ação. Contudo, os estudos continuavam acontecendo e a tecnologia sendo aprimorada. A imunização coletiva tem sido primordial para o controle da pandemia, para a diminuição de casos graves da doença e também para a redução da mortalidade. Isto comprova a eficácia das vacinas liberadas.

As reações adversas descritas no mundo inteiro, em sua maioria, referem-se a reações leves e autolimitadas, inclusive para a vacina inovadora da Pfizer/Biontech. Isto afirma a segurança destes imunizantes e confirma o valor das vacinas disponíveis para a proteção da população contra a COVID-19.

Concluimos que a Farmacovigilância é de suma importância para a saúde pública, pois através das notificações conseguimos ter acesso público e de qualidade com base em evidências científicas, promovendo desta forma o monitoramento da segurança dos medicamentos, vacinas entre outros produtos de saúde que chegam para a população. Ainda a ferramenta *VigiAccess* possibilita que dados de RAM sejam detectados e avaliados no intuito de promover medidas preventivas que visam cuidar e informar o paciente. Percebe-se que as vacinas são eficazes e seguras, mas não se conhece o impacto delas a longo prazo, por isso o acompanhamento de RAM e ensaios de reforço devem continuar, para que sempre possam existir dados atualizados de segurança e efetividade.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 de julho. 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html Acesso em: 6 julho. 2022.

BANCO MUNDIAL. **World Development Indicators 2022**. Disponível em: <https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/> Acesso em: 18 mar. 2022.

BRASIL. Atualização das normas sanitárias de Farmacovigilância para os Detentores de Registro de Medicamentos. **Boletim de Farmacovigilância**, v. 12, p. 1–11, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-12.pdf/view> Acesso em: 29 julho. 2022

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 jan. 1999. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: 29 julho. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4ª edição, Brasília, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf. Acesso em: 15 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 577, de 17 de julho de 1978**. Brasília, 1978. Disponível em: <http://saudelegis.saude.gov.br/saudelegis/secure/norma/listPublic.xhtml> Acesso em: 29 julho. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009**. Brasília, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html Acesso em: 2 ago. 2022.

BRASIL. Política Nacional de Medicamentos. Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n.25. **Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde**, p. 1–40, 2001.

BRASIL. Vigimed. **Boletim de Farmacovigilância** v. 5, 2018. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-05.pdf/view> Acesso em 2 ago. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Developing COVID-19 Vaccines. **Centers for Disease Control and Prevention**. EUA, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/distributing/steps-ensure-safety.html#:~:text=FDA%20has%20granted%20full%20approval,submitted%20to%20support%20the%20EUA.> . Acesso em 23 jul. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Understanding mRNA COVID-19 Vaccines. **Centers for Disease Control and Prevention**. EUA, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html> Acesso em 06 ago. 2022.

CESTARI, V. R. F.; FLORÊNCIO, R. S.; SOUSA, G. J. B.; et al. Social vulnerability and COVID-19 incidence in a Brazilian metropolis. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 26, n. 3, p. 1023-1033, 2021. DOI: 10.1590/1413-81232021263.42372020.

CSSE. COVID-19 Dashboard. **The Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)**, 2022. Disponível em: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> Acesso em 09 ago. 2022.

DALL'AGNOL, D. **Obrigação, priorização e distribuição de vacinas contra a COVID-19: Reflexões Bioéticas 1**. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Darlei-Dall-agnol/publication/347342575_OBRIGACAO_PRIORIZACAO_E_DISTRIBUICAO_DE_VACINAS_CONTRA_A_COVID-19_REFLEXOES_BIOETICAS_1/links/5fd9f07da6fdccdc8ccdbbb/OBRIGACAO-PRIORIZACAO-E-DISTRIBUICAO-DE-VACINAS-CONTRA-A-COVID-19-REFLEXOES-BIOETICAS-1.pdf Acesso em: 15 ago. 2022.

DHAMA, K.; et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. **Clinical Microbiology Reviews** v. 33, n. 4, outubro 2020. DOI: 10.1128/CMR.00028-20.

DUTTA, S., et al. Demand of COVID-19 medicines without prescription among community pharmacies in Jodhpur, India: Findings and implications. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 11, n. 2, 2022.

FISCHINGER, S.; BONDREAU, C. M.; BUTLER, A. L. et al. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. **Seminars in Immunopathology**, 41, 239-249 2019. DOI: 10.1007/s00281-018-0726-5

FRIES, A. T.; PEREIRA, D. C.; BATTISTI, V. Farmacovigilância: uma abordagem regulatória. **Revista Contexto & Saúde**, v. 12, n. 22, p. 41–49, 2013.

HARRISON, A. G.; TAO, L.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends Immunol**, v. 41, n. 12, p. 1100-1115, 2020. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.004

HOZHABRI, H. et al. The Global Emergency of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2): An Update of the Current Status and Forecasting. **International Journal of Environmental Research and Public Health** v. 17, n. 5648, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17165648

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nat Rev Microbiol**, n. 6, p. 1-14, 2020. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7

JAROVSKY, D.; BEREZIN, E. N. Vacinação contra a COVID-19 em crianças e adolescentes: após a aprovação de duas vacinas para a faixa etária pediátrica, há motivos para hesitação? **Sociedade de Pediatria de São Paulo**, 2022. Disponível em: https://www.spsp.org.br/PDF/SPSP_DC%20de%20Infecto%20e%20Imuno_Vacina%C3%A7%C3%A3o%20em%20crian%C3%A7as.pdf Acesso em: 15 ago. 2022.

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infect Genet Evol**, v.85, n. 104502, 2020. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104502

LU, X.; ZHANG, L.; DU, H., *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children. **The new England Journal of Medicine**. 18 mar. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2005073

MATOS, F. D. Farmacovigilância em Ensaios Clínicos: História, Situação Atual e Desafios. 32f. Monografia de mestrado (Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.

MOTA, D. M.; VIGO, Á.; KUCHENBECKER, R. DE S. Evolution and key elements of the Brazilian pharmacovigilance system: A scoping review beginning with the creation of the brazilian health regulatory agency. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 10, p. 1–20, 2018.

MURALIDAR, S.; AMBI, S. V.; SEKARAN, S.; KRISHNAN, U. M. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. **Biochimie**, n. 179, p.85-100, 2020. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.09.018

OMS. **Segurança das vacinas COVID-19**, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/safety-of-covid-19-vaccines>. Acesso em 15 ago. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **A importância da farmacovigilância**. Monitorização da segurança de medicamentos. Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em 09 ago. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Recomendações provisórias para o uso da vacina PfizerBioNTech contra COVID-19, BNT162b2, sob a Lista de uso de emergência.** Brasília: Opas, 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: Interface entre atenção farmacêutica e farmacovigilância.** Brasília: Opas, 2002.

OUR WORLD IN DATA. **Coronavírus (COVID-19) Vaccinations.** 2022. Disponível em: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL. 14 ago. 2022.

PFIZER. **Pfizer and BioNTech Achieve First Authorization in the World for a Vaccine to Combat COVID-19,** EUA, 2020. Disponível em: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-achieve-first-authorization-world>. Acesso em: 06 ago. 2022.

ELSEVIER. **Trends in Immunology,** December 2020, Vol. 41, No. 12. Disponível em: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1471-4906%2820%2930233-7> Acesso em: 09 ago. 2022.

POLACK, F. P.; THOMAS, S. J.; KITCHIN, N. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **The New England Journal of Medicine.** 31 dec. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

RANG & DALE. **Farmacologia.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
SCHAUER, J.; BUDDHE S.; COLYER, J. et al. Myopericarditis After the Pfizer Messenger Ribonucleic Acid Coronavirus Disease Vaccine in Adolescents. **The Journal of Pediatrics.** 02 jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.083>

SHANKAR, P. VigiAccess: Promoting public access to VigiBase. **Indian Journal of Pharmacology** v. 48, n. 5, 2016. Disponível em: <https://www.ijp-online.com/article.asp?issn=0253-7613;year=2016;volume=48;issue=5;spage=606;epage=607;aulast=Shankar> Acesso em: 09 ago. 2022.

SHARMA, K.; KOIRALA, A.; NICOLOPOULOS, K. et al. Vaccines for Covid-19: Where do we stand in 2021? **Elsevier.** v. 39, p. 22-31, 2021 [13 set 2021]. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.07.001>

SILVA, R. F.; MACEDO, M.; CONCEIÇÃO, J. A pandemia de COVID-19 em Portugal: Evolução, Vacinação e Farmacovigilância. **RevistaMultidisciplinar,** v. 4(2), p. 135-154, 2022. DOI: 10.23882/RMD.22090

THOMAS, S. J.; MOREIRA, E. D.; S. J.; KITCHIN, N. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. **The New England Journal of Medicine.** 15 sep. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2110345

UNA-SUS. Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus. **Ascom SE/UNA-SUS,** março/ 2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia->

de-
coronavirus#:~:text=Organiza%C3%A7%C3%A3o%20Mundial%20de%20Sa%C3%BAde%20declara%20pandemia%20do%20novo%20Coronav%C3%ADrus,-
Mudan%C3%A7a%20de%20classifica%C3%A7%C3%A3o&text=Tedros%20Adhano
m%2C%20diretor%20geral%20da,Sars%2DCov%2D2 Acesso em 05 ago. 2022.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **WHO Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring**, 2022. Disponível em: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/member-countries/> Acesso em: 4 ago. 2022.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **Vigibase**. 2021. Disponível em: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/> Acesso em: 8 ago. 2022.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **VigiBase: signalling harm and pointing to safer use**. 9 de julho de 2021. Disponível em: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/> Acesso em: 8 ago. 2022.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. C. **Farmacovigilância Da Teoria à Prática**. São Paulo: Editora Unesp, 2013.

WANG, M. ZHAO, R.; GAO, L.; et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 10, n. 587269, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.587269

WHO The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. **Biochimie 179 (2020) 85-100**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908420302248?via%3Dihub> acesso em 08 ago de 2022.

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 497-511, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184

WHO. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1**. 21 de jan. de 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4. Acesso em 04 ago. 2022.

WHO; UPPSALA MONITORING CENTRE. **VigiAccess**, 2021. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>. Acesso em: 01 ago 2022.

WHO. **The different types of COVID-19 vaccines**, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>. Acesso em: 06 ago. 2022.

WYETH. Comirnaty® Vacina COVID-19. **Bula para profissionais da saúde**. 2022. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Comirnaty_Profissional_de_Saude_40.pdf. Acesso em: 06 ago. 2022.

ZHOU, P.; YANG, X. L.; WANG, X. G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature** **579**, 270-273 (2020). DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* v. 382, p. 727-733, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017